



Rapport d'évaluation d'une demande de catégorie B, sous-catégorie 5.0

Numéro de la demande : 2013-6151
Demande : Nouvelle limite maximale de résidus d'une matière active de qualité technique déjà évaluée.
Produit : Fluazifop-P-butyle de qualité technique
Numéro d'homologation : 21208
Matière active (m.a.) : Fluazifop-P-butyle
Numéro de document de l'ARLA : 2556819

Contexte

Le fluazifop-P-butyle est actuellement homologué pour une utilisation sur les produits agricoles destinés à la consommation humaine ou animale et les plantes ornementales au Canada. Le fluazifop-P-butyle est un herbicide de postlevée pour la suppression des mauvaises herbes vivaces et annuelles dans les cultures à grandes feuilles.

Objet de la demande

La présente demande relative au fluazifop-P-butyle de qualité technique (numéro d'homologation 21208) a pour objet :

- 1) - la révision de la limite maximale de résidus (LMR) sur les racines de patate douce importées de 0,5 ppm à 1,5 ppm, en vue de l'harmoniser par rapport à la tolérance fixée aux États-Unis selon les nouveaux essais en champ sur les résidus;
- 2) - l'établissement de LMR sur les cultures d'agrumes importées et les denrées transformées.

Évaluation des propriétés chimiques, évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation des propriétés chimiques, environnementale ou de la valeur n'est requise pour la présente demande.

Évaluation des risques pour la santé

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a mené un examen détaillé des nouvelles données toxicologiques sur l'exposition par voie orale soumises pour mettre à jour la base de données toxicologiques et l'évaluation des risques concernant le fluazifop-P-butyle de

qualité technique. Les nouvelles études comportaient une étude sur la toxicité orale aiguë chez les rats, une étude sur la toxicité cutanée aiguë chez les lapins, une étude sur la toxicité par voie alimentaire sur 90 jours chez les hamsters, deux études sur la toxicité pour le développement chez les rats utilisant le fluazifop-P-butyle, ainsi qu'une étude toxicocinétique utilisant le fluazifop-butyle chez les souris. On a également évalué la toxicité du métabolite du fluazifop-P-butyle, la 5-(trifluorométhyl)-2-pyridinone (composé 10), d'après une étude toxicocinétique, une étude sur la toxicité orale aiguë, une étude sur la toxicité par voie alimentaire sur 28 jours chez les rats, une étude sur la toxicité pour le développement chez les rats, ainsi qu'une batterie d'études sur la génotoxicité. Même si elles étaient suffisantes pour la réglementation, les études soumises auparavant comportaient certaines limites concernant la sélection des doses. Les études nouvellement soumises ont permis une évaluation plus approfondie de la sensibilité des jeunes et une caractérisation toxicologique du métabolite du composé 10. Cette base de données est complète : elle comprend la gamme complète d'études sur la toxicité actuellement requises aux fins de réglementation. Ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. La qualité scientifique de ces données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques liés à l'exposition au fluazifop-P-butyle.

Les points suivants synthétisent le résultat de l'évaluation des études nouvellement soumises. Pour obtenir de l'information au sujet des études soumises avant l'évaluation actuelle, veuillez vous reporter au document de décision RVD2012-05 concernant la réévaluation.

Fluazifop-P-butyle/fluazifop-butyle

Le fluazifop-butyle est un congoloméat racémique qui se transforme rapidement *in vivo* presque complètement en son isomère R, également connu sous le nom de fluazifop-P-butyle. Le fluazifop-P-butyle se métabolise en son métabolite acide (fluazifop-acide) et ensuite en métabolites dont le métabolite du composé 10 était un métabolite majeur dans le sol, mais mineur dans les rats (annexe 1, tableau 1). Aux fins de l'évaluation des risques, on a considéré que le fluazifop-butyle, le fluazifop-P-butyle et le fluazifop-acide étaient équivalents d'un point de vue toxicologique.

On a considéré que le fluazifop-P-butyle de qualité technique présentait une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée chez les rats et les lapins, respectivement.

Au cours d'une étude toxicocinétique, on a administré une faible dose unique de ¹⁴C-phényl-fluazifop-butyle (aux deux sexes) ou une dose élevée de ¹⁴C-phényl- ou de ¹⁴C-pyridine-fluazifop-butyle (aux femelles seulement) à des souris par gavage. Selon les données sur l'excrétion urinaire et la radioactivité résiduelle dans la carcasse, on a estimé que l'absorption était supérieure ou égale à 38/59 % de la dose administrée chez les mâles et les femelles, respectivement. Sept jours après l'administration, la concentration radiomarquée était faible dans la circulation sanguine et les organes participant au métabolisme. Les concentrations les plus élevées ont été décelées dans la graisse abdominale chez les deux sexes. À la faible dose, l'excrétion était rapide pour les souris, quel que soit le sexe, avec une excrétion supérieure ou égale à 79 % de la dose administrée 48 heures après l'administration. Par rapport aux femelles, les souris mâles excrétaient moins dans l'urine et davantage de la dose administrée dans les

fèces. À la dose élevée, seules les souris femelles ont reçu du fluazifop-butyle marqué sur le phényle et montraient une diminution de l'excrétion à la fois dans l'urine et dans les fèces 48 heures après l'administration. L'excrétion dans l'urine était semblable avec le fluazifop-butyle marqué sur la pyridine, mais elle diminuait encore plus dans les fèces. Les récupérations de marqueur radioactif pendant la période de sept jours chez les souris mâles et femelles étaient pratiquement complètes. Le composé d'origine était complètement métabolisé chez les deux sexes et aux deux doses. On a trouvé huit métabolites dans l'urine ou les fèces des souris mâles et femelles avec une répartition qualitative semblable des métabolites. Le conjugué de la taurine et le fluazifop-acide étaient les principaux métabolites dans l'urine et les fèces. Le métabolite du composé 10, représentant moins de 2 % des extraits urinaires ou fécaux de fluazifop-butyle marqué sur la pyridine, n'était pas présent dans les extraits urinaires de fluazifop-butyle marqué sur le phényle.

Lors d'une étude sur la toxicité subchronique par voie alimentaire chez les hamsters, le fluazifop-P-butyle ciblait les organes suivants : les reins chez les deux sexes, et le foie, la rate et les testicules chez les mâles. Ces résultats coïncident avec ceux d'autres études subchroniques réalisées chez des rats et des chiens. Le poids des reins était supérieur, et les paramètres de l'analyse d'urine étaient considérablement modifiés. Une toxicité généralisée était présente chez les mâles sous la forme d'une perte de poids, d'une diminution de la prise de masse corporelle, ainsi que d'une diminution de la consommation de nourriture et de l'efficacité alimentaire. Le poids du foie chez les mâles augmentait en fonction de l'incidence accrue de l'éosinophilie et la perte de glycogène dans les hépatocytes centrilobulaires. On a également observé une diminution du poids de la rate, des épидидymes et des testicules chez les mâles, avec une augmentation de l'incidence de la dégénérescence tubulaire dans les testicules. Comme c'était le cas dans d'autres études, les paramètres hématologiques ont également été touchés.

La toxicité pour le développement du fluazifop-P-butyle a été évaluée dans deux nouvelles études sur la toxicité pour le développement chez les rats et une réévaluation de l'étude sur trois générations de la toxicité pour la reproduction chez le rat qui contenait un volet sur la toxicité pour le développement. Dans les études sur la toxicité pour le développement chez les rats, on a observé des variations mineures ainsi qu'une incidence accrue de retards d'ossification et une augmentation des cotes *manus* et *pes*. Ces signes de fœtotoxicité étaient présents en l'absence de toxicité maternelle, ce qui montre la sensibilité des jeunes. À la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) chez la mère, les mères ont affiché une prise de masse corporelle inférieure, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire. Dans l'étude sur trois générations de la toxicité pour le développement, on a observé des malformations chez les petits comprenant une hernie diaphragmatique, une microphthalmie et des anomalies du cristallin, en présence d'une toxicité maternelle.

Composé 10

Dans une étude sur le métabolisme menée chez les rats, une faible dose unique de ¹⁴C-pyridine-composé 10 était complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal et excrétée dans l'urine dans un délai de 24 heures, principalement sous la forme du composé d'origine. Le composé 10 radiomarké n'était pas présent dans la carcasse. Le composé 10 présentait une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat. Dans une étude de 28 jours sur la toxicité par voie alimentaire

menée chez le rat, le composé 10 ne causait pas d'effets néfastes jusqu'à la dose maximale d'essai (176 mg/kg p.c./jour, une dose jugée adéquate par rapport à la toxicité du fluazifop-P-butyle). Au cours d'une étude sur la toxicité pour le développement menée chez les rats, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pu être déterminée pour le développement, car aucun effet néfaste ni malformation ou écart en lien avec le traitement n'a été observé jusqu'à la dose maximale d'essai (200 mg/kg p.c./jour), tandis qu'à cette dose, les mères présentaient un gain de poids corporel moins élevé. Les études n'ont révélé aucune sensibilité des petits à l'issue d'une exposition au composé 10. Les résultats des essais sur la mutagénicité dans l'essai de mutation génétique inverse (Ames) étaient positifs à des doses élevées avec et sans activation métabolique, tandis que la clastogénicité in vitro, l'essai du micronoyau et les essais sur la synthèse non programmée d'ADN étaient négatifs. Globalement, il existe peu de preuves d'une génotoxicité.

Compte tenu des données disponibles, on a conclu que le composé 10 ne présentait pas de toxicité plus élevée que le composé d'origine.

Le code et les noms chimiques correspondant aux isomères et aux métabolites du fluazifop-P-butyle se trouvent dans le tableau 1 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le fluazifop-P-butyle sont résumés dans le tableau 2 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique à utiliser aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés dans le tableau 3 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont légalement tenus de déclarer à l'ARLA tout incident, y compris les effets nocifs pour la santé et l'environnement. En date du 13 août 2015, le programme de déclaration d'incident a reçu quatre rapports d'incident ayant eu des effets chez des êtres humains et six rapports d'incident ayant eu des effets chez des animaux domestiques liés au fluazifop-P-butyle. La majorité de ces incidents se sont produits aux États-Unis. Deux incidents ayant touché des humains se sont produits au Canada. Dans ces deux cas, les symptômes étaient mineurs et se sont produits lors d'éclaboussures accidentelles du produit.

Les incidents n'ont pas eu d'effet sur l'évaluation des risques.

Caractérisation des risques selon la LPA

Pour évaluer les risques associés aux éventuels résidus dans les aliments ou provenant de produits utilisés dans les zones résidentielles ou les écoles, ou à proximité, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application d'un autre facteur 10 aux effets de seuil. Ce facteur devrait tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et de l'exhaustivité des données en ce qui concerne l'exposition des nourrissons et des enfants ainsi que la toxicité pour ceux-ci. On pourra déterminer un facteur différent en fonction de données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, cette base de données contenait le complément standard d'études requises, dont quatre études sur la toxicité pour le développement chez le rat et une étude chez le lapin, ainsi qu'une étude sur la toxicité pour la reproduction chez le rat.

En ce qui concerne les préoccupations relativement à l'évaluation du risque pour les nourrissons et les enfants, on n'a pas observé de sensibilité des petits dans l'étude sur la toxicité pour le développement menée chez le lapin avec le fluazifop-butyle; en revanche, les études sur la toxicité pour le développement menées chez le rat utilisant soit le fluazifop-butyle, soit le fluazifop-P-butyle ont montré une sensibilité. Des écarts mineurs (retards d'ossification) ont été observés dans les fœtus en l'absence de toxicité maternelle. Dans les études soumises précédemment utilisant le fluazifop-butyle, on a observé des malformations dans le volet sur la toxicité pour le développement d'une étude sur trois générations de la toxicité pour la reproduction chez le rat (hernie diaphragmatique, microphthalmie et anomalies du cristallin) ainsi que dans deux autres études sur la toxicité pour le développement menées chez le rat (hernie diaphragmatique). Au moment de l'évaluation précédente, des données supplémentaires ont été présentées afin d'établir clairement les DSENO relativement à la toxicité pour le développement observée. Ces malformations représentaient des effets graves et ont été observées en la présence et en l'absence d'une toxicité maternelle dans différentes études.

Globalement, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des petits. On a observé une sensibilité dans les études sur la toxicité pour le développement menées chez le rat, et on a observé une toxicité pour le développement chez le rat dans plusieurs études. Le facteur lié à la LPA a été ramené à trois lorsque la DSENO pour la toxicité pour le développement, issue de l'étude sur trois générations de la toxicité pour la reproduction chez le rat, a été utilisée pour l'évaluation des risques. La sélection de ce critère d'effet offrait une protection contre la sensibilité des petits observée dans les études sur la toxicité pour le développement menées chez le rat. Pour tous les autres scénarios d'exposition, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1.

Dose aiguë de référence (DARf) pour la population générale, à l'exclusion des femmes âgées de 13 à 49 ans

Aucun critère d'effet aigu préoccupant pour la population générale n'a été relevé dans la base de données toxicologiques; par conséquent, aucune DARf n'a été établie.

Dose aiguë de référence (DARf) pour les femmes âgées de 13 à 49 ans

De manière à évaluer les risques d'une exposition aiguë chez les femmes âgées de 13 à 49 ans, on a choisi une DSENO de 7,1 mg/kg p.c./jour pour l'évaluation des risques à partir de l'étude sur trois générations de la toxicité pour la reproduction utilisant le fluazifop-butyle. À la DMENO de 17,5 mg/kg de p.c./jour, on a observé une augmentation des malformations de l'œil dans les portées F1B, à savoir une microphthalmie et des anomalies du cristallin. Cette dose représente la DSENO la plus faible de la base de données pour les malformations. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur prescrit par celle-ci a été ramené à 3 lors de l'utilisation de ce critère d'effet dans l'évaluation des femmes en âge de procréer. Le facteur global (FG) est donc de 300.

La DARf pour les femmes âgées de 13 à 49 ans est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf}_{\text{femmes de 13 à 49 ans}} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{7,1 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0,02 \text{ mg/kg p.c./jour de fluazifop-butyle}$$

Comme le fluazifop-butyle, le fluazifop-P-butyle et le fluazifop-acide étaient considérés comme équivalents sur le plan toxicologique, cette DARf s'applique à toutes les formes de fluazifop. Cette DARf donne une marge de 2 500 à la DSENO établie pour la toxicité pour le développement dans les études sur la toxicité pour le développement chez le rat.

Dose journalière acceptable

De manière à estimer les risques d'une exposition répétée par voie alimentaire, on a choisi une DSENO de 0,51 mg/kg p.c./jour pour l'évaluation des risques à partir de l'étude combinée sur la toxicité et la cancérogénicité chronique par voie alimentaire menée chez le rat à l'aide de fluazifop-butyle. À la DMENO de 4,15 mg/kg p.c./jour, on a observé une augmentation de la mortalité, des cas de néphropathie et des changements importants dans les paramètres hématologiques. Cette étude présente la DSENO la plus faible de la base de données. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1. Le facteur global (FG) est donc de 100.

La dose journalière acceptable (DJA) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0,51 \text{ mg/kg de p.c./jour}}{100} = 0,005 \text{ mg/kg de p.c./jour de fluazifop-butyle}$$

Comme le fluazifop-butyle, le fluazifop-P-butyle et le fluazifop-acide étaient considérés comme équivalents sur le plan toxicologique, cette dose journalière acceptable (DJA) s'applique à toutes les formes de fluazifop. Cette DJA donne une marge de 1 420 à la DSENO pour les malformations établies dans l'étude sur trois générations de la toxicité pour la reproduction chez le rat, et une marge de 400 à la DSENO à laquelle on a observé une sensibilité des petits dans les études sur la toxicité pour le développement menées chez le rat.

Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

De nouvelles données sur les résidus pour le fluazifop-P-butyle dans les cultures de patate douce et d'agrumes, ainsi qu'une étude sur la transformation pour les agrumes, ont été soumises et évaluées 1) pour réviser la LMR sur les racines de patate douce importées, et 2) pour établir des LMR sur les agrumes importés et les denrées transformées. Le fluazifop-P-butyle a été appliqué sur des cultures de patate douce et d'agrumes selon les bonnes pratiques agricoles (BPA) du pays exportateur (les États-Unis), qui ont été récoltés conformément aux instructions sur l'étiquette.

Limites maximales de résidus (LMR)

La recommandation concernant les LMR de fluazifop-butyle reposait sur les données des essais en champ présentées dans le pays exportateur, et les indications fournies par le [calculateur de limites maximales de résidus de l'Organisation de coopération et de développement économiques](#). Le tableau 1 indique les LMR proposées pour les résidus de fluazifop-butyle dans et sur les cultures et les produits transformés. Les résidus dans les produits transformés qui ne sont pas indiqués au tableau 1 sont assujettis aux LMR proposées pour les produits alimentaires bruts (PAB).

Tableau 1 Résumé des données sur les essais en champ et sur la transformation alimentaire utilisées pour étayer les limites maximales de résidus (LMR)

| Denrée | Méthode d'application/dose d'application totale (g m.a./ha) | Délai d'attente avant la récolte (jours) | Résidus (ppm) | | Facteur de transformation | LMR déjà fixée (ppm) | LMR recommandée (ppm) |
|---|---|--|---------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|---|
| | | | MPB ET ¹ | MPE ET ² | | | |
| Racines de patate douce | 825 à 862 | 12 à 16 | 0,112 | 0,882 | – | 0,5 | 1.5 |
| Cultures d'agrumes (groupe de cultures 10) | | | | | | | |
| Citrons, oranges et pamplemousses (essais menés en 1986 aux É.-U.) | 680 à 2 520 | 14 | < 0,03 | < 0,03 | 5 X (essence d'agrumes) | Aucune | 0,03 pour toutes les cultures du groupe de cultures (GC 10) |
| Oranges et pamplemousses (essais menés en 2000 aux É.-U.) | 1 232 à 1 288 | 12 à 14 | < 0,01 | < 0,01 | 0,5 X (jus d'orange) | Aucune | 0,15 pour l'essence d'agrumes |

¹MPBET = moyenne la plus basse des essais sur le terrain

²MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain

Après examen de toutes les données disponibles, les LMR proposées au tableau 1 sont recommandées en ce qui concerne les résidus de fluazifop-butyle. Selon une évaluation élémentaire mise à jour concernant les risques alimentaires aigus, menée en utilisant une nouvelle dose aiguë de référence de 0,02 mg/kg p.c., ainsi que l'évaluation mise à jour concernant les risques alimentaires liés à l'exposition chronique au fluazifop-P-butyle, les résidus dans les cultures importées proposées aux LMR recommandées ne poseront de risque inacceptable pour aucun segment de la population, que ce soit les nourrissons, les enfants, les adultes ou les personnes âgées.

Conclusion

L'ARLA a terminé l'examen des données disponibles concernant le fluazifop-P-butyle de qualité technique et elle a déterminé que les renseignements sont suffisants pour appuyer une LMR de 1,5 ppm sur les racines de patate douce importées et pour établir les LMR énoncées ci-dessus dans le tableau 1 sur les cultures d'agrumes importées et les denrées transformées.

Liste des abréviations

| | |
|------------------|---|
| ♂, ♀ | mâle, femelle |
| < | inférieur à |
| > | supérieur à |
| ≥ | supérieur ou égal à |
| µg | microgramme(s) |
| abs | absolu |
| DE | dose administrée |
| DJA | dose journalière acceptable |
| m.a. | matière active |
| Alpk | Alderley Park (souche de rat dérivée de la souche Wistar) |
| DARf | dose aiguë de référence |
| p.c. | poids corporel |
| gpc | gain de poids corporel |
| FG | facteur global |
| ¹⁴ C- | marquage au radiocarbone |
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| F1B | deuxième portée de la première génération |
| FB | fluazifop-butyle |
| c.a. | consommation alimentaire |
| e.a. | efficacité alimentaire |
| FPB | fluazifop-P-butyle |
| g | gramme(s) |
| BPA | bonnes pratiques agricoles |
| JG | jour de gestation |
| ha | hectare(s) |
| MPEET | moyenne la plus élevée des essais sur le terrain |
| DE | dose élevée |
| DME | dose maximale d'essai |
| kg | kilogramme |
| MMEET | moyenne la plus basse des essais sur le terrain |
| FD | faible dose |
| DL ₅₀ | dose létale à 50 % |
| DMENO | dose minimale avec effet nocif observé |
| mg | milligramme |
| ME | marge d'exposition |
| LMR | limite maximale de résidus |
| DSENO | dose sans effet nocif observé |
| NZB | néo-zélandais blanc |
| LPA | Loi sur les produits antiparasitaires |
| ARLA | Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire |
| ppm | partie(s) par million |
| PAB | produit alimentaire brut |
| DDR | Document de décision concernant la réévaluation |

| | |
|-------|--|
| EOPS | exempt d'organismes pathogènes spécifiques |
| SNPA | synthèse non programmée de l'ADN |
| É.-U. | États-Unis |
| pds | poids |

Annexe I**Tableaux et figures****Tableau 1 Noms chimiques des isomères et des métabolites du fluazifop-butyle**

| Code/nom commun | Nom chimique |
|------------------------|--|
| FB/Fluazifop-butyle | (RS)-2-[4-(5-trifluorométhyl-2-pyridyloxy)phénoxy]propionate de butyle |
| FPB/Fluazifop-P-butyle | (2R)-2-[4-[[5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]oxy]phénoxy]propanoate |
| Fluazifop-acide | (R)-2-[4-(5-trifluorométhyl-2-pyridyloxy)phénoxy]propionate de butyle |
| R118106/composé 3 | acide 2-(4-hydroxyphénoxy)propanoïque (RS) |
| R154719/composé 10 | 5-(trifluorométhyl)-2(1H)-pyridinone |

Tableau 2 Profil de toxicité de l'herbicide fluazifop-P-butyle de qualité technique
 (Les effets touchent les deux sexes, ou on le suppose, sauf mention contraire; dans ces cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par un point-virgule. Les effets sur le poids des organes reflètent le poids absolu des organes et leur poids relatif par rapport au poids corporel, sauf mention contraire.) Par souci de brièveté, les effets observés au-dessus de la DMENO n'ont pas été indiqués dans ce tableau pour la majorité des études.

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|--|--|
| Toxicité orale aiguë Rats SPF N° de l'ARLA : 1230390 | DL ₅₀ ♂ = 3 680 mg/kg p.c. DL ₅₀ ♀ = 2 451 mg/kg p.c. Faible toxicité |
| Toxicité cutanée aiguë Lapins NZB N° de l'ARLA : 1230390 | DL ₅₀ > 2 111 mg/kg p.c. Faible toxicité |
| Toxicité orale sur 90 jours (alimentation) Hamsters dorés de Syrie N° de l'ARLA : 2361805 | DSENO = 78/79 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀ DMENO = 292/320 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀; les effets comprenaient une augmentation du poids des reins, une diminution des paramètres d'hématologie et de chimie clinique, ainsi que de ceux de l'analyse d'urine, une diminution du p.c. et du gain de p.c., une diminution de la c.a. et de l'e.a., une augmentation du poids du foie, une incidence accrue de l'éosinophilie et de la perte de glycogène dans les hépatocytes centrilobulaires, une diminution du poids absolu des testicules et de l'épididyme, une incidence accrue de la dégénérescence tubulaire des testicules, et une diminution du poids de la rate (♂) |
| Étude sur la toxicité pour le développement chez le rat Rats Wistar N° de l'ARLA : 2361808 | DSENO chez les mères = 100 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères non établie DSENO de développement = 2 mg/kg p.c./jour DMENO de développement = 5 mg/kg p.c./jour; les effets comprenaient une augmentation de la 5 ^e sternèbre bipartite et une ossification partielle, un calcanéum non ossifié, une augmentation de l'ossification partielle des os pariétaux et une augmentation de la cote manus Indication d'une sensibilité des petits |
| Étude sur la toxicité pour le développement chez le rat | DSENO chez les mères = 20 mg/kg p.c./jour DMENO = 300 mg/kg p.c./jour; les effets comprenaient une diminution du gain de p.c. (JG 7-16), une diminution de la c.a. et de |

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|--|--|
| Rats Wistar N° de l'ARLA : 2361809 | l'e.a. DSENO de développement = 1,0 mg/kg p.c./jour DSENO de développement = 20 mg/kg p.c./jour; les effets comprenaient des retards d'ossification (os occipitaux, pariétaux), une absence d'ossification (corps vertébral cervical, calcanéum) et une augmentation des cotes <i>manus</i> et <i>pes</i> Indication d'une sensibilité des petits |
| Études de toxicité pour la reproduction et le développement concernant le fluazifop-butyle | |
| Étude sur la toxicité pour la reproduction sur trois générations Rats Wistar N° de l'ARLA : 1220150 et 1220151 | Toxicité parentale DSENO = 0,74/0,88 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀ DMENO = 5,8/7,1 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀; les effets comprenaient une diminution du gain de poids corporel et une toxicité pour la rate et les reins à la dose suivante Toxicité pour la progéniture DSENO = 0,74/0,88 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀ DMENO = 5,8/7,1 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀; les effets comprenaient une incidence accrue de l'hydronéphrose et une diminution du gain de p.c. pendant la lactation Toxicité pour la reproduction : DSENO = 21,7/17,5 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀ DMENO non établie Effets toxiques sur le développement : DSENO = 5,8/7,1 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀ DMENO = 21,7/17,5 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀; les effets comprenaient une diminution du poids du fœtus et du placenta, un nombre accru de petits fœtus, une incidence accrue de la microphtalmie et des anomalies du cristallin, une diminution du degré d'ossification et des variations squelettiques Aucune preuve de sensibilité des petits |
| Toxicocinétique | |
| Toxicocinétique avec le fluazifop-butyle | |
| Absorption, excrétion et rétention tissulaire avec le fluazifop-butyle (FB) (étude supplémentaire) Souris Alderley Park | On a administré une dose unique de ¹⁴ C-phényl-FB (≥ 99,5 % m.a.) ou de ¹⁴ C-pyridine-FB (98 % m.a.) par voie orale à des souris SPF Alpk par gavage à la faible dose de 1 mg/kg p.c. (marqueur sur le phényle; 3/sexe; groupes A et B) ou à la dose élevée de 150 mg/kg p.c. (marqueur sur le phényle ou la pyridine; 6 femelles/groupe; groupes C et D). |

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|--------------------------------|--|
| N° de l'ARLA : 2361815 | <p>Absorption : Selon les données sur l'excrétion urinaire et la radioactivité résiduelle dans la carcasse, on a estimé que l'absorption était supérieure ou égale à 38/59 % de la dose administrée chez les mâles et les femelles, respectivement.</p> <p>Distribution : Sept jours après l'administration, les concentrations de radioactivité dans le sang des souris mâles étaient faibles (< 0,01 µg/g) et n'étaient que marginalement supérieures chez les femelles (0,02 µg/g). On a également trouvé de faibles concentrations de radioactivité dans le foie (0,02 µg/g chez les deux sexes) et les reins (0,05 et 0,09 µg/g chez les mâles et les femelles, respectivement). La radioactivité était la plus élevée dans la graisse abdominale des deux sexes (0,93 et 1,39 µg/g chez les mâles et les femelles, respectivement).</p> <p>Excrétion : À la faible dose, l'excrétion était rapide pour les souris, quel que soit le sexe, avec une excrétion égale ou supérieure à 79 % de la dose administrée 48 heures après l'administration. Les souris mâles excrétaient environ 28 % de la dose administrée dans l'urine et environ 52 % de cette dose dans les fèces, par rapport à 46 % dans l'urine et 33 % dans les fèces pour les femelles. Les récupérations pendant la période de sept jours chez les souris mâles et femelles étaient d'environ 98 % et 95 % de la dose administrée. À la dose élevée, on a recueilli les excréments pendant 48 heures après l'administration de la dose. Les souris femelles ayant reçu une dose de fluazifop-butyle marqué sur le phényle excrétaient 17,3 % et 26,3% de la dose administrée dans l'urine et les fèces, respectivement, tandis que les souris femelles ayant reçu une dose de fluazifop-butyle marqué sur la pyridine excrétaient 13,3 % et 12,2 % de la dose administrée dans l'urine et les fèces, respectivement.</p> <p>Métabolisme : Le composé d'origine était complètement métabolisé chez les sexes et aux deux doses (seules les femelles ont été soumises à des essais à la dose élevée). On a trouvé huit métabolites dans l'urine des souris mâles et femelles ayant reçu la faible dose de fluazifop-butyle marqué sur le phényle, et la répartition qualitative des métabolites était semblable. Le conjugué de taurine et l'acide FB étaient les principaux métabolites dans l'urine, avec une proportion (de tous les métabolites) de 80,2/14,4 % chez les souris mâles et 61,4/27,7 % chez les femelles. On a aussi trouvé huit métabolites dans les extraits d'urine des souris femelles ayant reçu une dose de fluazifop-butyle marqué sur le phényle ou la pyridine, et la répartition qualitative des métabolites était semblable à celle obtenue avec les animaux mâles et femelles ayant reçu la faible dose. Le conjugué de taurine et l'acide FB étaient les principaux métabolites dans l'urine, avec une proportion de 42,4/48,0 % et 23,6/55,9 % avec</p> |

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| | <p>le composé marqué sur le phényle et la pyridine, respectivement. Le métabolite 5-(trifluorométhyl)-2-pyridinone représentant 1,1 % des extraits d'urine contenant du fluazifop-butyle marqué sur la pyridine n'était pas présent dans les extraits d'urine contenant du fluazifop-butyle marqué sur le phényle.</p> <p>La répartition qualitative des métabolites dans les extraits fécaux des souris ayant reçu une faible dose et une dose élevée de fluazifop-butyle marqué sur le phényle était similaire, et les mêmes métabolites représentaient la majeure partie de la radioactivité. On a trouvé huit métabolites les fèces des souris mâles et femelles ayant une reçu une faible dose de fluazifop-butyle marqué sur le phényle. Le métabolite du conjugué de taurine représentait 45,9 % et 33,3 %, et le métabolite de l'acide fluazifop-butyle représentait 46,3 % et 47 % chez les souris mâles et femelles, respectivement.</p> <p>Les souris femelles ayant reçu une dose élevée unique de fluazifop-butyle marqué sur le phényle montrait une répartition qualitative et quantitative des métabolites semblable à celle obtenue dans les extraits fécaux des souris femelles ayant reçu une faible dose. Les extraits fécaux de souris ayant reçu la dose élevée de fluazifop-butyle marqué sur le phényle contenaient légèrement plus (1,6 %) de 5-(trifluorométhyl)-2-pyridinone que dans les extraits d'urine. Par ailleurs, la répartition qualitative distribution des métabolites était similaire à celle obtenue avec les autres extraits fécaux, bien que l'on ait observé certaines différences qualitatives.</p> <p>Lorsqu'on a hydrolysé les produits formés par l'hydrolyse de l'acide FB et son conjugué de taurine, plus de 90 % du conjugué ont été hydrolysés en acide FB. Il y a également eu une certaine hydrolyse du conjugué de taurine et de l'acide FB en acide 2-(4-hydroxyphénoxy)propionique (métabolite 3).</p> |
| Toxicocinétique avec le métabolite végétal R154719 | |
| <p>Absorption : dose unique de R154719 par voie orale (étude supplémentaire)</p> <p>Rats Wistar</p> <p>N° de l'ARLA : 2361814</p> | <p>On a administré des doses uniques de 0, 0,5 mg/kg p.c. de pyridine-2,6-¹⁴C-R154719 (97,7% m.a.) par gavage à quatre rats mâles sur lesquels on avait posé une canule biliaire. Cette étude supplémentaire avait pour but de déterminer l'ampleur de l'absorption de R154719 venant du tractus gastro-intestinal dans la circulation systémique d'après l'excrétion biliaire et urinaire et la radioactivité résiduelle dans la carcasse, de déterminer les taux et les voies d'excrétion du R154719 et de ses métabolites radiomarqués, et d'étudier le profil qualitatif du métabolite dans l'urine et le liquide biliaire.</p> <p>Le R154719 marqué sur la pyridine était complètement absorbé depuis le tractus gastro-intestinal (97 % de la dose administrée). Le</p> |

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|--|---|
| | composé d'essai était excrété dans l'urine (~ 84 % de la dose administrée) et la bile (~ 9 % de la dose administrée) dans un délai de 24 heures, tandis que seul 0,4 % de la dose administrée était excrétée dans les fèces. À ce point, dans l'urine, le R154719 inchangé à 73,2 % de la dose administrée représentait la principale proportion récupérée, tandis qu'il constituait une proportion mineure dans la bile à 1,5 % de la dose administrée. On n'a pas relevé de proportion majeure dans la bile, et il représentait 6,6 % de la dose administrée. La carcasse ne conservait que 0,4 % de la dose administrée après 48 heures. |
| Études sur la toxicité aiguë avec le métabolite végétal R154719 | |
| Toxicité orale aiguë Rats SPF N° de l'ARLA : 2361803 | DL _{50♂} = 3 866 mg/kg p.c. DL _{50♀} = 3 417 mg/kg p.c. Faible toxicité |
| Études sur la toxicité aiguë à court terme avec le métabolite végétal R154719 | |
| Étude sur la toxicité par voie alimentaire sur 28 jours Rats Wistar N° de l'ARLA : 2361806 | DSENO = 176 mg/kg p.c./jour chez ♂/♀ (dose maximale d'essai) DMENO non établie; aucun effet à la dose élevée |
| Études sur la toxicité aiguë pour le développement et la reproduction avec le métabolite végétal R154719 | |
| Étude sur la toxicité pour le développement – détermination des plages de toxicité (supplémentaire) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA : 2414215 | La DSENO/DMENO n'ont pas été établies, car on considérait qu'il s'agissait d'une étude supplémentaire. Phase préliminaire Les effets maternels étaient les suivants : à ≥ 500 mg/kg p.c./jour : démarche mal assurée, diminution de l'activité, respiration lente, yeux partiellement fermés; à 750 mg/kg p.c./jour : animaux sacrifiés au JG 3 (avant cela, symptômes de respiration lente, prostration, surface corporelle froide, démarche mal assurée et diminution de l'activité); perte de poids corporel aux JG 1 à 3 à 750 mg/kg p.c./jour seulement) Les effets pour le développement n'ont pas été évalués. Étude principale Les effets maternels étaient les suivants : à ≥ 200 mg/kg p.c./jour : diminution de l'activité, hérissément des poils, démarche |

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|--|---|
| | <p>mal assurée et respiration lente; à ≥ 400 mg/kg p.c./jour : yeux partiellement fermés, prostration, diminution de la c.a., diminution des implantations totales; diminution des fœtus vivants, augmentation de la perte post-implantatoire, diminution du poids de l'utérus gravide; à 600 mg/kg p.c./jour : animaux sacrifiés au JG 6 ou 8 en raison d'une détérioration de l'état clinique (yeux partiellement fermés, hérissément des poils, prostration, diminution de l'activité, respiration lente et démarche mal assurée) et diminution du p.c.</p> <p>Les effets sur le développement étaient les suivants : à ≥ 200 mg/kg p.c./jour : diminution du poids du fœtus; à 400 mg/kg p.c./jour : diminution des implantations totales, diminution des fœtus vivants, augmentation de la perte post-implantatoire, diminution du poids de la portée</p> |
| <p>Étude sur la toxicité pour le développement</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA : 2361807</p> | <p>DSENO chez les mères = 60 mg/kg p.c./jour DMENO = 200 mg/kg p.c./jour; les effets comprenaient une diminution du gain de p.c. (JG 6 à 14)</p> <p>DSENO de développement = 200 mg/kg p.c./jour DMENO de développement non établie : aucune malformation ou variation liée au traitement à aucune des doses Aucun signe de toxicité pour le développement</p> <p>Aucun signe de sensibilité des petits</p> |
| <p>Études sur la génotoxicité avec le métabolite végétal R154719</p> | |
| <p>Essai de mutation génétique inverse (test Ames)</p> <p>Souches de <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100)</p> <p>N° de l'ARLA : 2361810</p> | <p>Résultat positif avec ou sans activation dans TA1535 (≥ 1 000 µg/plaque) et TA100 (5 000 µg/plaque).</p> <p>Substitutions de paires de base</p> |
| <p>Clastogénicité dans les cellules mammaires in vitro</p> <p>Lymphocytes humains</p> <p>N° de l'ARLA : 2361812</p> | <p>Négatif</p> |
| <p>Épreuve du micronoyau in vivo</p> | <p>Négatif</p> |

| Type d'étude/animal/n° ARLA | Résultats de l'étude |
|---|---|
| Souris de lignée C57BL/6J N° de l'ARLA : 2361813 | On a constaté des augmentations légères, mais statistiquement importantes de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés après 72 heures chez les mâles et les femelles. On n'a pas observé ce type d'augmentation à 24 ou 48 heures. Il a été conclu que le R154719 ne causait pas d'augmentation importante, d'un point de vue biologique, dans la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse. |
| Essai de synthèse non programmée de l'ADN Hépatocytes du rat N° de l'ARLA : 2361811 | Négatif |

Tableau 3. Critères d'effet toxicologique à utiliser dans l'évaluation des risques pour la santé concernant le fluazifop-P-butyle

| Scénario d'exposition | Étude | Point de départ et critère d'effet toxicologique | FG ¹ ou ME cible |
|--|---|---|-----------------------------|
| Exposition aiguë par voie alimentaire de membres la population générale, à l'exclusion des femmes âgées de 13 à 49 ans | Aucun critère d'effet toxicologique n'a été relevé. | | |
| Exposition aiguë par voie alimentaire de femmes âgées de 13 à 49 ans | Étude sur la reproduction des rats sur trois générations (partie sur la toxicité pour le développement) | DSENO = 7,1 mg/kg p.c./jour Incidence accrue des malformations de l'œil chez les portées F1B, à savoir une microphthalmie et des anomalies du cristallin | 300 |
| DAR _f femmes âgées de 13 à 49 ans = 0,02 mg/kg p.c. | | | |

| Scénario d'exposition | Étude | Point de départ et critère d'effet toxicologique | FG ¹ ou ME cible |
|--|---|---|-----------------------------|
| Alimentaire, répétée | Étude sur la toxicité chronique chez le rat sur deux ans DJA = 0,005 mg/kg p.c./jour | DSENO = 0,51 mg/kg p.c./jour Augmentation de la mortalité, des néphropathies et des paramètres hématologiques | 100 |
| Scénarios d'exposition professionnelle par voie cutanée et par inhalation ² (toutes les durées) | Étude sur la reproduction des rats sur trois générations (partie sur la toxicité pour le développement) | DSENO = 7,1 mg/kg p.c./jour Incidence accrue des malformations de l'œil chez les portées F1B, à savoir une microphthalmie et des anomalies du cristallin | 300 |

¹ FG (facteur global) : total des facteurs d'incertitude et prescrits par la LPA pour les évaluations alimentaires; ME : marge d'exposition cible pour les évaluations des risques professionnels et résidentiels.

² Pour les scénarios d'exposition par inhalation, lorsqu'une DSENO par voie orale a été sélectionnée, on a utilisé un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) pour l'extrapolation d'une voie à l'autre.

Références

| Numéro de document de l'ARLA | Référence |
|------------------------------|---|
| 2361838 | 2009, Radiovalidation of ICI Plant Protection Division residue analytical method no. 62/2 for the determination of residues of total fluazifop (fluazifop-butyl, fluazifop and conjugate esters) in crops. DACO: 7.2.3. |
| 2361845 | 2013, Storage of fluazifop-P-butyl residues as fluazifop acid (fluazifop-P) in processed fraction of potato, soybean, tomato and wheat under freezer storage conditions for up to 12 months. DACO: 7.3. |
| 2361848 | 2011, Fluazifop-p-butyl - Magnitude of the residue on sweet potato. DACO: 7.2.1, 7.2.5, 7.4.1. |
| 2361849 | 2001, Residue levels on citrus from trials conducted in the United States during 2000 - Final report. DACO: 7.2.1, 7.2.5, 7.4.1 |
| 2445833 | 1989, FUSILADE 2000 (fluazifop-P-butyl) - Magnitude of the residue study on citrus. DACO: 7.4.1. |
| 2361834 | 2009, Analytical method for the determination of fluazifop-P-butyl as fluazifop-P acid in crops by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1 |
| 2361852 | 2013, Fluazifop-P-Butyl (A12460A) - Magnitude of the residues in or on citrus processed commodities after applications of fluazifop-P-Butyl DX herbicide: Final Report. DACO: 7.2.3, 7.4.5 |
| 2361801 | 2013, Toxicological non-relevance of fluazifop-P-butyl metabolite Compound 10, DACO: 4.1, 4.2.1, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3, 4.5.2, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7, 4.5.9, 4.8 |
| 2361803 | 1981, R154719: Acute oral toxicity to rats, DACO: 4.2.1 |
| 2361804 | 1985, Fluazifop p butyl- Evaluation in two 90 day feeding studies in rats, DACO: 4.3.1 |
| 2361805 | 2001, Fluazifop-P-butyl- 90 day feeding study in hamsters, DACO: 4.3.1 |
| 2361806 | 1999, R154719- 28 day dietary toxicity study in rats, DACO: 4.3.3 |
| 2361807 | 2010, R154719 - Oral (gavage) prenatal developmental toxicity study in the rat - Final report, DACO: 4.5.2 |
| 2361808 | 1990, Fluazifop-P-butyl - Investigation of developmental toxicity in the rat, DACO: 4.5.2 |
| 2361809 | 1991, Fluazifop-P-butyl - Evaluation in two developmental toxicity studies in the rat, DACO: 4.5.2 |
| 2361810 | 1984, R154 719 - An evaluation in the Salmonella mutagenicity assay, DACO: 4.5.4 |
| 2361811 | 1992, R154719 - Assessment for the induction of unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes in vivo, DACO: 4.5.5 |
| 2361812 | 2011, R154719 - Chromosome aberration test in human lymphocytes in vitro, DACO: 4.5.6 |
| 2361813 | 1991, R154719 - An evaluation in the mouse micronucleus test, DACO: 4.5.7 |

| | |
|---------|---|
| 2361814 | 2002, Disposition of [pyridine-2,6-14C] R154719 a metabolite of fluazifop-P-butyl in bile-duct cannulated rats after oral administration, DACO: 4.5.9 |
| 2361815 | 1992, PP009: Absorption, excretion and tissue retention in the mouse following a single oral dose, DACO: 4.8 |
| 1220151 | 1982, Fluazifop butyl: Assessment of reproductive performance & teratogenic potential in rats treated continuously throughout three successive generations. Individual data, DACO: 4.5.1, 4.5.2 |
| 1220150 | 1982, Fluazifop butyl: Assessment of reproductive performance & teratogenic potential in rats treated continuously throughout three successive generations. Main Report, DACO: 4.5.1, 4.5.2 |

ISSN : 1911-8015

8 Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2016

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