



Projet de décision d'homologation

PRD2023-10

Paclobutrazole et TRIMMIT

(also available in English)

Le 16 novembre 2023

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
2, promenade Constellation
8^e étage, I.A. 2608 A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : canada.ca/les-pesticides
pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca

Service de renseignements :
1-800-267-6315
pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca

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

Numéro de catalogue : H113-9/2023-10F (publication imprimée)
H113-9/2023-10F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de Santé Canada, 2023

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 paclobutrazole.....	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
Qu'est-ce que le paclobutrazole?.....	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations environnementales.....	5
Considérations relatives à la valeur.....	6
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 physico-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
2.2 Méthode d'analyse de la préparation.....	10
2.3 Méthode d'analyse des résidus.....	11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	11
3.1 Évaluation des dangers	11
3.1.1 Sommaire toxicologique.....	11
3.1.2 Caractérisation des dangers selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	22
3.2 Valeurs toxicologiques de référence.....	23
3.2.1 Voies et durées d'exposition.....	23
3.2.2 Valeurs toxicologiques de référence en milieu professionnel et résidentiel.....	23
3.2.3 Dose aiguë de référence	25
3.2.4 Dose journalière admissible.....	26
3.2.5 Évaluation du risque de cancer	26
3.2.6 Valeurs toxicologiques de référence globales.....	26
3.3 Absorption cutanée.....	27
3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle.....	27
3.4.1 Dangers aigus posés par la préparation commerciale et mesures d'atténuation.....	27
3.4.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes	27
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes	29
3.4.4 Évaluation de l'exposition des non-utilisateurs et des risques connexes.....	30
3.5 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	30
3.5.1 Exposition aux résidus présents dans les denrées d'origine végétale et animale ...	30
3.5.2 Exposition par l'eau potable	30
3.5.3 Évaluation des risques par le régime alimentaire	31
3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes.....	31
3.7 Évaluation de l'exposition cumulative	32
3.8 Limites maximales de résidus.....	33

3.8.1	Rapports d'incident concernant la santé	33
4.0	Effets sur l'environnement.....	33
4.1	Devenir et comportement dans l'environnement.....	33
4.2	Caractérisation des risques pour l'environnement.....	34
4.2.1	Risques pour les organismes terrestres	35
4.2.2	Risques pour les organismes aquatiques.....	37
4.2.3	Rapports d'incident concernant l'environnement.....	38
5.0	Valeur.....	38
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	39
6.1	Évaluation du principe actif aux termes de la Politique de gestion des substances toxiques.....	39
6.2	Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	40
7.0	Projet de décision réglementaire.....	41
	Liste des abréviations et des sigles	42
	Annexe I Tableaux et figures.....	47
Tableau 1	Analyse des résidus	47
Tableau 2	Identification d'un métabolite du paclobutrazole.....	47
Tableau 3	Profil de toxicité du paclobutrazole de qualité technique.....	48
Tableau 4	Profil de toxicité de la préparation commerciale TRIMMIT contenant du paclobutrazole.....	72
Tableau 5	Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques du paclobutrazole pour la santé	73
Tableau 6	Exposition unitaire d'après les bases de données AHETF, PHED et ORETF pour l'évaluation des risques pour les personnes qui manipulent le produit...	75
Tableau 7	Exposition des préposés M/C/A à TRIMMIT et risques connexes.....	76
Tableau 8	Exposition professionnelle après l'application de TRIMMIT et risques connexes au jour 0 après la dernière application.....	77
Tableau 9	Exposition après l'application en milieu résidentiel/récréatif et risques pour les golfeurs	77
Tableau 10	Principaux paramètres du devenir pour la modélisation des résidus combinés de paclobutrazole, de CGA 149907 et de NOA 457654	77
Tableau 11	CEE de niveau 1 des résidus combinés de paclobutrazole, de CGA 149907 et de NOA 457654 dans les sources potentielles d'eau potable en équivalent du composé d'origine pour le résidu combiné.....	78
Tableau 12	CEE approfondies des résidus combinés de paclobutrazole, de CGA 149907 et de NOA 457654 dans les sources potentielles d'eau potable en équivalent du composé d'origine	78
Tableau 13	Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire.....	79
Tableau 14	Exposition globale et risque pour les golfeurs.....	79
Tableau 15	Devenir et comportement du paclobutrazole dans l'environnement.....	81
Tableau 16	Principaux produits de transformation du paclobutrazole.....	89
Tableau 17	Évaluation du lessivage des résidus du paclobutrazole	90
Tableau 18	CEE pour le paclobutrazole dans l'environnement	92
Tableau 19	Toxicité du paclobutrazole pour les espèces non ciblées	95
Tableau 20	Évaluation préliminaire des risques pour les organismes terrestres non ciblés (sauf les oiseaux et les mammifères).....	100

Tableau 21	Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères	101
Tableau 22	Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères.....	102
Tableau 23	Évaluation approfondie des risques pour les plantes terrestres non ciblées ..	103
Tableau 24	Évaluation préliminaire des risques pour les organismes aquatiques non ciblés.....	104
Tableau 25	Évaluation approfondie des risques pour les organismes d'eau douce non ciblés.....	105
Tableau 26	Liste des utilisations appuyées	105
Tableau 27	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de cette politique.....	106
Références		108

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le paclobutrazole

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 paclobutrazole de qualité technique et du régulateur de croissance TRIMMIT, qui contient le principe actif de qualité technique paclobutrazole, pour utilisation sur le gazon des terrains de golf afin de ralentir la croissance du gazon et de réprimer *Poa annua*.

Le paclobutrazole est actuellement homologué en tant que régulateur de croissance des plantes pour une utilisation sur les plantes ornementales à massif cultivées en serre dans des contenants et des plateaux multicellules. Pour de plus amples renseignements, voir le projet de décision de réévaluation PRVD2013-04, *Paclobutrazole*, et la décision de réévaluation RVD2014-06, *Paclobutrazole*.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les risques sanitaires et environnementaux ainsi que la valeur des produits antiparasitaires 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 paclobutrazole et de TRIMMIT. 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 du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA de Santé Canada applique 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

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; 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. »

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 sur les pesticides du site Web Canada.ca.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du paclobutrazole et de TRIMMIT, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires formulés par le public en réponse au présent document de consultation³. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation⁴ sur le paclobutrazole et TRIMMIT, 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 paclobutrazole?

Le paclobutrazole est un régulateur de croissance des plantes qui réduit la croissance internodale, ce qui donne des tiges plus courtes et plus robustes. Il est absorbé par les racines des plantes et transloqué dans les tissus en croissance.

Considérations relatives à la santé

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

Il est peu probable que le régulateur de croissance des plantes TRIMMIT, qui contient du paclobutrazole, nuise à la santé s'il est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée au paclobutrazole par le régime alimentaire (eau potable seulement), lors de la manipulation et de l'application de la préparation commerciale, ou en entrant dans une zone qui a été traitée avec le produit. 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 choisies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (p. 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 comme acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les

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*.

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 beaucoup plus) 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 paclobutrazole a présenté une toxicité aiguë modérée par voie orale et était faiblement irritant pour les yeux. Par conséquent, le mot indicateur « AVERTISSEMENT » et les mentions de danger « POISON » et « IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'étiquette. Il présente une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. Il a causé une irritation minime de la peau, mais n'a provoqué aucune réaction allergique cutanée.

La toxicité aiguë de la préparation commerciale TRIMMIT, qui contient du paclobutrazole, était faible par les voies d'exposition orale et cutanée et par inhalation. Elle n'a causé aucune irritation oculaire ou cutanée ni de réaction allergique cutanée.

Les essais toxicologiques exigés et complémentaires réalisés à court et à long terme (durée de la vie) chez les animaux ont été analysés afin de déterminer si le paclobutrazole pouvait présenter une neurotoxicité, une immunotoxicité, une toxicité chronique, une tumorigénicité, une toxicité pour la reproduction et le développement, et divers autres effets. Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé. Les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité, aux fins de l'évaluation des risques, sont les effets sur le niveau d'activité, le poids corporel, le développement des os des fœtus et le foie. Des signes indiquant que les jeunes animaux sont plus sensibles que les animaux adultes ont été relevés.

L'évaluation des risques confère une protection contre les effets susmentionnés et les autres effets possibles en garantissant que les doses auxquelles les humains sont exposés sont 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 alimentaires liés à la consommation d'eau ne sont pas préoccupants.

Aucune donnée sur les résidus dans les aliments n'est requise pour étayer l'homologation du paclobutrazole en vue de son utilisation sur le gazon des terrains de golf au Canada. Le paclobutrazole ne comporte aucune utilisation sur des denrées destinées à la consommation humaine ou animale, tant parmi les utilisations homologuées sur les plantes ornementales de pépinière ou de serre que pour l'utilisation proposée sur le gazon des terrains de golf. Cependant, l'utilisation proposée sur le gazon des terrains de golf pourrait entraîner la pénétration de résidus dans les sources d'eau potable.

L'utilisation proposée de TRIMMIT sur le gazon des terrains de golf au Canada ne pose aucun risque préoccupant pour la santé, en cas d'exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire aux résidus de paclobutrazole dans l'eau potable, pour les sous-groupes de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Selon les estimations de l'exposition aiguë par le régime alimentaire (eau potable seulement), tous les sous-groupes de la population, y compris les femmes de 13 à 49 ans, sont exposés à au plus 16 % de la dose aiguë de référence (DARf); cette exposition n'est donc pas préoccupante pour la santé.

Selon les estimations de l'exposition chronique par le régime alimentaire (eau potable seulement), la population générale et tous les sous-groupes de la population sont exposés à moins de 30 % de la dose journalière admissible (DJA); cette exposition n'est donc pas préoccupante pour la santé.

Étant donné qu'aucune donnée sur les résidus dans les aliments n'est requise pour appuyer l'homologation de l'utilisation du paclobutrazole sur le gazon des terrains de golf au Canada, des limites maximales de résidus (LMR) ne sont donc pas requises pour cette utilisation proposée.

Risques professionnels liés à la manipulation de TRIMMIT

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

Les personnes qui mélangent, chargent ou appliquent TRIMMIT, ainsi que les travailleurs qui pénètrent sur les terrains de golf récemment traités, peuvent être exposés aux résidus de paclobutrazole par contact direct avec la peau ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précise que toute personne qui mélange, charge ou applique TRIMMIT doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures. Le port des gants n'est pas requis lors de l'application en cabine fermée.

L'étiquette exige également que les travailleurs ne pénètrent pas ou ne soient pas autorisés à pénétrer sur les terrains de golf traités avant que le produit pulvérisé n'ait séché. Compte tenu des mentions figurant sur l'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition des utilisateurs et des travailleurs après l'application, les risques liés à l'exposition de ces personnes à TRIMMIT ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque la préparation commerciale est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette.

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

Les risques pour la santé en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels ne sont pas préoccupants lorsque TRIMMIT est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette et que le délai de sécurité est respecté.

Les adultes, les jeunes et les enfants qui jouent au golf peuvent entrer en contact direct avec les résidus de paclobutrazole présents sur le gazon traité. Par conséquent, l'étiquette précise que les personnes ne doivent pas pénétrer sur les terrains de golf traités tant que le produit pulvérisé n'est pas sec. Compte tenu des mentions figurant sur l'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition, les risques liés à l'exposition des golfeurs à TRIMMIT ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque la préparation commerciale est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette.

Risques pour la santé des non-utilisateurs

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

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 lorsque la préparation commerciale est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette.

Considérations environnementales

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

Lorsque le paclobutrazole et la préparation commerciale TRIMMIT sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette, les risques pour l'environnement sont acceptables.

Le paclobutrazole pénètre dans l'environnement lorsque TRIMMIT est utilisé sur les terrains de golf pour ralentir la croissance du gazon et réprimer la croissance des graminées adventives. Le paclobutrazole ne devrait pas se décomposer en réagissant avec l'eau ou la lumière ni être présent dans l'air. Dans le milieu terrestre, le paclobutrazole peut être décomposé par les microorganismes du sol en deux principaux produits de dégradation. Le paclobutrazole et ses produits de dégradation peuvent se déplacer dans le sol et atteindre les eaux souterraines. Il est peu probable que le paclobutrazole et ses produits de dégradation soient rémanents d'une saison de croissance à la suivante.

Le paclobutrazole peut quitter la zone de traitement par ruissellement et atteindre les eaux de surface. Dans les habitats aquatiques, le paclobutrazole devrait être persistant et passer rapidement de l'eau aux sédiments. Il est peu probable qu'il s'accumule dans les organismes aquatiques.

L'étiquette de TRIMMIT doit comporter des restrictions concernant l'utilisation et des mentions de danger pour réduire les risques pour les plantes terrestres non ciblées et certains organismes aquatiques. Lorsque TRIMMIT est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette, le paclobutrazole et ses produits de dégradation présentent un risque acceptable pour les organismes terrestres et aquatiques.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de TRIMMIT?

TRIMMIT, formulé avec le principe actif paclobutrazole, réduit la fréquence de la tonte du gazon en ralentissant la croissance du gazon et en réprimant *Poa annua* sur les terrains de golf.

TRIMMIT peut être appliqué à raison de 0,45 à 1,12 L/ha une fois, ou plusieurs fois à un intervalle de 7 à 21 jours, jusqu'à concurrence d'une dose annuelle maximale de 4,05 L/ha, dans des volumes d'eau de 400 à 800 L/ha. TRIMMIT ralentit la croissance du gazon, réduit de jusqu'à 50 % la fréquence de la tonte du gazon et réprime *Poa annua*.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent 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 paclobutrazole de qualité technique et de TRIMMIT pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Afin de réduire l'exposition potentielle des travailleurs au paclobutrazole par contact direct avec la peau ou par inhalation des embruns de pulvérisation, les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent TRIMMIT, et qui effectuent des activités de nettoyage et de réparation doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures. Le port des gants n'est pas requis lors de l'application en cabine fermée. L'étiquette exige également que les travailleurs ne pénètrent pas ou ne laissent pas d'autres personnes pénétrer dans les zones traitées avant que le produit pulvérisé n'ait séché. 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 comporte des mises en garde normalisées visant à informer les utilisateurs sur :
 - la toxicité pour les organismes aquatiques et les plantes terrestres non ciblées;
 - le risque de lessivage des résidus de paclobutrazole vers les eaux souterraines.
- Des zones tampons de pulvérisation allant jusqu'à 5 m sont requises pour protéger les habitats aquatiques sensibles et les habitats terrestres non ciblés.
- L'étiquette comporte des mises en garde normalisées concernant le ruissellement en vue de réduire les risques pour les organismes aquatiques.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du paclobutrazole et de TRIMMIT, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires écrits reçus du public en réponse au présent document de consultation pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document (au plus tard le 31 décembre 2023). 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

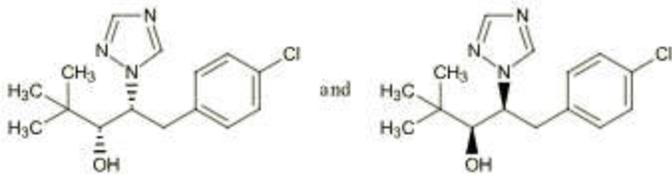
Une fois qu'il aura pris sa décision concernant l'homologation du paclobutrazole et de TRIMMIT, Santé Canada publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

Évaluation scientifique

Paclobutrazole et TRIMMIT

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Principe actif	Paclobutrazole
Fonction	Régulateur de croissance des plantes
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	(2S,3S)-1-(4-chlorophényl)-4,4-diméthyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-pentanol
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	($\alpha R, \beta R$)- <i>rel</i> - β -[(4-chlorophényl)méthyl]- α -(1,1-diméthylethyl)-1H-1,2,4-triazole-1-éthanol (en anglais seulement)
Numéro CAS	76738-62-0
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O
Masse moléculaire	293,8
Formule développée	
Pureté du principe actif	98,8 %

1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale

Produit technique – paclobutrazole de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Granulés beiges
Odeur	Inodore
Point de fusion	159 °C
Point d'ébullition	384 °C

Propriété	Résultat																
Masse volumique	1,23 g/cm ³																
Pression de vapeur à 20 °C	0,0019 mPa																
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	$\lambda_{\text{max}} = 221 \text{ nm}$																
Solubilité dans l'eau à 20 °C	22,9 mg/L																
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvants</th> <th>Solubilité (g/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N-heptane</td> <td>0,199</td> </tr> <tr> <td>Xylène</td> <td>5,67</td> </tr> <tr> <td>N-octanol</td> <td>24,9</td> </tr> <tr> <td>Acétate d'éthyle</td> <td>45,1</td> </tr> <tr> <td>1,2-dichloroéthane</td> <td>51,9</td> </tr> <tr> <td>Acétone</td> <td>72,4</td> </tr> <tr> <td>Méthanol</td> <td>115</td> </tr> </tbody> </table>	Solvants	Solubilité (g/L)	N-heptane	0,199	Xylène	5,67	N-octanol	24,9	Acétate d'éthyle	45,1	1,2-dichloroéthane	51,9	Acétone	72,4	Méthanol	115
Solvants	Solubilité (g/L)																
N-heptane	0,199																
Xylène	5,67																
N-octanol	24,9																
Acétate d'éthyle	45,1																
1,2-dichloroéthane	51,9																
Acétone	72,4																
Méthanol	115																
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau (K_{oe})	<table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>$\log K_{\text{oe}}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7</td> <td>3,11</td> </tr> </tbody> </table>	pH	$\log K_{\text{oe}}$	7	3,11												
pH	$\log K_{\text{oe}}$																
7	3,11																
Constante de dissociation (pK_a)	Le principe actif ne se dissocie pas aux pH enregistrés dans l'environnement.																
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant plus de 2 ans à 20 °C, et pendant plus de 6 mois à 50 °C. Résiste à l'hydrolyse (pH 4 à 9) et ne se dégrade pas à la lumière UV (pH 7, 10 jours).																

Préparation commerciale – TRIMMIT

Propriété	Résultat
Couleur	Havane
Odeur	Odeur aromatique
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension
Concentration indiquée sur l'étiquette	247 g/L
Description et matériau du contenant	Bidon de plastique (de 0,5 L à conteneur en vrac)
Masse volumique	1,06 g/ml à 20 °C
pH en dispersion aqueuse à 1 %	9,5
Pouvoir oxydant ou réducteur	N'est ni oxydant ni réducteur
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 14 jours à 54 °C
Caractéristiques de corrosion	N'est pas corrosif dans un emballage non fluoré
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

TRIMMIT est utilisé pour réduire la croissance du gazon jusqu'à deux mois après chaque application et pour réduire de jusqu'à 50 % la fréquence de la tonte du gazon pendant cette période. De plus, TRIMMIT réprime *Poa annua* dans le gazon.

TRIMMIT peut être appliqué à raison de 0,45 à 1,12 L/ha une fois, ou plusieurs fois à un intervalle de 7 à 21 jours, jusqu'à concurrence d'une dose annuelle maximale de 4,05 L/ha. On utilisera la dose faible et des applications plus fréquentes si la coloration anormale du gazon ne peut être tolérée. On appliquera TRIMMIT dans des volumes d'eau de 400-800 L/ha, pour assurer une couverture complète.

Pour de meilleurs résultats, faire pénétrer TRIMMIT dans le sol par irrigation, mais pas jusqu'au point de ruissellement, avant qu'il pleuve ou dans les 24 heures suivant l'application, de façon à limiter les déplacements à la surface du sol. Pour optimiser l'activité résiduelle, retirer TRIMMIT de la surface des feuilles avant la tonte, soit par irrigation, soit en laissant la pluie laver les feuilles.

Pour réprimer la croissance, appliquer au printemps après le verdissement, lorsque le gazon a été tondu une ou deux fois ou au moins un mois avant l'arrivée du temps chaud. À la fin de l'été ou au début de l'automne, appliquer au moins une fois avant la première gelée meurtrière prévue.

Afin de réprimer *Poa annua*, appliquer lorsque *Poa annua* est en pleine croissance. Dans les régions où la dormance hivernale est longue, il est possible d'effectuer un traitement d'automne jusqu'à un mois avant la première gelée meurtrière prévue.

1.4 Mode d'action

Le paclobutrazole agit de deux manières sur la plante ciblée. Premièrement, il inhibe la capacité de la plante à produire de l'acide gibbérellique, ce qui réduit l'élongation cellulaire de la plante. En deuxième lieu, il diminue la destruction de l'acide abscissique, ce qui permet à la plante de croître lentement et de perdre moins d'eau, l'aidant ainsi à rester plus courte et plus robuste. L'application du paclobutrazole sur le gazon permet d'obtenir des tiges robustes en réduisant la croissance internodale et en augmentant la croissance des racines.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes présentées pour la caractérisation du produit technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

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

2.3 Méthode d'analyse des résidus

Le demandeur a élaboré et proposé des méthodes d'analyse par chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM) à des fins de collecte de données et d'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en ce qui a trait à la sélectivité, à l'exactitude et à la précision aux limites de quantification respectives des méthodes. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les milieux environnementaux. Les méthodes d'analyse des résidus sont résumées au tableau 1 de l'annexe I.

Des méthodes d'analyse des résidus dans les matrices végétales et animales ne sont pas requises, car le paclobutrazole n'est pas utilisé sur les aliments pour humains ou animaux, tant dans le cas des utilisations homologuées sur les plantes ornementales de pépinière et de serre que pour l'utilisation proposée sur le gazon des terrains de golf.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Évaluation des dangers

3.1.1 Sommaire toxicologique

La base de données toxicologiques sur le paclobutrazole est complète et contient toutes les études de toxicité requises pour répondre aux exigences en matière de données. Aux fins de la présente demande d'homologation d'une nouvelle utilisation importante, le titulaire a fourni des études de toxicité aiguë réalisées avec la préparation commerciale proposée, TRIMMIT. En outre, plusieurs nouvelles études ont été fournies, notamment six études de toxicité aiguë, une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat, une étude de toxicité par voie orale à court terme chez le chien, un essai de Hershberger *in vivo*, des essais de stéroïdogénèse et d'inhibition de l'aromatase *in vitro*, ainsi que plusieurs études sur les métabolites du paclobutrazole, notamment une étude de toxicité aiguë par voie orale et des études de génotoxicité. Certains aspects des évaluations précédentes ont été réexaminés, et des études scientifiques pertinentes, publiées dans la littérature évaluée par les pairs, ont été intégrées à l'évaluation des dangers. Dans l'ensemble, la qualité scientifique de la base de données toxicologiques est acceptable, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser les effets toxiques pouvant résulter d'une exposition au paclobutrazole.

Le paclobutrazole est un pesticide de la classe des triazoles. C'est un régulateur de croissance des plantes qui affecte la voie des isoprénoïdes et modifie les concentrations d'hormones végétales en inhibant la synthèse de la gibbérelline et en augmentant les niveaux de cytokinine, ce qui réduit ainsi l'élongation des tiges. Le paclobutrazole possède également des propriétés fongicides. Il possède deux centres stéréogènes, mais le processus de production ne produit que les énantiomères (2*S*,3*S*) et (2*R*,3*R*), en raison d'effets d'encombrement stérique (Wu *et al.*, 2015). Les études soumises à Santé Canada au moment de l'homologation initiale avaient été réalisées avec le mélange racémique (2*RS*,3*RS*)-paclobutrazole d'une pureté > 92 %. Il contenait la forme (2*RS*,3*SR*)-paclobutrazole à ≤ 2,5 %. Le paclobutrazole actuellement fabriqué est le mélange racémique (2*RS*,3*RS*)-paclobutrazole à ≥ 96 %, et il contient la forme (2*RS*,3*SR*)-paclobutrazole à ~1 %. L'énantiomère (2*R*,3*R*)-paclobutrazole possède une activité fongicide

plus efficace que l'énantiomère (2*S*,3*S*)-paclobutrazole, qui est plus performant en tant que régulateur de croissance des plantes (Guo, 2021; Burden, 1987). Tout au long de la présente évaluation, le terme « paclobutrazole » fait référence au mélange racémique (2*RS*,3*RS*)-paclobutrazole.

Des études de toxicocinétique ont été menées sur des rats et des chiens. Après l'administration par voie orale d'une faible dose unique de paclobutrazole radiomarqué sur le groupe triazole, 75 à 87 % de la dose administrée (DA) a été excrétée dans les 48 heures. Chez les rats mâles, la DA a été excrétée dans une proportion de 23 à 48 % dans l'urine et de 44 à 64 % dans les matières fécales, tandis que chez les rats femelles, la voie urinaire était prédominante, avec 48 à 64 % de la DA, tandis que 26 à 41 % de la DA a été excrétée dans les matières fécales. La majeure partie (81 à 91 %) de l'excrétion urinaire s'est produite dans les 24 heures, ce qui indique une absorption rapide. Le même profil a été observé chez les chiens après l'administration d'une dose faible unique par voie orale. Les concentrations maximales dans le sang ont été atteintes 0,5 à 1,5 heure après l'administration chez les chiens. Le profil d'excrétion fécale chez les rats semble indiquer que la majeure partie de l'excrétion fécale était d'origine biliaire et que, par conséquent, l'absorption totale était plus importante que ce que semblait indiquer l'excrétion urinaire. Cela a été confirmé chez les animaux ayant subi une canulation biliaire. Après l'administration d'une dose unique élevée par voie orale à des rats, on a observé des niveaux de radioactivité plus élevés dans l'urine que dans les matières fécales chez les deux sexes, et l'excrétion était légèrement plus faible chez les mâles. Les concentrations dans les tissus étaient très faibles 48 à 96 heures après l'administration chez les rats. Le contenu gastro-intestinal représentait la majeure partie de la radioactivité résiduelle chez les rats et les chiens. Chez les rats, le paclobutrazole a été largement métabolisé, mais la biotransformation était limitée au groupe *tert*-butyle, aucune métabolisation n'ayant été détectée pour les cycles triazole ou phényle halogéné. Le composé d'origine a été détecté à l'état de traces dans l'urine et la bile à toutes les doses, mais à ~5 % dans les matières fécales à la dose élevée. Les deux principaux métabolites dans l'urine, la bile et les matières fécales étaient le paclobutrazole diol et le paclobutrazole acide, qui ont tous deux été excrétés sous forme conjuguée et non conjuguée. Les mâles ont excrété davantage la forme acide du métabolite, tandis que les femelles ont excrété davantage la forme diol du métabolite. Selon une étude tirée de la littérature, l'énantiomère (2*S*,3*S*)-paclobutrazole serait préférentiellement transformé et éliminé par rapport à l'énantiomère (2*R*,3*R*)-paclobutrazole (Wu *et al.*, 2015). Une évaluation différentielle des énantiomères du paclobutrazole n'a pas été réalisée ni jugée nécessaire. Comme la différence était minime, il n'y aurait pas eu d'incidence notable sur l'évaluation globale des dangers.

À la lumière des nouvelles études de toxicité aiguë soumises à l'ARLA, le principe actif de qualité technique paclobutrazole présente une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée et par inhalation chez le rat. Il était faiblement irritant pour les yeux et minimalement irritant pour la peau des lapins, et il n'était pas un sensibilisant cutané chez les souris dans l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL). La nouvelle étude de toxicité aiguë par voie orale chez le rat a donné une DL₅₀ supérieure à 2 000 mg/kg p.c. Cependant, selon les études soumises précédemment pour l'homologation initiale, le principe actif de qualité technique présente une toxicité aiguë modérée par voie orale.

Rien ne porte à croire que les résultats des études antérieures soient moins valides que les résultats de la nouvelle étude. Par conséquent, la toxicité aiguë du paclobutrazole de qualité technique sera considérée comme étant modérée par voie orale.

Des études supplémentaires ont été soumises afin de caractériser la toxicité aiguë par voie orale et le potentiel génotoxique de l'acide lactique triazole (CGA 205369), un métabolite du paclobutrazole. Aucun métabolite triazole n'a été trouvé dans les études du métabolisme chez le rat, mais de tels métabolites étaient présents dans les études sur le devenir dans l'environnement. L'acide lactique triazole présentait une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat. Aucun signe de génotoxicité du métabolite acide lactique triazole n'est ressorti des études *in vitro*, lesquelles comprenaient des essais de mutation génique sur cellules bactériennes et cellules de mammifères et un essai de clastogénicité sur cellules de mammifères.

La toxicité aiguë de la préparation commerciale TRIMMIT, qui contient du paclobutrazole, était faible par les voies orale et cutanée et par inhalation chez le rat. La préparation commerciale n'était pas irritante pour les yeux et la peau des lapins, et elle n'était pas un sensibilisant cutané chez les souris selon l'ELGL.

Dans une étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat, aucun signe clinique de toxicité n'a été observé, peu importe la dose, et il n'y a pas eu de mortalité au cours de l'étude. Une diminution de la prise de poids corporel moyenne liée au traitement a été observée chez les mâles du groupe ayant reçu la dose élevée. La consommation alimentaire a diminué à la dose élevée chez les deux sexes. Aucun signe d'altération neuropathologique ni d'effet neurotoxique sélectif lié au traitement n'a été observé dans cette étude. Chez le poisson-zèbre (*Danio rerio*), qui est un organisme modèle de substitution pour le développement des vertébrés, le paclobutrazole a entraîné des perturbations de la synthèse et des taux de neurotransmetteurs par le biais d'un stress oxydatif (Guo *et al.*, 2022), une hyperactivité locomotrice chez les larves, un comportement exploratoire anxiolytique et une inhibition du comportement agressif inné chez les adultes (Hussain *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2022). Une étude publiée a fait état d'effets variables sur les taux de différents neurotransmetteurs dans le cerveau de souris traitées par gavage tous les deux jours sur 28 jours (Xu et Yang, 2020). Dans l'étude de neurotoxicité aiguë chez le rat décrite ci-dessus, les doses de paclobutrazole étaient comparables, voire supérieures, à celles utilisées dans l'étude sur la souris, et les chercheurs ont examiné les signes cliniques, le poids du cerveau et les effets histopathologiques sur le cerveau. Hormis une diminution du nombre de redressements sur les pattes arrière chez les femelles, on n'a observé aucun changement comportemental ni aucune modification macroscopique ou histopathologique dans le cerveau. En outre, l'absence de signes cliniques spécifiques de neurotoxicité et l'absence d'effet sur le poids du cerveau dans les études à court ou à long terme chez les souris et les rats semblent indiquer l'absence d'une neurotoxicité sélective du paclobutrazole chez les mammifères.

En ce qui a trait aux études de toxicité à doses répétées, le paclobutrazole a entraîné une réduction de la prise de poids corporel et une augmentation des lésions hépatiques dans les études à court terme et de deux ans par le régime alimentaire. L'augmentation de la durée d'exposition n'a pas exacerbé les effets sur le foie. Le paclobutrazole n'a présenté aucun signe de génotoxicité ni de tumorigénicité.

Les études de détermination des doses par le régime alimentaire de 28 jours chez la souris et le rat, soumises lors de l'homologation initiale du paclobutrazole, ont été réexaminées, et il a été confirmé que les effets hépatiques étaient le critère d'effet dénotant la plus grande sensibilité pour établir des doses sans effet nocif observé (DSENO) dans ces études, ce que corroborent d'autres études. Bien que les études de détermination des doses n'aient pas évalué tous les paramètres requis pour répondre aux exigences, l'évaluation des foies a été suffisante pour établir une DSENO à l'égard des effets hépatiques. Les effets hépatiques sont considérés comme le critère d'effet dénotant la plus grande sensibilité dans la base de données sur le paclobutrazole, et ces effets correspondent à ceux qui ressortent de la base de données d'autres pesticides de la même classe.

Dans une étude de toxicité par voie orale (capsules) de 90 jours chez le chien, on a observé, à la dose élevée, une diminution globale du poids corporel chez les deux sexes, ainsi qu'une réduction de la prise de poids corporel au cours de la première semaine chez les mâles et pendant toute la durée de l'étude chez les femelles. Le poids du foie était plus élevé chez les mâles et les femelles exposés à la dose élevée que chez les témoins simultanés. Chez les mâles, cette observation était associée à la hausse de fréquence d'une vacuolisation hépatocytaire minimale, d'un dépôt graisseux fin, minimale à léger, dans les hépatocytes et d'une légère infiltration centrolobulaire de cellules mononucléaires. Les triglycérides plasmatiques et la phosphatase alcaline avaient augmenté, et la concentration d'albumine avait diminué à tous les moments de l'étude chez les deux sexes. La concentration en protéines totales avait également diminué chez les femelles à la semaine 8. Au moment du sacrifice au terme de l'essai, l'activité enzymatique hépatique était élevée, à savoir que les concentrations d'aminopyrine-*N*-déméthylase (APDM) et de phosphate alcaline avaient augmenté chez les deux sexes. La concentration d'alanine aminotransférase (ALT) était aussi accrue, au moment du sacrifice au terme de l'essai, chez les mâles du groupe ayant reçu la dose élevée. Le poids absolu et relatif des reins avait augmenté à tous les moments chez les deux sexes. De plus, à la dose élevée, on a observé une diminution du poids des testicules et des épидидymes, de la taille des testicules et de la prostate, ainsi qu'une absence de spermatozoïdes. Le début de la puberté chez les chiens est irrégulier et certains individus auraient pu être à un stade prépubère au moment du sacrifice au terme de l'essai. Bien qu'un effet similaire n'ait pas été observé dans l'étude de 1 an chez les chiens, la différence par rapport au groupe témoin dans l'étude de 90 jours était potentiellement pertinente sur le plan biologique, car les études publiées semblent indiquer que le paclobutrazole peut avoir un effet sur les tissus sensibles du système endocrinien à des doses élevées.

La fréquence des tumeurs a été réévaluée dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité par le régime alimentaire sur 2 ans chez le rat. La fréquence des polypes du stroma utérin chez les femelles avait augmenté dans tous les groupes traités par rapport aux témoins (10 %, 10 % et 14 %, par rapport à 0 %). Les polypes du stroma utérin sont des tumeurs bénignes qu'on observe chez les rates vieillissantes, et la fréquence de ces polypes paraît anormalement faible dans le groupe témoin. D'après les données des témoins historiques (DTH) soumises par le demandeur, lesquelles proviennent d'études réalisées sur la même souche de rats environ à la même période, la fréquence moyenne des polypes du stroma atteint $6,7 \pm 3,1$ % chez les rates de cet âge, les valeurs allant de 0 à 12 %. Compte tenu de la fréquence anormalement faible de ces tumeurs bénignes chez les témoins, confirmée par d'autres DTH, de l'absence d'augmentation des polypes du stroma utérin liée au traitement dans l'étude d'oncogénicité de

18 mois chez la souris et de l'absence de génotoxicité dans une batterie de tests avec le paclobutrazole, les polypes bénins du stroma utérin chez les rats femelles ayant reçu des doses faibles et moyennes n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement. La fréquence accrue chez les femelles ayant reçu les doses élevées, à l'extérieur de la plage des DTH, a été jugée équivoque.

Dans une étude de toxicité alimentaire pour la reproduction sur 2 générations chez le rat, on n'a observé aucun signe de sensibilité des jeunes, de toxicité pour la reproduction ou d'effets néfastes sur les tissus endocriniens jusqu'à la dose maximale d'essai. À la dose maximale, les effets néfastes chez les parents comprenaient une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les deux générations, une fréquence accrue de la chromodacryorrhée, de l'épaississement des paupières et de la malocclusion dentaire chez les deux sexes, une consommation alimentaire réduite, une augmentation du poids du foie avec stéatose centrolobulaire chez les animaux de la génération F₀ et une augmentation de l'éosinophilie cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires et de l'infiltration par des cellules inflammatoires chez les femelles de la génération F₀. À la même dose, la toxicité pour la progéniture a consisté en une légère diminution du poids corporel chez les générations F₁ et F₂, une augmentation du poids du foie et une augmentation de la fréquence de la chromodacryorrhée, de l'épaississement des paupières et de la malocclusion dentaire chez les deux sexes. Aucun effet néfaste lié au traitement n'a été observé à la dose moyenne ou faible.

Des cas de fente palatine ont été observés à la dose maximale d'essai dans l'une des deux études de toxicité pour le développement chez le rat. Les deux études ont montré une augmentation de la fréquence des apophyses transverses partiellement ossifiées sur la 7^e vertèbre cervicale et une augmentation de la fréquence des côtes surnuméraires (14^e) en l'absence de toxicité maternelle. Plusieurs variations urogénitales ont également été observées dans une étude. Étant donné que des effets sur les fœtus ont été observés dans les deux études de toxicité pour le développement chez le rat en l'absence de toxicité maternelle, ces études fournissent des indications de la sensibilité des jeunes. Une étude publiée, réalisée selon le même protocole que celui utilisé dans les études susmentionnées, a confirmé ces observations, mais n'a pas mis en évidence une sensibilité des jeunes (Vergieva, 1998).

Dans l'une des deux études de toxicité pour le développement chez le lapin, on a observé des variations vertébrales multiples chez les fœtus à la dose maximale d'essai en présence de toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel, deux morts). Une encéphalocèle, une malformation rare, a également été observée chez l'un de ces fœtus. Dans la deuxième étude, une diminution du poids corporel et une fréquence accrue de scoliose et de pattes avant fléchies ont été observées chez les fœtus à la dose maximale d'essai en présence de toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire). À la dose moyenne, il y a eu un autre cas d'encéphalocèle chez un fœtus. Aucune DTH n'était disponible pour cette observation, mais les DTH accessibles au public ont confirmé que l'encéphalocèle est une observation rare chez les fœtus de lapins néo-zélandais blancs. Bien que cet effet ait été considéré comme équivoque à la dose moyenne et à la dose élevée, les valeurs toxicologiques de référence offrent une marge suffisante par rapport à cet effet.

Les mêmes données ont été évaluées par des autorités réglementaires étrangères, à savoir l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis et l'Autorité européenne de sécurité des aliments, et aucune d'entre elles n'a indiqué que cette observation était liée au traitement.

La plupart des renseignements trouvés dans les publications scientifiques concernant les effets potentiels du paclbutrazole sur la reproduction et le développement proviennent d'expériences réalisées en milieu aquatique sur des poissons-zèbres. Les protocoles d'essai examinaient la possibilité d'effets sur les gonades des poissons-zèbres adultes et sur le développement des embryons de poisson-zèbre exposés au paclbutrazole. Utilisé comme organisme modèle en toxicologie, le poisson-zèbre peut contribuer à la détermination des voies associées à la toxicité pour le développement, en raison des similitudes avec les voies impliquées chez les mammifères (Caballero et Candiracci, 2018). Cependant, il convient d'être prudent lors de l'extrapolation des résultats du poisson-zèbre aux mammifères, car les organismes aquatiques semblent être plus sensibles aux effets du paclbutrazole que les mammifères.

Chez les embryons de poisson-zèbre, le paclbutrazole à une concentration ≥ 1 ppm dans l'eau a affecté le développement des yeux par une inhibition de la production d'acide rétinoïque associée à des effets néfastes sur la division des cellules rétinienne et les photorécepteurs, ce qui a entraîné une diminution de la taille des yeux. Cet effet a été attribué à une baisse d'expression de l'aldéhyde déshydrogénase induite par le paclbutrazole. La diminution de la taille des yeux induite par le paclbutrazole a été partiellement inversée par l'acide rétinoïque (Wang et al., 2017). Dans l'étude mentionnée ci-dessus qui portait sur la toxicité pour la reproduction sur 2 générations chez le rat, aucun changement macroscopique ou microscopique lié au traitement n'a été observé dans les yeux des rats jusqu'à 1 250 ppm.

Une toxicité pour le développement des embryons a été observée chez le poisson-zèbre lorsque les embryons avaient été exposés au paclbutrazole pendant les premiers stades de développement. Les embryons de poisson-zèbre ont présenté des anomalies de développement de l'arc pharyngien et de formation du crâne lorsqu'ils étaient exposés à une dose élevée de paclbutrazole dans les 60 heures suivant la fécondation. En outre, les embryons de poisson-zèbre exposés au paclbutrazole à différents stades présentaient dans chaque tissu des effets de gravité variable liés au développement des organes digestifs (pancréas, intestin et foie) dérivés de l'endoderme embryonnaire (Wang et al., 2019). De plus, il a été suggéré que le paclbutrazole peut influencer sur le développement du cœur et du cartilage craniofacial chez les embryons de poisson-zèbre et diminuer leur taux de survie et d'éclosion (Yekti et al., 2014).

Alors que les études *in vitro* sur les embryons de poisson-zèbre ont mis en évidence des effets sur le développement de divers organes, les études exigées de toxicité pour le développement chez le rat ont mis en évidence des variations squelettiques jugées non graves chez les fœtus, ce qui indique une plus grande sensibilité des organismes aquatiques, tels que le poisson-zèbre utilisé comme organisme modèle, aux effets potentiels du paclbutrazole.

Étant donné que les études de toxicité pour la reproduction et le développement ont été menées conformément aux anciennes lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), d'autres études mécanistes provenant du titulaire et de la littérature scientifique ont été évaluées pour déterminer la sensibilité du système endocrinien.

Ces résultats ont été pris en compte dans l'établissement du poids de la preuve global concernant les effets du paclbutrazole sur le système endocrinien des mammifères.

Études mécanistes des effets sur l'activité endocrinienne

Le paclbutrazole s'est révélé négatif en matière d'androgénicité et d'anti-androgénicité dans les cinq tissus androgéno-dépendants prélevés à l'autopsie chez des rats castrés dans un essai de Hershberger. De plus, il s'est révélé être un inhibiteur positif de la production de testostérone et d'œstradiol dans les cellules H295R dans l'essai de stéroïdogénèse, et un inhibiteur positif de l'aromatase dans un essai sur microsomes recombinants humains (CYP19). Bien que le paclbutrazole ait été un inhibiteur positif dans les deux essais in vitro, l'inhibition s'est produite à des concentrations élevées ($\geq 1 \mu\text{M}$ et $\geq 31,6 \mu\text{M}$, respectivement, pour l'inhibition de la testostérone et de l'œstradiol; et $\geq 100 \mu\text{M}$ pour l'inhibition de l'aromatase), ce qui indique une faible puissance et un effet non spécifique. Dans le même essai et dans les mêmes conditions, les substances employées comme témoins positifs étaient environ quatre fois plus puissantes que le paclbutrazole. Selon certains essais in vitro publiés, le paclbutrazole avait une activité antagoniste à l'égard du récepteur des androgènes dans les cellules CHO (Andersen *et al.*, 2002) et une activité transactivatrice à l'égard du récepteur d'aryl hydrocarbure dans les cellules d'hépatome humain (Long *et al.*, 2003), là encore à des concentrations élevées ($\geq 20 \mu\text{M}$ et $\geq 50 \mu\text{M}$, respectivement). Cependant, Andersen *et al.* (2002) ont également rapporté une absence d'effet sur l'activité de l'aromatase dans des microsomes placentaires humains (à $50 \mu\text{M}$).

Borgert *et al.* (2014) ont mis au point un système de classification pour identifier les substances présentant des effets endocriniens potentiels et ont classé selon des cotes de 1 à 3 les critères d'effet utilisés pour vérifier l'hypothèse (la cote de 1 étant la plus pertinente pour l'hypothèse). Dans ce système, les résultats d'un essai de Hershberger (cote 1) sont essentiels à la caractérisation d'une substance soupçonnée d'avoir une activité anti-androgénique, car il s'agit d'un essai in vivo cohérent, reproductible et représentatif des effets au niveau de l'organisme. La probabilité qu'une substance ait un potentiel anti-androgénique dépend du nombre d'organes affectés de façon notable et des critères d'effet correspondants (Borgert *et al.*, 2014). D'après le système de classement de Borgert *et al.* (2014), le paclbutrazole était un antagoniste faible des récepteurs androgéniques (cote 2 pour l'essai in vitro sur les récepteurs androgéniques et cote 3 pour l'essai in vitro de la stéroïdogénèse). Plus important encore, il était clairement négatif pour l'attribution d'une cote 1 (c.-à-d. dans l'essai de Hershberger in vivo).

L'EPA des États-Unis exige une diminution statistiquement significative d'au moins deux critères d'effet dans l'essai de Hershberger comme indication d'une activité anti-androgénique (USEPA, 2011). Comme il est indiqué ci-dessus, le paclbutrazole s'est révélé négatif pour les cinq critères d'effet dans l'essai de Hershberger. Bien que certains effets observés dans les études de toxicité in vivo disponibles indiquent une activité anti-androgénique potentielle (diminution du poids des testicules et des épидидymes, diminution de la taille des testicules et de la prostate, et absence de spermatozoïdes dans une étude de toxicité à court terme chez le chien; petit foyer d'atrophie des tubules observé dans un testicule dans une étude de toxicité à court terme chez le rat), ces effets ont été observés uniquement à la dose élevée dans les deux études et n'ont pas été observés dans des études à plus long terme.

L'EPA des États-Unis a examiné (examen de niveau 1) le paclobutrazole comme candidat potentiel au programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (*Endocrine Disruptor Screening Program*, EDSP). Pour éclairer la bioactivité œstrogénique et androgénique, des essais ToxCast ont été utilisés. Le poids de la preuve global a montré qu'il ne présentait pas de bioactivité significative à l'égard des récepteurs œstrogéniques (d'après une $CE_{50} > 100 \mu\text{M}$ dans les essais *in vitro*), malgré sa bioactivité à l'égard des récepteurs androgéniques. Le paclobutrazole était compris dans la liste 2 des produits chimiques examinés, mais à ce jour, aucune donnée n'a été demandée ni générée pour les produits chimiques de la liste 2.

Plusieurs études publiées, comprenant des résumés produits par divers organismes de réglementation, semblent indiquer que plusieurs pesticides de la famille des triazoles peuvent avoir un impact sur l'homéostasie des hormones stéroïdiennes (Sanderson, 2006; Goetz *et al.*, 2007; Kjærstad *et al.*, 2010a, Kjærstad *et al.*, 2010b; Goetz et Dix, 2009; Draskau *et al.*, 2021) et affecter le développement du fœtus (Zhou *et al.*, 2016). Bien que ces publications ne rapportent aucun effet endocrinien majeur chez les mammifères traités au paclobutrazole, les études décrites ci-dessus indiquent que le paclobutrazole a une certaine activité anti-androgénique à des doses élevées. Une comparaison du paclobutrazole avec plusieurs autres triazoles et conazoles a été réalisée à la lumière de mesures des critères d'effet dénotant une sensibilité endocrinienne selon des outils de prévision/simulation *in silico* et des essais *in vitro*.

Le système Endocrine Disruptome (Kolšek *et al.*, 2014) est un outil informatique qui a été utilisé pour prévoir les effets possibles des fongicides triazolés sur le système endocrinien humain. Il fait appel à une approche d'amarrage moléculaire basée sur l'algorithme AutoDock Vina (Trott et Olson, 2010), mise en œuvre pour 12 récepteurs nucléaires humains : récepteur des androgènes, récepteurs des œstrogènes alpha et bêta, récepteur des glucocorticoïdes, récepteurs hépatiques X alpha et bêta, récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes alpha, bêta/delta et gamma, récepteur X alpha des rétinoïdes et récepteurs des hormones thyroïdiennes alpha et bêta. Les composés triazoles étudiés ont été arrimés aux structures de ces récepteurs nucléaires humains, et une cote d'arrimage du composé sur chaque structure de récepteur a été calculée pour classer la liaison du ligand étudié aux récepteurs nucléaires (Kolšek *et al.*, 2014).

Les prévisions établies à l'aide de l'outil informatique Endocrine Disruptome ont montré que les fongicides triazolés étudiés peuvent influencer sur l'activité de certains récepteurs nucléaires humains (Gridan *et al.*, 2019). Tous les fongicides triazolés qui ont été étudiés (cyproconazole, flutriafol, triticonazole, époxiconazole, tétraconazole, triadiménol, prothioconazole, metconazole et paclobutrazole) devraient avoir des effets antagonistes sur le récepteur des androgènes. À la lumière de ces prévisions, le paclobutrazole est le plus susceptible d'interagir avec le récepteur des androgènes et le moins susceptible d'interagir avec tous les autres récepteurs endocriniens testés, y compris le récepteur des œstrogènes, ce qui correspond aux résultats *in vitro* rapportés dans la littérature scientifique.

Un classement de la puissance de plusieurs triazoles et conazoles, dont le paclobutrazole, est résumé ci-dessous; il a été établi en fonction de leurs effets sur les récepteurs endocriniens, tels qu'ils sont rapportés dans la base de données de l'ARLA et dans la littérature scientifique évaluée par les pairs accessible au public.

Dans une étude publiée, on a comparé les critères d'effet *in vitro* de plusieurs conazoles de façon à examiner leur puissance respective en regard des critères d'effet dénotant une sensibilité endocrinienne. Ces critères d'effet étaient l'antagonisme des récepteurs androgéniques, l'antagonisme des récepteurs œstrogéniques, la transactivation du récepteur d'aryl hydrocarbure et quatre aspects de la stéroïdogenèse (production d'œstradiol, de testostérone et de progestérone, et inhibition de l'aromatase) (Dreisig *et al.*, 2013). Malgré des résultats positifs en ce qui concerne l'antagonisme des récepteurs androgéniques et la perturbation de la stéroïdogenèse, l'incidence potentielle du paclobutrazol sur les critères d'effet dénotant une sensibilité endocrinienne était plus faible que ce qui a été observé pour d'autres triazoles et conazoles (kétoconazole, époxiconazole, tébuconazole, propiconazole, prochloraz [imidazole], difénoconazole, triticonazole, hexaconazole, triadiméfon et triadiménol). Ces résultats se reflètent dans les concentrations élevées (CMEO et CI₅₀) nécessaires pour obtenir une réponse positive et placent le paclobutrazole parmi les moins puissants des triazoles et conazoles étudiés.

Bien que le paclobutrazole ait un profil d'embryotoxicité similaire à celui du propiconazole, un autre pesticide de la famille des triazoles, ce dernier était plus puissant que le paclobutrazole pour un nombre supérieur de critères d'effet dénotant une sensibilité endocrinienne (Dreisig *et al.*, 2013; études non publiées). L'augmentation de la distance anogénitale (DAG) est un marqueur sensible des effets anti-androgéniques d'un xénobiotique (Mylchreest *et al.*, 2000; McIntyre *et al.*, 2001; Wolf *et al.*, 2004). Bien qu'aucune mesure de la DAG ne soit disponible pour le paclobutrazole, les profils toxicologiques d'autres conazoles (y compris le tébuconazole, le propiconazole, l'uniconazole-P, l'ipconazole, le metconazole, le difénoconazole, l'époxiconazole, le méfentrifluconazole, le prothioconazole et le tétraconazole) indiquent que les effets sur la DAG ou les effets sur le développement et la reproduction se produisent à des doses plus élevées que les doses associées à des effets hépatiques. Comme il est indiqué ci-dessus, les doses de référence employées dans l'évaluation des risques pour la santé se fondent sur la DSENO établie pour les effets hépatiques, laquelle assurerait une protection contre les effets endocriniens. L'existence de DSENO bien établies pour la toxicité hépatique du paclobutrazole compense en partie l'absence de mesures de la DAG dans les études sur le paclobutrazole. Les données *in silico*, *in vitro* et d'embryotoxicité du paclobutrazole semblent indiquer que celui-ci fait partie des triazoles et conazoles les moins puissants sur le plan de l'activité endocrinienne et de l'embryotoxicité.

Peu d'études publiées ont examiné les effets du paclobutrazole sur la thyroïde, mais les effets relevés ne sont pas cohérents d'une étude à l'autre ou d'une espèce à l'autre, à savoir le rat et le poisson-zèbre. Dans une étude de toxicité subchronique (28 jours) par gavage oral chez le rat (Liu *et al.*, 2022), on a observé une diminution des taux de L-thyroxine (T4) chez les animaux mâles et une légère inflammation des cellules folliculaires de la thyroïde chez les femelles à une dose $\geq 32,5$ mg/kg p.c./j, soit la dose d'essai la plus faible. Bien que les changements aient été légers, les taux de L-triiodothyronine (T3) ont également diminué chez les deux sexes à cette dose. En comparaison, dans une étude complémentaire de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat, aucune modification histopathologique n'a été observée dans la glande thyroïde à la dose maximale d'essai (93/107 mg/kg p.c./j chez les ♂/♀). Liu *et al.* (2022) ont constaté, chez les deux sexes à la dose élevée (260 mg/kg p.c./j), des modulations des biomarqueurs lipidiques indiquant des effets sur la thyroïde (modulation des phosphatidylglycérols, de la phosphatidylsérine, de l'acide phospholipidique et des

phosphatidyléthanolamines). Dans une autre étude réalisée avec des doses élevées de paclobutrazole (200 mg/kg p.c. et 500 mg/kg p.c.), la voie de l'IGF (facteur de croissance analogue à l'insuline) était l'une des cibles du paclobutrazole selon la pharmacologie des réseaux, laquelle s'appuie sur des méthodes innovantes combinant la biologie, la pharmacologie et les simulations informatiques (Yue *et al.*, 2022). À l'opposé, les embryons de poisson-zèbre présentaient les effets inverses, à savoir une augmentation des taux de T4 et de T3, ainsi que des taux accrus des biomarqueurs de l'oxydation et de l'apoptose. Dans cette même étude, les quantités d'ARNm de la thyroïdostimuline (TSH) ont augmenté uniquement à la plus faible dose d'essai (Wang *et al.*, 2020). La pertinence de ce résultat, relativement au traitement, est discutable si l'on considère le poids de la preuve général dans la base de données sur le paclobutrazole et l'incertitude inhérente introduite par une extrapolation du poisson-zèbre aux mammifères. Notamment, si l'on considère les études disponibles sur les mammifères, même si les taux d'hormones n'ont pas été mesurés, aucun effet en aval (apical) qui serait lié au traitement et qui pourrait être attribué à la toxicité thyroïdienne n'a été relevé dans les études de toxicité à court terme par le régime alimentaire chez la souris et le rat, dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations chez les parents, ou dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité sur 2 ans.

Poids de la preuve global et conclusion

Il a été démontré que le paclobutrazole a une légère activité anti-androgénique dans certaines conditions, selon l'ensemble des données disponibles, y compris les rapports d'étude soumis par le demandeur, les données tirées de la littérature scientifique ouverte sur le paclobutrazole et d'autres triazoles et conazoles, les données obtenues avec l'outil Endocrine Disruptome visant à caractériser l'interaction des triazoles avec les récepteurs nucléaires humains et les données tirées des essais de dépistage ToxCast. Les constatations suivantes ont sous-tendu la sélection des facteurs d'incertitude appropriés en vue de l'évaluation des risques sanitaires associés au paclobutrazole :

- 1) Lorsque des effets démontrant une sensibilité endocrinienne présumée ont été observés dans les études exigées et complémentaires sur la toxicité du paclobutrazole ou dans des études *in vivo* publiées dans la littérature, ces effets ont été observés à des doses au moins 3 fois supérieures aux DSENO choisies comme point de départ pour fixer les valeurs de référence destinées à l'évaluation des risques pour la santé humaine.
- 2) L'essai de Hershberger *in vivo* exigé chez le rat, considéré comme le test le plus important pour déterminer l'activité androgénique/anti-androgénique, s'est avéré négatif pour le paclobutrazole.

- 3) On n'a observé aucun effet endocrinien majeur dans les études de toxicité exigées et complémentaires. Le rapport des sexes n'a pas varié dans les études de toxicité pour le développement et la reproduction. L'étude de toxicité (détermination des doses) par le régime alimentaire de 28 jours chez la souris, l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat et l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité de 2 ans chez le rat n'ont pas montré d'effets sur la thyroïde ou les organes reproducteurs examinés. Plus important encore, les organes reproducteurs n'ont pas non plus été touchés dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations chez le rat.
- 4) Seules les concentrations élevées de paclobutrazole ont produit des résultats positifs dans les essais faisant intervenir le récepteur des androgènes, l'inhibition de la stéroïdogenèse ou l'inhibition de l'aromatase, ce qui montre la faible puissance du paclobutrazole.
- 5) Les effets dénotant la plus grande sensibilité endocrinienne ont été observés chez une espèce autre qu'un mammifère (le poisson-zèbre); l'extrapolation aux mammifères est une source d'incertitude et exige une interprétation prudente.
- 6) Les essais in vitro et les prévisions in silico disponibles, y compris les prévisions obtenues avec l'outil Endocrine Disruptome, indiquent que le paclobutrazole est un ligand et un inhibiteur de faible puissance du récepteur des androgènes, par rapport aux analogues structuraux et à d'autres conazoles et triazoles qui agissent sur le système endocrinien.
- 7) Par rapport à plusieurs conazoles, le paclobutrazole est un pesticide beaucoup moins puissant en ce qui concerne les critères d'effet dénotant une sensibilité endocrinienne, tant dans les études in vitro et qu'in vivo.
- 8) La toxicité hépatique représente le critère d'effet dénotant la plus grande sensibilité dans la base de données sur le paclobutrazole. La toxicité hépatique du paclobutrazole est bien caractérisée, et les données obtenues avec des analogues structuraux aux profils de toxicité similaires indiquent que les critères d'effet endocriniens dénotent probablement une moindre sensibilité que les critères d'effet hépatiques.
- 9) Une sensibilité des jeunes a été observée dans les études de toxicité exigées et complémentaires sur le paclobutrazole. Par conséquent, un facteur de 3, selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, sera retenu lorsqu'un critère d'effet toxicologique relatif au développement est utilisé comme point de départ dans l'évaluation des risques pour la santé humaine (une description détaillée est fournie ci-dessous).

À la lumière du poids de la preuve, les incertitudes associées à la base de données sont globalement peu préoccupantes, et l'application d'un facteur d'incertitude lié à la base de données (FI_{BD}) n'est pas requise, car il existe une marge adéquate par rapport aux DSENO critiques retenues comme points de départ pour l'établissement des valeurs de référence destinées à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Le métabolite mentionné dans le texte est décrit plus en détail dans le tableau 2 de l'annexe I. Le tableau 3 de l'annexe I présente un résumé des résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le paclobutrazole, soumises par le demandeur (y compris les nouvelles études et les études précédemment soumises qui ont été réexaminées), ainsi que des données tirées de la littérature scientifique ouverte.

Le tableau 4 de l'annexe I présente un résumé des études toxicologiques de TRIMMIT, la préparation commerciale contenant du paclobutrazole. Enfin, le tableau 5 de l'annexe I présente un résumé des valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.

3.1.2 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 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 fiables⁵.

La base de données toxicologiques comprend toutes les études requises sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, y compris des études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin et une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur 2 générations chez le rat. Certaines incertitudes ont été relevées : aucune dose n'a été administrée pendant une période critique du développement dans les études de toxicité pour le développement; les évaluations de certains paramètres dénotant une sensibilité endocrinienne étaient limitées dans les études de toxicité pour la reproduction et le développement; et une perturbation du système endocrinien pourrait survenir selon la littérature scientifique ouverte évaluée par les pairs. Toutefois, comme il est indiqué ci-dessus, compte tenu du poids de la preuve global, il n'y a pas lieu d'appliquer un facteur d'incertitude lié à la base de données pour obtenir une marge d'exposition adéquate par rapport aux DSENO critiques retenues comme points de départ dans l'évaluation des risques pour les humains.

En ce qui concerne les préoccupations relatives à une éventuelle toxicité prénatale et postnatale, on a observé des signes de sensibilité des jeunes dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat. Des variations squelettiques (fréquence accrue des 14^e côtes rudimentaires et ossification partielle des apophyses transverses sur la 7^e vertèbre cervicale) ont été observées en l'absence de toxicité maternelle. Ces variations ne sont pas jugées graves, et le degré de préoccupation est faible. Dans les études de toxicité pour le développement chez le lapin, on a observé chez les fœtus des effets sur le poids corporel et des variations musculosquelettiques à une dose toxique pour les mères (effets sur le poids corporel, diminution de la consommation alimentaire et mortalité). L'observation d'une malformation rare (encéphalocèle) chez deux lapins a été interprétée comme une indication équivoque de sensibilité des jeunes. L'un des cas s'est produit à la dose élevée dans une étude complémentaire en présence de toxicité maternelle, et l'autre, à la dose moyenne dans une étude de toxicité pour le développement chez le lapin, en l'absence de toxicité maternelle. L'ARLA estime que la survenue de ces cas d'encéphalocèle est équivoque et que la population vulnérable sera protégée par la marge d'exposition qu'offrent les critères d'effet employés dans l'évaluation des risques chez les humains. L'étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations chez le rat n'a pas révélé de sensibilité des jeunes. Il est à noter

⁵ SPN2008-01. Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine.

que dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, une malformation (fente palatine), considérée comme un effet grave, a été observée à la dose maximale d'essai. Toutefois, la présence d'une toxicité maternelle à cette dose atténue les craintes suscitées par cet effet.

Dans l'ensemble, les effets observés chez les jeunes en l'absence de toxicité maternelle n'étaient pas de nature grave dans les études de toxicité pour le développement chez le rat. En l'occurrence, le facteur de 3 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* doit être maintenu pour tenir compte de la sensibilité des jeunes lorsqu'un critère d'effet relatif au développement est choisi comme point de départ dans l'évaluation des risques pour les humains. Les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'évaluation des risques offrent une marge intrinsèque par rapport aux autres critères d'effet, dont certains étaient graves, chez les jeunes. Pour les scénarios d'exposition portant sur d'autres sous-populations, y compris les enfants, l'ARLA a jugé que le risque était bien caractérisé, et le facteur prescrit par la LPA est réduit à 1.

3.2 Valeurs toxicologiques de référence

3.2.1 Voies et durées d'exposition

L'exposition au paclobutrazole est de courte à moyenne durée et survient principalement par voie cutanée et par inhalation chez les personnes qui manipulent le produit ou par voie cutanée chez les travailleurs qui effectuent des activités après le traitement. Pour les golfeurs, le contact avec le gazon traité devrait se faire principalement par voie cutanée. L'exposition devrait être de courte à moyenne durée.

3.2.2 Valeurs toxicologiques de référence en milieu professionnel et résidentiel

Exposition par voie cutanée de courte et de moyenne durée

Adultes et jeunes

Pour ce qui est de l'exposition cutanée de courte et de moyenne durée en milieu résidentiel (terrains de golf) et en milieu professionnel, la DSENO pour le développement de 10 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, a été retenue pour l'évaluation des risques, en fonction d'une fréquence accrue de variations squelettiques à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 40 mg/kg p.c./j. Une étude de toxicité par voie cutanée à doses répétées n'était pas disponible; l'évaluation des risques a donc reposé sur une étude de toxicité par voie orale.

Pour les scénarios d'exposition en milieu résidentiel, la marge d'exposition (ME) cible pour ce critère d'effet est de 300, ce qui inclut des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur de 3, selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, pour les raisons exposées à la section 3.1.2. Le choix de cette étude et de cette ME cible assure la protection des populations concernées, y compris les enfants à naître des femmes exposées.

Pour les scénarios d'exposition professionnelle, la ME cible pour ce critère d'effet est de 300. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité

intraspécifique, respectivement. En outre, puisque des femmes enceintes peuvent faire partie de la population des travailleurs, il est nécessaire d'assurer une protection suffisante de tout fœtus pouvant être exposé par l'entremise de sa mère. À la lumière des préoccupations relatives à la toxicité prénatale, telles que décrites à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », un facteur additionnel de 3 a été appliqué à ce critère d'effet afin de protéger une sous-population sensible, soit les femmes âgées de 13 à 49 ans.

Enfants

En ce qui concerne l'exposition des enfants par voie cutanée de courte à moyenne durée en milieu résidentiel (terrains de golf), la DSENO pour la toxicité hépatique de 4,6 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude de détermination des doses par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat, a été retenue pour l'évaluation des risques. Cette DSENO est basée sur une fréquence accrue de l'hypertrophie hépatique avec macrovacuolisation médiolobulaire, une augmentation du poids du foie et une augmentation du cholestérol à la DMENO de 87 mg/kg p.c./j. L'absence d'effets durables sur le foie a été confirmée par la mesure du poids du foie et l'examen histopathologique effectués lors du sacrifice en cours d'étude dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité sur 2 ans chez le rat. Par conséquent, l'utilisation d'une DSENO issue d'une étude à court terme comme point de départ, dans un scénario d'exposition de moyenne durée, a été jugée acceptable. Aucune étude de toxicité par voie cutanée à doses répétées n'étant disponible, il a fallu utiliser une étude de toxicité par voie orale pour l'évaluation des risques.

Pour les scénarios d'exposition des enfants en milieu résidentiel, la ME cible pour ce critère d'effet est de 100. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, respectivement. Étant donné que le critère d'effet utilisé pour les scénarios d'exposition de la population générale (effets prénataux et sur le développement) ne s'applique pas aux enfants, le choix de cette étude et de cette ME cible assure la protection de ce sous-groupe de la population et, comme il est indiqué à la section 3.1.2, le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 1.

Exposition par inhalation de courte et de moyenne durée (adultes)

En ce qui concerne l'exposition professionnelle de courte et de moyenne durée par inhalation, la DSENO pour le développement de 10 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, a été retenue pour l'évaluation des risques, en fonction d'une fréquence accrue de variations squelettiques à la DMENO de 40 mg/kg p.c./j. Comme on ne disposait pas d'une étude de toxicité par inhalation à doses répétées, il a fallu utiliser une étude de toxicité par voie orale pour l'évaluation des risques.

Pour les scénarios d'exposition professionnelle, la ME cible pour ce critère d'effet est de 300. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, respectivement. En outre, puisque des femmes enceintes peuvent faire partie de la population des travailleurs, il est nécessaire d'assurer une protection suffisante de tout fœtus pouvant être exposé par l'entremise de sa mère. À la lumière des préoccupations relatives à la toxicité prénatale, telles que décrites à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur*

les produits antiparasitaires », un facteur additionnel de 3 a été appliqué à ce critère d'effet afin de protéger une sous-population sensible, soit les femmes âgées de 13 à 49 ans.

3.2.3 Dose aiguë de référence

3.2.3.1 Dose aiguë de référence pour la population générale (sauf les femmes de 13 à 49 ans)

Afin d'estimer le risque aigu par le régime alimentaire pour la population générale (sauf les femmes de 13 à 49 ans), on a sélectionné l'étude de neurotoxicité aiguë par voie orale (gavage) chez le rat, avec une DSENO de 30 mg/kg p.c., aux fins de l'évaluation des risques. À la DMENO de 150 mg/kg p.c., il s'est produit une diminution du nombre de redressements sur les pattes arrière chez les femelles au jour 1, au moment où l'effet était maximal. Cet effet ayant résulté d'une seule exposition, il a été jugé pertinent pour évaluer le risque lié à une exposition aiguë. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il est indiqué à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 1. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc de 100.

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{30 \text{ mg/kg p.c.}}{100} = 0,3 \text{ mg/kg p.c. de paclobutrazole}$$

3.2.3.2 Détermination de la dose aiguë de référence pour les femmes de 13 à 49 ans

Afin d'estimer le risque aigu par le régime alimentaire pour les femmes de 13 à 49 ans, on a choisi les études de toxicité pour le développement chez le rat, avec une DSENO pour le développement de 10 mg/kg p.c./j, aux fins de l'évaluation des risques. À la DMENO de 40 mg/kg p.c./j, des variations squelettiques se sont produites en l'absence de toxicité maternelle. Cet effet ayant résulté d'une seule exposition, il a été jugé pertinent pour évaluer le risque lié à une exposition aiguë. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il est indiqué à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 3. Le FEG est donc de 300.

La DARf est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{10 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0,03 \text{ mg/kg p.c. de paclobutrazole}$$

Cette DARf offre une marge d'exposition suffisante pour ce qui est de la toxicité pour le développement chez le rat, soit 333 par rapport à la DSENO pour les variations squelettiques et 3 333 par rapport à la DSENO pour la fente palatine, ainsi qu'une marge de 2 500 (variations squelettiques) et de 833 (encéphalocèle équivoque) par rapport à la DSENO pour la toxicité pour le développement chez le lapin. On considère que cette DARf assure la protection des femmes enceintes et de leurs fœtus.

3.2.4 Dose journalière admissible

Pour estimer les risques dus à une exposition répétée par le régime alimentaire, on a retenu la DSENO de 2,1 mg/kg p.c./j, d'après l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, en fonction de la fréquence accrue des lésions hépatiques (hypertrophie et stéatose) et d'une diminution de la prise de poids corporel à la DMENO de 11 mg/kg p.c./j. La DSENO établie dans cette étude est la plus faible de toute la base de données. Les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il est indiqué à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* », le facteur prescrit par la LPA a été réduit à 1. Le FEG est donc de 100.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FEG} = \frac{2,1 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0,02 \text{ mg/kg p.c./j de paclobutrazole}$$

La DJA fournit une marge de 500 par rapport à la DSENO obtenue dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat (5 000 par rapport à la DSENO pour la fente palatine), et une marge de 3 750 (variations squelettiques) et de 1 250 (encéphalocèle équivoque) par rapport aux DSENO pour les effets observés dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin. La DJA offre également une marge de 705 par rapport à la DSENO pour la tumorigénicité équivoque observée chez les rats femelles dans l'étude de toxicité chronique/oncogénicité par le régime alimentaire de 24 mois.

3.2.5 Évaluation du risque de cancer

Comme il a été mentionné précédemment, une légère augmentation de la fréquence des polypes du stroma utérin chez les femelles a été jugée équivoque, d'après le poids de la preuve, dans l'étude de toxicité chronique/oncogénicité du paclobutrazole par le régime alimentaire sur 2 ans chez le rat. Dans l'ensemble, les valeurs toxicologiques de référence choisies pour l'évaluation du risque d'effets autres que le cancer procurent une protection contre les préoccupations relatives au risque de cancer associé au paclobutrazole.

3.2.6 Valeurs toxicologiques de référence globales

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). L'exposition globale de courte et de moyenne durée au paclobutrazole peut provenir de l'eau potable et de l'exposition en milieu résidentiel (terrains de golf) par voie cutanée (enfants, jeunes et adultes).

Le critère d'effet toxicologique choisi comme point de départ pour l'exposition globale de toutes les populations, sauf les enfants, était la fréquence accrue des variations squelettiques. Pour les voies orale et cutanée, on a choisi la DSENO pour le développement de 10 mg/kg p.c./j, d'après l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, avec une ME cible de 300. Pour ce point de

départ, le facteur prescrit par la LPA était de 3, comme il est indiqué à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ».

Le critère d'effet toxicologique choisi comme point de départ pour l'exposition globale des enfants est la toxicité hépatique. Pour les voies orale et cutanée, on a choisi une DSENO pour la toxicité hépatique de 4,6 mg/kg p.c./j, issue de l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat, avec une ME cible de 100. Pour ce point de départ, le facteur prescrit par la LPA est de 1, comme il est indiqué à la section « Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* ».

3.3 Absorption cutanée

L'ARLA a examiné une étude in vivo sur l'absorption cutanée du paclobutrazole chez le rat lors d'une évaluation antérieure (PRVD2013-04). À la lumière des données présentées dans cette étude, une valeur d'absorption cutanée de 19,3 % a été retenue pour l'évaluation des risques liés aux préparations commerciales contenant du paclobutrazole. Cette valeur est applicable aux évaluations des risques en milieux professionnel et résidentiel de TRIMMIT, qui contient le même principe actif, le paclobutrazole de qualité technique (n° d'homologation 24198), et dont le type de formulation (suspension concentrée) est le même que celle utilisée dans l'étude d'absorption cutanée.

3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle

3.4.1 Dangers aigus posés par la préparation commerciale et mesures d'atténuation

3.4.1.1 TRIMMIT

Selon l'évaluation des dangers aigus, TRIMMIT (Paclobutrazole SC [A8164F], 23,5 % p.a.) présente une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée et par inhalation chez le rat. Chez le lapin, le produit ne cause pas d'irritation oculaire ou cutanée. Il n'est pas un sensibilisant cutané chez la souris selon l'ELGL.

Compte tenu de ce faible danger aigu, et comme aucun mot indicateur de danger ne figurera sur l'étiquette, les travailleurs ne sont pas tenus de porter un équipement de protection individuelle (EPI) supplémentaire lors des activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation. L'EPI indiqué sur l'étiquette est le suivant : vêtement à manches longues, pantalon long, gants résistant aux produits chimiques, chaussettes et chaussures lors des activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation. Le port des gants n'est pas requis lors de l'application en cabine fermée.

3.4.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

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

Les travailleurs peuvent être exposés au paclobutrazole lors des activités de mélange, de chargement, d'application, de nettoyage et de réparation. Des estimations de l'exposition par

voie cutanée et par inhalation ont été générées à partir des bases de données de l’Agricultural Handlers Exposure Task Force (AHETF), de l’Outdoor Residential Task Force (ORETF) et de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED, v1.1) pour les préposés au mélange, au chargement et à l’application de TRIMMIT, lorsque le produit est appliqué sur le gazon des terrains de golf à l’aide d’un pulvérisateur à rampe, d’un pistolet pulvérisateur pour gazon ou d’un pulvérisateur à dos. Les estimations de l’exposition sont basées sur le fait que les utilisateurs portent un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures pendant les activités de mélange, de chargement, d’application, de nettoyage et de réparation (annexe I, tableau 6).

Pour estimer l’exposition cutanée, on a combiné les valeurs d’exposition unitaire correspondant au scénario d’exposition avec la valeur d’absorption cutanée de 19,3 % (PRVD2013-04) et la quantité de produit manipulée par jour, calculée d’après la dose maximale d’application, les valeurs habituelles de superficie traitée par jour par équipement et le volume de pulvérisation indiqués sur l’étiquette pour l’équipement portatif. Quant à l’exposition par inhalation, elle a été estimée en associant les valeurs d’exposition unitaire et la quantité de produit manipulée par jour, en fonction d’un taux d’absorption par inhalation de 100 %. Les valeurs d’exposition ont été normalisées en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 80 kg.

Les valeurs d’exposition unitaire par voie cutanée et par inhalation ont été combinées, car les valeurs de référence par voie cutanée et par inhalation sont tirées de la même étude et ont donc les mêmes effets toxicologiques néfastes. Les estimations de l’exposition journalière totale ont été comparées à la valeur toxicologique de référence sélectionnée pour obtenir la ME. La ME cible est de 300. Les ME calculées sont supérieures à la ME cible de 300 pour tous les scénarios de manipulation du produit chimique appliqué sur le gazon des terrains de golf et ne sont donc pas préoccupantes pour la santé (annexe I, tableau 7).

Compte tenu de la toxicité aiguë et de l’évaluation des risques, le mode d’emploi figurant sur l’étiquette de TRIMMIT, qui comprend l’équipement de protection individuelle, assure une protection adéquate des travailleurs.

3.4.2.2 Exposition après l’application et évaluation des risques

Il existe un risque d’exposition pour les travailleurs qui pénètrent dans les zones traitées avec TRIMMIT pour y effectuer des tâches telles que la transplantation, la récolte, la tonte, l’arrosage, le dépiçage et l’élague manuel. Compte tenu de la nature des activités effectuées, l’exposition devrait se faire principalement par voie cutanée à la suite d’un contact cutané avec le gazon traité. Aucune exposition par inhalation n’est attendue, car le paclobutrazole est jugé non volatil avec une pression de vapeur de $1,7 \times 10^{-9}$ kPa à 20 °C, ce qui est inférieur au critère de l’Accord de libre-échange nord-américain pour un produit non volatil destiné à des utilisations à l’extérieur (1×10^{-4} kPa [$7,5 \times 10^{-4}$ mm Hg] à 20-30 °C). Par conséquent, il n’y a pas lieu de procéder à une évaluation quantitative des risques par inhalation, et le délai de sécurité (jusqu’à ce que les résidus aient séché) est acceptable pour permettre aux particules en suspension de se déposer et aux vapeurs de se dissiper.

Une évaluation des risques d'exposition cutanée après l'application a été réalisée pour chaque activité subséquente au traitement, avec le nombre d'applications possibles à la dose maximale. Aucune étude sur les résidus transférables propres au gazon (RT-G) n'a été présentée pour le paclobutrazole. Par conséquent, l'exposition au cours de chaque activité après l'application sur le gazon traité a été estimée avec la valeur RT-G habituelle au jour 0, soit 1 % de la dose maximale d'application délogée du gazon traité, l'intervalle entre les traitements le plus court (7 jours) pour le nombre maximal d'applications (3) et le taux de dissipation habituel de 10 % par jour, selon les valeurs des coefficients de transfert (CT) de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF) et la durée d'exposition habituelle de 8 heures par jour de travail. Les ME ont été calculées à l'aide de la valeur toxicologique de référence spécifiée pour le paclobutrazole. Les ME calculées pour toutes les activités après l'application sur le gazon traité sont supérieures à la ME cible de 300 au jour 0, après le nombre maximal d'applications, et ne sont donc pas préoccupantes pour la santé (annexe I, tableau 8). Par conséquent, le délai de sécurité proposé, c'est-à-dire jusqu'à ce que le produit pulvérisé ait séché, est acceptable pour les travailleurs qui se rendent sur le gazon traité des terrains de golf.

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

3.4.3.1 Évaluation de l'exposition lors de la manipulation et des risques connexes

TRIMMIT n'est pas un produit à usage domestique et son utilisation n'est pas autorisée en milieu résidentiel. Par conséquent, aucune évaluation de l'exposition des particuliers qui manipulent le produit n'est requise.

3.4.3.2 Évaluation de l'exposition après le traitement et des risques connexes

Il est proposé d'utiliser TRIMMIT sur le gazon des terrains de golf, ce qui englobe des zones résidentielles et récréatives. Par conséquent, une évaluation de l'exposition et des risques après le traitement en milieu résidentiel est requise.

3.4.3.2.1 Terrains de golf traités avec TRIMMIT

Étant donné que TRIMMIT est destiné à être utilisé sur le gazon des terrains de golf, les golfeurs (adultes, jeunes et enfants âgés de 6 à < 11 ans) qui pénètrent dans les zones traitées des terrains de golf pourraient être exposés au paclobutrazole en milieux résidentiel et récréatif. L'exposition de ces personnes se ferait principalement par voie cutanée sur une courte ou moyenne durée.

On estime l'exposition cutanée des golfeurs en combinant la valeur RT-G au coefficient de transfert propre à l'activité, d'après les données d'études de l'ARTF tirées du document *Residential Standard Operating Procedures* de 2012 de l'EPA des États-Unis. Aux fins du calcul des RT-G, on a retenu une valeur de 1 % de la dose maximale d'application, l'intervalle entre les traitements le plus court (7 jours), le nombre maximal d'applications (3) et un taux de dissipation de 10 % par jour. Les estimations de l'exposition après correction pour l'absorption cutanée de 19,3 % ont été comparées aux valeurs toxicologiques de référence sélectionnées pour les adultes, les jeunes et les enfants de 6 à < 11 ans pour obtenir les ME. La ME cible est de 300 pour les adultes et les jeunes, et de 100 pour les enfants de 6 à < 11 ans. Les ME calculées pour l'exposition cutanée sont présentées dans le tableau 9 de l'annexe 1. Les ME estimées étaient

toutes supérieures à la ME cible dans les différents sous-groupes de la population. Par conséquent, les risques pour la santé des golfeurs qui jouent sur des terrains traités ne sont pas préoccupants après que le produit pulvérisé a séché.

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

L'exposition des non-utilisateurs est jugée négligeable, car l'application sur les terrains de golf n'est permise que lorsqu'il existe un faible risque de dérive vers les zones d'habitation et d'activité humaines (autres que le golf), telles que les parcs, les terrains d'école et les terrains de jeu, compte tenu de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, de l'équipement d'application et du réglage des pulvérisateurs.

Comme le risque de dérive devrait être minime, l'exposition des non-utilisateurs et les risques qu'elle comporte ne sont pas préoccupants pour la santé.

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

3.5.1 Exposition aux résidus présents dans les denrées d'origine végétale et animale

Des données sur les résidus de paclobutrazole dans les produits alimentaires d'origine végétale et animale ne sont pas requises, car le paclobutrazole n'est pas utilisé sur des denrées destinées à la consommation humaine ou animale, tant parmi les utilisations homologuées sur les plantes ornementales de pépinière et de serre que pour l'utilisation proposée sur le gazon des terrains de golf.

3.5.2 Exposition par l'eau potable

Une évaluation de niveau 1 a été effectuée pour l'eau potable en fonction d'hypothèses prudentes en ce qui concerne le devenir dans l'environnement, la dose et le calendrier d'application et les caractéristiques géographiques. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) de niveau 1 sont des valeurs prudentes destinées à cerner les pesticides qui ne devraient pas poser de problèmes pour les sources d'eau potable (eaux souterraines et eaux de surface). Les CEE pour le paclobutrazole dans les sources d'eau potable ont été calculées à l'aide du logiciel Pesticide in Water Calculator (PWC), version 2.0.

Pour les eaux de surface, le logiciel PWC calcule la quantité de pesticide pénétrant dans un plan d'eau par ruissellement et dérive de pulvérisation, ainsi que la dégradation ultérieure du pesticide dans le système hydrique. On calcule les CEE pour les eaux souterraines en simulant le lessivage à travers un profil de sol stratifié et en utilisant la concentration moyenne dans le premier mètre de profondeur d'une nappe phréatique, selon plusieurs scénarios représentant différentes régions du Canada. Tous les scénarios couvrent un horizon de 50 ans. Seules les CEE les plus élevées de tous les scénarios relatifs aux eaux souterraines sont rapportées.

Le profil d'emploi choisi pour la modélisation de l'eau potable de niveau 1 visait à représenter toutes les utilisations proposées : 1 application de 172,5 g p.a./ha suivie de 3 applications de 280 g p.a./ha, à un intervalle de 7 jours entre les traitements. Les CEE ont été modélisées pour représenter un résidu combiné de paclobutrazole et des produits de transformation CGA 144907

et NOA 457654, ce dernier représentant la paire de tautomères hydroxyl-triazole et triazolone. Les principales données sur le devenir pour la modélisation de l'eau potable et des CEE de niveau 1 sont présentées dans les tableaux 10 et 11, respectivement, de l'annexe I.

Les CEE de niveau 1 pour les eaux de surface n'ont pas été approfondies. Cependant, les CEE de niveau 1 pour les eaux souterraines ont été approfondies au niveau 2 à l'aide de données plus spécifiques, mais toujours prudentes, en ce qui concerne les doses d'application, la période d'application et les caractéristiques géographiques. Les CEE pour les eaux souterraines couvrent toutes les régions du Canada, mais ont été modifiées pour représenter le gazon uniquement. Une approche distinguant le composé d'origine, le composé de dégradation primaire et le composé de dégradation secondaire a été utilisée pour calculer les CEE du paclobutrazole et du CGA 149907 séparément de celles du NOA 457654. Le tableau 12 de l'annexe I présente le profil d'emploi approfondi et les CEE obtenues pour les eaux souterraines. Compte tenu de cette modélisation approfondie, les CEE pour les eaux souterraines ne permettent pas d'étendre l'utilisation à d'autres cultures et couvrent uniquement les applications par pulvérisation au sol sur le gazon à raison d'au plus 280 g p.a./ha à un intervalle de 7 jours, jusqu'à concurrence de 1 012,5 g p.a./ha pour les applications annuelles cumulées.

3.5.3 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 modèle d'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire DEEM-FCID^{MC} (version 4.02, 05-10-c), qui intègre les 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.

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

Selon les estimations, l'exposition aiguë par le régime alimentaire (eau potable seulement, niveau 1 approfondi) correspond à 16 % (0,005 mg/kg p.c./j) de la DARf pour les femmes de 13 à 49 ans (95^e centile, approche déterministe) et est jugée acceptable (annexe I, tableau 13).

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

Selon les estimations, l'exposition chronique au paclobutrazole par le régime alimentaire (eau potable seulement, évaluation approfondie de niveau 1) correspond à 7,9 % (0,002 mg/kg p.c./j) de la DJA pour l'ensemble de la population. L'estimation la plus élevée de l'exposition et du risque concerne tous les nourrissons (< 1 an), à 29,4 % (0,006 mg/kg p.c./j) de la DJA, ce qui n'est pas préoccupant pour la santé (annexe I, tableau 13).

3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Il est possible que des personnes soient exposées au paclobutrazole par différentes voies d'exposition simultanément. C'est pour cette raison que, dans le cas des golfeurs, les valeurs d'exposition chronique par le régime alimentaire (eau potable) ont été regroupées par sous-population avec les valeurs d'exposition cutanée en milieu résidentiel/récréatif. Les estimations de l'exposition globale ont été comparées aux valeurs toxicologiques de référence globales pour

obtenir les ME. La ME cible est de 300 pour les adultes et les jeunes, et de 100 pour les enfants de 6 à < 11 ans. Les résultats de l'évaluation des risques globaux sont présentés dans le tableau 14 de l'annexe I. Les ME calculées étant supérieures à la ME cible pour chaque sous-groupe de la population, il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé et les golfeurs peuvent se rendre sur les terrains de golf traités une fois que le produit pulvérisé a séché.

3.7 Évaluation de l'exposition cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'Agence tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme commun de toxicité pour les mammifères. Dans le document de principes (SPN2018-02), intitulé *Cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé*, l'ARLA de Santé Canada décrit le cadre et la méthode qu'elle utilise pour évaluer les effets cumulatifs des pesticides sur la santé. Conformément à l'approche décrite dans le SPN2018-02, Santé Canada a suivi une approche fondée sur le poids de la preuve pour examiner la possibilité d'un mécanisme commun de toxicité pour les mammifères chez le principe actif et d'autres pesticides. Santé Canada a tenu compte des produits chimiques appartenant à la même classe de pesticides, et donc de leurs similarités sur le plan de la structure et des modes d'action antiparasitaire.

En plus de rechercher un mécanisme commun de toxicité, il convient d'examiner d'autres aspects importants afin de déterminer s'il y a lieu d'effectuer une évaluation des risques cumulatifs. Ces considérations consistent notamment à définir et à comparer les profils d'emploi des différents produits chimiques appartenant à une classe de pesticides ayant le même mécanisme de toxicité, le but étant de déterminer si les mêmes utilisations sont homologuées, si les utilisations ont une vaste portée, s'il existe des utilisations en milieu résidentiel, ainsi que les voies d'exposition potentielles et le risque d'exposition simultanée à différents produits chimiques. Le paclobutrazole n'est pas utilisé à des fins alimentaires. Comme aucune utilisation alimentaire n'est proposée, aucune exposition par le régime alimentaire n'est prévue. Par conséquent, la contribution potentielle du paclobutrazole à l'exposition cumulative aux pesticides de la classe des conazoles/triazoles serait uniquement due à l'exposition non alimentaire et à l'exposition par l'eau potable.

Le paclobutrazole fait partie d'un groupe de régulateurs de croissance des plantes qui inhibent la biosynthèse de la gibbérelline. Dans cette même classe, d'autres inhibiteurs de la biosynthèse de la gibbérelline, qui inhibent de façon ciblée l'acide gibbérellique, sont homologués au Canada (prohexadione-calcium, trinexapac-éthyle). Toutefois, l'exposition à cette classe de régulateurs de croissance des plantes engendre des effets toxicologiques qui évoquent davantage une toxicité généralisée, et un mécanisme commun de toxicité pour les mammifères n'a pas été trouvé. Le paclobutrazole fait également partie de la classe des conazoles et partage des activités fongicides et des similitudes structurales avec d'autres fongicides contenant un groupe triazole (propiconazole, tébuconazole, difénoconazole, triticonazole, uniconazole-P, triadiméfon, triadiménol, hexaconazole, metconazole). En raison de ces similitudes structurales, les fongicides de type conazole ont des métabolites communs, dont le 1,2,4-triazole et les conjugués du triazole.

Les Canadiens peuvent être exposés à ces pesticides et à leurs métabolites par leur régime alimentaire. Par conséquent, Santé Canada a examiné les bases de données toxicologiques de ces principes actifs et a comparé les critères d'effet apicaux rapportés dans les études de toxicité disponibles. Les conazoles ont été à l'origine d'effets toxicologiques variables, notamment une hépatotoxicité et une hépatocarcinogénicité chez la souris, des tumeurs thyroïdiennes chez le rat, ainsi que des effets sur le développement, la reproduction et le système nerveux chez les rongeurs. L'ARLA n'a pas été en mesure de confirmer l'existence d'un mécanisme de toxicité clair, commun aux principes actifs du groupe des conazoles, sur lequel fonder une évaluation de l'exposition cumulative pour l'un de ces effets. En outre, dans sa plus récente évaluation concernant les métabolites communs des triazoles (USEPA, 2022), l'EPA des États-Unis n'a trouvé aucun risque préoccupant pour la santé dû à l'exposition par le régime alimentaire (aliments et eau potable), tant pour l'exposition directe aux métabolites que pour l'exposition indirecte résultant de la consommation et de la métabolisation in vivo des composés d'origine (conazoles). La combinaison de l'exposition par le régime alimentaire et des expositions non alimentaires (voie cutanée, contact main-bouche, contact objet-bouche et ingestion de sol) n'a pas non plus révélé de risques préoccupants pour la santé.

3.8 Limites maximales de résidus

Les limites maximales de résidus ne sont pas applicables pour le paclobutrazole, car aucune utilisation alimentaire n'y est associée, que ce soit dans le cadre des utilisations homologuées sur les plantes ornementales de pépinière et de serre ou de l'utilisation proposée sur le gazon des terrains de golf.

3.8.1 Rapports d'incident concernant la santé

En date du 8 juin 2023, l'ARLA avait reçu une déclaration d'incident mettant en cause le principe actif paclobutrazole chez les humains. L'ARLA a déterminé qu'il était peu probable que l'incident soit lié à l'exposition déclarée au paclobutrazole. Le symptôme ressenti par la personne (difficulté à respirer) n'est pas un symptôme typique du produit indiqué si l'on tient compte de la voie d'exposition déclarée (déversement de pesticide sur les mains). En outre, les détails concernant le moment de l'apparition du symptôme par rapport à l'exposition au paclobutrazole étaient incertains.

L'étiquette de la préparation commerciale contenant du paclobutrazole, en l'occurrence le régulateur de croissance des plantes TRIMMIT, comporte des mises en garde visant à réduire l'exposition par inhalation des préposés au mélange, au chargement et à l'application.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les paramètres de devenir dans l'environnement du paclobutrazole et de ses produits de transformation principaux figurent dans le tableau 15 de l'annexe I. Les produits de transformation principaux du paclobutrazole sont résumés dans le tableau 16 de l'annexe I.

Les processus abiotiques ne devraient pas constituer d'importantes voies de dissipation du paclobutrazole dans l'environnement. Le paclobutrazole ne subit pas d'hydrolyse ou de phototransformation significative. La volatilisation ne devrait pas être une voie importante de dissipation du paclobutrazole, compte tenu de sa pression de vapeur et des valeurs de la constante de la loi d'Henry.

Le paclobutrazole est jugé légèrement persistant à persistant dans les sols aérobies et persistant dans les sols anaérobies. La biotransformation dans les sols aérobies est la principale voie de dissipation dans l'environnement, à l'origine de deux produits de transformation principaux : CGA 149907 et NOA 457654. Dans les études menées avec le paclobutrazole sur des sols en laboratoire, le CGA 149907 et le NOA 457654 se sont avérés plus persistants que le paclobutrazole. En revanche, ces produits de transformation se sont avérés non persistants à modérément persistants dans les études où on les avait utilisés comme substances de départ. La raison de cette différence de persistance est incertaine. Selon le type de sol, la biotransformation aérobie du paclobutrazole peut également entraîner de grandes quantités de résidus fortement liés au sol, ainsi qu'une minéralisation en CO₂.

Sur le terrain, le paclobutrazole est légèrement à modérément persistant. La rémanence entre les saisons de croissance n'est pas un problème. Compte tenu des résultats des études de laboratoire (valeurs K_{CO} , lessivage sur colonne de sol), des évaluations multicritères (critères de Cohen *et al.* [1984] et indices d'ubiquité dans les eaux souterraines [IUES]; annexe I, tableau 17), de la modélisation des eaux souterraines et des études sur le terrain, le paclobutrazole et ses produits de transformation pourraient être mobiles dans le sol et donc être lessivés jusqu'aux eaux souterraines. Une mise en garde doit figurer sur l'étiquette pour indiquer aux utilisateurs d'éviter d'utiliser TRIMMIT dans les zones propices au lessivage (c.-à-d. les endroits où les sols sont perméables et en particulier là où la nappe phréatique est peu profonde).

Le paclobutrazole est persistant dans les systèmes aquatiques aérobies et anaérobies, dans lesquels il devrait se répartir rapidement de l'eau aux sédiments. De grandes quantités de résidus fortement liés peuvent se former dans certains sédiments. D'après son facteur de bioconcentration, il est peu probable qu'il s'accumule dans les organismes aquatiques.

4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'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 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 de la ou 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 CEE utilisées dans l'évaluation des risques et leurs calculs détaillés sont présentées dans les tableaux 18 (pour tous les organismes sauf les oiseaux et mammifères) et 21 (pour les oiseaux et mammifères) de l'annexe I. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes vivant dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques, notamment les

invertébrés, les vertébrés et les plantes. Le tableau 19 de l'annexe I présente un résumé des données d'écotoxicité aiguë et chronique pour les organismes marins, d'eau douce et terrestres non ciblés. 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). Les tableaux 20 et 21 de l'annexe I présentent les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques et leurs facteurs d'incertitude.

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, ainsi que pour identifier 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. On calcule le quotient de risque (QR) en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée (quotient de risque : exposition/toxicité). On compare ensuite ce quotient de risque au niveau préoccupant (NP = 0,4 pour le risque aigu pour les pollinisateurs, 2 pour les études sur plaques de verre utilisant comme espèces d'essai les arthropodes utiles standard *Typhlodromus pyri* et *Aphidius rhopalosiphi*, et 1 dans tous les autres cas). 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.

Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut utiliser des critères d'effet toxicologique différents. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide de modèles d'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.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

TRIMMIT est appliqué en pulvérisation foliaire sur le gazon et les mauvaises herbes des terrains de golf. Les organismes terrestres, tels que les lombrics, les abeilles, les oiseaux, les mammifères et les plantes vasculaires terrestres peuvent être exposés au paclobutrazole par contact direct avec la substance pulvérisée ou la dérive de pulvérisation, par contact avec les surfaces traitées ou par l'ingestion d'aliments contaminés. L'évaluation des risques liés au paclobutrazole et à ses produits de transformation principaux s'est appuyée sur les données de toxicité disponibles pour les lombrics, les abeilles, les oiseaux, les mammifères et les plantes terrestres. Pour les lombrics, les données de toxicité disponibles se rapportaient uniquement aux produits de transformation principaux CGA 149907 et NOA 457654.

Lombrics et abeilles

Les lombrics peuvent être exposés au paclobutrazole dans le sol lorsque le paclobutrazole est appliqué sur le gazon. Les abeilles butineuses peuvent être exposées aux gouttelettes de pulvérisation lors de l'application (exposition par contact) ou par l'ingestion de pollen et de nectar contaminés par le paclobutrazole (exposition par voie orale). En outre, le couvain des abeilles peut être exposé au paclobutrazole si les abeilles butineuses ramènent du pollen et du nectar contaminés à la ruche. Les quotients de risque obtenus lors de l'évaluation préliminaire ($\leq 0,28$) pour les lombrics et les abeilles étaient inférieurs aux niveaux préoccupants (annexe I, tableau 20). De plus, le gazon n'attire pas les abeilles. Par conséquent, l'utilisation du paclobutrazole sur le gazon ne devrait pas entraîner d'exposition des abeilles, car il est peu probable que les pollinisateurs visitent le gazon. L'utilisation de TRIMMIT présente des risques négligeables pour les lombrics et les abeilles.

Oiseaux et mammifères sauvages

Les oiseaux et les petits mammifères sauvages peuvent être exposés au paclobutrazole lorsqu'ils ingèrent des aliments contaminés sur lesquels du paclobutrazole a été pulvérisé. L'évaluation préliminaire des risques était fondée sur les hypothèses suivantes :

- les concentrations maximales de résidus de paclobutrazole dans les denrées alimentaires;
- un régime alimentaire composé entièrement (100 %) d'un aliment particulier (p. ex. des insectes ou des graminées courtes);
- la guildes alimentaire la plus exposée en théorie par catégorie de poids chez les animaux.

Les résultats de l'évaluation préliminaire des risques sont présentés dans le tableau 21 de l'annexe I. Selon les quotients de risque, le risque aigu est négligeable pour les oiseaux de toute taille, le risque chronique est négligeable pour les oiseaux de grande taille, et le risque aigu est négligeable pour les petits et grands mammifères ($QR \leq 0,70$). Le niveau préoccupant (c.-à-d. $NP = 1$) a été légèrement dépassé pour les quotients de risque restants correspondant au risque chronique pour les oiseaux de petite et taille intermédiaire ($QR = 1,39$ et $1,09$), au risque aigu pour les mammifères de taille intermédiaire ($QR = 1,11$) et au risque chronique pour les mammifères de toutes les tailles ($QR = 1,22$ à $2,36$).

Les hypothèses de l'évaluation préliminaire sont prudentes. En ce qui concerne le risque aigu et le risque chronique, il est peu probable que le régime alimentaire des oiseaux et des mammifères se compose entièrement d'un seul aliment fortement contaminé. En outre, en ce qui concerne le risque chronique, il est peu probable que les animaux restent dans une seule zone (en particulier, sur le même terrain de golf) pendant une période prolongée pour chercher de la nourriture.

Les plus forts dépassements du niveau préoccupant concernaient le risque chronique pour les oiseaux et les mammifères ($QR = 1,09$ à $2,36$). Les quotients de risque chronique ont été calculés d'après les doses sans effet observé (DSEO). Pour les oiseaux, la DSEO de 35 mg p.a./kg p.c./j a été établie d'après une dose minimale avec effet observé (DMEO) de 69 mg p.a./kg p.c./j qui avait entraîné une réduction de 26 % du poids corporel des femelles. Il n'y a pas eu d'effets significatifs sur les paramètres de reproduction, la dose maximale ayant été de 138 mg p.a./kg

p.c./j. Si l'on considère la DMEO au lieu de la DSEO dans le calcul du quotient de risque, le quotient de risque chronique maximal pour les oiseaux est de 0,71 (inférieur au NP; annexe I, tableau 22).

Pour les mammifères, la DSEO de 23 mg p.a./kg p.c. a été établie d'après une DMEO de 117 mg p.a./kg p.c./j pour les mâles et de 124 mg p.a./kg p.c./j pour les femelles, ayant entraîné une réduction relativement mineure de 5 à 13 % de la prise de poids corporel. On n'a constaté aucun effet significatif sur les paramètres de reproduction, à quelque dose que ce soit, la dose maximale ayant été de 117 mg p.a./kg p.c./j pour les mâles et de 124 mg p.a./kg p.c./j pour les femelles. Si l'on considère la DMEO au lieu de la DSEO pour calculer les quotients de risque, le quotient de risque chronique maximal pour les mammifères est de 0,46 (valeur inférieure au NP; annexe I, tableau 22).

En règle générale, les effets chroniques sur les oiseaux et les mammifères observés à la DMEO seraient encore plus faibles si l'on prenait en compte des habitudes alimentaires plus réalistes, notamment un régime composé de diverses sources d'aliments dans différentes zones de recherche de nourriture habituellement situées à l'extérieur des terrains de golf. Dans l'ensemble, compte tenu des dépassements relativement faibles du niveau préoccupant et de l'approche prudente employée dans l'évaluation des risques, les risques aigus et chroniques pour les oiseaux et les mammifères ne nécessitent pas de mesures d'atténuation des risques.

Plantes terrestres non ciblées

Les plantes terrestres non ciblées peuvent être exposées au paclobutrazole par pulvérisation directe ou par dérive de pulvérisation. Lors de l'évaluation préliminaire, dans laquelle on a fait l'hypothèse d'une exposition par pulvérisation directe, les quotients de risque dépassaient le niveau préoccupant de 1 (annexe I, tableau 20). L'évaluation des risques a donc été approfondie en fonction de l'exposition à une dérive de pulvérisation de 6 % à un mètre sous le vent du point d'application. Les quotients de risque approfondis allaient de 0,63 à 8,5 (annexe I, tableau 23). Étant donné que certains des quotients de risque approfondis dépassaient encore le niveau préoccupant, des zones tampons de pulvérisation sont requises pour protéger les habitats terrestres sensibles.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les organismes aquatiques pourraient être exposés au paclobutrazole par la dérive de pulvérisation ou par le ruissellement qui pénètre dans l'habitat aquatique. L'évaluation des risques liés au paclobutrazole et à ses produits de transformation principaux s'est appuyée sur les données de toxicité disponibles pour les invertébrés, les poissons, les amphibiens, les algues et les plantes vasculaires. Les données de toxicité des produits de transformation principaux CGA 149907 et NOA 457654 concernaient uniquement les plantes vasculaires. Lors de l'évaluation préliminaire des risques, on a fait l'hypothèse d'une exposition par pulvérisation directe sur un petit plan d'eau. Les quotients de risque pour les organismes marins allaient de < 0,025 à < 0,052 (< NP), ce qui indique un risque acceptable pour les organismes marins (annexe I, tableau 24). Pour les organismes d'eau douce, les quotients de risque dépassaient le niveau préoccupant pour les poissons, les amphibiens et les plantes vasculaires (QR = 2,57 à 54,7). Les risques pour ces

organismes ont été approfondis en tenant compte de l'exposition par la dérive de pulvérisation à un mètre sous le vent à partir du point d'application et de l'exposition par ruissellement.

Dérive de pulvérisation vers les habitats aquatiques

L'évaluation approfondie des risques liés à l'exposition au paclobutrazole a pris en compte une réduction de la dérive de pulvérisation de 100 % à 6 %, ce qui a donné des quotients de risque inférieurs au niveau préoccupant pour les poissons d'eau douce. Toutefois, les quotients de risque pour les amphibiens (1,44) et les plantes vasculaires d'eau douce (3,28) dépassaient toujours le niveau préoccupant (annexe I, tableau 25). Des zones tampons de pulvérisation sont requises pour protéger les habitats d'eau douce sensibles.

Ruissellement vers les habitats aquatiques

L'évaluation approfondie des risques liés à l'exposition au paclobutrazole par ruissellement a pris en compte le ruissellement depuis un terrain traité vers un plan d'eau adjacent et la dégradation subséquente du paclobutrazole dans l'eau et les sédiments. De plus amples détails sur l'évaluation des risques liés au ruissellement figurent dans le tableau 18 de l'annexe I. Les quotients de risque dépassaient toujours le niveau préoccupant pour les poissons d'eau douce, les amphibiens et les plantes vasculaires (annexe I, tableau 25). Le paclobutrazole étant un régulateur de croissance des plantes, ainsi qu'on pouvait s'y attendre, une importante inhibition de la croissance a été observée en laboratoire dans l'étude sur des plantes vasculaires aquatiques, et le quotient de risque connexe est élevé (33,0). Toutefois, il est peu probable que les plantes aquatiques, les poissons d'eau douce (QR = 1,55) et les amphibiens (QR = 4,64) soient exposés de manière chronique aux concentrations prudentes de paclobutrazole modélisées dans la colonne d'eau, car une répartition rapide du paclobutrazole de l'eau vers les sédiments est prévue dans les systèmes aquatiques. Dans les deux systèmes d'essai évalués dans l'étude de biotransformation en milieu aquatique, environ 30 à 85 % de la radioactivité appliquée initialement a été retrouvée dans les sédiments 7 jours après l'application. La quantité de radioactivité appliquée dans les sédiments a augmenté jusqu'à la fin de l'essai, 120 jours après l'application. Néanmoins, étant donné que le ruissellement contenant des résidus de paclobutrazole peut présenter un risque pour les organismes aquatiques, l'étiquette doit comporter les mentions usuelles afin d'atténuer le ruissellement.

4.2.3 Rapports d'incident concernant l'environnement

En date du 8 juin 2023, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident concernant le paclobutrazole dans l'environnement.

5.0 Valeur

Des renseignements sur la valeur, sous forme d'un historique d'utilisation aux États-Unis et d'une homologation antérieure au Canada, ont été soumis aux fins d'examen. L'utilisation de TRIMMIT sur les terrains de golf a été homologuée pour la première fois aux États-Unis en 1987. Depuis, TRIMMIT est devenu un régulateur de croissance du gazon considéré comme produit commercial de comparaison. L'historique d'utilisation a démontré que TRIMMIT réduit

la croissance du gazon et améliore sa santé, sa couleur, sa densité et sa vigueur. La fréquence de tonte peut être réduite de 50 % jusqu'à deux mois après chaque application. TRIMMIT réprime également la croissance de *Poa annua* et la production d'inflorescences. Toutes les utilisations et allégations requises pour l'homologation canadienne figurent sur l'étiquette du TRIMMIT vendu aux États-Unis (rebaptisé Power-Guard 2SC PGR en 2013). Des produits contenant du paclobutrazole sont actuellement homologués au Canada pour la réduction de l'élongation internodale des plantes ornementales à massif cultivées en serre dans des contenants et des plateaux multicellules, ce qui permet d'obtenir des plantes compactes et plus intéressantes.

Le trinexapac-éthyle est le seul principe actif actuellement homologué pour la réduction de la fréquence de la tonte du gazon et de la quantité d'herbe coupée sur les gazons bien entretenus des terrains de golf et des gazonnières commerciales. L'homologation de TRIMMIT offre aux utilisateurs une autre option pour réguler la croissance du gazon et réprimer la croissance de *Poa annua* sur les terrains de golf, option qui est disponible aux États-Unis depuis de nombreuses années.

L'application de TRIMMIT est compatible avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, y compris la lutte intégrée contre les mauvaises herbes. L'étiquette recommande d'utiliser ce produit avec un engrais à forte teneur en azote pour maintenir l'apparence du gazon et réduire l'altération de la couleur. Il est très peu probable que les plantes ciblées acquièrent une résistance à TRIMMIT.

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) est une politique du gouvernement fédéral visant à 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 paclobutrazole et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03⁶ de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a conclu que le paclobutrazole et ses produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST.

⁶ 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*.

Veillez consulter le tableau 27 de l'annexe I pour de plus amples renseignements sur l'évaluation selon la PGST.

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 et les formulants ainsi que les 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*⁷.

Cette liste, utilisée conformément au document de principes SPN2020-01⁸ de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment la Politique de gestion des substances toxiques et la Politique sur les formulants⁹, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone et les halocarbures de remplacement* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (substances désignées par le Protocole de Montréal).

L'ARLA a conclu que le paclobutrazole de qualité technique ne contient aucune des substances indiquées dans la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement. La préparation commerciale TRIMMIT contient l'agent de préservation 1,2-benzisothiazoline-3-one, qui contient de faibles concentrations de dibenzodioxines et de furanes polychlorés (substances de la voie 1 de la PGST).

Comme l'utilisation de cet agent de préservation dans les produits antiparasitaires à une concentration maximale de 0,1 % a été réévaluée par l'ARLA en 2012 et jugée acceptable, parce que les concentrations de dioxines et de furanes sont faibles ou gérées conformément à la directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA pour la mise en œuvre de la PGST, l'Agence estime qu'aucune autre mesure n'est requise pour l'instant.

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

⁷ TR/2005-114, dernière modification le 24 juin 2020. Voir le site Web de la législation (Justice), *Règlements codifiés, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

⁸ Document de principes SPN2020-01 de l'ARLA, *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.

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

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 paclobutrazole de qualité technique et de TRIMMIT, qui contient le principe actif de qualité technique paclobutrazole, pour l'utilisation sur le gazon des terrains de golf afin de ralentir la croissance du gazon et de réprimer *Poa annua*.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les risques sanitaires et environnementaux ainsi que la valeur des produits antiparasitaires sont acceptables.

Renseignements supplémentaires demandés

Les données relatives à cinq lots conformes aux bonnes pratiques de laboratoire, représentant la production à l'échelle commerciale sur le site de fabrication approuvé, doivent être fournies en tant que renseignements postérieurs à la commercialisation.

Liste des abréviations et des sigles

µM	concentration micromolaire
µg	microgramme
3-MA	3-méthyladénine
4-OH ASDN	4-hydroxyandrostènedione
5-HIAA	acide 5-hydroxyindol-3-acétique
5-HT	sérotonine
abs.	absolu
AC	absorption cutanée
ACh	acétylcholine
AChE	acétylcholinestérase
ADME	absorption, distribution, métabolisme et élimination
ADN	acide désoxyribonucléique
AHETF	Agricultural Handlers Exposure Task Force
AhR	récepteur d'aryl hydrocarbure
AICAR	5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside
AKT	murine thymoma viral oncogene [oncogène viral du thymome murin]
ALB	albumine
ALDH	aldéhyde déshydrogénase
ALOX5	gène arachidonate 5-lipoxygénase
ALT	alanine aminotransférase
AMPK	protéine kinase AMP-dépendante
AOPWIN	Atmospheric Oxidation Program for Microsoft Windows
APDM	aminopyrine- <i>N</i> -déméthylase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARNm	acide ribonucléique messager
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
AST	aspartate aminotransférase
ATG5	autophagy related 5 [gène 5 lié à l'autophagie]
atm	atmosphère
AUS	azote uréique sanguin
Bax	Bcl-2 associated X, apoptosis regulator [régulateur de l'apoptose X associé à Bcl-2]
Bcl-2	B cell leukemia/lymphoma apoptosis regulator 2 [régulateur de l'apoptose du lymphome/de la leucémie à cellules B 2]
BECN1	gène beclin 1 [bécline 1]
BRAF	murine sarcoma viral oncogene homolog B1 [homologue B1 de l'oncogène viral du sarcome murin]
C	Celsius
CA	consommation alimentaire
CALUX	chemically activated luciferase expression [expression de la luciférase chimiquement activée]
CaN	calcineurine
CAS	Chemical Abstracts Service

CAT	catalase
CE ₅₀	concentration entraînant un effet sur 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CHO	ovaire de hamster chinois
CI ₅₀	concentration estimée qui inhibe 50 % de l'activité enzymatique
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale pour 50 % de la population
CLHP-SM/SM	chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem
cm	centimètre
CMC	carboxyméthylcellulose
CMédEO	concentration médiane entraînant un effet observable
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CMM	cote moyenne maximale
CO	teneur en carbone organique
CO ₂	dioxyde de carbone
COD	carbone organique dissous
CPODP	cinétique de premier ordre en double parallèle
CREA	créatinine
CSEO	concentration sans effet observé
CSPO	cinétique simple de premier ordre
CT	coefficient de transfert
Cu/Zn-SOD	superoxyde dismutase à cuivre/zinc
CU	couche unique
CXCL-clc	gène chemokine (C-X-C motif) ligand [ligand de la chimiokine (motif C-X-C)]
CYP	enzyme de la famille des cytochromes P450
DA	dose administrée
DA	dopamine
DAG	distance anogénitale
DARf	dose aiguë de référence
DAT	délai d'attente entre les traitements
DE	durée d'exposition
DE ₂₅	dose efficace sur 25 % de la population
DE _{alim50}	dose efficace par le régime alimentaire pour 50 % de la population
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DER	Data Evaluation Report
Dio1	iodothyronine désiodase
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale pour 50 % de la population
DL _{alim50}	dose létale par le régime alimentaire pour 50 % de la population
DIR	Directive d'homologation
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMEO	dose minimale avec effet observé
DMSO	diméthylsulfoxyde

DMT	dose maximale tolérée
DRO	dérivé réactif de l'oxygène
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
DSEO _{alim}	dose sans effet observé par le régime alimentaire
DTH	données des témoins historiques
EDSP	Endocrine Disruptor Screening Program
EGFR	récepteur du facteur de croissance épidermique
EJE	exposition journalière estimée
ELGL	essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques
EPA	Environmental Protection Agency
EPI	équipement de protection individuelle
EPI	Estimation Program Interface
ER	récepteur d'œstrogènes
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé
F ₀	génération parentale
F ₁	descendants de la première génération
F ₂	descendants de la deuxième génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FEG	facteur d'évaluation global
FI _{BD}	facteur d'incertitude lié à la base de données
g	gramme
GABA	acide gamma-aminobutyrique
Glu	glutamate
gnat	G protein subunit alpha transducin [sous-unité alpha de la transducine protéine G]
GR	récepteur des glucocorticoïdes
GR	globules rouges
GST	glutathion-S-transférase
h	heure
H4IIE	lignée cellulaire dérivée du carcinome hépatocellulaire du rat
ha	hectare
Hg	mercure
hpf	heure post-fertilisation
IBR	réponse intégrée des biomarqueurs
IGF	facteur de croissance analogue à l'insuline
IUES	indice d'ubiquité dans les eaux souterraines
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
JG	jour de gestation
jpf	jour post-fertilisation
kcal	kilocalorie
K _{CO}	coefficient de partage carbone organique-eau
K _d	coefficient de partage sol-eau

kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau
KOWWIN	Kow Estimation Program pour Microsoft Windows
kPa	kilopascal
L	litre
LC3	microtubule-associated protein light chain 3 [protéine associée aux microtubules chaîne légère 3]
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	mètre
MAOA	monoamine oxydase A
MAPK	protéine kinase activée par des agents mitogènes
M/C/A	mélange, chargement et application
MCF	lignée cellulaire 7 de la Michigan Cancer Foundation
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
min	minute
ml	millilitre
mm	millimètre
MNE	normétanéphrine
MO	teneur en matières organiques
mol	mole
mPa	millipascal
MRID	Master Record Identification Number
mTOR	cible de la rapamycine chez les mammifères
NHANES/WWEIA	National Health and Nutrition Examination Survey/What We Eat in America
nm	nanomètre
nmol	nanomole
NP	niveau préoccupant
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OPPTS	Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances
ORETF	Outdoor Residential Task Force
p53	protéine tumorale 53
p62	séquestosome 1
PA	phosphatase alcaline
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
PE	phosphatidyléthanolamine
PG	phosphatidylglycérol
PGR	régulateur de croissance des plantes
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
pH	potentiel hydrogène

PHED	Pesticide Handler Exposure Database
pK _a	constante de dissociation
PLA2G	phospholipase A2 group [groupe de la phospholipase A2]
PPAR	récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes
ppb	parties par milliard
ppm	partie par million
PRVD	projet de décision de réévaluation
p.s.	poids sec
PS	phosphatidylsérine
PSV	premiers stades de vie
PT	produit de transformation
PTGS	prostaglandine-endoperoxyde synthase
PWC	Pesticide in Water Calculator
QR	quotient de risque
RA	radioactivité appliquée
rel.	relatif
RPC	résistant aux produits chimiques
RT	récepteur thyroïdien
RT-G	résidus transférables propres au gazon
RVD	décision de réévaluation
S9	système d'activation métabolique chez les mammifères
SC	suspension concentrée
sem.	semaine
S.O.	sans objet
SOD	superoxyde dismutase
SPN	document de principes
s.s	statistiquement significatif
STJ	superficie traitée par jour
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
TCDD	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TG	triglycéride
TIA	taux d'ingestion alimentaire
TNOS	oxyde nitrique synthase totale
t _R	demi-vie représentative
TSH	thyroestimuline
T-SOD	superoxyde dismutase totale
TV101	lignée cellulaire dérivée de l'hépatoblastome humain
UGT	famille de gènes UDP glucuronosyltransferase [UDP glucuronosyltransférase]
UV	ultraviolet
vtg1	vitellogénine 1
XDH	xanthine dehydrogenase [xanthine déshydrogénase]

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	ID de la méthode	Analyte	Type de méthode	LQ	Référence
Argile	-	Paclobutrazole	CLHP-SM/SM	1 ppb	N° de l'ARLA : 3116813
		R79105			
Loam sableux	-	Paclobutrazole	CLHP-SM/SM	1 ppb	N° de l'ARLA : 3116813
		R79105			
Eau potable	-	Paclobutrazole	CLHP-SM/SM	0,05 ppb	N°s de l'ARLA : 3116814, 3116815
		R79105			
Eaux de surface	-	Paclobutrazole	CLHP-SM/SM	0,05 ppb	N°s de l'ARLA : 3116814, 3116815
		R79105			
Eaux souterraines	-	Paclobutrazole	CLHP-SM/SM	0,05 ppb	N° de l'ARLA : 3116814
		R79105			

Tableau 2 Identification d'un métabolite du paclobutrazole

Code	Nom chimique	Source
CGA 205369	Acide 2-hydroxy-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propanoïque	Produit de dégradation dans l'environnement, résidu dans les plantes

Tableau 3 Profil de toxicité du paclobutrazole de qualité 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 aux DMENO 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 de toxicocinétique	
<p>Excrétion et rétention tissulaire pour une dose unique par voie orale (10 mg/kg)</p> <p>Rats Wistar (Alpk)</p> <p>N° de l'ARLA : 1232560</p>	<p>Trois rats mâles et trois rats femelles ont reçu par gavage du paclobutrazole marqué au ¹⁴C à raison de 10 mg de paclobutrazole/kg p.c. Un rat mâle et un rat femelle ont reçu la substance ayant une activité spécifique plus forte et ont été placés dans des cages métaboliques. L'urine et les matières fécales de ces animaux ont été recueillies sur de la glace carbonique, et l'air expiré (des 2 rats) a été aspiré à travers une série de capteurs pour éliminer la vapeur d'eau et les gaz expirés. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg ¹⁴C-paclobutrazole/kg p.c. avec marquage sur le cycle triazole, 75 à 87 % de la dose ont été excrétés dans les 48 heures. Chez les mâles, 23 à 48 % ont été excrétés dans l'urine et 44 à 64 % dans les matières fécales, tandis que chez les femelles, la voie urinaire était prédominante (48 à 64 % de la dose), avec 26 à 41 % excrétés dans les matières fécales. Il n'y a pas eu d'excrétion significative dans l'air expiré. La majeure partie (81 à 91 %) de l'excrétion urinaire s'est produite dans les 24 heures, ce qui indique une absorption rapide. L'excrétion fécale a été un peu plus lente que l'excrétion urinaire, ce qui semble indiquer qu'une partie du ¹⁴C récupéré dans les matières fécales était d'origine biliaire et que, par conséquent, l'absorption totale a pu être plus importante que ce qu'indiquait l'excrétion urinaire. Les concentrations tissulaires après 96 heures étaient très faibles. La radiographie du corps entier après 72 heures a montré que le contenu gastro-intestinal représentait la majeure partie de la radioactivité résiduelle.</p>
<p>Étude par autoradiographie du corps entier chez le rat après l'administration d'une dose unique par voie orale (250 mg/kg)</p> <p>Rats Wistar (Alpk)</p> <p>N° de l'ARLA : 1232562</p>	<p>Un rat mâle et un rat femelle ont reçu une dose unique par voie orale (gavage) de 250 mg de la substance à l'essai/kg p.c. et ont été placés dans des cages métaboliques en verre. L'urine et les matières fécales ont été recueillies sur de la glace carbonique et retirées après 24 et 48 heures. L'air expiré a été aspiré à travers des capteurs, qui ont été analysés après 24 et 48 heures pour mesurer la radioactivité. Quarante-huit heures après l'administration, les rats ont été sacrifiés. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 mg ¹⁴C-paclobutrazole/kg p.c., une autoradiographie du corps entier préparée 48 heures après l'administration a indiqué que la majeure partie de la substance radiomarquée se trouvait dans le contenu gastro-intestinal. Chez le mâle, la quantité présente dans le gros intestin était plus</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	importante que chez la femelle, ce qui correspondait au profil d'excrétion observé. De faibles niveaux de radioactivité ont été observés dans le foie, les reins et la graisse périrénale.
<p>Excrétion et rétention tissulaire d'une dose unique par voie orale (5 mg/kg)</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA : 1232564</p>	<p>Quatre rats mâles et quatre rats femelles ont reçu par gavage une dose unique de substance à l'essai marquée au ¹⁴C, à raison de 5 mg/kg p.c., puis ont été placés dans des cages métaboliques individuelles en verre pour la collecte de l'urine et des matières fécales. L'urine et les matières fécales étaient recueillies sur de la glace carbonique et donc congelées immédiatement, puis ont été retirées à intervalles de 24 heures pendant les 7 jours ayant suivi l'administration de la dose. Les cages ont été rincées après chaque collecte. Après 7 jours, les rats ont été sacrifiés. On a conservé divers échantillons : sang, cerveau, foie, reins, cœur, graisse, contenu gastro-intestinal, muscles, rate, os, gonades, poumon et carcasse. Le foie, les reins, les graisses, le sang, le plasma, le contenu gastro-intestinal et la carcasse ont été analysés pour déterminer la radioactivité résiduelle. Tous les échantillons de matières fécales et d'urine ont été analysés pour déterminer la radioactivité. Après l'administration d'une dose unique par voie orale de paclbutrazole à raison de 5 mg/kg p.c., la substance à l'essai a été excrétée dans l'urine et les matières fécales, principalement dans les 48 heures ayant suivi l'administration. Sept jours après l'administration, les concentrations tissulaires étaient faibles ou non détectables. La radioactivité a été détectée dans le contenu de l'intestin grêle et dans le foie de la plupart des rats, et dans les reins d'une femelle. Aucune radioactivité n'a été détectée dans les graisses. Il n'y avait pas de différence entre les mâles et les femelles.</p>
<p>Excrétion et rétention tissulaire d'une dose unique par voie orale (250 mg/kg)</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA : 1232565</p>	<p>Quatre mâles et quatre femelles ont reçu une dose unique par voie orale (gavage) de la substance à l'essai à raison de 250 mg/kg p.c. Les animaux ont ensuite été placés dans des cages métaboliques individuelles entièrement en verre. L'urine et les matières fécales ont été recueillies sur de la glace carbonique et ont été prélevées à intervalles de 24 heures. Les cages ont été rincées après chaque collecte. Sept jours après l'administration, les animaux ont été sacrifiés. On a prélevé divers échantillons : sang, cerveau, foie, cœur, graisse, contenu gastro-intestinal, muscles, rate, fémur, gonades, poumon et carcasse. La radioactivité a été mesurée dans le foie, la graisse, les reins, le sang, le plasma, le contenu gastro-intestinal et la carcasse. La radioactivité de chaque échantillon d'urine et de matières fécales a été mesurée. Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 250 mg ¹⁴C-paclbutrazole/kg p.c., la majeure partie de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et les matières fécales dans les 72 heures, avec des niveaux légèrement plus élevés dans l'urine que dans les matières fécales. On n'a pas constaté de grande différence entre les sexes, bien que l'excrétion fécale ait été légèrement plus lente chez les</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	mâles. Par rapport à l'excrétion d'une dose unique de 5 mg/kg p.c., le taux d'excrétion était plus lent, en particulier au cours des 24 premières heures. Les résidus dans les tissus étaient largement confinés dans le tractus gastro-intestinal et le foie, et étaient faibles. On n'a trouvé aucune indication d'accumulation dans les tissus.
Bioaccumulation de doses répétées par voie orale (5 mg/kg/j) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 1232566	Des groupes de 3 rats mâles ont reçu 5 mg de ¹⁴ C-paclobutrazole/kg p.c./j pendant 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42 ou 49 jours (7 groupes). Les animaux ont été sacrifiés un jour après la dernière dose, à l'exception de six groupes supplémentaires traités pendant 49 jours, qui ont été sacrifiés 3, 7, 14, 21, 28 ou 35 jours après la dernière dose. Les concentrations tissulaires ont augmenté avec la durée du traitement, principalement dans les organes responsables de la biotransformation et de l'excrétion. Les concentrations dans les graisses étaient faibles, proches du seuil de détection pendant toute la durée du traitement. Après la fin de l'administration, les concentrations tissulaires ont rapidement diminué, ce qui indique qu'il y a eu peu de bioaccumulation du paclobutrazole ou de ses métabolites.
Absorption, excrétion et rétention tissulaire d'une dose unique par voie orale (5 mg/kg) Chiens Beagle N° de l'ARLA : 1232567	Trois chiens mâles et trois chiens femelles ont reçu une dose unique par voie orale (gavage) de 5 mg de ¹⁴ C-paclobutrazole/kg p.c. Chaque chien a été placé dans une cage métabolique individuelle et l'urine et les matières fécales ont été recueillies sur de la glace carbonique et retirées à intervalles de 24 heures. Des échantillons de sang de la veine jugulaire ont été prélevés à 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 et 168 heures. Les cages métaboliques ont été rincées quotidiennement et les eaux de rinçage ont été analysées. Sept jours après l'administration, les chiens ont été sacrifiés. Le sang, le plasma, le cerveau, le foie, les reins, le cœur, la rate, les os, le contenu de l'intestin grêle, les graisses, les gonades et les poumons ont été conservés. Le foie, les reins, les graisses, le sang, le plasma et le contenu gastro-intestinal ont été analysés pour mesurer la radioactivité. Les échantillons d'urine, de matières fécales, de sang (et de plasma) ont été analysés pour mesurer la radioactivité. Après l'administration de 5 mg de substance à l'essai/kg p.c. aux chiens, la substance a été rapidement absorbée et les concentrations maximales dans le sang ont été atteintes 0,5 à 1,5 heure après l'administration. La majeure partie de la radioactivité se trouvait dans le plasma. L'excrétion a été rapide, et la majeure partie de la radioactivité qui se trouvait dans l'urine et les matières fécales a été excrétée dans les 24 heures ayant suivi l'administration, l'excrétion urinaire étant légèrement supérieure à l'excrétion fécale. Aucune différence entre les sexes n'a été constatée. Le seul résidu tissulaire détecté se trouvait dans le foie d'un chien mâle. Aucun signe de bioaccumulation de la substance à l'essai n'a été observé dans les tissus.

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Biotransformation chez le rat</p> <p>Rats Wistar (Alpk:AP)</p> <p>N° de l'ARLA : 1232568</p>	<p>Dix rats femelles ont reçu chacune une dose unique par voie orale de 250 mg de ¹⁴C-paclobutrazole/kg p.c. dans des cages métaboliques. L'urine et les matières fécales ont été recueillies sur de la glace carbonique et retirées chaque jour pendant 3 jours. En outre, deux rats mâles et deux rats femelles ont subi une canulation biliaire sous anesthésie. Après leur rétablissement, chaque rat a reçu une dose unique par voie orale de 250 mg de ¹⁴C-paclobutrazole/kg p.c. et a été placé dans une cage de contention individuelle. La bile, l'urine et les matières fécales ont été recueillies à intervalles de 24 heures pendant 4 jours. À la fin de la période d'étude, tous les rats ont été sacrifiés. Le paclobutrazole, administré en dose unique, a été facilement absorbé, aucun composé d'origine n'ayant été détecté dans les matières fécales après 5 mg/kg p.c. et seulement 5 % de la dose ayant été excrétée sous forme de composé d'origine dans les matières fécales à 250 mg/kg p.c. Le composé a été largement métabolisé, mais la biotransformation s'est limitée au groupe <i>tert</i>-butyle, aucune métabolisation n'ayant été détectée pour les cycles triazole ou phényle halogénés. Les deux principaux métabolites dans l'urine, la bile et les matières fécales étaient le paclobutrazole diol et le paclobutrazole acide, qui ont tous deux été excrétés sous forme conjuguée et non conjuguée. Un mécanisme de biotransformation impliquant un processus d'oxydation en deux étapes par l'intermédiaire du système hépatique d'oxydase à fonction mixte est proposé. À la suite de l'oxydation en diol, le devenir du composé (excrétion ou oxydation ultérieure en acide carboxylique) dépendait du sexe et de la dose. À 250 mg/kg, les mâles ont excrété environ 20 % de la dose dans l'urine, principalement sous forme d'acide, tandis que les femelles ont excrété environ 30 % de la dose par cette voie, mais principalement sous forme de diol libre et conjugué (2/3 diol, 1/3 acide). À 5 mg/kg p.c., on a observé le même profil d'excrétion chez les mâles, mais les femelles ont excrété plus d'acide qu'à 250 mg/kg. Chez les deux sexes, la majeure partie de la dose a été excrétée dans la bile sous forme de diol conjugué, qui a été éliminé dans les matières fécales.</p>
Études de toxicité aiguë	
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Souris (Alderley Park SPF)</p> <p>N° de l'ARLA : 1231127</p>	<p>DL₅₀ (♂) = 490 (394 – 642) mg/kg p.c. DL₅₀ (♀) = 1 219 mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité aiguë par voie orale : modérée.</p> <p>Les cas de mortalité sont survenus chez les ♂ à ≥ 800 mg/kg p.c. et chez les ♀ à ≥ 400 mg/kg p.c., tous dans les 48 heures après l'administration de la dose. Une démarche instable était fréquente chez les deux sexes. Le coma, l'hypothermie, l'horripilation et l'incontinence urinaire étaient également fréquents. La plupart des survivants avaient pris du poids au 14^e jour.</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Rat (Alderley Park SPF)</p> <p>N° de l'ARLA : 1231127</p>	<p>DL₅₀ (♂) = 1 954 (1 147 – 4 985) mg/kg p.c. DL₅₀ (♀) = 1 336 (837 – 1 969) mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité aiguë par voie orale : légère.</p> <p>Des morts sont survenues à ≥ 640 mg/kg. Toutes les morts sont survenues dans un délai de 3 jours pour les ♀ ou de 4 jours pour les ♂.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA : 3277879</p>	<p>DL₅₀ (♀) > 2 000 mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité aiguë par voie orale : faible.</p> <p>À 2 000 mg/kg p.c. : hypoactivité chez 1/5 animaux au jour 1, production moindre de matières fécales chez 3/5 animaux aux jours 1 et 2.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Cobayes (Dunkin Hartley)</p> <p>N° de l'ARLA : 1231127</p>	<p>DL₅₀ (♂) = 542 (432 – 717) mg/kg p.c. DL₅₀ (♀) = entre 400 et 640 mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité aiguë par voie orale : modérée.</p> <p>Les cas de mortalité sont survenus dans les 48 heures après l'administration de la dose à ≥ 800 mg/kg p.c. chez les ♂ et à ≥ 640 mg/kg p.c. chez les ♀. Une démarche instable a également été observée chez la plupart des animaux ayant reçu ≥ 400 mg/kg p.c. Un état comateux a été observé uniquement à la dose maximale (800 mg/kg p.c. pour les ♂, 640 mg/kg p.c. pour les ♀). Les survivants semblaient normaux au jour 2. On a observé une perte de poids après le traitement, suivie d'une prise de poids corporel chez tous les survivants jusqu'au jour 14.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie orale</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>N° de l'ARLA : 1231127</p>	<p>DL₅₀ (♂) = 835 (200 – 2 300) mg/kg p.c. DL₅₀ (♀) = 937 (555 – 2 026) mg/kg p.c.</p> <p>Toxicité aiguë par voie orale : modérée.</p> <p>Tous les animaux sont morts à $\geq 1 000$ mg/kg p.c. La plupart des morts sont survenues dans les 3 jours ayant suivi l'administration de la dose. Une démarche instable était fréquente. À la dose maximale, les animaux présentaient une salivation excessive (mâles), des difficultés respiratoires, une augmentation du tonus des membres, une hypothermie et, chez deux ♀, un coma. La plupart des signes de toxicité avaient disparu au jour 10. On a observé une perte de poids chez tous les animaux après l'administration de la dose, et ce ne sont pas tous les animaux qui avaient retrouvé leur poids initial au jour 14.</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat (Sprague-Dawley) N° de l'ARLA : 3277880	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. Faible toxicité aiguë par voie cutanée. Aucun signe clinique de toxicité.
Toxicité aiguë par inhalation Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 3280224	CL ₅₀ > 2,02 mg/L Faible toxicité aiguë par inhalation. 2,02 mg/L : fourrure humide le jour de l'exposition, et la majorité des animaux présentaient également des taches autour du nez. Une femelle a présenté une sensibilité accrue au toucher entre les jours 1 et 3.
Irritation oculaire Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA : 3277881	CMM = 8,1/110 CIM = 13,7/110 après 24 heures Persistance après 72 heures Faiblement irritant pour les yeux
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA : 3277882	CMM = 0,33/8 CIM = 1/8 après 1 heure Minimalement irritant
Sensibilisation cutanée, ELGL Souris (CBA) N° de l'ARLA : 3277883	Négatif N'est pas un sensibilisant cutané
Études de toxicité à court terme	
Étude de toxicité par voie orale de 28 jours (détermination des doses, régime alimentaire) Souris (CrI:CD-1(ICR)BR)	Étude complémentaire (détermination des doses) DSENO pour les effets hépatiques : 8,6/10 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMENO pour les effets hépatiques : 182/212 mg/kg p.c./j ♂/♀ Effets à la DMENO : hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires avec granules basophiles cytoplasmiques, macrovacuolisation et macrovacuolisation, ↑ poids rel. du foie, ↑ ALT, ↓ cholestérol, ↓ TG (♂♀); ↑ poids abs. du foie (♂)

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>N° de l'ARLA : 3396823</p>	<p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : faible nombre d'organes pesés.</p> <p>Toutefois, les tissus sensibles du système endocrinien ont été examinés. Le cerveau, les gonades, les reins, les poumons, le foie, le thymus, la rate et le cœur ont été pesés. Un examen histologique a été réalisé sur la thyroïde, y compris les glandes parathyroïdes, l'utérus, les ovaires, les vésicules séminales, les deux testicules avec les épидидymes et le foie.</p> <p>La méthode et les résultats pour le foie ont été jugés d'une qualité et d'une robustesse suffisantes pour la détermination d'une DSENO relativement aux effets hépatiques.</p>
<p>Étude de toxicité par voie orale de 28 jours (détermination des doses, régime alimentaire)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA : 3396822</p>	<p>Étude complémentaire (détermination des doses)</p> <p>DSENO pour les effets hépatiques : 88/4,6 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMENO pour les effets hépatiques : 130/87 mg/kg p.c./j ♂/♀</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ fréquence de l'hypertrophie hépatocellulaire, ↑ poids du foie (♂/♀); ↓ CA, ↑ fréquence de la macrovacuolisation médiolobulaire du foie, ↑ cholestérol (♀)</p> <p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : les yeux n'ont pas été examinés, seuls le temps de Quick et le temps de céphaline activée ont été mesurés lors des examens hématologiques; seuls l'ALT et le cholestérol ont été mesurés lors de l'examen des paramètres biochimiques; seul le foie a été pesé et soumis à un examen histopathologique.</p> <p>La méthode et les résultats pour le foie ont été jugés d'une qualité et d'une robustesse suffisantes pour la détermination d'une DSENO relativement aux effets hépatiques.</p>
<p>Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire)</p> <p>Rat (Wistar (Alpk:AP))</p> <p>N° de l'ARLA : 1231115</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>La concentration urinaire d'un métabolite du paclbutrazole (l'acide butylique) a été mesurée aux semaines 9 à 11. Le métabolite a été détecté en quantités notables dans l'urine des femelles témoins, mais la source de ce métabolite était inconnue, ce qui soulève des questions quant à l'acceptabilité des procédures suivies dans l'étude. Pour cette raison, l'étude a été considérée comme étant complémentaire.</p> <p>93/107 mg/kg p.c./j ♂/♀ : ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↑ poids du foie, ↑ activité de l'APDM, ↓ temps de Quick, ↓ temps de céphaline kaolin (♂/♀); petit foyer d'atrophie des tubules dans un testicule (0, 0, 0, 2) (♂); ↑ cholestérol, ↑ ALT (♀)</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Aucun effet sur le poids du cerveau, des testicules ou des ovaires. Aucune anomalie (macroscopique ou microscopique) constatée à l'autopsie pour les surrénales, l'hypophyse, la thyroïde et les vésicules séminales.
Toxicité par voie orale, 90 jours (capsule) Chien (Beagle) N° de l'ARLA : 3277884	DSENO = 15 mg/kg p.c./j DMENO = 450 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↑ poids du foie, ↑ PA, ↑ activité de l'APDM, ↓ ALB, ↑ TG, ↑ poids des reins (♂/♀); ↑ fréquence d'une vacuolisation hépatocytaire minime, ↑ fréquence d'un dépôt graisseux fin, minime à léger, dans les hépatocytes, ↑ fréquence d'une légère infiltration de cellules mononucléaires, ↓ poids des testicules et des épидидymes, ↓ taille des testicules et de la prostate, absence de spermatozoïdes, ↑ ALT (♂); ↓ protéines totales (♀)
Études de toxicité chronique/oncogénicité	
Oncogénicité, 18 mois (régime alimentaire) Souris Crl:CD(SD)BR N° de l'ARLA : 1231138	DSEO : 15 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMEO : 85 mg/kg p.c./j ♂/♀ Effets à la DMEO : ↓ CA (premières semaines seulement), ↑ poids du foie (♂/♀); ↓ TG, ↑ gravité de la stéatose hépatique (en cours d'étude et au terme de l'étude) (♂) Aucun signe de tumorigénicité
Étude de toxicité chronique/oncogénicité, 24 mois (régime alimentaire) Rat (Crl:CD(SD)) N°s de l'ARLA : 1231122, 1231138	DSENO : 2,1/2,8 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMENO : 11/14 mg/kg p.c./j ♂/♀ Effets à la DMENO : ↑ fréquence de l'hypertrophie du foie/de la stéatose (♂); ↓ prise de p.c. (♀) À la dose suivante (72 mg/kg p.c./j) : ↑ équivoque de la fréquence des polypes du stroma utérin (0 %, 10 %, 10 %, 14 %) Données des témoins historiques : 6,7 % ± 3,1 %, intervalle : 0 à 12 % Signes équivoques de tumorigénicité chez les ♀

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicité pour le développement et la reproduction	
<p>Étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur 2 générations</p> <p>Rat (Wistar (Alpk:AP))</p> <p>N° de l'ARLA : 1231142</p>	<p>Toxicité parentale DSENO : 23/25 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMENO : 117/124 mg/kg p.c./j ♂/♀</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. (F₀ et F₁), ↑ fréquence de la chromodacryorrhée, épaissement des paupières, malocclusion dentaire (F₀ et F₁) (♂♀); ↓ CA (1 – 2 sem. chez F₀) (♂); ↓ CA (F₀ et F₁), ↑ poids du foie (F₀ et F₁) et stéatose centrolobulaire (F₀), ↑ éosinophilie cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires et infiltration par des cellules inflammatoires (F₀) (♀)</p> <p>Toxicité pour la reproduction DSENO : 117/124 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMENO : non déterminée</p> <p>Toxicité pour les descendants DSENO : 25 mg/kg p.c./j ♀ DMENO : 124 mg/kg p.c./j ♀</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ poids, ↑ poids du foie (F₁ et F₂), ↑ fréquence de la chromodacryorrhée, épaissement des paupières, malocclusion dentaire (♂♀)</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p> <p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : les paramètres associés à la sensibilité endocrinienne n'ont pas été mesurés, à savoir le cycle œstral, y compris un examen qualitatif ou quantitatif de la population de follicules ovariens primordiaux ou en croissance, les paramètres spermatiques, le moment de la maturation sexuelle, la distance anogénitale, le poids de l'hypophyse, des testicules, des épидидymes, de la prostate, des vésicules séminales, de la glande coagulante et de l'utérus, et l'examen de la glande thyroïde des petits lors de l'autopsie.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat (Wistar (Alpk:AP))</p> <p>N° de l'ARLA : 1231134</p>	<p>DSENO maternelle : 40 mg/kg p.c./j DMENO maternelle : 100 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO maternelle : ↓ prise de p.c.</p> <p>DSENO pour le développement : non déterminée DMENO pour le développement : 40 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO pour le développement : ↑ ossification partielle des</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>apophyses transverses sur la 7^e vertèbre cervicale (bilatérale et unilatérale + bilatérale), ↑ 14^e côte surnuméraire (bilatérale)</p> <p>Effets à la dose élevée : ↑ fente palatine (3 fœtus dans 2 portées)</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes</p> <p>Signes de malformations liées au traitement à une dose toxique pour les mères</p> <p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : les mères n'ont pas reçu de dose pendant la majeure partie de la période de différenciation sexuelle phénotypique du fœtus, dont on sait qu'elle dépend des hormones; il n'y a pas eu de mesure du poids de la glande thyroïde, d'examen histologique de la thyroïde, ni de dosage des hormones thyroïdiennes chez les mères, et l'appareil reproducteur n'a pas fait l'objet d'une attention particulière; la distance anogénitale n'a pas été mesurée.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat (Wistar (Alpk:AP))</p> <p>N° de l'ARLA : 1231136</p>	<p>DSENO maternelle : 100 mg/kg p.c./j DMENO maternelle : non déterminée</p> <p>Chez les mères : Aucun effet néfaste</p> <p>DSENO pour le développement : 10 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement : 40 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO pour le développement : ↑ ossification partielle des hypophyses transverses sur la 7^e vertèbre cervicale (unilatérale), ↑ côte courte surnuméraire (14^e, bilatérale), ↑ fréquence d'une dilatation pelvienne bilatérale légère à modérée, ↑ fréquence d'une dilatation pelvienne unilatérale légère à extrême, ↑ dilatation urétérale bilatérale légère à modérée, ↑ fréquence d'une dilatation urétérale unilatérale légère à extrême, ↑ fréquence d'un uretère coudé unilatéral</p> <p>Signes de sensibilité chez les jeunes</p> <p>Aucun signe de malformations liées au traitement</p> <p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : les mères n'ont pas reçu de dose pendant la majeure partie de la période de différenciation sexuelle phénotypique du fœtus, dont on sait qu'elle dépend des hormones; il n'y a pas eu de mesure du poids de la glande thyroïde, d'examen histologique de la thyroïde, ni de</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	dosage des hormones thyroïdiennes chez les mères, et l'appareil reproducteur n'a pas fait l'objet d'une attention particulière; la distance anogénitale n'a pas été mesurée.
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>N° de l'ARLA : 1232576</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Chez les mères :</p> <p>75 mg/kg p.c./j : avortements</p> <p>125 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (JG 6 – 9), ↓ prise de p.c., mortalité, ↓ CA (JG 6 – 9)</p> <p>Développement :</p> <p>125 mg/kg p.c./j : variations vertébrales multiples, un cas d'encéphalocèle (équivoque), ↑ fréquence de l'ossification partielle du crâne (os interpariétal)</p> <p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : nombre insuffisant de ♀ gravides, y compris dans le groupe témoin; les mères n'ont pas reçu de dose pendant la majeure partie de la période de différenciation sexuelle phénotypique du fœtus, dont on sait qu'elle dépend des hormones.</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>N° de l'ARLA : 1232601</p>	<p>DSENO maternelle : 75 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO maternelle : 125 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO maternelle : ↓ p.c., ↓ CA (JG 7 – 10)</p> <p>DSENO pour le développement : 25 mg/kg p.c./j</p> <p>DMENO pour le développement : 75 mg/kg p.c./j</p> <p>Effet à la DMENO pour le développement : un cas d'encéphalocèle (équivoque)</p> <p>Signes équivoques de sensibilité chez les jeunes</p> <p>Signes équivoques de malformations liées au traitement en l'absence de toxicité maternelle</p> <p>Les limites par rapport aux lignes directrices actuelles sont les suivantes : les mères n'ont pas reçu de dose pendant la majeure partie de la période de différenciation sexuelle phénotypique du fœtus, dont on sait qu'elle dépend des hormones.</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de génotoxicité	
Essai in vitro sur bactéries <i>S. typhimurium</i> N° de l'ARLA : 1232637	Négatif Essai réalisé jusqu'à la concentration limite ± activation métabolique
Essai in vivo d'aberration chromosomique (gavage) Rats Wistar (Alpk:SPF) N° de l'ARLA : 1227766	Négatif pour la clastogénicité Essai réalisé jusqu'à la DMT pendant 5 jours
Essai de létalité dominante Souris CD-1 ♂ N° de l'ARLA : 1232554	Négatif Essai réalisé jusqu'à 300 mg/kg p.c./j pendant 5 jours 300 mg/kg p.c./j : horripilation, incontinence urinaire et tremblements au moment de l'administration, 1 mortalité le 4 ^e jour de la période d'administration
Essai in vitro de mutation sur lymphome de souris Cellules de souris L5178Y TK +/- N° de l'ARLA : 1232551	Négatif Essai réalisé jusqu'à 140 µg/ml ± activation métabolique Signes de cytotoxicité à ≥ 102,5 µg/ml
Test du micronoyau in vivo chez la souris Souris C57BL/6JBL10/Alpk N° de l'ARLA : 1148783	Négatif Essai réalisé jusqu'à 373 mg/kg p.c. ≥ 233 mg/kg p.c. : comportement affaibli, incontinence urinaire, posture voûtée, marche sur la pointe des pattes, écoulement oculaire, horripilation, stabilité réduite, marche avec les pattes écartées et démarche anormale (♂/♀) 373 mg/kg p.c. : respiration laborieuse, froideur (♂/♀)

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Essai in vivo de synthèse non programmée d'ADN sur des hépatocytes de rats Rats Wistar (Alpk:AP-SPF) ♂ N° de l'ARLA : 1232557	Négatif Essai réalisé jusqu'à 400 mg/kg p.c. 400 mg/kg p.c. : signes de cytotoxicité
Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité aiguë (gavage) Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 3277887	DSENO = 150/30 mg/kg p.c./j ♂/♀ DMENO = 500/150 mg/kg p.c./j ♂/♀ Effets à la DMENO : ↓ température du corps au jour 1 (3 – 4 heures après l'administration), ↓ prise de p.c. aux jours 1 – 2, ↓ CA aux jours 1 – 2 (♂); ↓ activité motrice (nombre de redressements, ↓ distance totale parcourue [équivoque]) (♀)
Études additionnelles	
Bio-essai de Hershberger Rats Sprague-Dawley Crl:CD(SD) ♂ castrés; poids de cinq tissus androgéno-dépendants prélevés lors de l'autopsie N° de l'ARLA : 3266383	Négatif pour l'androgénicité et l'anti-androgénicité Aucun effet lié au traitement par le pacloubutrazole n'a été observé dans les 5 tissus androgéno-dépendants. La dose a été jugée adéquate d'après la relation dose-réponse relative à l'augmentation du poids du foie ($\geq 30\%$ à la dose élevée).
Essai de stéroïdogénèse Cultures de cellules H295R in vitro (lignée cellulaire de carcinome surrénalien humain, possédant toutes les enzymes clés nécessaires à la biosynthèse de la testostérone et de l'œstradiol)	Inhibiteur de la stéroïdogénèse Diminution (statistiquement significative à $p < 0,05$) de la concentration de testostérone observée à 1×10^{-6} M et au-delà (↓ 19 – 88 %) Diminution (statistiquement significative à $p < 0,05$) de la concentration d'œstradiol observée à $3,16 \times 10^{-5}$ M et au-delà (↓ 36 – 67 %) Les composés de référence qui interfèrent avec la stéroïdogénèse ont donné les résultats escomptés. Les concentrations d'hormones ont été

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA : 3260413	mesurées à l'aide de trousse de dosage immunoenzymatique.
Essai d'inhibition de l'aromatase Microsomes recombinants in vitro contenant de l'aromatase humaine et de la cytochrome P450 réductase N° de l'ARLA : 3260442	<p>Inhibiteur de l'enzyme aromatase</p> <p>Paclbutrazole</p> <p>L'activité de l'aromatase était en moyenne de $0,7287 \pm 0,0091$ nmol/mg de protéine/min à $1,0 \times 10^{-10}$ M et de $0,0835 \pm 0,0008$ nmol/mg de protéine/min à $1,0 \times 10^{-3}$ M.</p> <p>Plage des valeurs CI_{50} pour trois séries d'essais : $2,0 \times 10^{-4}$ M à $1,58 \times 10^{-4}$ M</p> <p><u>4-OH ASDN (témoin positif)</u></p> <p>L'activité de l'aromatase était en moyenne de $0,6006 \pm 0,0866$ nmol/mg de protéine/min à 10^{-10} M et de $0,0026 \pm 0,0006$ nmol/mg de protéine/min à 10^{-5} M.</p> <p>La valeur CI_{50} pour les trois essais était de $3,16 \times 10^{-8}$ M</p>
Études d'un métabolite (acide lactique triazole)	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat (Sprague-Dawley) N° de l'ARLA : 3277890	<p>DL_{50} (♀) > 2 000 mg/kg p.c.</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité</p> <p>Faible toxicité aiguë par voie orale</p>
Essai de mutation inverse sur bactéries Souches de <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 et TA100 et souches WP2 et WP2 uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA : 3277891	<p>Négatif</p> <p>Essai réalisé jusqu'à la concentration limite ± activation métabolique</p>
Essai in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères (locus HGPRT) Cellules CHO	<p>Négatif</p> <p>Essai réalisé jusqu'à 1 600 µg/ml ± activation métabolique</p> <p>Cytotoxicité +S9 à ≥ 400 µg/ml</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA : 3277889	
Essai in vitro d'aberration chromosomique sur lymphocytes de rats N° de l'ARLA : 327788	Négatif Essai réalisé jusqu'à 1 600 µg/ml ± activation métabolique Cytotoxicité +S9 à 1 600 µg/ml
Données additionnelles provenant de la littérature scientifique ouverte	
<p>Étude sur l'effet de perturbation endocrinienne du paclobutrazole et de l'uniconazole sur la thyroïde des rats mâles et femelles, d'après une analyse lipidomique (Liu <i>et al.</i>, 2022)</p> <p>Des rats Sprague Dawley ont reçu par voie orale (gavage) du paclobutrazole à raison de 32,5 ou 260 mg/kg p.c./j dans de l'eau distillée pendant 28 jours.</p> <p>La lipidomique a été combinée à la pharmacologie de réseau pour étudier les effets du paclobutrazole sur les taux de lipides sanguins en lien avec des perturbations endocriniennes de la thyroïde, et pour sélectionner des biomarqueurs lipidiques potentiels.</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 p. 693</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>≥ 32,5 mg/kg p.c./j : ↓ T3 (non s.s.) (♂/♀); ↓ T4 (♂); cellules folliculaires thyroïdiennes enflammées (♀)</p> <p>260 mg/kg p.c./j : ↓ T4, structure folliculaire thyroïdienne rétrécie et fissurée présentant une tendance à la fissuration et à la distorsion, ↑ écart lié à l'œdème folliculaire interstitiel de la thyroïde (♀)</p> <p>L'histologie de la thyroïde chez les mâles est rapportée comme suit : [TRADUCTION] « les rats mâles ont également subi différents degrés de lésions thyroïdiennes après l'administration de paclobutrazole ».</p> <p>Régulation à la hausse et à la baisse de biomarqueurs lipidiques de la perturbation endocrinienne de la thyroïde chez les rats des deux sexes :</p> <p>260 mg/kg p.c./j : 3 PG, 1 PS, 1 PA, 2 PE (♂ < ♀)</p> <p>Cibles communes identifiées à l'aide de Cytoscape : AKT1 et AKT2, EGFR, BRAF, MAPK1, MAPK8, MAPK10, MAPK14, IGF-1, IGF-IR</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Pharmacologie de réseau combinée à l'approche métabolomique pour étudier le mécanisme de toxicité du paclobutrazole (Yue <i>et al.</i>, 2022)</p> <p>Rats Sprague-Dawley ayant reçu par voie orale (gavage) une dose de 0, 200, 500 ou 1 000 mg/kg p.c./j dans de l'eau distillée pendant 30 jours</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1529)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>≥ 200 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de nécrose localisée et gonflements cytoplasmiques légers à modérés des hépatocytes, ↑ fréquence et gravité de la dégénérescence des tubules rénaux, de dilatations anormales ou de corpuscules rénaux, ↓ CREA urinaire</p> <p>≥ 500 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de cytoplasme libre dans les corpuscules rénaux, rétrécissement de la capsule de Bowman et exsudation mineure, ↑ AST, ↑ CREA sérique</p> <p>1 000 mg/kg p.c./j : ↑ ALT, ↑ AUS</p> <p>Profilage métabolomique : Dans l'échantillon de sérum, 27, 14, et 10 biomarqueurs potentiels ont été significativement exprimés de manière différentielle entre le groupe témoin et les groupes exposés au paclobutrazole à doses élevée, moyenne et faible, respectivement. Dans l'échantillon d'urine, 30, 19, et 13 biomarqueurs potentiels ont été exprimés de manière significativement différente entre le groupe témoin et les groupes exposés au paclobutrazole, respectivement à des doses élevée, moyenne et faible. Une analyse plus poussée à l'aide de MetaboAnalyst 4.0 a permis d'identifier 4 voies métaboliques touchées dans le sérum, notamment le métabolisme de la phénylalanine (L-phénylalanine; phénylpyruvate; hippurate), la biosynthèse de la phénylalanine, de la tyrosine et du tryptophane (phénylpyruvate; L-phénylalanine), le métabolisme de l'acide arachidonique (arachidonate) et le métabolisme du tryptophane (L-tryptophane). Deux voies métaboliques majeures ont été observées dans l'échantillon d'urine, notamment les interconversions des pentoses et du glucuronate (β-D-glucuronoside) et le métabolisme de la riboflavine (riboflavine).</p> <p>Pharmacologie de réseau : 1 497 cibles liées à l'hépatotoxicité et 1 181 cibles liées à la néphrotoxicité ont été obtenues. Finalement, 133 cibles liées à l'hépatotoxicité et 94 cibles liées à la néphrotoxicité ont été provisoirement identifiées à l'aide d'une analyse de Venn. Au total, l'intégration de la métabolomique au résultat de l'analyse pharmacologique de réseau a permis d'identifier 10 cibles apparentées, dont 9 gènes liés à l'hépatotoxicité (ALOX5, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, MAOA, PLA2G2A, PTGS1, UGT2B7, XDH) et 4 gènes liés à la néphrotoxicité (CYP1A2, PLA2G2A, PLA2G4A, XDH). L'approche d'ancrage moléculaire a permis de déterminer que CYP1A2, CYP2A6, XDH, CYP2E1, MAOA, PLA2G2A et PTGS1 présentaient une bonne affinité de liaison avec les cibles, avec une</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	énergie de liaison < -5,0 kcal/mol (après 100 analyses d'ancrage pour chaque cible).
<p>Effet synergique de la fenpropathrine et du paclobutrazole sur les premiers stades de vie du poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>) (Wang <i>et al.</i>, 2020)</p> <p>~350 embryons de poisson-zèbre (2 heures post-fertilisation [hpf])/boîte (en triple) ont été exposés à l'excipient témoin ou à une dose de paclobutrazole de 1/320 (0,07 mg/L), 1/80 (0,29 mg/L) ou 1/20 (1,2 mg/L) CL₅₀ à 96 h pendant 96 heures</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1478)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>Toxicité du paclobutrazole (CL₅₀ à 96 h [mg p.a./L]) : embryons (23,43), juvéniles (15,46) ≤ adultes (13,69), larves (13,16)</p> <p>0,07 mg/L : ↑ GST, ↓ ARNm p53, ↓ ARNm cas3, ↓ ARNm dio1, ↑ ARNm tsh, ↑ ARNm ER bêta-1, ↓ ARNm de crh</p> <p>0,07 et 1,2 mg/L : ↑ ARNm ER alpha, ↑ ARNm cyp17</p> <p>≥ 0,07 mg/L : ↑ T-SOD, ↑ Cu/Zn-SOD, ↑ DRO, ↓ CYP450, ↑ taux de T4</p> <p>0,29 mg/L : ↑ MDA, ↑ taux de T3, ↓ ARNm vtg1</p> <p>1,2 mg/L : ↑ ARNm cas9, ↑ ARNm CXCL-clc, ↑ ARNm IL-8</p>
<p>Traitement d'une seule journée – un outil utilisable pour évaluer le potentiel tératogène qui ne dépend pas de la toxicité maternelle (Vergieva, 1998)</p> <p>Rats Wistar</p> <p>13 mères/groupe ayant reçu 50 ou 200 mg/kg p.c./j aux JG 6 à 15 par gavage dans une solution aqueuse de gumma arabicum à 0,5 %</p> <p>ou</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>Toxicité maternelle</p> <p>≥ 50 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. (administration aux JG 6 à 15)</p> <p>200 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (administration aux JG 6 à 15)</p> <p>Toxicité pour le développement</p> <p>200 mg/kg p.c./j (administration aux JG 6 à 15) : yeux ouverts et micrognathie combinés (2 fœtus/116 dans 2 portées/11), fente palatine (2 fœtus/39), mandibule courte (6,4 %)</p> <p>200 mg/kg p.c. (administration au JG 11) : yeux ouverts et micrognathie combinés (14 fœtus/76 dans 3 portées/6), fente palatine (12/25, 48 %)</p> <p>500 mg/kg p.c. (administration au JG 9) : mandibules raccourcies (7 fœtus/60)</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>7 à 11 mères/groupe ayant reçu une dose unique de 200 ou 500 mg/kg p.c. aux JG 7, 9, 11 ou 13 par gavage dans une solution aqueuse de gumma arabicum à 0,5 %</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1368)</p>	<p>500 mg/kg p.c. (administration au JG 11) : anomalies externes (21 fœtus/58 dans 5 portées/6), fente palatine (100 % des fœtus examinés), mandibules raccourcies (25 fœtus/32)</p>
<p>Effets intégrés en fonction du sexe du profénofos et du paclobutrazole sur les neurotransmetteurs chez la souris</p> <p>6 souris/sexe/groupe ont reçu tous les deux jours 0, 9,8, 24,5 ou 49 mg/kg p.c. de paclobutrazole dans 0,5 % de CMC par gavage pendant 28 jours (Xu et Yang, 2020).</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1502)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>≥ 9,8 mg/kg p.c. : ↓ 5-HIAA aux sem. 3 – 4 (♂/♀); ↓ MNE aux sem. 3 – 4 (♂); ↓ 5-HT aux sem. 3 – 4 (♀)</p> <p>≥ 24,5 mg/kg p.c. : ↑ ACh à la sem. 2 (♂♀); ↓ 5-HT après 2 sem., ↑ dopamine à la sem. 1 (♂); ↓ ACh à la sem. 4 (♀)</p> <p>49 mg/kg p.c. : ↑ dopamine à la sem. 3 (♂/♀); ↑ dopamine à la sem. 2, ↑ ACh à la sem. 3 (♂), ↑ dopamine (sem. 1 et 4), ↓ MNE aux sem. 3 – 4 (♀)</p> <p>Réponse intégrée des biomarqueurs (IBR) : Dans les groupes de femelles, la réponse globale des six biomarqueurs a augmenté dès la première semaine d'exposition, l'IBR des souris étant supérieur à zéro. Dans les groupes de mâles, les profils des neurotransmetteurs des souris ont augmenté au cours des deux premières semaines d'exposition, puis ont diminué au cours des deux semaines suivantes.</p>
<p>L'exposition au paclobutrazole induit l'apoptose et entrave l'autophagie dans les hépatocytes via la voie de signalisation AMPK/mTOR (Luo, 2021)</p> <p>Des hépatocytes humains HepaRG (8 x 10⁴ cellules/puits) ont été exposés à 0, 90,</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>CI₅₀ à 72 h : 360 μM, le paclobutrazole + rapamycine a augmenté légèrement la viabilité, le paclobutrazole + 3-MA a diminué légèrement la viabilité par rapport au paclobutrazole seul</p> <p>≥ 90 μM : ↑ niveaux de DRO, ↑ niveaux de SOD, ↓ niveaux de l'ARNm de l'ATG5 et de la BECN1, ↓ niveaux de la protéine BECN1, ↑ niveaux de la protéine p62, ↓ transformation de LC3I en LC3II (diminution de l'autophagie), ↓ niveaux de phosphorylation de l'AMPK, ↑ niveaux de phosphorylation par mTOR</p> <p>≥ 180 μM : ↑ niveaux de CAT, ↑ niveaux de MDA, ↓ niveaux de la</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>180 ou 360 µM de paclbutrazole pendant 24 heures (n = 6, en triple).</p> <p>Des hépatocytes humains HepaRG (1 x 10⁵ cellules/puits) ont été exposés à 0, 90, 180 ou 360 µM de paclbutrazole pendant 72 heures (n = 6, en triple) avec ou sans rapamycine ou 3-MA.</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 720)</p>	<p>protéine ATG5</p> <p>360 µM : ↑ cellules positives à l'annexine V, ↓ niveaux de Bcl-2, ↑ niveaux de Bax, ↑ niveaux de caspase-3 clivée</p> <p>Le resvératrol (20 µM) et l'AICAR (2 mM) ont empêché les effets induits par le paclbutrazole sur l'expression mesurée des protéines pro- et anti-apoptose, en favorisant l'autophagie et en inhibant l'apoptose</p>
<p>L'acide rétinoïque protège et préserve le développement des cellules photoréceptrices rétiniennes embryonnaires du poisson-zèbre lors de l'exposition au paclbutrazole (Wang, 2017)</p> <p>15 embryons de poisson-zèbre/groupe ont été exposés à 0, 0,1, 1, 5 ou 10 ppm de paclbutrazole avec ou sans acide rétinoïque (AR) entre 2 et 72 h post-fertilisation (hpf), et les embryons traités au paclbutrazole (2 – 72 hpf) ont été exposés à l'AR jusqu'à 120 hpf.</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1463)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>≥ 0,1 ppm : ↓ ALDH1a2 (à 48 hpf)</p> <p>≥ 1 ppm : ↓ taille des yeux, ↓ couche photoréceptrice, ↓ ALDH1a3 (à 48 hpf)</p> <p>5 ppm : ↓ <i>gnat1</i>, ↓ <i>gnat2</i></p> <p>La diminution de l'expression de l'ALDH induite par le paclbutrazole a été inversée par l'acide rétinoïque. La diminution de la taille des yeux induite par le paclbutrazole a été partiellement inversée par l'acide rétinoïque.</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Effets neurotoxiques énantiométriques et stress oxydatif du paclobutrazole chez le poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>) (Guo <i>et al.</i>, 2022)</p> <p>60 poissons-zèbres/aquarium exposés à 10 mg/L de (2<i>SR</i>,3<i>SR</i>)-paclobutrazole [racémate], de (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole, de (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole ou de diméthylsulfoxyde, sacrifiés après 4, 7 ou 14 jours.</p> <p>N° de l'ARLA : 3396215 (p. 160)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>CL₅₀ à 96 h du racémate : 20,89 mg/L CL₅₀ à 96 h du (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole : 21,62 mg/L CL₅₀ à 96 h du (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole : 18,41 mg/L</p> <p>↑ activités de la SOD et de la CAT (2 – 58 %); les valeurs du groupe exposé au (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole aux jours 4 et 7 étaient 1,09 – 1,35 fois plus grandes que celles des poissons du groupe traité au (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole.</p> <p>↑ MDA (14 – 103 %), ↑ protéine carbonyle (5 – 82 %); groupe traité au (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole > (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole</p> <p>↓ AChE, ↑ ACh; l'activité de l'AChE et la teneur en ACh étaient 0,61 – 0,88 et 1,24 – 1,57 fois plus élevées dans le groupe traité au (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole que dans le groupe traité au (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole</p> <p>↑ activité de la CaN (36 – 86 %); (2<i>R</i>, 3<i>R</i>)-paclobutrazole > (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole (1,24 – 1,53 fois), ↑ TNOS (7 – 70 %); (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole > (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole (1,21 – 1,53 fois)</p> <p>↑ DA (1,51 – 1,73 fois), ↓ Glu (1,16 – 1,70 fois), ↓ GABA (1,1 – 1,57 fois); (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole > (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-paclobutrazole</p> <p>Le (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole présentait une plus forte liaison avec les récepteurs que le (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-énantiomère selon l'arrimage moléculaire.</p> <p>Les valeurs de la réponse intégrée des biomarqueurs ont démontré que le (2<i>R</i>,3<i>R</i>)-paclobutrazole présentait une plus grande toxicité pour les poissons-zèbres que le (2<i>S</i>,3<i>S</i>)-énantiomère. Tous les traitements au paclobutrazole avaient atteint un pic après 7 jours.</p>
<p>Effets toxiques du paclobutrazole sur les organes en développement à différents moments d'exposition chez le poisson-zèbre (Wang <i>et al.</i>, 2019)</p> <p>Des embryons de poisson-zèbre (80/plaque en triple) ont été exposés à 0, 0,34,</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>Taux de survie</p> <p>≥ 3,4 μM : ↓ taux de survie à 120 hpf (exposition commençant à 48 hpf)</p> <p>17 μM : ↓ taux de survie à 120 hpf (toutes les expositions); une exposition précoce au paclobutrazole a eu un impact sur le taux de survie des embryons : l'exposition ayant commencé à 24 et 36 hpf a donné un taux de survie plus faible par rapport aux groupes exposés à partir de 48, 60, 72 ou 96 hpf.</p> <p>Œdème péricardique</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>3,4 ou 17 µM de paclobutrazole à partir de 24, 36, 48, 60, 72 ou 96 heures post-fertilisation (hpf), et le taux de survie à 120 hpf a été évalué.</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1429)</p>	<p>≥ 3,4 µM : ↑ fréquence d'œdème péricardique à 120 hpf (exposition ayant commencé ≤ 48 hpf)</p> <p>17 µM : ↑ fréquence d'œdème péricardique à 120 hpf (exposition ayant commencé à 60 ou 72 hpf)</p> <p>Squelette de la tête, premiers stades embryonnaires et différenciation des cellules précurseurs</p> <p>≥ 3,4 µM : ↑ fréquence de malformations légères à graves du développement de l'arc pharyngé (exposition des embryons débutant à 24 et 36 hpf). La gravité de cette observation a diminué chez les embryons exposés à partir de ≥ 60 hpf (aucun effet du paclobutrazole à 72 ou 96 hpf).</p> <p>Organes digestifs en développement</p> <p>≥ 0,34 µM : ↑ fréquence et gravité des effets néfastes sur le développement du foie (exposition à partir de 24 hpf). Les effets néfastes sur le développement du foie étaient moins graves et moins fréquents lorsque l'exposition commençait après 48 hpf, même à la dose élevée; ↑ fréquence et gravité de l'hypoplasie du pancréas (exposition commençant à 24 hpf). Les effets néfastes sur le développement du pancréas étaient moins graves et moins fréquents lorsque l'exposition commençait à 36 hpf ou plus.</p> <p>0,34 et 3,4 µM : ↑ fréquence d'une hypoplasie intestinale légère à grave (70 % des embryons exposés à partir de 24 ou 36 hpf)</p> <p>17 µM : ↑ fréquence d'une hypoplasie intestinale légère à grave (100 % des embryons exposés à partir de 24 ou 36 hpf)</p> <p>Observation moins fréquente chez les poissons exposés à partir de 60 hpf et chez seulement 4 % des embryons à la dose élevée avec une exposition commençant à 96 hpf</p>
<p>Effet du paclobutrazole sur le développement des embryons de poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>) (Yekti <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Embryons de poisson-zèbre exposés à 0, 5, 10, 20, 50, 100 ou 150 ppm (équivalant à 0, 17, 34, 68, 170 ou 340 µM)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>≥ 5 ppm : ↑ œdème péricardique à 3 jpf, ↑ anomalies de formation de la boucle cardiaque à 3 jpf, ↓ rythme cardiaque à 3 jpf, ↓ longueur de la tête à 5 jpf, ↓ taille des yeux à 5 jpf, ↓ longueur et largeur du cartilage cératohyal à 5 jpf, ↓ longueur de la mâchoire inférieure à 5 jpf, ↓ longueur des trabécules à 5 jpf, ↓ expression de col2a1 à 5 jpf (maturation des chondrocytes)</p> <p>≥ 10 ppm : ↑ apoptose dans la cavité péricardique à 3 jpf, ↓ expression de sox9a dans le pharynx à 2 jpf (différenciation et maturation des chondrocytes craniofaciaux), ↓ expression de dlx2 à 1,5 jpf (cellules</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>dans 0,01 % de DMSO (en triple)</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1519)</p>	<p>migratrices de la crête neurale)</p> <p>≥ 20 ppm : ↓ survie à 5 jpf, ↓ taux d'éclosion à 5 jpf, ↓ largeur de la tête à 5 jpf</p>
<p>L'exposition au paclobutrazole dans l'eau à une concentration pertinente pour l'environnement induit une hyperactivité locomotrice chez les larves et un comportement exploratoire anxiolytique chez le poisson-zèbre adulte (Hussain, 2020)</p> <p>1. Neurotoxicité aiguë chez des larves de poisson-zèbre 96 heures post-fertilisation (hpf) (48/groupe), exposées à 10 ou 100 µg/L de paclobutrazole pendant 24 heures ou</p> <p>2. Neurotoxicité subchronique chez des poissons-zèbres adultes âgés de 6 mois (30 poissons/groupe) exposés à 100 ou 1 000 µg/L de paclobutrazole pendant 14 jours</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 340)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>1.</p> <p>≥ 10 µg/L : ↑ mouvement de propulsion active par minute, périodes d'éclairage et d'obscurité (3 – 1,5 fois), ↑ mouvement de rotation pendant la période d'obscurité</p> <p>10 µg/L : ↓ distance totale parcourue pendant les périodes d'obscurité et d'éclairage, ↓ distance parcourue pendant la période éclairage + obscurité</p> <p>100 µg/L : ↑ distance parcourue pendant la période d'obscurité, ↓ distance parcourue pendant la période d'éclairage</p> <p>2.</p> <p>≥ 100 µg/L : ↑ temps passé dans la partie supérieure et distance totale parcourue dans la partie supérieure</p> <p>≥ 100 µg/L : ↓ vitesse moyenne, ↑ temps d'immobilisation, ↓ rapport du temps de mouvement rapide</p> <p>1 000 µg/L : ↓ morsure du miroir, ↓ durée la plus longue du côté du miroir, ↑ Ach, ↓ AChE, ↓ GABA, ↑ DA, ↓ SOD, ↓ DRO, ↓ cortisol, ↓ 5-HT</p>
<p>Effets des pesticides actuellement utilisés dans les essais in vitro d'œstrogénicité, d'androgénicité et</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>Cytotoxicité du paclobutrazole : Cellules MCF-7 : > 100 µM Cellules CHO : > 100 µM</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>d'activité de l'aromatase (Andersen <i>et al.</i>, 2002)</p> <p>Cellules MCF-7 exposées à 10^{-8} – 5×10^{-5} M de paclobutrazole dans l'éthanol en présence ou en l'absence de 10 pM de 17β-œstradiol (en triple ou en quadruple)</p> <p>Transactivation des ER : 2 x 10⁵ cellules MCF-7 par puits exposées à une dose de 10^{-8} à 5×10^{-5} M de paclobutrazole dans l'éthanol en triple ou en quadruple</p> <p>Transactivation des AR : 5 x 10³ cellules CHO par puits dans du DMEM/F12 contenant 10 % de FBS traité au charbon, avec dose de 10^{-8} à 5×10^{-5} M de paclobutrazole dans de l'éthanol en présence ou en l'absence de l'androgène synthétique R1881 (en triple ou en quadruple). L'hydroxyflutamide 0,1 – 1 000 nM a été utilisé comme témoin positif.</p> <p>Essai de l'aromatase : Microsomes placentaires humains exposés à 50 μM de paclobutrazole. Le 4-OH ASDN à 1 μM a été utilisé comme</p>	<p>Œstrogénicité du paclobutrazole : Aucun résultat rapporté pour le paclobutrazole.</p> <p>Androgénicité du paclobutrazole : Le paclobutrazole n'a pas agi comme agoniste. Le paclobutrazole a inhibé la transactivation des AR à $\geq 20 \mu$M en présence ou en l'absence de l'androgène R1881.</p> <p>Effet du paclobutrazole sur l'aromatase : Aucune activité agoniste ou antagoniste.</p>

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>témoin positif.</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 1)</p>	
<p>Effets des pesticides actuellement utilisés dans l'essai AhR-CALUX : comparaison entre la lignée cellulaire humaine TV101L et la lignée cellulaire de rat H4IIE (Long <i>et al.</i>, 2003)</p> <p>Essai in vitro de l'expression de la luciférase activée chimiquement par AhR (CALUX)</p> <p>Cellules d'hépatome humain TV101L (7 x 10⁴ cellules par plaque) Cellules d'hépatome de rat H4IIE (2,21 x 10⁵ cellules/ml)</p> <p>Les deux essais ont été effectués avec 1, 2, 10, 25 ou 50 µM de paclobutrazole dans l'éthanol (en quadruple) en présence (effets antagonistes) ou en l'absence (effets agonistes) du témoin positif TCDD à 10 nM (TV101L) ou 10 pM (H4IIE)</p> <p>N° de l'ARLA : 3428888 (p. 703)</p>	<p>Étude non exigée</p> <p>Le paclobutrazole a provoqué des réponses différentes dans les deux lignées cellulaires : faible réponse agoniste dans la lignée cellulaire humaine, pas de réponse dans la lignée cellulaire de rat.</p> <p>Ligne cellulaire humaine TV101L CME0 : 50 µM, l'effet observé représentait 182 % (réponse agoniste) de celui correspondant au solvant témoin en l'absence de TCDD CMédEO : 50 µM Aucune réponse antagoniste n'a été observée.</p> <p>Lignée cellulaire de rat H4IIE Aucune réponse agoniste ou antagoniste.</p>

Tableau 4 Profil de toxicité de la préparation commerciale TRIMMIT contenant du paclobutrazole

Les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes, sauf indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule, les effets chez les mâles étant suivis des effets chez les femelles.

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 3116762	DL ₅₀ ♀ = 2 958 mg/kg p.c. 5 000 mg/kg p.c. : tous les animaux sont morts dans les 2 jours, coloration anormale rouge foncé des poumons 1 750 mg/kg p.c. : activité réduite, posture voûtée et manque de coordination, rétablissement le jour 1 Faible toxicité aiguë par voie orale
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 3116763	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité aiguë par voie cutanée
Toxicité aiguë par inhalation Rat (Wistar) N° de l'ARLA : 3116764	CL ₅₀ ♂♀ > 3,99 mg/L 2,67 mg/L : une femelle est morte le jour 1 ≥ 2,67 mg/L : respiration laborieuse, augmentation de la fréquence respiratoire, posture voûtée, ataxie, diminution de l'activité, prostration, état de faiblesse et de dépérissement. Les animaux se sont rétablis et tous les signes cliniques ont cessé au jour 3 ou 7. Les poumons de la femelle morte présentaient une coloration anormale rouge foncé. Faible toxicité aiguë par inhalation
Irritation oculaire primaire Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA : 3116765	CMM ^a = 0/110 CIM ^b = 2/110 après 1 heure Substance non irritante

Type d'étude / animal / n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée primaire Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA : 3116766	CMM ^a = 0/8 CIM ^b = 0/8 Substance non irritante
Sensibilisation cutanée, ELGL Souris (CBA/J) N° de l'ARLA : 3116767	Négatif La substance n'est pas un sensibilisant cutané.

Tableau 5 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques du pacloubutrazole pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Toxicité aiguë par le régime alimentaire (population générale)	Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat	DSENO = 30 mg/kg p.c. Diminution du nombre de redressements à 150 mg/kg p.c.	100
DARf = 0,3 mg/kg p.c.			
Toxicité aiguë par le régime alimentaire (femmes, 13 à 49 ans)	Étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat	DSENO pour le développement = 10 mg/kg p.c. Fréquence accrue des variations squelettiques à 40 mg/kg p.c./j en l'absence de toxicité maternelle	300
DARf = 0,03 mg/kg p.c.			
Exposition répétée par le régime alimentaire	Étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité par le régime alimentaire sur 2 ans chez le rat	DSENO = 2,1 mg/kg p.c./j Fréquence accrue des lésions hépatiques (hypertrophie/stéatose) et diminution de la prise de poids corporel à 11 mg/kg p.c./j	100
DJA = 0,02 mg/kg p.c./j			
Voie cutanée, exposition de courte et moyenne durée (adultes et jeunes) ²	Étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat	DSENO pour le développement = 10 mg/kg p.c./j Fréquence accrue des variations squelettiques à 40 mg/kg p.c./j en l'absence de toxicité maternelle	300

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Inhalation, exposition de courte et moyenne durée (adultes) ³	Étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat	DSENO pour le développement = 10 mg/kg p.c./j Fréquence accrue des variations squelettiques à 40 mg/kg p.c./j en l'absence de toxicité maternelle	300
Voie cutanée, exposition de courte et moyenne durée (enfants)	Étude de toxicité (détermination des doses) par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat	DSENO pour les effets hépatiques = 4,6 mg/kg p.c./j Fréquence accrue de la macrovacuolisation médiolobulaire du foie, augmentation du poids du foie, augmentation du cholestérol, fréquence accrue de l'hypertrophie hépatocellulaire à 87 mg/kg p.c./j	100
Exposition globale de courte et moyenne durée (adultes et jeunes) Voies orale et cutanée	Voies orale et cutanée : étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat	Critère d'effet commun : fréquence accrue des variations squelettiques Voies orale et cutanée : DSENO pour le développement = 10 mg/kg p.c./j	Voies orale et cutanée : 300
Exposition globale de courte et moyenne durée (enfants) Voies orale et cutanée	Voies orale et cutanée : étude de toxicité (détermination des doses) par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat	Critère d'effet commun : toxicité hépatique Voies orale et cutanée : DSENO pour les effets hépatiques = 4,6 mg/kg p.c./j	Voies orale et cutanée : 100
Cancer	Signes équivoques de tumorigénicité chez le rat à la dose maximale d'essai. Les valeurs toxicologiques de référence sélectionnées pour l'évaluation des risques d'effets autres que le cancer assurent une protection contre toute préoccupation résiduelle concernant le potentiel cancérigène.		

¹ Le facteur d'évaluation global (FEG) correspond à la somme des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la LPA pour les évaluations de la toxicité par le régime alimentaire; la marge d'exposition (ME) correspond à une ME cible pour les évaluations de l'exposition en milieux professionnel et résidentiel.

² Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption cutanée (19,3 %) a été utilisé pour l'extrapolation voie à voie.

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

Tableau 6 Exposition unitaire d'après les bases de données AHETF, PHED et ORETF pour l'évaluation des risques pour les personnes qui manipulent le produit

Scénario	Exposition unitaire (µg/kg p.a. manipulé)					
	Tâche	Équipement de protection individuelle	Exposition cutanée	Exposition cutanée ajustée avec un facteur d'absorption cutanée de 19,3 %	Inhalation	Exposition cutanée + inhalation
Valeurs d'exposition selon l'AHETF pour les préposés au mélange ou au chargement, et à l'application (M/C + A)						
A	Mélange et chargement de liquide en milieu ouvert (AHETF)	Couche unique (CU) + gants résistant aux produits chimiques (RPC)	58,5	11,29	0,63	11,92
B	Préposé à l'application, rampe de pulvérisation avec cabine ouverte (AHETF)	CU + gants RPC	25,4	4,90	1,68	6,58
Valeurs d'exposition de l'AHETF pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A)						
A + B	Mélange et chargement en milieu ouvert + application avec rampe de pulvérisation	CU + gants RPC	83,9	16,19	2,31	18,50
ORETF (M/C/A)						
Pistolet pulvérisateur pour gazon (M/C/A)		CU + gants RPC	785 (médiane)	151,51	4	155,51
PHED (M/C/A)						
Pulvérisateur à dos (M/C/A)		CU + gants RPC	5 445,85	1 051,05	62,1 (modérée)	1 113,15

AHETF = Agriculture Handler Exposure Task Force

ORETF = Outdoor Residential Exposure Task Force

PHED = Pesticide Handler Exposure Database

Tableau 7 Exposition des préposés M/C/A à TRIMMIT et risques connexes

Équipement	Tâche	EPI	Exposition unitaire des préposés M/C/A ($\mu\text{g}/\text{kg p.a.}$ manipulé) ¹ (exposition cutanée, ajustée pour un facteur d'absorption cutanée de 19,3 % + inhalation)	Dose maximale (kg p.a./ha)	STJ (ha/j) ²	Exposition journalière totale (mg/kg p.c./j) ³	ME ⁴ ME cible = 300
						Exposition cutanée + inhalation	Exposition cutanée + inhalation
Rampe de pulvérisation	M/C/A	CU + gants RPC	18,5 (AHETF)	0,277	16	0,00103	9 756
Pistolet pulvérisateur pour gazon	M/C/A	CU + gants RPC	155,51 (ORETF)	0,277	16	0,00861	1 161
Pulvérisateur à dos	M/C/A	CU + gants RPC	1 113,15 (PHED)	0,277	0,375	0,00145	6 919

CU = couche unique de vêtements = vêtement à manches longues + pantalon long.

RPC = gants résistant aux produits chimiques.

M/C/A = préposé au mélange, au chargement et à l'application.

AHETF = Agriculture Handler Exposure Task Force.

ORETF = Outdoor Residential Exposure Task Force.

PHED = Pesticide Handler Exposure Database.

¹ Expositions unitaires totales de l'AHETF/ORETF/PHED (exposition cutanée ajustée + inhalation) d'après le tableau 6.

² Superficie traitée par jour par défaut (tableau des STJ, 20-9-2017). Pour ce qui est du pulvérisateur à dos, une quantité de 150 L peut être appliquée par jour avec une dilution minimale de 400 litres/ha = 0,375 ha/j.

³ Exposition journalière totale = (exposition unitaire combinée (exposition cutanée ajustée avec facteur d'absorption cutanée de 19,3 % + inhalation)) x STJ x dose) / (80 kg p.c. x 1 000 $\mu\text{g}/\text{mg}$).

⁴ Pour le pacloutrazole, la DSENO de 10 mg/kg p.c./j provient d'une étude de toxicité pour le développement chez le rat, ME cible = 300.

Tableau 8 Exposition professionnelle après l'application de TRIMMIT et risques connexes au jour 0 après la dernière application

Culture	N ^{bre} total d'applications ¹ ; DAT (jours)	Dose (g p.a./ha)	RT-G ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ²	Activité après l'application	CT (cm^2/h) ³	Exposition (mg/kg p.c./j) ⁴	ME ⁵
Gazon de terrain de golf	3; 7	277	0,0473	Transplantation, plantation, récolte	6 700	0,0061	1 635
				Tonte, arrosage, réparation du système d'irrigation, changement des coupes, diverses tâches d'entretien	3 500	0,0032	3 130
				Dépistage, taille manuelle, aération, désherbage mécanique, ensemencement	1 000	0,0009	10 954

¹ DAT – délai d'attente entre les traitements; l'intervalle le plus court entre les traitements, soit 7 jours d'après la Direction de l'évaluation de la valeur et de la gestion des réévaluations, a été utilisé pour calculer les RT-G.

² RT-G au jour 0 après la troisième application sur un gazon de terrain de golf; RT-G standard de 1 % calculé après la première application, 10 % de dissipation par jour.

³ Coefficients de transfert de l'ARTF, d'après le tableau des CT de l'ARLA (11 juillet 2018).

⁴ Exposition cutanée = $(\text{RT-G max.} \times \text{CT} \times 8 \text{ h/j} \times 19,3 \% \text{ d'absorption cutanée}) / (80 \text{ kg p.c.} \times 1 000 \mu\text{g}/\text{mg})$.

⁵ D'après une DSENO de 10 mg/kg p.c./j pour l'exposition de courte à moyenne durée, ME cible = 300.

Tableau 9 Exposition après l'application en milieu résidentiel/récréatif et risques pour les golfeurs

Activité après l'application	Absorption cutanée (AC)	RT-G ¹ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Âge (ans)	CT ² (cm^2/h)	DE ³ (h/j)	p.c. ⁴ (kg)	Exposition ⁵ (mg/kg p.c./j)	ME ⁶
Golf	19,3 % (PRVD 2013-04)	0,0473	16 +	5 300	4	80	0,0024	4 134
			11 à < 16	4 400	4	57	0,0028	3 548
			6 à < 11	2 900	4	32	0,0033	1 390

¹ RT-G au jour 0 après la troisième application, valeur calculée à l'aide du calculateur par défaut des RFFA avec les RT-G standard de 1 % après la première application et un taux de dissipation de 10 % par jour.

² CT = coefficients de transfert selon les *Residential SOPs* de l'EPA des États-Unis.

³ DE = durée de l'exposition.

⁴ p.c. = poids corporel.

⁵ Exposition = $(\text{valeur d'absorption cutanée de } 19,3 \% \times \text{RT-G max.} \times \text{CT} \times \text{DE}) / (\text{p.c.} \times 1 000 \mu\text{g}/\text{mg})$.

⁶ D'après la DSENO de 10 mg/kg p.c./j pour les adultes et les jeunes et de 4,6 mg/kg p.c./j pour les enfants de 6 à < 11 ans; ME cible = 300 pour les adultes et les jeunes et 100 pour les enfants.

Tableau 10 Principaux paramètres du devenir pour la modélisation des résidus combinés de paclobutrazole, de CGA 149907 et de NOA 457654

Paramètre de devenir	Valeur	Détails
K_{CO}	7,04 L/kg	20 ^e centile de 4 valeurs K_{CO}
Demi-vie dans l'eau*	Stable	Étude unique
Demi-vie dans les	3 600 jours	La plus grande de 2 valeurs (1 étude sur 2 systèmes)

Paramètre de devenir	Valeur	Détails
sédiments**		
Demi-vie de photolyse	300 jours	Valeur unique
Hydrolyse	Stable	Étude unique
Demi-vie dans le sol	3 268 jours	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la moyenne de 4 sols

* Système entier aquatique

** Système entier aquatique anaérobie

Tableau 11 CEE de niveau 1 des résidus combinés de paclobutrazole, de CGA 149907 et de NOA 457654 dans les sources potentielles d'eau potable en équivalent du composé d'origine pour le résidu combiné

Profil d'emploi	Eaux souterraines (µg p.a./L)		Eaux de surface (µg p.a./L)		
	Max. ¹	Moyenne ²	Quotidienne ³	Annuelle ⁴	Globale ⁵
1 application de 172,5 g p.a./ha plus 3 applications de 280 g p.a./ha à 7 jours d'intervalle	1 500	1 400	54	9,5	6,6

¹ Valeur maximale des concentrations quotidiennes.

² Valeur moyenne des concentrations après la pénétration.

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

⁴ 90^e centile des concentrations moyennes annuelles.

⁵ Moyenne de toutes les concentrations moyennes annuelles.

Tableau 12 CEE approfondies des résidus combinés de paclobutrazole, de CGA 149907 et de NOA 457654 dans les sources potentielles d'eau potable en équivalent du composé d'origine

Profil d'emploi	Eaux souterraines (µg p.a./L)		Eaux de surface (µg p.a./L)		
	Max. ¹	Moyenne ²	Quotidienne ³	Annuelle ⁴	Globale ⁵
1 application de 172,5 g p.a./ha plus 3 applications de 280 g p.a./ha à 7 jours d'intervalle sur le gazon	91	78	54	9,5	6,6

¹ Valeur maximale des concentrations quotidiennes.

² Valeur moyenne des concentrations après la pénétration.

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

⁴ 90^e centile des concentrations moyennes annuelles.

⁵ Moyenne de toutes les concentrations moyennes annuelles.

Tableau 13 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire

RISQUES PAR LE RÉGIME ALIMENTAIRE (ALIMENTS ET EAU POTABLE)		
Évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, 95^e centile	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)
		Eau potable
-DARf = 0,3 mg/kg p.c., sauf pour les femmes₁₃₊ -DARf = 0,03 mg/kg p.c. pour les femmes₁₃₊ Concentration aiguë estimée dans l'eau potable (évaluation approfondie, niveau 1 pour les eaux souterraines, valeur maximale des concentrations quotidiennes) = 0,091 ppm	Tous les nourrissons < 1 an	5,5
	Enfants 1 – 2 ans	2,3
	Enfants 3 – 5 ans	1,8
	Enfants 6 – 12 ans	1,4
	Hommes 13 – 19 ans	1,5
	Hommes 20 – 49 ans	1,5
	Adultes 50 ans et +	1,4
	Femmes 13 – 49 ans	16

Évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)
		Eau potable
DJA = 0,02 mg/kg p.c./j Concentration chronique estimée dans l'eau potable (évaluation approfondie, niveau 1 pour les eaux souterraines, moyenne des concentrations après la pénétration) = 0,078 ppm	Tous les nourrissons < 1 an	29,4
	Enfants 1 – 2 ans	10,8
	Enfants 3 – 5 ans	8,8
	Enfants 6 – 12 ans	6,6
	Jeunes 13 – 19 ans	5,6
	Adultes 20 – 49 ans	7,8
	Adultes 50 ans et +	7,6
	Femmes 13 – 49 ans	7,7
	Population totale	7,9

Tableau 14 Exposition globale et risque pour les golfeurs

Sous-groupe de la population visée¹	Exposition (mg/kg p.c./j)			ME globale³ (cible = 300)
	Exposition cutanée après l'application (golfeurs)¹	Exposition par le régime alimentaire (eau potable) (mg/kg p.c./j)²	Exposition globale (cutanée + régime alimentaire)	
Adultes (16 < 80 ans)	0,0024	0,001528	0,003928	2 546
Jeunes	0,0028	0,001049	0,003849	2 598

Sous-groupe de la population visée ¹	Exposition (mg/kg p.c./j)			ME globale ³ (cible = 300)
	Exposition cutanée après l'application (golfeurs) ¹	Exposition par le régime alimentaire (eau potable) (mg/kg p.c./j) ²	Exposition globale (cutanée + régime alimentaire)	
(11 < 16 ans)				
Enfants (6 < 11 ans)	0,0033	0,001369	0,00467	985

¹ Exposition cutanée après l'application, d'après le tableau 9.

² Les valeurs sont les moyennes par personne.

³ ME globale = DSENO pour l'exposition globale de courte et moyenne durée, soit 10 mg/kg p.c./j pour les adultes et les jeunes ou 4,6 mg/kg p.c./j pour les enfants 6 < 11 ans / exposition globale. ME cible de 300 pour les adultes et les jeunes, et de 100 pour les enfants de 6 à < 11 ans.

Tableau 15 Devenir et comportement du paclobutrazole dans l'environnement

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
Transformation abiotique							
Hydrolyse	Paclobutrazole	Solutions aqueuses stériles tamponnées (pH 4, 7 et 9) à 25 °C	Stable	S.O.	Aucun	Le paclobutrazole est résistant à l'hydrolyse.	1232571
Photo-transformation sur le sol	Paclobutrazole	Sol 18 Acres (loam sableux; pH 6,6, 4,3 % MO)	t_R /TD ₅₀ (éclairage équivalent à la lumière du soleil en été à 25 – 30° N.) = 172 jours	CSPO	Aucun	Le paclobutrazole ne subit pas de phototransformation significative sur le sol.	1232573
Photo-transformation en milieu aqueux	Paclobutrazole	Eau tamponnée stérile, pH 7	t_R /TD ₅₀ (éclairage équivalent à la lumière du soleil en été à 30 – 50° N.) = 134 jours	CSPO	Aucun	Le paclobutrazole ne subit pas de phototransformation significative en milieu aqueux.	3116818
Photo-transformation dans l'air	Le paclobutrazole ne devrait pas être volatil dans les conditions de terrain d'après sa pression de vapeur (0,0019 mPa à 25 °C) et la constante de la loi d'Henry ($1/H \geq 10^8$ à 20 °C). Selon le programme AEROWIN (version 1.0) de la suite EPI (version 4.11), de 82 à 91 % du paclobutrazole présent dans l'atmosphère devrait être sorbé sur les particules atmosphériques. La fraction sorbée peut être résistante à l'oxydation atmosphérique. Compte tenu de la fraction importante de paclobutrazole qui serait, selon les prévisions, sorbée sur les particules atmosphériques, le programme AOPWIN (version 1.92) de la suite EPI n'est pas adapté pour ce qui est de prévoir la demi-vie atmosphérique du paclobutrazole. Une étude de la phototransformation dans l'air n'est pas nécessaire.						S.O.
Biotransformation							
Bio-transformation dans un sol aérobie ⁽²⁾	Paclobutrazole	Sol Sarpy (loam; pH 6,7, 2,2 % CO)	t_R = 1 573 jours TD ₅₀ = 313 jours	CPODP	CGA 149907 CO ₂ Résidus non extraits	Le paclobutrazole est classé comme persistant dans ce sol.	3116820
	Paclobutrazole	Sol 18 Acres (loam; pH 6,6, 2,7 % CO)	t_R = 748 jours TD ₅₀ = 547 jours	CPODP	CGA 149907 CO ₂	Le paclobutrazole est classé comme persistant dans ce sol.	1232582
	Paclobutrazole	Sol 18 Acres (loam sablo-argileux; pH 5,7, 2,6 % CO)	t_R /TD ₅₀ = 283 jours	CSPO	Résidus non extraits	Le paclobutrazole est classé comme persistant dans ce sol.	1450165
		Sol de Gartenacker (loam sableux; pH 7,7, 2,2 % CO)	Paclobutrazole t_R /TD ₅₀ = 30,5 jours CGA 149907 t_R /TD ₅₀ = 101 jours	CSPO CSPO	CGA 149907 NOA 457654 (paire de tautomères avec cétone) Résidus non	Le paclobutrazole est classé comme légèrement persistant dans ce sol. Le CGA 149907 est classé comme modérément	

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
			NOA 457654 $t_R/TD_{50} = 253$ jours	CSPO	extraits	persistant dans ce sol. Le NOA 457654 est classé comme persistant dans ce sol.	
		Sol Pappelacker (loam sableux; pH 7,7, 1,3 % CO)	$t_R/TD_{50} = 27,1$ jours CGA 149907 $t_R/TD_{50} = 55,2$ jours NOA 457654 $t_R/TD_{50} = 407$ jours	CSPO CSPO CSPO	CGA149907 NOA 457654 (paire de tautomères avec cétone) Résidus non extraits CO ₂	Le paclobutrazole est classé comme légèrement persistant dans ce sol. Le CGA 149907 est classé comme modérément persistant dans ce sol. Le NOA 457654 est classé comme persistant dans ce sol.	
	CGA149907 (synonyme : R079105)	Frensham (loam sableux; pH 5,7, 1,3 % CO)	$t_R = 357$ jours TD ₅₀ = 39,2 jours	CPODP	Cette étude n'a pas tenté d'identifier les PT.	Le CGA 149907 est classé comme légèrement persistant dans ce sol.	3116821
18 Acres (loam sablo-argileux; pH 6,1, 2,3 % CO)		$t_R = 206$ jours TD ₅₀ = 71,5 jours	CPODP	Le CGA 149907 est classé comme modérément persistant dans ce sol.			
Gartenacker (loam; pH 7,5, 1,8 % CO)		$t_R/TD_{50} = 23,4$ jours	CSPO	Le CGA 149907 est classé comme légèrement persistant dans ce sol.			
	NOA457654 (synonyme : hydroxyl-triazole)	18 Acres (loam sablo-argileux; pH 5,2, 2,4 % CO)	$t_R/TD_{50} = 5,8$ jours	CSPO	Résidus non extraits CO ₂	Le NOA 457654 est classé comme non persistant dans ces sols.	3116830
Gartenacker (loam limoneux; pH 7,0, 2,6 % CO)		$t_R/TD_{50} = 3,1$ jours	CSPO	Résidus non extraits CO ₂			
Borstel (sable loameux; pH 6,0, 0,85 % CO)		$t_R/TD_{50} = 8,6$ jours	CSPO	Résidus non extraits CO ₂			
Pappelacker (loam sableux; pH 7,1, 1,7 % CO)		$t_R/TD_{50} = 2,9$ jours	CSPO	Résidus non extraits CO ₂			

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
Bio-transformation dans un sol anaérobie	Paclobutrazole	Sarpy (loam; pH 6,7, 2,2 % CO)	Stable	S.O.	Aucun	Le paclobutrazole est classé comme persistant dans un sol anaérobie.	3116826
Bio-transformation dans des systèmes eau-sédiments aérobie	Paclobutrazole	Lac Winchester (eau : pH 7,7, 3,1 mg/L COD; sédiments : sable, 0,6 % CO)	$t_R/TD_{50} = 647$ jours (système entier)	CSPO	Aucun	Le paclobutrazole est classé comme persistant dans ces systèmes d'essai aquatiques aérobie. Il se répartit rapidement de l'eau aux sédiments.	3116827
			$t_R = 135$ jours; $TD_{50} = 23,6$ jours (eau)	CPODP			
			Stable (sédiments)	S.O.			
		Lac Okeechobee (eau : pH 7,9, 36,7 mg/L COD; sédiments : loam sableux, 24,2 % CO)	Stable (système entier)	S.O.	Résidus non extraits		
			$t_R = 7,1$ jours; $TD_{50} = 1,9$ jour (eau)	EVOI			
Stable (sédiments)	S.O.						
Bio-transformation dans des systèmes d'eau anaérobies	Paclobutrazole	Lac Winchester (eau : pH 8, 2,4 mg/L COD; sédiments : sable, 0,4 % CO)	$t_R/TD_{50} = 511$ jours (système entier)	CSPO	CGA 149907 Résidus non extraits	Le paclobutrazole est classé comme persistant dans ces systèmes d'essai aquatiques anaérobies. Il se répartit rapidement de l'eau aux sédiments.	3116829
			$t_R = 274$ jours; $TD_{50} = 22$ jours (eau)	CPODP			
			$t_R/TD_{50} = 357$ jours (sédiments)	CSPO			
		Lac Okeechobee (eau : pH 8, 15,5 mg/L COD; sédiments : loam sableux, 14,1 % CO)	$t_R = 846$ jours; $TD_{50} = 723$ jours (système entier)	CPODP	Résidus non extraits		
			$t_R = 5,2$ jours; $TD_{50} = 2,4$ jours (eau)	EVOI			
			Stable (sédiments)	S.O.			
Mobilité							
Adsorption / désorption dans le sol	Paclobutrazole	Kagoshima (loam sableux, pH 5,8, 1,7 % CO)	$K_{CO} = 88,6$ ml/g	S.O.	S.O.	Le paclobutrazole est classé comme ayant une mobilité élevée dans ce sol.	3195716
		ERTC (loam sableux, pH 4,8, 0,3 % CO)	$K_{CO} = 237$ ml/g	S.O.	S.O.	Le paclobutrazole est classé comme ayant une mobilité moyenne dans ce sol.	
		Wisborough Green (loam limono-argileux, pH 4,8, 2,5 % CO)	$K_{CO} = 99,7$ ml/g	S.O.	S.O.	Le paclobutrazole est classé comme ayant une mobilité élevée dans ce sol.	

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA	
	CGA 149907	Aberford (loam argileux, pH 7,2, 5,1 % CO)	$K_{CO} = 33,4$ ml/g	S.O.	S.O.	Le paclobutrazole est classé comme ayant une mobilité très élevée dans ce sol.	3116833	
		NRTC (loam sableux, pH 5,1, 2,0 % CO)	$K_{CO} = 458$ ml/g	S.O.	S.O.	Le CGA 149907 est classé comme ayant une mobilité moyenne dans ce sol.		
		Kenny Hill (loam sableux, pH 7,4, 3,6 % CO)	$K_{CO} = 208$ ml/g	S.O.	S.O.	Le CGA 149907 est classé comme ayant une mobilité moyenne dans ce sol.		
		18 Acres (argile limoneuse, pH 5,9, 2,9 % CO)	$K_{CO} = 265$ ml/g	S.O.	S.O.	Le CGA 149907 est classé comme ayant une mobilité moyenne dans ce sol.		
		ERTC (loam sablo-argileux, pH 4,8, 0,3 % CO)	$K_{CO} = 577$ ml/g	S.O.	S.O.	Le CGA 149907 est classé comme ayant une faible mobilité dans ce sol.		
		Frensham (loam sableux, pH 5,9, 1,2 % CO)	$K_{CO} = 406$ ml/g	S.O.	S.O.	Le CGA 149907 est classé comme ayant une mobilité moyenne dans ce sol.		
		Gartenacker (loam, pH 7,1, 2,3 % CO)	$K_{CO} = 213$ ml/g	S.O.	S.O.	Le CGA 149907 est classé comme ayant une mobilité moyenne dans ce sol.		
	NOA 457654	Borstel (sable loameux, pH 6,4, 1,4 % CO)	$K_{CO} = 6,95$ ml/g	S.O.	S.O.	Le NOA 457654 est classé comme ayant une mobilité très élevée dans ce sol.	3116831	
		Gartenacker (loam, pH 7,3, 2,3 % CO)	$K_{CO} = 8,00$ ml/g	S.O.	S.O.	Le NOA 457654 est classé comme ayant une mobilité très élevée dans ce sol.		
		Pappelacker (loam sableux, pH 6,9, 2,1 % CO)	$K_{CO} = 7,10$ ml/g	S.O.	S.O.	Le NOA 457654 est classé comme ayant une mobilité très élevée dans ce sol.		
		18 Acres (loam, pH non indiqué, 2,7 % CO)	$K_{CO} = 11,5$ ml/g	S.O.	S.O.	Le NOA 457654 est classé comme ayant une mobilité très élevée dans ce sol.		
	Lessivage dans le sol	Paclobutrazole	18 Acres (loam sableux, pH 6,3, 4,7 % MO)	Les sols ont été vieillis pendant neuf semaines, puis on les a laissés se lessiver pendant neuf semaines. Pendant la période de vieillissement,		Aucun dans le lixiviat	Le paclobutrazole marqué sur le triazole présentait une faible mobilité dans ce sol, alors que le paclobutrazole marqué sur le groupe	1232580

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
		Frenshem (sable loameux, pH 5,8, 2,0 % MO)	des résidus non extraits (avec marqueur triazole seulement) et le CGA 149907 étaient les principaux produits de transformation, seulement sur le sol Gore Hill. Plus de 85 % de la radioactivité totale récupérée pendant la période de lessivage est demeurée dans le sol, tandis que 13 % s'est retrouvée dans le lixiviat. La majeure partie de la radioactivité récupérée dans le sol se trouvait dans la couche supérieure de 10 à 15 cm. Ni le paclobutrazole ni le CGA 149907 n'ont été détectés dans le lixiviat.		Aucun dans le lixiviat	méthine était immobile. Le paclobutrazole marqué sur le triazole était mobile dans ce sol, alors que le paclobutrazole marqué sur le groupe méthine était immobile.	
		Gore Hill (loam argileux, pH 7,5, 14 % MO)			Aucun dans le lixiviat	Le paclobutrazole marqué sur le triazole était mobile dans ce sol, alors que le paclobutrazole marqué sur le groupe méthine était immobile.	
		Lilyfield (sable grossier, pH 5,7, 0,98 % MO)			Aucun dans le lixiviat	Le paclobutrazole marqué sur le triazole présentait une faible mobilité dans ce sol, alors que le paclobutrazole marqué sur le groupe méthine était immobile.	
Volatilisation	Une étude de volatilisation n'est pas requise. Le paclobutrazole ne devrait pas être volatil dans les conditions de terrain d'après sa pression de vapeur (0,0019 mPa à 25 °C) et la constante de la loi d'Henry ($1/H \geq 10^8$ à 20 °C).						
Études sur le terrain							
Dissipation en milieu terrestre	Paclobutrazole formulé en SC de 250 g p.a./L	Simcoe, Ontario (loam sableux nu, pH 7,5 et 1,99 % MO dans la couche supérieure de 0 à 30 cm)	$t_R = 277$ jours $TD_{50} = 68$ jours	CPODP	Aucun	Le paclobutrazole a diminué jusqu'à atteindre 26 % de la masse initialement appliquée dans la couche de sol de 0 à 10 cm, 364 jours après traitement. Le paclobutrazole est classé comme modérément persistant dans ce sol et ne devrait pas être rémanent d'une année à l'autre. Le CGA 149907 a été trouvé en faibles quantités tout au long de l'étude et a	3116770

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
						<p>atteint sa concentration maximale 281 jours après le traitement.</p> <p>Ni le paclobutrazole ni le CGA 149907 n'ont été détectés dans la couche de 10 à 30 cm jusqu'à 833 jours après le traitement. Comme les données sur les précipitations et l'irrigation n'ont pas été fournies dans le rapport d'étude, on ne sait pas si le paclobutrazole et le CGA 149907 peuvent être lessivés dans ce sol.</p>	
		St. Davids, Ontario (argile limoneuse nue, pH 7,7 et 4,28 % MO dans la couche supérieure de 0 à 30 cm)	$t_R = 181$ jours $TD_{50} = 49$ jours	CPODP	Aucun	<p>Le paclobutrazole a diminué jusqu'à atteindre 9 % de la masse initialement appliquée dans la couche de 0 à 10 cm, 366 jours après le traitement. Le paclobutrazole est classé comme modérément persistant dans ce sol et ne devrait pas être rémanent d'une année à l'autre.</p> <p>Le CGA 149907 a été trouvé en faibles quantités jusqu'à 366 jours après le traitement et a atteint sa concentration maximale 295 jours après le traitement.</p> <p>Ni le paclobutrazole ni le</p>	

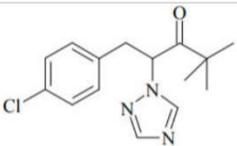
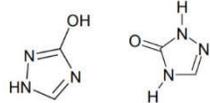
Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
						CGA 149907 n'ont été détectés dans la couche de 10 à 30 cm jusqu'à 850 jours après le traitement. Comme les données sur les précipitations et l'irrigation n'ont pas été fournies dans le rapport d'étude, on ne sait pas si le paclobutrazole et le CGA 149907 peuvent être lessivés dans ce sol.	
	Paclobutrazole formulé en SC de 25 %	New York (États-Unis) (sol nu; 0 – 45 cm : loam, 45 – 120 cm : loam sableux; pH 7,1 à 8,4, 0,1 à 2,0 % CO)	$t_R = 154,6$ jours $TD_{50} = 63,8$ jours	EVOI	Aucun	<p>Le paclobutrazole a diminué pour atteindre 11 à 12 % de la RA dans la couche de 0 à 10 cm après 359 jours. Le paclobutrazole est classé comme modérément persistant dans le sol de l'État de New York, et ne devrait pas être rémanent d'une année à l'autre.</p> <p>Le paclobutrazole n'a pas été analysé spécifiquement dans les échantillons de sol prélevés à des profondeurs supérieures à 10 cm, car moins de 1 % de la RA a été trouvée dans les sections de carotte de 10 à 40 cm de profondeur. Le lessivage du paclobutrazole était donc négligeable dans ce sol de l'État de New York.</p> <p>Les échantillons de sol prélevés entre 30 et 40,6 cm</p>	3116769

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
						de profondeur sous une parcelle d'essai avec le marqueur triazole pendant 11 mois, dans une étude de dissipation sur le terrain en Californie, confirment la conclusion selon laquelle le lessivage du paclobutrazole marqué sur le triazole est négligeable.	
Bioconcentration							
Bioconcentration chez les poissons	Paclobutrazole	Des crapets arlequins (<i>Lepomis macrochirus</i>) ont été exposés au paclobutrazole dans des conditions de renouvellement continu à une concentration nominale de 0,5 mg p.a./L pendant une période d'absorption de 14 jours, suivie d'une période de dépuración de 14 jours.	FBC maximal pour le poisson entier = 44 L/kg L'élimination du paclobutrazole après trois jours de dépuración était > 95 %. Les résidus sont revenus aux valeurs de base après sept jours de dépuración.	S.O.	Les produits de transformation n'ont pas été mesurés.	Le paclobutrazole ne se bioconcentrait pas facilement dans les tissus des poissons dans les conditions de l'étude. Cependant, les concentrations de paclobutrazole ont été très variables au cours de la période d'absorption. Les concentrations à l'état d'équilibre n'ont pas pu être confirmées pendant l'absorption. Les données mesurées et modélisées relativement au FBC dans le poisson entier pour plusieurs composés triazoles ayant une structure et un mode d'action similaires à ceux du paclobutrazole confirment que le FBC du paclobutrazole est faible (c.-à-d. < 100 L/kg).	3116847 3346669

Type d'étude	Substance à l'essai	Milieu d'essai	Valeur	Modèle cinétique	PT principaux identifiés ⁽¹⁾	Commentaires	N° de l'ARLA
						Il est donc peu probable que le paclobutrazole se bioconcentre ou se bioaccumule dans les organismes aquatiques.	

- 1 Les résidus non extraits sont présentés comme un PT majeur, car ils représentaient > 10 % de la RA. Toutefois, la composition est inconnue et peut représenter un mélange de la substance d'origine et des PT.
- 2 Biotransformation dans le sol aérobie : la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la moyenne des valeurs t_R des quatre sols disponibles (avec la moyenne des sols 18 Acres) est de 1 130 jours.

Tableau 16 Principaux produits de transformation du paclobutrazole

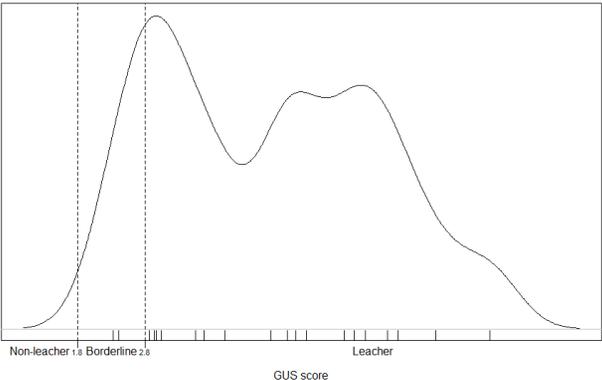
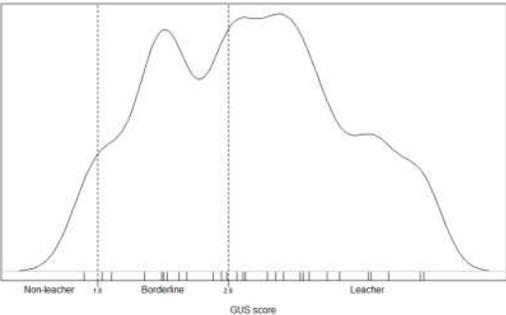
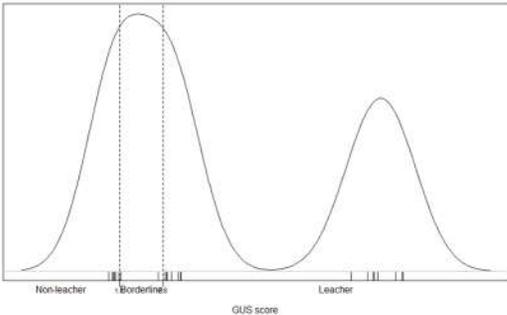
Principaux produits de transformation	Concentration moyenne maximale	Commentaires
<p>CGA 149907</p>  <p>Synonymes : CGA 132263, R 079105, cétone</p> <p>IUPAC : (2RS)-1-(4-chlorophényl)-4,4-diméthyl-2-(1H-1,2,4 triazol-1-yl)pentan-3-one</p> <p>Masse molaire : 291,8 g/mole</p>	<p>Hydrolyse : non déterminée</p> <p>Phototransformation dans un sol sec : 4,15 % RA (jour 33, irradiation; S.O. pour les témoins à l'obscurité)</p> <p>Phototransformation en milieu aqueux : 8,7 % RA (jour 30, irradiation; S.O. pour les témoins à l'obscurité)</p> <p>Biotransformation aérobie dans le sol : 26,3 % RA (jour 35)</p> <p>Biotransformation anaérobie dans le sol : 10,7 % RA (jour 31)</p> <p>Biotransformation aérobie en milieu aquatique : < 3 % RA (valeur totale incluant d'autres produits de transformation mineurs)</p> <p>Biotransformation anaérobie en milieu aquatique : 25,0 % RA (jour 365)</p> <p>K_{co} : moyenne de 355 (plage de 208 à 577) ml/g</p>	<p>Produit de transformation principal lié à la biotransformation du paclobutrazole dans un sol aérobie et dans des systèmes aquatiques anaérobies.</p> <p>N'est pas considéré comme un produit de transformation principal dans un sol anaérobie, car le système d'essai était un sol aérobie au moment où la RA > 10 % a été observée.</p>
<p>NOA 457654</p>  <p>Synonymes : NOA457654, triazolone, R118624</p> <p>IUPAC : 1H-1,2,4-triazol-3-ole;</p>	<p>Hydrolyse : non déterminée</p> <p>Phototransformation dans un sol sec : non déterminée</p> <p>Phototransformation en milieu aqueux : non déterminée</p> <p>Biotransformation aérobie dans le sol : 25,1 % RA (jour 70) sous forme de paire de tautomères</p> <p>Biotransformation anaérobie dans le sol : non déterminée</p> <p>Biotransformation aérobie en milieu aquatique : non déterminée</p> <p>Biotransformation anaérobie en milieu aquatique : non déterminée</p> <p>K_{co} : moyenne de 8,38 (plage de 6,95 à 11,5) ml/g</p>	<p>Produit de transformation principal lié à la biotransformation du paclobutrazole dans un sol aérobie.</p>

Principaux produits de transformation	Concentration moyenne maximale	Commentaires
2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one Masse molaire : 85,03 g/mole		
Dioxyde de carbone O=C=O Masse molaire : 44,01 g/mole	Hydrolyse : non déterminée Phototransformation dans un sol sec : non déterminée Phototransformation en milieu aqueux : 3,4 % RA (jour 30) Biotransformation aérobie dans le sol : 56,9 % RA (jour 28) Biotransformation anaérobie dans le sol : 10,6 % RA (jour 90) Biotransformation aérobie en milieu aquatique : 1,6 % RA (jour 120) Biotransformation anaérobie en milieu aquatique : 0,25 % RA (jour 365)	Produit de transformation principal lié à la biotransformation du paclobutrazole dans un sol aérobie. N'est pas considéré comme un produit de transformation principal dans un sol anaérobie, car la formation nette dans des conditions anaérobies était < 10 % RA.

Tableau 17 Évaluation du lessivage des résidus du paclobutrazole

Critères de lessivage de Cohen <i>et al.</i> (1984) ⁽¹⁾		
Critères	Substance à l'essai ⁽²⁾	Répond aux critères de lessivage?
	Paclobutrazole	
Solubilité dans l'eau : > 30 mg/L	23 mg/L dans l'eau purifiée	Non
K_d (ml/g) : < 5 et habituellement < 1 ou 2	0,71 – 2,49 (4 sols)	Oui
K_{CO} : < 300	33,43–236,8 (4 sols)	Oui
Constante de la loi d'Henry (atm m ³ /mol) : < 10 ⁻²	2,41 × 10 ⁻¹⁰ atm m ³ /mol	Oui
pK _a : chargé négativement (entièrement ou partiellement) au pH ambiant	Le paclobutrazole ne devrait pas se dissocier dans les conditions environnementales.	Non
Demi-vie d'hydrolyse : > 20 semaines (> 140 jours)	Résiste à l'hydrolyse	Oui
Demi-vie de phototransformation dans le sol : > 1 semaine (> 7 jours)	Demi-vie = 171 jours (CSPO) Demi-vie équivalente dans des conditions d'éclairage naturelles = 293 – 317 jours	Oui
Demi-vie dans le sol : > 2 à 3 semaines (> 14 à 21 jours)	27 – 547 jours	Oui

Évaluation de l'indice d'ubiquité dans les eaux souterraines (IUES) pour le paclobutrazole⁽³⁾

Graphique de distribution de l'IUES	Remarques
<p style="text-align: center;">Paclobutrazole</p>  <p style="text-align: center;">Produit de transformation : CGA 149907</p>  <p style="text-align: center;">Produit de transformation : NOA 457654</p> 	<p>La distribution de l'IUES indique que le paclobutrazole et ses produits de transformation seraient à la limite d'être lessivables ou seraient lessivables selon le type de sol.</p>

- 1 Cohen *et al.* (1984). Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. In: R.F. Kruger and J.D., Seibor, eds. Treatment and disposal of pesticide wastes. American Chemistry Society Symposium Series No. 259, American Chemical Society: Washington, DC.
- 2 On ne disposait pas de données suffisantes sur les propriétés des produits de transformation principaux pour évaluer leur potentiel de lessivage selon les critères de Cohen *et al.* 1984.
- 3 Gustafson, D.I. 1989. Groundwater ubiquity score: A simple method for assessing pesticide leachability. Environmental Toxicology and Chemistry 8:339-357. Les classifications selon l'IUES sont les suivantes : < 1,8 = non lessivable; 1,8 – 2,8 = à la limite d'être lessivable; > 2,8 = lessivable.

Tableau 18 CEE pour le paclobutrazole dans l'environnement

Substance	CEE		Calculs détaillés	Remarques
Sol : Évaluation préliminaire des risques				
Paclobutrazole	1 007 g p.a./ha		<p>Les concentrations de paclobutrazole dans le sol ont été calculées comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pulvérisation directe selon le profil d'emploi donnant la CEE maximale : $1 \times 172,5 \text{ g p.a./ha} + 3 \times 280 \text{ g p.a./ha}$ avec 7 jours d'intervalle entre les traitements • demi-vie dans le sol de 1 133 jours (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la moyenne des valeurs t_R d'après les études de biotransformation dans les sols aérobies) • masse volumique apparente du sol de $1,5 \text{ g/cm}^3$ et profondeur du sol de 15 cm <p>Les CEE des PT principaux ont été calculées en tenant compte d'une transformation à 100 % du composé d'origine sur une base molaire. Le facteur de conversion a été calculé en divisant la masse molaire du PT par la masse molaire du composé d'origine⁽¹⁾.</p>	<p>Des CEE en g p.a./ha ont été utilisées pour évaluer les risques pour les plantes terrestres non ciblées (levée des plantules).</p> <p>Des CEE en mg/kg p.s. ont été utilisées pour évaluer les risques pour les lombrics.</p>
Paclobutrazole	0,447 mg/kg p.s. sol			
CGA 149907	0,444 mg/kg p.s. sol			
NOA 457654	0,129 mg/kg p.s. sol			
Sol : Évaluation approfondie des risques – Dérive de pulvérisation				
Paclobutrazole	60,4 g p.a./ha		La CEE du paclobutrazole en g p.a./ha (ci-dessus) a été ajustée en fonction d'une dérive de pulvérisation de 6 %, associée à l'application en gouttelettes de calibre moyen, à 1 m sous le vent du point d'application (pulvérisateur agricole).	Valeur utilisée dans l'évaluation approfondie des risques pour les plantes terrestres non ciblées (levée des plantules).
Eau : Évaluation préliminaire des risques (CEE en mg/L)				
Profondeur de l'eau :	15 cm	80 cm		
Paclobutrazole	0,671	0,126	<p>Les concentrations de paclobutrazole dans l'eau ont été calculées comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pulvérisation directe de paclobutrazole sur une zone humide d'un hectare pour des profondeurs de 15 et 80 cm • même profil d'application que celui qui a été utilisé pour les CEE dans le sol • demi-vie de 1 000 j dans l'eau (approximation due à l'absence de décroissance du paclobutrazole dans l'ensemble de l'un des deux systèmes d'essai aquatiques aérobies) <p>Comme pour le sol, les CEE pour les PT principaux ont été calculées en tenant compte d'une transformation à 100 % du composé d'origine sur une base molaire.</p>	<p>Les CEE dans les eaux de surface à une profondeur de 15 cm ont été utilisées pour évaluer les risques pour les amphibiens, tandis que les CEE à la profondeur de 80 cm ont été utilisées pour évaluer les risques pour tous les autres organismes aquatiques.</p>
CGA 149907	0,666	0,125		
NOA 457654	0,194	0,036		

Substance	CEE		Calculs détaillés		Remarques																					
Eau : Évaluation approfondie des risques – Dérive de pulvérisation (CEE en mg/L)																										
Profondeur de l'eau :	15 cm	80 cm																								
Paclobutrazole	0,0403	0,0076	Les CEE pour le paclobutrazole pour les eaux de surface (ci-dessus) ont été ajustées pour tenir compte d'une dérive de pulvérisation de 6 %, associée à l'application en gouttelettes de calibre moyen, à 1 m sous le vent du point d'application (pulvérisateur agricole).		Valeurs utilisées dans l'évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques.																					
Eau : Évaluation approfondie des risques – Dérive de pulvérisation vers un environnement estuarien/marin																										
Données non exigées. Les risques pour les organismes estuariens/marins ont été jugés négligeables dans l'évaluation préliminaire des risques.																										
Eau : Évaluation approfondie des risques – Ruissellement (CEE en mg/L)																										
Profondeur de l'eau :	15 cm	80 cm																								
Paclobutrazole	0,130	0,076	Concentration après 96 h	Le modèle PWC (version 2.0) calcule la quantité de pesticide pénétrant par ruissellement dans un plan d'eau de 1 ha, d'une profondeur de 15 ou 80 cm, en provenance d'un terrain adjacent de 10 ha, et la dégradation subséquente du pesticide dans l'eau et les sédiments. Les principaux intrants de devenir pour le paclobutrazole utilisés dans le modèle étaient les suivants : <table border="1" data-bbox="972 824 1612 1166"> <thead> <tr> <th>Paramètre de devenir</th> <th>Valeur</th> <th>Détails</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>K_{CO}</td> <td>66,5 L/kg</td> <td>20^e centile de 4 valeurs K_{CO}</td> </tr> <tr> <td>t_R dans l'eau*</td> <td>Stable</td> <td>Étude unique</td> </tr> <tr> <td>t_R dans les sédiments**</td> <td>846 j</td> <td>La plus grande de 2 valeurs (1 étude sur 2 systèmes)</td> </tr> <tr> <td>t_R de photolyse</td> <td>132 j</td> <td>Valeur unique</td> </tr> <tr> <td>Hydrolyse</td> <td>Stable</td> <td>Étude unique</td> </tr> <tr> <td>t_R dans le sol</td> <td>1 130 j</td> <td>Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la moyenne de 4 sols</td> </tr> </tbody> </table>	Paramètre de devenir	Valeur	Détails	K_{CO}	66,5 L/kg	20 ^e centile de 4 valeurs K_{CO}	t_R dans l'eau*	Stable	Étude unique	t_R dans les sédiments**	846 j	La plus grande de 2 valeurs (1 étude sur 2 systèmes)	t_R de photolyse	132 j	Valeur unique	Hydrolyse	Stable	Étude unique	t_R dans le sol	1 130 j	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la moyenne de 4 sols	Valeurs utilisées dans l'évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques. Les CEE après 96 h et 21 j ont été jugées les plus pertinentes pour les critères d'effet utilisés dans l'évaluation approfondie des risques du paclobutrazole. Les CEE du paclobutrazole pour ces fenêtres de temps étaient identiques pour chaque profondeur de plan d'eau.
	Paramètre de devenir	Valeur	Détails																							
K_{CO}	66,5 L/kg	20 ^e centile de 4 valeurs K_{CO}																								
t_R dans l'eau*	Stable	Étude unique																								
t_R dans les sédiments**	846 j	La plus grande de 2 valeurs (1 étude sur 2 systèmes)																								
t_R de photolyse	132 j	Valeur unique																								
Hydrolyse	Stable	Étude unique																								
t_R dans le sol	1 130 j	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la moyenne de 4 sols																								
0,130	0,076	Concentration après 21 j																								
*système aquatique aérobie entier **système aquatique anaérobie entier																										
Quatre profils d'application ont été modélisés. Le profil d'application produisant les CEE maximales a été sélectionné pour l'évaluation des risques. En d'autres mots, on a utilisé le profil d'application correspondant aux CEE dans l'eau selon l'évaluation préliminaire. Le modèle																										

Substance	CEE	Calculs détaillés	Remarques
		couvrait un horizon de 50 ans et les résultats ont servi à calculer les concentrations maximales représentatives pour quatre fenêtres de temps allant d'une valeur instantanée à 90 jours.	
Surfaces des plantes : Évaluation préliminaire et évaluation approfondie des risques (CEE en g p.a./ha)			
Pacloubutrazole	599	Les CEE du pacloubutrazole dans la zone traitée ont été calculées comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • pulvérisation directe de pacloubutrazole sur le feuillage • même profil d'application que celui qui a été utilisé pour les CEE dans le sol • demi-vie présumée de 10 jours à la surface des plantes 	Valeurs utilisées pour évaluer les risques pour les plantes terrestres non ciblées (vigueur végétative) à l'intérieur et à l'extérieur de la zone traitée.
	35,9	Les CEE à l'extérieur de la zone traitée ont été calculées en ajustant les CEE dans la zone traitée en fonction d'une dérive de pulvérisation de 6 %, associée à l'application en gouttelettes de calibre moyen, à 1 m sous le vent du point d'application (application par pulvérisateur agricole).	
Pollinisateurs (abeilles) : Exposition par voie orale au pollen ou au nectar, et exposition par contact direct (CEE en µg p.a./abeille)			
Pacloubutrazole	8,01 (adultes, voie orale)	Estimation de l'exposition par voie orale pour les abeilles = dose d'application (0,28 kg p.a./ha) × facteur d'ajustement <ul style="list-style-type: none"> • Pour les adultes, le facteur d'ajustement de 28,62 µg p.a./abeille par kg p.a./ha a été calculé à partir de la consommation alimentaire de 0,292 g/abeille par jour × 98 µg p.a./g par kg p.a./ha (valeur par défaut pour les résidus sur les herbes hautes). • Pour les larves, le facteur d'ajustement de 12,15 µg p.a./abeille par kg p.a./ha a été calculé à partir de la consommation alimentaire de 0,124 g/abeille par jour × 98 µg p.a./g par kg p.a./ha (valeur par défaut pour les résidus sur les herbes hautes). 	Valeurs utilisées pour évaluer les risques pour les pollinisateurs (abeilles).
	3,40 (larves, voie orale)		
	0,672 (adultes, contact)	Estimation de l'exposition par contact (µg p.a./abeille) = 2,4 µg p.a./abeille/1 kg p.a./ha × dose d'application unique maximale (0,28 kg p.a./ha).	
Oiseaux et mammifères : Évaluations préliminaire et approfondie des risques			
Voir le tableau 21 qui présente les CEE pour les aliments consommés par les oiseaux et les mammifères.			
(1) Les masses molaires du pacloubutrazole, du CGA 149907 et du NOA 457654 sont de 293,8, 291,8 et 85,03 g/mol, respectivement.			

Tableau 19 Toxicité du paclobutrazole pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires / degré de toxicité ⁽¹⁾	N° de l'ARLA
Organismes terrestres					
Invertébrés					
Lombric (<i>Eisenia andrei</i>)	Chronique, 56 j	Paclobutrazole SC (4 g p.a./L)	CSEO \geq 3,92 mg p.a./kg p.s. sol	Aucun effet sur la survie et la reproduction à la concentration maximale d'essai.	3116837
		CGA 149907	CSEO = 171 mg/kg p.s. sol	D'après l'inhibition de la reproduction.	3116862
		NOA 457654	CSEO = 165 mg/kg p.s. sol	D'après l'inhibition de la reproduction.	3116863
Abeille (<i>Apis mellifera</i> L.)	Orale, 48 h	Paclobutrazole SC	DL ₅₀ = 237 µg p.a./abeille	Quasi non toxique	3116838
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 235 µg p.a./abeille	Quasi non toxique	
	Larves, 4 j (exposition répétée)		DE _{alim50} (émergence des adultes au jour 22) = 12 µg p.a./abeille/j	S.O.	3116840
	Chronique, voie orale, 10 j		DL _{alim50} > 161 µg p.a./abeille/j DSEO _{alim} = 161 µg p.a./abeille/j	S.O.	3116841
Arthropode prédateur, <i>Typhlodromus pyri</i>	Données non exigées pour la catégorie d'utilisation n° 30 (Surfaces gazonnées)				
Arthropode parasitoïde, <i>Aphidius rhopalopsiphi</i>					
Oiseaux					
Colin de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>)	Régime alimentaire, 5 j	Paclobutrazole	DL ₅₀ > 923 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique.	1232590
	Toxicité pour la reproduction sur une génération (24 semaines)	Paclobutrazole	DSENO = 35 mg p.a./kg p.c./j DMENO = 69 mg p.a./kg p.c./j	La DMENO correspondait à une réduction de 26 % du poids corporel des femelles. Aucun effet significatif sur les paramètres de reproduction à toutes les doses (dose max. : 138 mg p.a./kg p.c./j)	2065738

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires / degré de toxicité ⁽¹⁾	N° de l'ARLA
Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	Gavage oral	Paclobutrazole	DL ₅₀ > 7 913 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée.	1232586
	Régime alimentaire, 5 j	Paclobutrazole	DL ₅₀ > 3 339 mg p.a./kg p.c./j	Quasi non toxique. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée.	1232589
	Toxicité pour la reproduction sur une génération (20 semaines)	Paclobutrazole	DSENO = 124 mg p.a./kg p.c./j DMENO = 458 mg p.a./kg p.c./j	La DMENO correspondait à une réduction de 23 % des éclosions parmi les embryons vivants à 3 semaines et une réduction de 20 % des éclosions parmi les œufs incubés et des oisillons survivants parmi les œufs incubés.	2065737
Caille du Japon (<i>Coturnix japonica</i>)	Gavage oral	Paclobutrazole	DL ₅₀ > 2 100 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique. Mortalité de 20 % à la dose maximale d'essai.	1232587
Mammifères					
Souris (Alderley Park SPF)	Toxicité aiguë par voie orale	Paclobutrazole	DL ₅₀ ♂ = 490 mg p.a./kg p.c. DL ₅₀ ♀ = 1 219 mg p.a./kg p.c.	Toxicité modérée (♂) Toxicité légère (♀)	1231127
Rat (Wistar (Alpk:AP))	Étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur 2 générations	Paclobutrazole	♂/♀ DSEO = 23/25 mg p.a./kg p.c./j DMEO = 117/124 mg p.a./kg p.c./j	La DMEO était basée sur la ↓ de la prise de p.c. chez les générations F ₀ (parents) et F ₁ , pour toute la durée de l'essai (F ₀ ♂ seulement : 5 %, F ₁ ♀ seulement : 9 %); pendant la gestation (F ₀ et F ₁ : 8 %); et pendant la lactation (F ₁ seulement : 13 %). Aucun effet significatif sur les paramètres de reproduction à toutes les doses (dose max. ♂/♀ : 117/124 mg p.a./kg p.c./j).	1231142

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires / degré de toxicité ⁽¹⁾	N° de l'ARLA
Plantes vasculaires					
Plantes terrestres non ciblées	Levée des plantules	Paclobutrazole	DE ₂₅ = 13 g p.a./ha	D'après la longueur des pousses de soja. Il y a une incertitude concernant ce critère d'effet, car le soja employé comme témoin négatif n'a pas satisfait aux critères de validité pour la levée des plantules. Toutefois, ce critère d'effet ne dénotait pas la plus grande sensibilité pour la levée des plantules et n'a pas d'incidence sur l'évaluation des risques.	2065739
		Paclobutrazole SC 250 (pureté de 24,5 %)	DE ₂₅ = 7,07 g p.a./ha	D'après la longueur des pousses de soja.	3195745
	Vigueur végétative	Paclobutrazole	DE ₂₅ = 57 g p.a./ha	D'après la longueur des pousses de tomate.	2066312
		Paclobutrazole SC 250 (pureté de 24,5 %)	DE ₂₅ = 36,3 g p.a./ha	D'après la longueur des pousses de tomate.	3195746
Organismes d'eau douce					
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë, 48 h	Paclobutrazole	CE ₅₀ = 33,2 mg p.a./L	Toxicité légère	1232593
	Chronique, 22 j	Paclobutrazole	CSEO = 0,32 mg p.a./L	D'après l'inhibition de la longueur et de la reproduction.	3116843
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	CL ₅₀ = 27,8 mg p.a./L	Toxicité légère	1232591
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	CL ₅₀ = 23,6 mg p.a./L	Toxicité légère	1232592
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Premiers stades de vie, 32 j	Paclobutrazole	CSEO = 0,049 mg p.a./L	La CME0 était basée sur une inhibition de 25 % de la longueur et une inhibition de 41 % du poids sec.	2065735
Amphibien	Aiguë, 96 h (crapet arlequin utilisé comme espèce substitut)	Paclobutrazole	CL ₅₀ = 23,6 mg p.a./L	Toxicité légère	S.O.
	Métamorphose des amphibiens, 21 j	Paclobutrazole	CSEO = 0,028 mg p.a./L	La CME0 était basée sur une inhibition de 4 à 7 % de la	3316065

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires / degré de toxicité ⁽¹⁾	N° de l'ARLA
	<i>(Xenopus laevis)</i>			longueur des membres postérieurs et de la distance entre le museau et l'anus.	
Algues d'eau douce <i>(Raphidocelis subcapitata)</i>	Aiguë, 96 h	Pacloubutrazole	CE ₅₀ (rendement) = 6,42 mg p.a./L	Toxicité modérée	1232595
Algues d'eau douce <i>(Anabaena flos-aquae)</i>	Aiguë, 96 h	Pacloubutrazole	CE ₅₀ > 25 mg p.a./L	Toxicité indéterminée (toxicité légère, au plus)	3116854
Plantes vasculaires <i>(Lemna gibba)</i>	7 j	Pacloubutrazole	CE ₅₀ (rendement) = 0,00461 mg p.a./L	Toxicité très élevée	3116861
		CGA 144907	CE ₅₀ (rendement) = 0,53 mg/L	Toxicité élevée	3116859
		NOA 457654	CE ₅₀ (rendement) = 32 mg/L	Toxicité légère	3116860
Myriophylle <i>(Myriophyllum spicatum L.)</i>	4 semaines	Pacloubutrazole	CSEO < 0,00075 mg p.a./L CME0 = 0,00075 mg p.a./L	D'après l'inhibition de la longueur des tiges, poids frais. L'inhibition a subsisté après une période de récupération de six semaines, après 1 jour d'exposition à 75 et 150 µg p.a./L.	3195748
Hydrille <i>(Hydrilla verticillata)</i>	4 semaines	Pacloubutrazole	CSEO < 0,075 mg p.a./L CME0 = 0,075 mg p.a./L	D'après l'inhibition de la longueur de la tige. La longueur de la tige est redevenue égale à celle des témoins non traités après six semaines, peu importe la durée d'exposition à 750 µg p.a./L.	
Organismes marins					
Mysidacé <i>(Americamysis bahia)</i>	Aiguë, 96 h	Pacloubutrazole	CL ₅₀ > 9,0 mg p.a./L	Classification indéterminée de la toxicité (toxicité modérée, au plus). Mortalité < 10 % à la concentration maximale d'essai.	3195725
Huitre creuse du Pacifique <i>(Crassostrea gigas)</i>	Aiguë, 48 h	Pacloubutrazole	CE ₅₀ > 9,9 mg p.a./L	Classification indéterminée de la toxicité (toxicité légère, au plus). Aucune mortalité observée à la concentration maximale d'essai.	3195726
Mené tête-de-mouton	Aiguë, 96 h	Pacloubutrazole	CL ₅₀ > 24,3 mg p.a./L	Classification indéterminée de la	3195729

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Commentaires / degré de toxicité ⁽¹⁾	N° de l'ARLA
<i>(Cyprinodon variegatus)</i>				toxicité (toxicité légère, au plus). Mortalité de 10 et 100 % observée à 21,6 et 29,7 mg p.a./L, respectivement.	
(1) Classification de l'EPA des États-Unis, le cas échéant.					

Tableau 20 Évaluation préliminaire des risques pour les organismes terrestres non ciblés (sauf les oiseaux et les mammifères)

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE	Valeur du critère d'effet	FI	Paramètre d'effet	QR	NP	NP dépassé?
Organismes terrestres									
Invertébrés									
Lombric (<i>Eisenia andrei</i>)	Chronique, 56 j	Paclobutrazole SC (4 g p.a./L)	0,447 mg p.a./kg p.s. sol	CSEO ≥ 3,92 mg p.a./kg p.s. sol	1	3,92 mg p.a./kg p.s. sol	≤ 0,11	1	Non
		CGA 149907	0,444 mg/kg p.s. sol	CSEO = 171 mg/kg p.s. sol	1	171 mg/kg p.s. sol	0,0026	1	Non
		NOA 457654	0,129 mg/kg p.s. sol	CSEO = 165 mg/kg p.s. sol	1	165 mg/kg p.s. sol	< 0,001	1	Non
Abeille (<i>Apis mellifera</i> L.)	Orale, 48 h	Paclobutrazole SC (pureté approx. de 24 %)	8,01 µg p.a./abeille	DL ₅₀ = 237 µg p.a./abeille	1	237 µg p.a./abeille	0,034	0,4	Non
	Contact, 48 h		0,672 µg p.a./abeille	DL ₅₀ > 235 µg p.a./abeille	1	> 235 µg p.a./abeille	< 0,0029	0,4	Non
	Larves, 4 j (exposition répétée)		3,40 µg p.a./abeille/j	DE _{alim50} = 12 µg p.a./abeille/j	1	12 µg p.a./abeille/j	0,28	0,4	Non
	Chronique, voie orale, 10 j		8,01 µg p.a./abeille/j	DSEO _{alim} = 161 µg p.a./abeille/j	1	161 µg p.a./abeille/j	0,050	1	Non
Plantes vasculaires									
Plantes terrestres non ciblées	Levée des plantules (longueur des pousses de soja)	Paclobutrazole	1 007 g p.a./ha	DE ₂₅ = 13 g p.a./ha	1	13	77,5	1	Oui
		Paclobutrazole SC 250 (pureté de 24,5 %)	1 007 g p.a./ha	DE ₂₅ = 7,07 g p.a./ha	1	7,07	142	1	Oui
	Vigueur végétative (longueur des pousses de tomate)	Paclobutrazole	599 g p.a./ha	DE ₂₅ = 57 g p.a./ha	1	57	10,5	1	Oui
		Paclobutrazole SC 250 (pureté de 24,5 %)	599 g p.a./ha	DE ₂₅ = 36,3 g p.a./ha	1	36,3	16,5	1	Oui

Tableau 21 Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères

	Paramètre d'effet (mg p.a./kg p.c./j) ⁽¹⁾	Guilde alimentaire (aliment)	EJE (mg p.a./kg p.c.) ⁽²⁾	QR	NP	NP dépassé?
Oiseau de petite taille (0,02 kg)						
Aiguë	> 210,0	Insectivore	48,7	< 0,23	1	Non
Reproduction	35,0	Insectivore	48,7	1,39	1	Oui
Oiseau de taille intermédiaire (0,1 kg)						
Aiguë	> 210,0	Insectivore	38,0	< 0,18	1	Non
Reproduction	35,0	Insectivore	38,0	1,09	1	Oui
Oiseau de grande taille (1 kg)						
Aiguë	> 210,0	Herbivore (graminées courtes)	24,6	< 0,12	1	Non
Reproduction	35,0	Herbivore (graminées courtes)	24,6	0,70	1	Non
Mammifère de petite taille (0,015 kg)						
Aiguë	200,0	Insectivore	28,0	0,14	1	Non
Reproduction	23,0	Insectivore	28,0	1,22	1	Oui
Mammifère de taille intermédiaire (0,035 kg)						
Aiguë	49,0	Herbivore (graminées courtes)	54,4	1,11	1	Oui
Reproduction	23,0	Herbivore (graminées courtes)	54,4	2,36	1	Oui
Mammifère de grande taille (1 kg)						
Aiguë	49,0	Herbivore (graminées courtes)	29,1	0,59	1	Non
Reproduction	23,0	Herbivore (graminées courtes)	29,1	1,26	1	Oui

(1) Le paramètre d'effet aigu est la DL₅₀ divisée par un facteur d'incertitude de 10.

(2) EJE = exposition journalière estimée par le régime alimentaire; calculée à l'aide de la formule : $(TIA/p.c.) \times CEE$, où
TIA = taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987)

Pour les oiseaux génériques d'un poids corporel égal ou inférieur à 200 g, on a utilisé l'équation des « passereaux » :

Équation des passereaux (poids corporel ≤ 200 g) : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,398(p.c. \text{ en g})^{0,850}$

Pour les oiseaux génériques d'un poids corporel supérieur à 200 g, on a utilisé l'équation « tous les oiseaux » :

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

Pour les mammifères, on a utilisé l'équation « tous les mammifères » : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,235(p.c. \text{ en g})^{0,822}$

p.c. = poids corporel générique.

CEE = concentration estimée des pesticides dans les aliments, d'après Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973) et modifiée selon Fletcher *et al.* (1994), en utilisant le scénario d'application de TRIMMIT donnant les CEE maximales ($1 \times 172,5 \text{ g p.a./ha} + 3 \times 280 \text{ g p.a./ha}$ à 7 jours d'intervalle), en supposant une demi-vie par défaut de 10 jours sur les aliments, comme la végétation. Pour l'évaluation préliminaire, on a utilisé les aliments pertinents représentant la CEE maximale pour chaque guilde alimentaire.

Tableau 22 Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères

	Paramètre d'effet (mg p.a./kg p.c./j) ⁽¹⁾	Guilde alimentaire (aliment)	EJE (mg p.a./kg p.c.) ⁽²⁾	QR	NP	NP dépassé?
Oiseau de petite taille (0,02 kg)						
Reproduction	69,0	Insectivore	48,7	0,71	1	Non
Oiseau de taille intermédiaire (0,1 kg)						
Reproduction	69,0	Insectivore	38,0	0,55	1	Non
Mammifère de petite taille (0,015 kg)						
Reproduction	117	Insectivore	28,0	0,24	1	Non
Mammifère de taille intermédiaire (0,035 kg)						
Reproduction	117	Herbivore (graminées courtes)	54,4	0,46	1	Non
Mammifère de grande taille (1 kg)						
Reproduction	117	Herbivore (graminées courtes)	29,1	0,25	1	Non

(1) Dans l'évaluation approfondie, le paramètre d'effet pour la reproduction est la DMEO déterminée pour le colin de Virginie dans le document de l'ARLA n° 2065738 pour les oiseaux, et la DMEO déterminée pour le rat Wistar dans le document de l'ARLA n° 1231142 pour les mammifères.

(2) EJE = exposition journalière estimée par le régime alimentaire; calculée à l'aide de la formule : $(TIA/p.c.) \times CEE$, où
TIA = taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987).

Pour les oiseaux génériques d'un poids corporel égal ou inférieur à 200 g, on a utilisé l'équation des « passereaux » :

Équation des passereaux (poids corporel \leq 200 g) : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,398(p.c. \text{ en g})^{0,850}$

Pour les oiseaux génériques d'un poids corporel supérieur à 200 g, on a utilisé l'équation « tous les oiseaux » :

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

Pour les mammifères, on a utilisé l'équation « tous les mammifères » : $TIA \text{ (g poids sec/j)} = 0,235(p.c. \text{ en g})^{0,822}$

p.c. = poids corporel générique.

CEE = concentration estimée des pesticides dans les aliments, d'après Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973) et modifiée selon Fletcher *et al.* (1994), en utilisant le scénario d'application de TRIMMIT donnant les valeurs CEE maximales ($1 \times 172,5 \text{ g p.a./ha} + 3 \times 280 \text{ g p.a./ha}$ à 7 jours d'intervalle), en supposant une demi-vie par défaut de 10 jours sur les aliments, comme la végétation. On a utilisé les aliments pertinents représentant la CEE maximale pour chaque guilde alimentaire.

Tableau 23 Évaluation approfondie des risques pour les plantes terrestres non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	CEE (g p.a./ha)	FI	Paramètre d'effet (g p.a./ha)	QR	NP	NP dépassé?
Plantes terrestres non ciblées	Levée des plantules (longueur des pousses de soja)	Paclobutrazole	DE ₂₅ = 13 g p.a./ha	60,4	1	13	4,65	1	Oui
		Paclobutrazole SC 250 (pureté de 24,5 %)	DE ₂₅ = 7,07 g p.a./ha	60,4	1	7,07	8,5	1	Oui
	Vigueur végétative (longueur des pousses de tomate)	Paclobutrazole	DE ₂₅ = 57 g p.a./ha	35,9	1	57	0,63	1	Non
		Paclobutrazole SC 250 (pureté de 24,5 %)	DE ₂₅ = 36,32 g p.a./ha	35,9	1	36,3	0,99	1	Non

Tableau 24 Évaluation préliminaire des risques pour les organismes aquatiques non ciblés

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE (mg/L)	Critère d'effet valeur (mg/L)	FI	Paramètre d'effet (mg/L)	QR	NP de 1 dépassé?
Organismes d'eau douce								
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë, 48 h	Paclobutrazole	0,126	CE ₅₀ = 33,2	2	16,6	0,008	Non
	Chronique, 22 j	Paclobutrazole	0,126	CSEO = 0,32	1	0,320	0,39	Non
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	0,126	CL ₅₀ = 27,8	10	2,78	0,045	Non
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	0,126	CL ₅₀ = 23,6	10	2,36	0,053	Non
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Premiers stades de vie, 32 j	Paclobutrazole	0,126	CSEO = 0,049	1	0,049	2,57	Oui
Amphibien	Aiguë, 96 h (crapet arlequin utilisé comme espèce de substitution)	Paclobutrazole	0,671	CL ₅₀ = 23,6	10	2,36	0,28	Non
	Métamorphose des amphibiens, 21 j (<i>Xenopus laevis</i>)	Paclobutrazole	0,671	CSEO = 0,028	1	0,028	24,0	Oui
Algues d'eau douce (<i>Rhaphidocelis subcapitata</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	0,126	CE ₅₀ = 6,42	2	3,21	0,039	Non
Algues d'eau douce (<i>Anabaena flos-aquae</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	0,126	CE ₅₀ > 25	2	> 12,5	< 0,010	Non
Plantes vasculaires (<i>Lemna gibba</i>)	7 j	Paclobutrazole	0,126	CE ₅₀ = 0,00461	2	0,002	54,7	Oui
		CGA 144907	0,125	CE ₅₀ = 0,53	2	0,265	0,47	Non
		NOA 457654	0,036	CE ₅₀ = 32	2	16,0	0,002	Non
Organismes marins								
Mysidacé (<i>Americamysis bahia</i>)	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	0,126	CL ₅₀ > 9,0	2	> 4,5	< 0,028	Non
Huître creuse du Pacifique (<i>Crassostrea gigas</i>)	Aiguë, 48 h	Paclobutrazole	0,126	CE ₅₀ > 9,9	2	> 4,95	< 0,025	Non
Mené tête-de-	Aiguë, 96 h	Paclobutrazole	0,126	CL ₅₀	10	> 2,43	< 0,052	Non

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE (mg/L)	Critère d'effet valeur (mg/L)	FI	Paramètre d'effet (mg/L)	QR	NP de 1 dépassé?
mouton (<i>Cyprinodon variegatus</i>)				> 24,3				

Tableau 25 Évaluation approfondie des risques pour les organismes d'eau douce non ciblés

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE (mg/L)	Critère d'effet valeur (mg/L)	FI	Paramètre d'effet (mg/L)	QR	NP de 1 dépassé?
Dérive de pulvérisation de 6 %								
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	PSV, 32 j	Pacloubutrazole	0,0076	CSEO = 0,049	1	0,049	0,15	Non
Amphibien (<i>Xenopus laevis</i>)	Métamorphose des amphibiens, 21 j	Pacloubutrazole	0,040	CSEO = 0,028	1	0,028	1,44	Oui
Plantes vasculaires (<i>Lemna gibba</i>)	7 j	Pacloubutrazole	0,0076	CE ₅₀ = 0,00461	2	0,002	3,28	Oui
Ruissellement								
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	PSV, 32 j	Pacloubutrazole	0,076	CSEO = 0,049	1	0,049	1,55	Oui
Amphibien (<i>Xenopus laevis</i>)	Métamorphose des amphibiens, 21 j	Pacloubutrazole	0,130	CSEO = 0,028	1	0,028	4,64	Oui
Plantes vasculaires (<i>Lemna gibba</i>)	7 j	Pacloubutrazole	0,076	CE ₅₀ = 0,00461	2	0,002	33,0	Oui

Tableau 26 Liste des utilisations appuyées

Élément	Allégations sur l'étiquette qui sont appuyées
Dose d'application	0,45-1,12 L/ha – utiliser une dose plus faible et des applications plus fréquentes si l'altération de la couleur du gazon ne peut être tolérée. S'assurer que les doses sont mesurées avec précision, car une dose excessive peut limiter la croissance du gazon de façon indésirable et altérer temporairement sa couleur.
Allégations touchant l'efficacité	Réduit la fréquence de la tonte en régulant la croissance du gazon. Réprime <i>Poa annua</i> .

Élément	Allégations sur l'étiquette qui sont appuyées
Hôtes et sites d'utilisation	Gazon sur les allées, les verts et les tertres des terrains de golf.
Méthode d'application	<p>Pulvérisation foliaire dans des volumes d'eau de 400 à 800 L/ha, pour assurer une couverture complète.</p> <p>Pour de meilleurs résultats, faire pénétrer TRIMMIT dans le sol par irrigation, mais pas jusqu'au point de ruissellement, avant qu'il pleuve ou dans les 24 heures suivant l'application, de façon à limiter les déplacements en surface. Pour optimiser l'activité résiduelle, retirer TRIMMIT de la surface des feuilles avant la tonte, soit par irrigation, soit en laissant la pluie laver les feuilles.</p>
Nombre d'applications	Plusieurs applications à intervalles de 7 à 21 jours. Ne pas appliquer plus de 4,05 L/ha/an.
Moment de l'application	<p>Répression de la croissance : Appliquer au printemps après le verdissement et lorsque le gazon a été tondu une ou deux fois. Appliquer au moins un mois avant le début du temps chaud. À la fin de l'été ou au début de l'automne, appliquer au moins un mois avant la première gelée meurtrière prévue.</p> <p>Des applications répétées peuvent être effectuées au cours de la même saison de croissance, tant que le gazon est en pleine croissance.</p> <p>Répression de <i>Poa annua</i> : Appliquer lorsque <i>Poa annua</i> est en pleine croissance. Dans les régions où la dormance hivernale est prolongée, les applications d'automne peuvent être effectuées jusqu'à un mois avant la première gelée meurtrière prévue. On répétera les applications dans le cadre d'un programme de répression de <i>Poa annua</i>.</p>

Tableau 27 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de cette politique

Critères de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Paclobutrazole (composé d'origine)	CGA 149907 (PT principal)	NOA 457654 (PT principal)
Toxique ou équivalente à toxique selon la LCPE ¹	Oui		Oui	Oui	Oui
Principalement anthropique ²	Oui		Oui	Oui	Oui
Persistance ³ :	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	Sol aérobie : Oui (TD ₅₀ = 27,1 à 547 jours) Sol anaérobie : Oui (stable)	Sol aérobie : Non (TD ₅₀ = 55 et 101 jours dans l'étude sur le composé d'origine, et 23 à 72 jours dans l'étude sur le PT)	Sol aérobie : Oui (TD ₅₀ = 253 et 407 jours dans l'étude sur le composé d'origine, et 3 à 10 jours dans l'étude sur le PT)
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	Oui (TD ₅₀ = 1,9 jour à stable)	Données non disponibles	Données non disponibles
	Sédiments	Demi-vie	Oui	Données non	Données non

Critères de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Paclobutrazole (composé d'origine)	CGA 149907 (PT principal)	NOA 457654 (PT principal)
		≥ 365 jours	(TD ₅₀ = 357 jours à stable)	disponibles	disponibles
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours ou signes de transport à longue distance	Non déterminée. Le programme AOPWIN (version 1.92) dans la suite EPI (version 4.11) n'est pas adapté pour ce qui est de prévoir la demi-vie atmosphérique du paclobutrazole, en raison de la grande fraction qui devrait se sorber sur les particules atmosphériques.	Données non disponibles	Données non disponibles
Bioaccumulation ⁴	log $K_{oe} \geq 5$		Non (log K_{oe} = 3,11 à 3,18)	Non ⁵ (log K_{oe} = 2,85)	Non ⁵ (log K_{oe} = -0,49 [hydroxy]; -1,36 [cétone])
	FBC ≥ 5 000		Non (FBC = 44)	Données non disponibles	Données non disponibles
	FBA ≥ 5 000		Données non disponibles	Données non disponibles	Données non disponibles
Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la PGST (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST.	Non, ce produit ne répond pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST.	Non, ce produit ne répond pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST.

¹ Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la PGST, l'ARLA considère que tous les pesticides seront toxiques ou équivalents à toxiques. S'il y a lieu, l'évaluation en fonction des critères de toxicité de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* peut être approfondie (si la substance répond à tous les autres critères de la PGST).

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 une activité humaine, plutôt qu'à des sources ou rejets naturels.

³ Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

⁴ L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (p. ex. facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (p. ex. facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oe}).

⁵ Valeur estimée à l'aide du module KOWWIN (version 1.68) de la suite EPI (version 4.11).

Références

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

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1241949	2006, Paclobutrazol Technical: Chemical and Physical Properties, DACO: 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9 CBI
3446852	2023, Paclobutrazol Technical (PP333) Validation of Analytical Method [CBI Removed] for [CBI Removed], DACO: 2.13.1 CBI
3446853	2023, [CBI Removed] Determination of [CBI Removed] in Paclobutrazol (PP333G) technical active ingredient by [CBI Removed], DACO: 2.13.1 CBI
3116813	2008, Paclobutrazol - Residue Analytical Method for the Determination of Paclobutrazol and its Ketone Metabolite (R79105) in Soil. Final Determination by LC-MS/MS, DACO: 8.2.2.1
3116814	2008, Paclobutrazol - Residue Analytical Method for the Determination of Paclobutrazol and its Ketone Metabolite (R79105) in Water. Final Determination by LC-MS/MS., DACO: 8.2.2.3
3116815	2018, Paclobutrazol - Independent Laboratory Validation of Residue Analytical Method GRM028.02A for the Determination of Paclobutrazol and its Ketone Metabolite (R79105) in Water, DACO: 8.2.2.3
3116760	2019, A8164F - Physico-Chemical Studies of the Formulation, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.14, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9, 3.7 CBI
3116754	2019, A8164F - Document J - Confidential Information, DACO: 2.2, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.3.2, 3.4.2, 4.8 CBI
3116757	2019, Analytical Method SF-556/1 - Paclobutrazol in Formulation SC (250) By capillary GC (fast GC), DACO: 3.4.1 CBI
3116759	2019, A8164F - Validation of Analytical Method SF-556/1, DACO: 3.4.1 CBI

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3277879	2006, Paclobutrazol Technical - Acute Oral Up-and-Down Procedures in Rats, DACO: 4.2.1
3277880	2006, Paclobutrazol Technical - Acute Dermal Toxicity in Rats, DACO: 4.2.2
3280224	2006, Paclobutrazol Technical - 4 Hour Acute Inhalation Study in the Rat, DACO: 4.2.3
3277881	2006, Paclobutrazol Technical - Primary Eye Irritation in Rabbits, DACO: 4.2.4
3277882	2006, Paclobutrazol Technical - Primary Skin Irritation in Rabbits, DACO: 4.2.5
3277883	2006, Paclobutrazol Technical - Skin Sensitisation (Local Lymph Node Assay in the Mouse), DACO: 4.2.6
3277884	1987, Paclobutrazol - 90 Day Oral Dosing Study in Dogs, DACO: 4.3.2
3277887	2013, Paclobutrazol - Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Wistar Rat, DACO: 4.5.12
3277888	2007, Evaluation of Triazole Lactic Acid In An In Vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.8
3277889	2007, Evaluation of Triazole Lactic Acid in the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay, DACO: 4.8
3277890	2006, Triazole Lactic acid (CGA 205369): Acute oral toxicity in the rat - up and down procedure, DACO: 4.8
3277891	2006, Triazole Lactic Acid (CGA 205369):Bacterial Mutation Assay In S. Typhimurium And E. Coli, DACO: 4.8
3266383	2021, A Hershberger Assay of Paclobutrazol technical Administered Orally in Peripubertal Orchidopidymectomized Rats, DACO: 4.8
3260413	2021, Paclobutrazol technical - Screening for the Potential to Modulate Steroidogenesis <i>in Vitro</i> using the Human H295R Adreno-Carcinoma Cell Line, DACO: 4.8
3260442	2021, Paclobutrazol technical - In Vitro Aromatase Inhibition using Human Recombinant Microsomes Final Report, DACO: 4.8
1231127	PP333: Acute Oral, Dermal & Intraperitoneal Toxicity (CTL/P748), DACO: 4.2.1,4.2.2
3396823	1984, Paclobutrazol - 4 Week Oral (Dietary Administration) Dose Range-Finding Study in the Mouse, DACO: 4.3.3
3396822	1984, Paclobutrazol - 4 Week Oral (Dietary Administration) Dose Range-Finding Study in the Rat, DACO: 4.3.3
1231115	Paclobutrazol (PP333): 90 Day Feeding Study in Rats (CTL/P/760), DACO: 4.3.1
1231122	1986, Paclobutrazol: 104 Week (Dietary Administration) Combined Toxicity & Carcinogenicity Study in the Rat with a 52 Week Interim Kill (5055-72/273) DACO: 4.4.2

1231138	1986, Paclobutrazol: 104 Week (Dietary Administration) Combined Toxicity & Carcinogenicity Study in the Mouse with a 52 Week Interim Kill (5014-72/274) DACO: 4.4.1,4.4.2
1231142	Paclobutrazol: Two Generation Reproduction Study in Rats (CTL/P/1496), DACO: 4.5.1
1231134	1983, Paclobutrazol: Teratogenicity Study in the Rat (CTL/P/842), DACO: 4.5.2
1231136	1984, Paclobutrazol: Second Teratogenicity Study in the Rat (CTL/P/997), DACO: 4.5.2
1232576	Paclobutrazol: Teratogenicity Study in the Rabbit (CTL/P/861), DACO: 4.5.2
1232601	Paclobutrazol: Second Teratogenicity Study in Rabbit (CTL/P/1460), DACO: 4.5.2

3.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1232571	PP333 : Hydrolysis in water at pH 4, 7 & 9 (RJ0316B), DACO: 8.2.1
1232573	Paclobutrazol: Photolytic stability on a soil surface (RJ0601B), DACO: 8.2.3.3.2
1232575	PP333: Photolysis in aqueous solution (RJ0317B), DACO: 8.2.1
1232578	Paclobutrazol: Adsorption & desorption equilibria in soils (TMJ2377B), DACO: 8.2.4.1
1232579	PP333: Leaching in soil (RJ0244B), DACO: 8.2.4.1
1232580	Paclobutrazol: Mobility of paclobutrazol & its degradation products in soil columns (RJ 0495B), DACO: 8.2.4.1
1232581	PP333; Degradation in soil (RJ0256BR), DACO: 8.3.2.3
1232582	Paclobutrazol: Degradation in aerobic & flooded soils (RJ0370B), DACO: 8.2.3.1
1232583	Paclobutrazol: Degradation in sediment-water systems (RJ0538B), DACO: 8.2.3.1
1232586	The acute oral toxicity (LD50) of PP333 to the mallard duck (ICI/252WL/781176), DACO: 9.6.2.1
1232587	The acute oral toxicity of paclobutrazol to the Japanese quail (ISN 147BT/871054), DACO: 9.6.2.1
1232589	The subacute dietary toxicity (LC50) of PP333 to the mallard duck (ICI 417 WL/82629), DACO: 9.6.2.1
1232590	The subacute dietary toxicity (LC50) of PP333 to the bobwhite quail (ICI 418/82661), DACO: 9.6.2.1
1232591	Determination of the acute toxicity of PP333 to rainbow trout (BL/B/1935), DACO: 9.5.5
1232592	PP333: Determination of the acute toxicity to bluegill sunfish (BL/B/2209), DACO: 9.5.5
1232593	PP333: Toxicity of the technical material & formulation GFU 029 to first instar <i>Daphnia magna</i> (RJ 0282B), DACO: 9.3.1

- 1232595 Paclobutrazol: Toxicity to the green algae (BL/B/2544), DACO: 9.8.2
- 1232598 PP333: Acute oral & contact toxicity to honey bees (RJ 0278B), DACO: 9.2.4.1
- 1450165 2005, Paclobutrazol - rate of degradation in three soils under laboratory conditions, DACO: 8.2.4.2
- 2065735 2009, 9.5.4-1 - Paclobutrazol: Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: 9.5.4
- 2065737 2002, 9.7.2-1 - Paclobutrazol: Paclobutrazol - A Reproduction Study with the Mallard - Final Report, DACO: 9.7.2
- 2065738 2010, 9.7.2-2 - Paclobutrazol - Reproductive Toxicity Test with Northern Bobwhite (*Colinus virginianus*), Following FIFRA Guideline 71-4, OPPTS 850.2300 and OECD 206 Final Report, DACO: 9.7.2
- 2065739 2009, 9.8.6-1 - Paclobutrazol Technical - Seedling Emergence Test Following U.S. EPA OPPTS Draft Guideline 850.4225 and OECD Draft Guideline 208, Part A Final Report, DACO: 9.8.6
- 2066312 2009, 9.8.6-2 - Paclobutrazol Technical - Vegetative Vigor Test Following U.S. EPA OPPTS Draft Guideline 850.4250 (Tier II) and OECD Draft Guideline 208, Part B Final Report, DACO: 9.8.6
- 3116813 2008, Paclobutrazol - Residue Analytical Method for the Determination of Paclobutrazol and its Ketone Metabolite (R79105) in Soil. Final Determination by LC-MS/MS, DACO: 8.2.2.1
- 3116814 2008, Paclobutrazol - Residue Analytical Method for the Determination of Paclobutrazol and its Ketone Metabolite (R79105) in Water. Final Determination by LC-MS/MS., DACO: 8.2.2.3
- 3116815 2018, Paclobutrazol - Independent Laboratory Validation of Residue Analytical Method GRM028.02A for the Determination of Paclobutrazol and its Ketone Metabolite (R79105) in Water, DACO: 8.2.2.3
- 3116818 2019, Paclobutrazol - Aqueous Photolysis of [14C]-Paclobutrazol, DACO: 8.2.3.3.2
- 3116820 2018, Paclobutrazol - Aerobic Soil Metabolism of [14C-phenyl]-Paclobutrazol, DACO: 8.2.3.4.2
- 3116821 2003, Paclobutrazol (R079105) - Laboratory Degradation Study in Three Soil Types, DACO: 8.2.3.4.2
- 3116826 2018, Paclobutrazol - Anaerobic Soil Metabolism of [14C-phenyl]-Paclobutrazol, DACO: 8.2.3.4.4
- 3116827 2010, Amended - [14C]-Paclobutrazol - Aerobic Aquatic Sediment Metabolism, DACO: 8.2.3.5.4
- 3116829 2010, [14C]-Paclobutrazol - Anaerobic Aquatic Sediment Metabolism, DACO: 8.2.3.5.6
- 3116830 2007, 14C-NOA457654 - Rate of Degradation and Time-Dependant Sorption in Four Soils, DACO: 8.2.3.4.2,8.2.4.2
- 3116831 2006, NOA457654 (Degradate of Paclobutrazol) - Adsorption/Desorption Properties in Four Soils, DACO: 8.2.4.2
- 3116832 2018, Paclobutrazol - Adsorption and Desorption of 14C-PP333, DACO: 8.2.4.2
- 3116833 2002, Paclobutrazol - Adsorption and Desorption Properties of R79105, a Soil Degradate, in Six Soils, DACO: 8.2.4.2

- 3116837 2018, Paclobutrazol SC (A10784A) - Sublethal Effects on the Reproduction of the Earthworm *Eisenia andrei* in Artificial Soil with 5 % Peat, DACO: 9.2.3.2
- 3116838 2012, Paclobutrazol SC (A8164F) - Acute Oral and Contact Toxicity to the Honeybee *Apis mellifera* L. in the Laboratory, DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2
- 3116840 2018, Paclobutrazol SC (A8164F) - Repeated Exposure to the Honey Bee (*Apis mellifera*) Larvae under Laboratory Conditions (until Adult Emergence at Day 22), DACO: 9.2.4.3
- 3116841 2018, Paclobutrazol SC (A8164F) - Chronic toxicity to the honey bee *Apis mellifera* L. in a 10-day continuous laboratory feeding study, DACO: 9.2.4.4
- 3116843 1991, Paclobutrazol: Chronic Toxicity to *Daphnia magna*, DACO: 9.3.3
- 3116847 1983, PP333: Accumulation in Bluegill Sunfish in a Flow-Through System, DACO: 9.5.6
- 3116854 2012, Paclobutrazol - Toxicity to *Anabaena flos-aquae* in a 96-Hour Algal Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.2
- 3116856 2019, Paclobutrazol - Statistical Re-analysis - Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*, DACO: 9.8.3
- 3116859 2003, R79105 (Paclobutrazol metabolite): Toxicity to duckweed (*Lemna gibba*), DACO: 9.8.5
- 3116860 2007, NOA457654 - Toxicity to the Aquatic Plant *Lemna gibba* in a 7-Day Static Growth Inhibition Test, DACO: 9.8.5
- 3116861 2002, Growth Inhibition Test of Paclobutrazol tech. (ZA0333) to the Duckweed *Lemna gibba* G3 under Static Conditions, DACO: 9.8.5
- 3116862 2018, CGA149907 - Sublethal Effects on the Reproduction of the Earthworm *Eisenia andrei* in Artificial Soil with 5 % Peat, DACO: 9.2.3.2
- 3116863 2018, NOA457654 - Sublethal Effects on the Reproduction of the Earthworm *Eisenia andrei* in Artificial Soil with 5 % Peat, DACO: 9.2.3.2
- 3195707 1990, EFED DER Paclobutrazol photolysis in aqueous solution (MRID 00132699) See summary dated 1/26/90 DER 2 OF 12, DACO: 8.2.1
- 3195708 1990, EFED DER Paclobutrazol photolytic stability on a soil surface (MRID 40685002) See summary dated 1/26/90 DER 3 OF 12, DACO: 8.2.3.3.1
- 3195709 1990, EFED DER Paclobutrazol degradation in aerobic and flooded soils (MRID 40685003) Ref summary dated 1/26/90 DER 4 OF 12, DACO: 8.2.3.4.2,8.2.3.4.4
- 3195710 2011, EFED: Paclobutrazol: Data Evaluation Record on the Rate of Degradation and Time-Dependent Sorption of NOA457654, a Transformation Product in Soil; DP349415; MRID 47338501; Supplemental, DACO: 8.2.3.4.4,8.2.4.2
- 3195711 1990, EFED DER Paclobutrazol mobility of paclobutrazol and its degradation products in soil columns (MRID 40685004) See summary dated 1/26/90, DER 7 OF 12, DACO: 8.2.4.1
- 3195712 2011, EFED: Paclobutrazol: Data Evaluation Record on the Adsorption/Desorption of NOA457654, a Transformation Product in Soil;

- 3195713 DP349415; MRID 47338502; Supplemental, DACO: 8.2.4.2
2011, EFED: Paclobutrazol: Data Evaluation Record on the Adsorption/Desorption of Paclobutrazol in Soil; DP349415; MRID 47338503; Supplemental, DACO: 8.2.4.2
- 3195714 2011, EFED: Paclobutrazol: Data Evaluation Record on the Aerobic Biotransformation of Paclobutrazol In Soil; DP349415; MRID 47338504; Supplemental (Upgradeable), DACO: 8.2.4.2
- 3195715 1990, EFED DER Paclobutrazol adsorption and desorption equilibria in soils (MRID 40685005) See summary dated 1/26/90 DER 6 OF 12, DACO: 8.2.4.2
- 3195716 2002, Paclobutrazol - Adsorption and Desorption Properties in Four Soils, DACO: 8.2.4.2
- 3195717 1990, EFED DER Paclobutrazol leaching in soil (MRID 00132701) See summary dated 1/26/90 DER 8 OF 12, DACO: 8.2.4.3
- 3195718 2011, EFED: Paclobutrazol: Data Evaluation Record on the Terrestrial Field Dissipation of Paclobutrazol; DP349415; MRID 47338505; Supplemental, DACO: 8.3.2
- 3195720 2014, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Acute Oral and Contact Toxicity to the Honey Bee, MRID 49300407, DP 418054, Classification Acceptable (Contact Study) and Supplemental (Oral Study), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2
- 3195721 2020, EFED DER for Repeated Exposure to the Honey Bee (*Apis mellifera*) Larvae Under Laboratory Conditions (Until Adult Emergency at Day 22), MRID 51175602 (Acceptable), DACO: 9.2.4.3
- 3195722 2020, EFED DER Paclobutrazol sc (A8164F) - Chronic Toxicity to the Honey Bee *Apis mellifera* L. in a 10- Day Continuous Laboratory Feeding Study, MRID 51175601 (Acceptable), DP460029, DACO: 9.2.4.4
- 3195723 1983, EEB Paclobutrazol DER toxicity of technical material and formulation GFU 029 to first instar *Daphnia magna* MRID 00117489, DACO: 9.3.2
- 3195724 2014, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Chronic Toxicity to *Daphnia Magna* (freshwater invertebrate), MRID 49300406, DP 418054, Classification Supplemental, DACO: 9.3.3
- 3195725 1985, Paclobutrazol - Acute Toxicity to Mysid Shrimps (*Mysidopsis bahia*), DACO: 9.4.2
- 3195726 1985, Paclobutrazol: Determination of the Acute Toxicity to Larvae of the Pacific Oyster (*Crassostrea gigas*), DACO: 9.4.3
- 3195727 1983, EEB Paclobutrazol DER determination of acute toxicity of PP333 rainbow trout MRID 00117487, DACO: 9.5.2.1
- 3195728 1983, EEB Paclobutrazol DER determination of acute toxicity to bluegill sunfish MRID 00117488, DACO: 9.5.2.2
- 3195729 1985, Paclobutrazol - Determination of Acute Toxicity to Sheepshead Minnow (*Cyprinodon variegatus*), DACO: 9.5.2.4
- 3195730 2010, EFED DER for Paclobutrazol - Early Life-Stage Toxicity test with Fathead minnow (*Pimephales promelas*), MRID 47918901 (Acceptable), DACO: 9.5.3.1

- 3195731 1990, EFED DER Paclobutrazol accumulation in bluegill sunfish in a flow-through system (MRID 00133560) See summary dated 1/26/90 DER 12 OF 12, DACO: 9.5.6
- 3195732 1991, ICI submitting application for pesticide amendment, supplemental information for MRID 00133560, Environmental fate: Accumulation in fish, DACO: 9.5.6
- 3195733 1983, EEB Paclobutrazol review acute oral toxicity to mallard duck MRID 00117484, DACO: 9.6.2.2
- 3195734 1983, EEB Paclobutrazol DER subacute dietary toxicity (LC50) to mallard duck MRID 00117485, DACO: 9.6.2.5
- 3195735 1983, EEB Paclobutrazol DER subacute dietary toxicity (LC50) to bobwhite quail MRID 00117486, DACO: 9.6.2.6
- 3195736 2011, EFED: Paclobutrazol: Transmittal and Data Evaluation Record of Reproductive Toxicity Test with Northern Bobwhite; MRID 48270601; Acceptable; DP335534; GDCI-125601-2756; Registration Review, DACO: 9.6.3.1
- 3195737 2011, EFED: Paclobutrazol: Transmittal and Data Evaluation Record of A Reproduction Study With the Mallard; MRID 48270602; Acceptable; DP335534; GDCI-125601-2756; Registration Review, DACO: 9.6.3.2
- 3195738 2014, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Toxicity to *Anabaena flos-aquae* (Cyanobacteria) in a 96 Hour Algal Growth Inhibition Test Final Report, MRID 49300401, DP 418054, Classification Acceptable, DACO: 9.8.2
- 3195739 2014, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Toxicity to the Green Alga *Selenastrum capricornutum* Final report (Non-vascular Aquatic Plant), MRID 49300402, DP 418054, Classification Supplemental, DACO: 9.8.2
- 3195740 2016, Ecotox DER on the Acute Toxicity of Paclobutrazol to Terrestrial Vascular Plants - Vegetative Vigor, MRID 49418101 (Acceptable), DP 421616, DACO: 9.8.4
- 3195741 2014, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Seedling Emergence Test: Terrestrial Plant Toxicity, MRID 49300408, DP 418054, Classification Acceptable, DACO: 9.8.4
- 3195742 2010, EFED DER for Paclobutrazol Technical - Seedling Emergence Test Following EPA Draft Guideline 850.4225 and OECD Draft Guideline 208, Part A, MRID 47918902 (Supplemental), DACO: 9.8.4
- 3195743 2011, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Vegetative Vigor Test Following U.S. EPA OPPTS Draft Guideline 850.4250 and OECD Draft Guideline 208, Part B, MRID 47918903; Classification Supplemental, Does not Satisfy Guideline Requirements, DACO: 9.8.4
- 3195744 2014, Paclobutrazol Formulation - Vegetative Vigor Test, DACO: 9.8.4
- 3195745 2013, Paclobutrazol Formulation - Seedling Emergence Test, DACO: 9.8.4
- 3195746 2013, Paclobutrazol Formulation - Vegetative Vigor Test, DACO: 9.8.4
- 3195747 2014, Data Evaluation Record for Paclobutrazol; Growth Inhibition Test of Acute Toxicity to Duckweed (Aquatic Vascular Plants) Under Static Conditions, MRID 49300409, Classification Acceptable, DACO: 9.8.5

3195748	1990, Bioassay of Plant Growth Regulator Activity on Aquatic Plants, DACO: 9.9
3116769	1989, Paclobutrazol - The Fate of ¹⁴ C-Paclobutrazol in Soil under Field Conditions, DACO: 8.3.2
3116770	1993, Paclobutrazol: Dissipation in Soil from Trials Carried out in Canada (1988-1990) (Final Report), DACO: 8.3.2
3116771	2005, Paclobutrazol: Field Soil Dissipation study with A8164B, Paclobutrazol 250 SC in Northern France, Germany and the United Kingdom during 2004/2005, DACO: 8.3.2
3316065	2021, Paclobutrazol - Amphibian Metamorphosis Assay with African Clawed Frog (<i>Xenopus laevis</i>), DACO: 9.9
3346669	2022, PP333 - Waiver Request for Bioconcentration or Bioaccumulation Study with Fish to Assess the Potential for Accumulation in Upper-Trophic Level Organisms, DACO: 9.5.6

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA

Référence

3116753	2020, Credible use history - Crop tolerance and efficacy considerations, DACO: 10.2.4
---------	---

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA

Référence

3428888	Andersen, H. R., Vinggaard, A. M., Rasmussen, T. H., Gjermansen, I. M., & Bonfeld-Jorgensen, E. C. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> 179(1): 1-12. (p. 1).
3413319	Borgert C. J., Stuchal, L. D., Mihaich, E. M, Becker, R. A., Bentley, K. S., Brausch, J. M., Coady, K., Geter, D. R., Gordon, E., Guiney, P. D., Hess, F., Holmes, C. M., LeBaron, M. J., Levine, S., Marty, S., Mukhi, S., Neal, B. H., Ortego, L. S., Saltmiras, D. A., Snajdr, S., Staveley, J., Tobia, A. (2014). Relevance Weighting of Tier 1 Endocrine Screening Endpoints by Rank Order. <i>Birth Defects Res (Part B)</i> 101: 90–113. (p. 97).
3396215	Burden, R. S., Carter, G. A., Clark, T., Cooke, D. T., Croker, S. J., Deas, A. H. B., Hedden, P., James, C. S., Lenton, J. R. (1987). Comparative Activity of the Enantiomers of Triadimenol and Paclobutrazol as Inhibitors of Fungal Growth and Plant Sterol and Gibberellin Biosynthesis. <i>Pestic Sci</i> 21(4): 253-267. (p. 15).

- 3396215 Caballero, V. M. and Candiracci, M. (2018). Zebrafish as screening model for detecting toxicity and drugs efficacy. *J Unexplored Med Data* 3:4. (p. 30).
- 3428888 Draskau, M. K., Lardenois, A., Evrard, B., Boberg, J., Chalmel, F., Svingen, T. (2021). Transcriptome analysis of fetal rat testis following intrauterine exposure to the azole fungicides triticonazole and flusilazole reveals subtle changes despite adverse endocrine effects. *Chemosphere* 264:128468. (p. 135)
- 3413319 Goetz, A. K., Ren, H., Schmid, J. E., Blystone, C. R., Thillainadarajah, I., Best, D. S., Nichols, H. P., Strader, L. F., Wolf, D. C., Narotsky, M. G., Rockett, J. C., Dix, D. J. (2007). Disruption of Testosterone Homeostasis as a Mode of Action for the Reproductive Toxicity of Triazole Fungicides in the Male Rat. *Tox Sci* 95(1): 227-239. (p. 497).
- 3428888 Goetz, A. K. and Dix, D. J. (2009). Toxicogenomic effects common to triazole antifungals and conserved between rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 238: 80–89. (p. 268).
- 3428888 Gridan, I. M., Ciorsac, A. A. and Isvoran, A. (2019). Prediction of ADME-Tox properties and toxicological endpoints of triazole fungicides used for cereals protection. *ADMET & DMPK* 7(3): 161-173. (p. 278).
- 3396215 Guo, H.-M., Zhao, Y., Ouyang, M.-N., Yang, Z.-H. (2021). Different Degradation Patterns of Chiral Contaminant Enantiomers: Paclobutrazol as a Case Study. *J Braz Chem Soc* 32(6): 1137-1142. (p. 55).
- 3413319 Guo, D., Luo, L., Kong, Y., Kuang, Z., Wen, S., Zhao, M., Zhang, W., Fan, J. (2022). Enantioselective neurotoxicity and oxidative stress effects of paclobutrazol in zebrafish (*Danio rerio*). *Pestic Biochem Physiol* 185:105136. (p. 137).
- 3428888 Hussain, A., Audira, G., Siregar, P., Lin, Y. C., Villalobos, O., Villaflores, O., Wang, W.-D., Hsiao, C.-D. (2020). Waterborne exposure of paclobutrazol at environmental relevant concentration induce locomotion hyperactivity in larvae and anxiolytic exploratory behavior in adult zebrafish. *Int J Environ Res Public Health* 17(13):10.3390. (p. 340).
- 3428888 Kjærstad, M. B., Taxvig, C., Andersen, H. R. and Nellemann, C. (2010a). Mixture effects of endocrine disrupting compounds in vitro. *Int J Androl* 33: 425–433. (p. 443).
- 3413319 Kjærstad, M.B., Taxvig, C., Nellemann, C., Vinggaard, A. M., Andersen, H.R. (2010b). Endocrine disrupting effects in vitro of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reprod Toxicol* 30: 573–582. (p. 577).
- 3428888 Kolšek, K., Mavri, J., Sollner Dolenc, M., Gobec, S., Turk, S.. (2014). Endocrine Disruptome – An Open Source Prediction Tool for Assessing Endocrine Disruption Potential through Nuclear Receptor Binding. *J Chem Inf Model* 54: 1254-1267. (p. 462).
- 3428888 Liu, H., Xu, Y., Wang, Y., Liu, C., Chen, J., Fan, S., Xie, L., Dong, Y., Chen, S., Zhou, W., Li, Y. (2022). Study on endocrine disruption effect of paclobutrazol and uniconazole on the thyroid of male and female rats based on lipidomics. *Ecotoxicol Environ Saf* 234:113386. (p. 693).

- 3428888 Long, M., Laier, P., Vinggaard, A. M., Andersen, H. R., Lynggaard, J., & Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2003). Effects of currently used pesticides in the AhR-CALUX assay: Comparison between the human TV101L and the rat H4IIE cell line. *Toxicology* 194(1-2): 77-93. (p. 703).
- 3428888 Luo, Y., Lu, S., Sun, X., Gao, Y., Sun, G., Yang, M., Sun, X. (2021). Paclobutrazol exposure induces apoptosis and impairs autophagy in hepatocytes via the AMPK/mTOR signaling pathway. *J Biochem Mol Toxicol* 35(10):e22874. (p. 720).
- 3473224 McIntyre, B. S., Barlow, N. J. and Foster, P. M. (2001) Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. *Toxicol Sci* 62: 236–249. (p. 10).
- 3473224 Mylchreest, E., Wallace, D. G., Cattley, R. C. and Foster, P. M. (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci* 55: 143–151. (p. 1).
- 3428888 Rockett, J. C., Narotsky, M. G., Thompson, K. E., Thillainadarajah, I., Blystone, C. R., Goetz, A. K., Ren, H., Best, D.S., Murrell, R. N., Nichols, H. P., Schmid, J. E., Wolf, D. C., David J Dix, D. J. (2006). Effect of conazole fungicides on reproductive development in the female rat. *Repro Tox* 22: 647-658. (p. 862).
- 3428888 Sanderson, J. T., Boerma, J., Lansbergen, G. W., van den Berg, M. (2002). Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 182: 44-54. (p. 908).
- 3428888 Sanderson, J.T. (2006). The Steroid Hormone Biosynthesis Pathway as a Target for Endocrine-Disrupting Chemicals. *Tox Sc* 94(1): 3-21. (p. 889).
- 3413319, 3428888 Dreisig, K, Taxvig, C., Birkhøj Kjørstad, M., Nellemann, C., Hass, U., Vinggaard, A. M. (2013). Predictive value of cell assays for developmental toxicity and embryotoxicity of conazole fungicides. *ALTEX* 30(3): 319-330. (PMRA 3413319 p. 550 and Supplementary material PMRA 3428888 p. 951).
- 3428888 Trott, O. and Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J Comput Chem* 31: 455-461. (p. 1019).
- 3428888 United States Environmental Protection Agency (USEPA). 2011. Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines. OCSPP 890.1400: Hershberger assay. Standard Evaluation Procedure. Available at: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/final_890.1600_hershberger_assay_sep_10.6.11.pdf. Accessed January 24, 2023. (p. 1334).

- 3488512 United States Environmental Protection Agency (USEPA) 2022. Common Triazole Metabolites: Updated Dietary (Food + Water) Exposure and Risk Assessment to Address The Establishment of a Propiconazole Tolerance and Section 3 Registrations on Vegetable, Brassica, head and stem, group 5-16. DP Number: D461600 and D461602. 45 pages.
- 3428888 Vergieva, T. (1998). Single day treatment -a feasible tool in revealing not dependent on maternal toxicity teratogenic potential. *Adv Exp Med Biol* 444: 191-199. (p. 1368).
- 3428888 Wang, W. D., Hsu, H. J., Li, Y. F., & Wu, C. Y. (2017). Retinoic acid protects and rescues the development of zebrafish embryonic retinal photoreceptor cells from exposure to paclobutrazol. *Int J Mol Sci* 18(1): 10.3390. (p. 1463).
- 3428888 Wang, W. D., Wu, C. Y., & Lonameo, B. K. (2019). Toxic effects of paclobutrazol on developing organs at different exposure times in zebrafish. *Toxics* 7(4): 10.3390. (p. 1429).
- 3428888 Wang, Y., Yang, G., Shen, W., Xu, C., Di, S., Wang, D., Li, X., Wang, X., Qiang Wang, Q. (2020). Synergistic effect of fenpropathrin and paclobutrazol on early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Pollut* 266(Pt 3): 115067. (p. 1478).
- 3473224 Wolf, C. J., LeBlanc, G. A. and Gray, L. E. Jr. (2004). Interactive effects of vinclozolin and testosterone propionate on pregnancy and sexual differentiation of the male and female SD rat. *Toxicol Sci* 78: 135–143. (p. 24).
- 3428888 Wu, S., Yu, M., Zhang, H., Han, J., & Qian, M. (2015). Enantioselective degradation of (2RS, 3RS)-paclobutrazol in rat liver microsomes. *Chirality* 27(5), 344-348. (p. 1497).
- 3428888 Xu, M., & Yang, F. (2020). Integrated gender-related effects of profenofos and paclobutrazol on neurotransmitters in mouse. *Ecotoxicol Environ Saf*, 190: 110085. (p.1502).
- 3428888 Yekti, A. P., Hsu, H. J., & Wang, W. D. (2014). The effect of paclobutrazol on the development of zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Zebrafish* 11(1): 1-9. (p.1519).
- 3428888 Yue, K., Liu, Zhiqiang., Pi, Z., Li, H., Wang, Y., Song, F., Liu, Zhongying. (2022). Network pharmacology combined with metabolomics approach to investigate the toxicity mechanism of paclobutrazol. *Chem Res Toxicol* 35(4): 626-635. (p.1529).
- 3428888 Zhou, J., Zhang, J., Li, F., Liu, J. (2016) Triazole fungicide tebuconazole disrupts human placental trophoblast cell functions. *J Hazard Mater* 308 : 294-302. (p.1612).

2.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3382108	Petrovic AM & Cambareri TC, 2011, Technical review of test results and implementation of the groundwater monitoring protocol: The Bridge golf course, Southampton, NY, DACO: 8.6
3382131	Baris RD, Cohen SZ, Barnes L, Lam J, & Ma Q, 2010, Environmental Toxicology & Chemistry, Quantitative analysis of over 20 years of golf course monitoring studies, Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 29, No. 6, pp. 1224–1236, DACO: 8.6
3389636	Washington State Department of Agriculture, 2021, Pesticide groundwater sampling in the Sumas-Blaine surficial aquifer, Publication No. 103-895 (N/3/21) 895-WhatcomSummaryReport-SumasBlaine (wa.gov) DACO: 8.6
3389637	Washington State Department of Agriculture, 2021, Ambient monitoring for pesticides in Washington state surface water (2019) Publication No. 102-629 (R/7/21) WSDA Pesticides In Surface Water Technical Report - August 31, 2016], DACO: 8.6

ii) Renseignements non publiés

1.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3389631	2022, California Department of Pesticide Regulation, Paclobutrazol water monitoring data: California surface water and suspended sediment (2015-2020), DACO: 8.6
3389634	2022, Paclobutrazol water monitoring data: Ontario surface water (2013-2020), DACO: 8.6
3389635	2022, Paclobutrazol water monitoring data: US surface water (2014-2021) and suspended sediment (2015-2018), DACO: 8.6