



Projet de décision d'homologation

PRD2021-03

Fluazaindolizine et nématocide Salibro

(also available in English)

Le 18 juin 2021

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

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

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

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

Numéro de catalogue : H113-9/2021-3F (publication imprimée)
H113-9/2021-3F-PDF (version PDF)

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

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

Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant la fluazaindolizine et le nématicide Salibro.....	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
Qu'est-ce que la fluazaindolizine?	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations relatives à l'environnement	5
Considérations relatives à la valeur	5
Mesures de réduction des risques	5
Principales mesures de réduction des risques.....	6
Renseignements supplémentaires demandés	6
Prochaines étapes.....	6
Autres renseignements.....	7
Évaluation scientifique.....	8
1.0 Propriétés et utilisations du principe actif.....	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	9
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 formulation	10
2.3 Méthodes d'analyse des résidus	10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	11
3.1 Résumé toxicologique	11
3.1.1 Caractérisation des dangers selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	20
3.2 Dose aiguë de référence.....	21
3.3 Dose journalière admissible.....	21
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et résidentiel.....	22
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence.....	22
3.4.2 Exposition en milieu professionnel et risques connexes.....	23
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes	28
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus présents dans les aliments	29
3.5.1 Concentrations dans l'eau potable	29
3.5.2 Résidus dans les produits végétaux et les denrées d'origine animale.....	32
3.5.3 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire	33
3.5.4 Exposition globale et risques connexes	34
3.5.5 Limites maximales de résidus.....	34
3.6 Évaluation de l'exposition cumulative	35
3.7 Rapports d'incident concernant la santé.....	36
4.0 Effets sur l'environnement.....	37
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	37
4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	38
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres	39
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques.....	45

4.2.3	Rapports d'incidents concernant l'environnement	45
5.0	Valeur.....	45
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	46
6.1	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques	46
6.2	Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	46
7.0	Décision réglementaire proposée	47
	Liste des abréviations	49
Annexe I	Tableaux et figures.....	52
Tableau 1	Analyse des résidus chimiques	52
Tableau 2	Analyse des résidus.....	52
Tableau 3	Identification de certains métabolites de la fluazaindoline.....	53
Tableau 4	Profil de toxicité du nématicide Salibro contenant de la fluazaindoline.....	54
Tableau 5	Profil de toxicité de la fluazaindoline de qualité technique	55
Tableau 6	Profil de toxicité des métabolites et impuretés de la fluazaindoline.....	70
Tableau 7	Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé associés à la fluazaindoline	81
Tableau 8	Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus présents dans les aliments	82
Tableau 9	Aperçu des propriétés chimiques des résidus présents dans les aliments d'après les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques	109
Tableau 10	Principaux produits de transformation de la fluazaindoline dans l'environnement	110
Tableau 11	Devenir et comportement de la fluazaindoline dans l'environnement	113
Tableau 12	Toxicité pour les espèces non ciblées	121
Tableau 13	Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation de risques	125
Tableau 14	Évaluation préliminaire des risques pour les espèces terrestres non ciblées	128
Tableau 15	Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères...	130
Tableau 16	Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères...	131
Tableau 17	Évaluation approfondie des risques pour la reproduction des oiseaux, d'après la dose minimale avec effet observé	132
Tableau 18	Évaluation préliminaire des risques pour les espèces aquatiques non ciblées	133
Tableau 19	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques	135
Tableau 20	Liste des utilisations appuyées.....	136
Annexe II	Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus ailleurs dans le monde et leurs répercussions commerciales.....	138
Tableau 1	Comparaison entre les limites maximales de résidus du Canada, celles du Codex et les tolérances des États-Unis, le cas échéant	138
	Références	139

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la fluazaindoline et le nématicide Salibro

En vertu de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du produit technique Reklemel et du nématicide Salibro, contenant le principe actif de qualité technique fluazaindoline, pour combattre les nématodes cécidogènes dans les cultures de légumes-tubercules et légumes-cornes (sous-groupe de cultures 1C), de carottes, de cucurbitacées (groupe de cultures 9) et de légumes-fruits (groupe de cultures 8-09).

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

Le présent Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'Évaluation scientifique qui suit fournit des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de la fluazaindoline et du nématicide Salibro.

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 que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et pour l'environnement. 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 le produit ait une valeur² lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-groupes de la population qui sont les plus sensibles chez l'humain (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes

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

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

associées aux prévisions sur les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides du site Web Canada.ca.

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

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la fluazaindoline?

La fluazaindoline est un nématicide qui protège les cultures légumières contre les nématodes cécidogènes qui provoquent des gales sur les racines, rabougrissent les plantes et entraînent des pertes de rendement. La fluazaindoline provoque la paralysie des nématodes cécidogènes, puis leur mort.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la fluazaindoline peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le nématicide Salibro, contenant de la fluazaindoline, nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à la fluazaindoline par le régime alimentaire (aliments et eau) ou pendant la manipulation et l'application des préparations commerciales ou encore, par contact avec les surfaces traitées. Au cours de l'évaluation des 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 peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Ainsi, l'évaluation des risques tient compte du sexe et du genre des sujets. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les

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*.

animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits antiparasitaires sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, le principe actif de qualité technique fluazaindoline a entraîné une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. Il n'a causé qu'une irritation cutanée minime, sans aucune réaction cutanée allergique. La fluazaindoline présentait une toxicité aiguë modérée par voie orale et était faiblement irritante 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.

La préparation commerciale Salibro, contenant de la fluazaindoline, avait une toxicité aiguë faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. La préparation commerciale était minimalement irritante pour les yeux et la peau et n'a causé aucune réaction allergique cutanée.

Les essais sur la toxicité chez les animaux à court et long terme (durée de vie) qui ont été fournis par le titulaire, de même que les renseignements extraits des ouvrages scientifiques publiés ont été évalués afin de déterminer les risques que présente la fluazaindoline sur le plan de la neurotoxicité, de l'immunotoxicité, de la toxicité chronique, de la cancérogénicité, de la toxicité pour la reproduction et le développement et de divers autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles utilisés pour l'évaluation des risques comprenaient les effets sur les reins, les glandes surrénales et le foie. Aucun signe de sensibilité accrue n'a été constaté chez les jeunes comparativement aux animaux adultes. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets et contre d'autres effets possibles en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus présents dans l'eau et les aliments

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

Les estimations de la dose globale ingérée par le régime alimentaire (aliments et eau) ont révélé que la population générale et les nourrissons, soit la sous-population susceptible d'ingérer le plus de fluazaindoline par rapport au poids corporel individuel, devraient être exposés à une dose inférieure à 30 % de la dose aiguë de référence. Compte tenu de ces estimations, les risques liés à une exposition aiguë à la fluazaindoline par le régime alimentaire ne sont préoccupants pour la santé d'aucun sous-groupe de population.

Les estimations de la dose globale ingérée par le régime alimentaire (aliments et eau) ont révélé que la population générale et les nourrissons, soit la sous-population susceptible d'ingérer le plus de fluazaindoline par rapport au poids corporel individuel, devraient être exposés à une dose inférieure à 74 % de la dose journalière admissible. Compte tenu de ces estimations, les risques liés à une exposition chronique à la fluazaindoline par le régime alimentaire ne sont préoccupants pour la santé d'aucun sous-groupe de population.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments

qui contiennent des résidus de pesticide en concentrations supérieures à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR des pesticides sont établies aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues* dans le cadre de l'évaluation des données scientifiques soumises conformément à la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant un résidu de pesticide en concentration inférieure à la LMR fixée ne posent aucun risque inacceptable pour la santé.

L'ARLA juge acceptables les essais sur les résidus menés dans l'ensemble du Canada (et des États-Unis) avec la fluazaindoline dans les cultures principales de carottes, de pommes de terre (sous-groupe de cultures 1C), de légumes-fruits (groupe de cultures 8-09) et de cucurbitacées (groupe de cultures 9), ainsi que les essais (limités et étendus) sur l'accumulation au champ menés dans diverses régions d'Amérique du Nord et d'Europe sur plusieurs cultures ou groupes de cultures. Les LMR pour ce principe actif sont présentées dans la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Une évaluation des risques en milieu résidentiel n'était pas nécessaire, car le produit n'est pas un produit à usage domestique et son utilisation n'est pas autorisée dans les zones résidentielles.

Risques professionnels liés à la manipulation du nématicide Salibro

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le nématicide Salibro est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur le projet d'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent ou appliquent le nématicide Salibro peuvent entrer en contact direct avec la fluazaindoline sur la peau et par inhalation. En outre, les travailleurs qui effectuent des activités après l'application peuvent y être exposés par contact direct avec les résidus du nématicide Salibro dans le sol traité et lorsqu'ils déplacent les conduites d'irrigation pendant ou après la chimigation. Par conséquent, l'étiquette précise que toute personne qui mélange, charge et applique Salibro 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 nécessaire lors de l'application en cabine fermée. En outre, pour ce qui est de l'application par chimigation, les travailleurs doivent porter le même équipement de protection individuelle (EPI) que les préposés au mélange, au chargement et à l'application, tel qu'il est décrit dans la section relative à l'EPI sur l'étiquette, lorsqu'ils effectuent des réglages ou des réparations sur le système de chimigation alors que le produit est présent dans l'eau d'irrigation. L'étiquette interdit aussi aux travailleurs de retourner dans les champs traités au cours des 12 heures suivant l'application du produit. Compte tenu de ces énoncés figurant sur l'étiquette, du nombre d'applications et de la période d'exposition prévue pour les personnes qui manipulent le produit et pour les travailleurs, on peut conclure que les risques pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

L'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable. Les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont donc pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la fluazaindoline est introduite dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement associés à la fluazaindoline et à la préparation commerciale connexe sont jugés acceptables lorsqu'elles sont utilisées conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

La fluazaindoline pénètre dans l'environnement lorsque le nématicide Salibro est employé pour combattre les nématodes dans les cultures figurant sur l'étiquette. La fluazaindoline est décomposée par les microorganismes présents dans l'environnement. Sur terre, la fluazaindoline et ses produits de transformation peuvent migrer dans le sol et atteindre les eaux souterraines. La fluazaindoline ne devrait pas se retrouver dans l'air ni parcourir de grandes distances dans l'atmosphère depuis l'endroit où elle est appliquée. Elle ne devrait pas non plus s'accumuler dans les tissus des plantes ou des animaux.

Lorsqu'elle est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, les risques que présente la fluazaindoline pour les organismes terrestres et aquatiques sont acceptables. L'étiquette devra comporter une mise en garde visant à informer les utilisateurs du potentiel de lessivage.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du nématicide Salibro?

La fluazaindoline est le principe actif du nématicide Salibro. L'homologation de Salibro permettra aux producteurs de légumes canadiens de disposer d'un nouveau produit pour lutter contre les nématodes cécidogènes, qui peuvent causer de graves pertes de cultures et de revenus.

Le nématicide Salibro est appliqué au sol ou par chimigation pour protéger les légumes-tubercules et les légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C), les cucurbitacées (groupe de cultures 9), les légumes-fruits (groupe de cultures 8-09) et les carottes contre les dommages aux racines causés par les nématodes cécidogènes parasites.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués indiquent le mode d'emploi propre aux 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.

Les principales mesures de réduction des risques proposées sur l'étiquette du nématicide technique Reklémel et du nématicide Salibro pour contrer les risques relevés dans la présente évaluation sont décrites ci-dessous.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme les utilisateurs peuvent entrer en contact direct avec le nématicide Salibro sur la peau et par inhalation, toute personne qui mélange, charge et applique le nématicide Salibro doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures. Il n'est pas nécessaire de porter des gants résistant aux produits chimiques lors de l'application en cabine fermée. Lors de l'application par chimigation, les travailleurs doivent porter le même EPI que les préposés au mélange, au chargement et à l'application, tel qu'il est décrit dans la section relative à l'EPI sur l'étiquette, lorsqu'ils effectuent des réglages ou des réparations sur le système de chimigation alors que le produit est présent dans l'eau d'irrigation.

En outre, les énoncés habituels de protection contre la dérive de pulvérisation ont été ajoutés sur l'étiquette. En ce qui a trait aux activités nécessitant le retour dans les zones traitées, les travailleurs ne doivent pas pénétrer dans les zones traitées pendant un délai de sécurité de 12 heures.

Environnement

L'étiquette doit comporter une mise en garde informant les utilisateurs du potentiel de lessivage et fournissant des mesures d'atténuation pour réduire le lessivage.

Renseignements supplémentaires demandés

Comme ce produit de qualité technique est fabriqué seulement à échelle réduite avant l'homologation, le demandeur devra, à la suite de l'homologation, fournir des données sur cinq lots représentant la production à l'échelle commerciale à titre de renseignement postérieur à la commercialisation.

Prochaines étapes

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

Autres renseignements

Une fois que Santé Canada aura pris sa décision concernant l'homologation de la fluazaindoline et du nématicide Salibro, il publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'Évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités dans le présent document de consultation seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

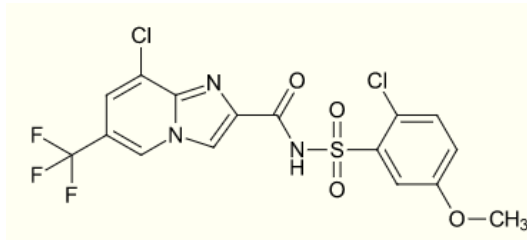
Évaluation scientifique

Fluazaindolizine

1.0 Propriétés et utilisations du principe actif

1.1 Description du principe actif

Substance active	Fluazaindolizine
Utilité	Nématicide
Noms chimiques	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	8-Chloro- <i>N</i> -[(2-chloro-5-méthoxyphényl)sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxamide
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	8-Chloro- <i>N</i> -[(2-chloro-5-méthoxyphényl)sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxamide
Numéro CAS	1254304-22-7
Formule moléculaire	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ S
Masse moléculaire	468,2 g/mol
Formule développée	



Pureté du principe actif 97,3 %

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

Produit technique – Reklemel

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Solide blanc cassé à brun
Odeur	Aucune
Point de fusion	218,5 °C
Point ou plage d'ébullition	Non applicable à un solide
Masse volumique	0,515 à 0,85 g/cm ³
Pression de vapeur à 20 °C	2,12 × 10 ⁻⁴ mPa
Ultraviolet (UV) – spectre visible	λ _{max} à 202 et 235 nm, sans absorption à > 350 nm

Propriété	Résultat	
Solubilité dans l'eau à 20 °C	<u>pH</u>	<u>Solubilité (g/L)</u>
	eau distillée	0,0561
	4,0	0,02210
	7,0	2,1479
	9,0	2,8455
Solubilité dans des solvants organiques à 20 °C	<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (g/L)</u>
	Acétonitrile	35,05
	Méthanol	3,47
	Acétone	99,76
	Acétate d'éthyle	27,62
	1,2-Dichloroéthane	19,29
	<i>o</i> -Xylène	1,247
	n-Octanol	2,00
	n-Hexane	0,002
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau (K_{oe})	<u>pH</u>	<u>log K_{oe}</u>
	eau distillée	0,81
	4,0	2,24
	7,0	-0,16
	9,0	-0,71
Constante de dissociation (pK_a)	5,60	
Stabilité (température, métaux)	Stable en présence de métaux et d'ions métalliques (fer, aluminium et leurs sels d'acétate); stable à température élevée (54 °C pendant 2 semaines); pas de propriété oxydante.	

Préparation commerciale – nématicide Salibro

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Acide légère
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension concentrée
Concentration indiquée sur l'étiquette	500 g/L
Matériau et description du contenant	Bouteille, bidon, bac ou fût en PEHD, de 0,5 L à quantité en vrac
Densité	1,205 à 1,215 g/ml
pH en dispersion aqueuse à 1 %	3 à 5 pour une dilution de 1 %
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'est pas un agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Stable après entreposage dans un contenant en PEHD pendant 2 ans entre 20 et 30 °C et pendant 14 jours à 54 °C.
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour le contenant en PEHD.
Explosivité	Ce produit n'est pas explosif.

1.3 Mode d'emploi

Le nématicide Salibro est appliqué en traitement du sol avant ou pendant le semis ou le repiquage des légumes-tubercules et des légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C), des légumes-fruits (groupe de cultures 8-09), des cucurbitacées (groupe de cultures 9) et des carottes. Le nématicide Salibro peut être appliqué en traitement de présemis avec incorporation, en traitement généralisé suivi d'une incorporation au sol, dans la raie de semis (légumes-tubercules

et légumes-cornes seulement) ou par chimigation (légumes-fruits et cucurbitacées seulement) avant ou pendant le semis ou le repiquage. Le nématicide Salibro est appliqué à raison de 1,12 à 2,24 L de produit/ha sur les cucurbitacées et de 2,24 à 4,48 L de produit/ha sur toutes les autres cultures indiquées sur l'étiquette. Des traitements peuvent être effectués par chimigation pendant la saison de culture à raison de 0,56 à 1,12 L pour les cucurbitacées ou de 1,12 à 2,24 L de produit/ha pour toutes les autres cultures indiquées sur l'étiquette, lorsque le nématicide Salibro a été appliqué avant ou pendant le semis ou le repiquage ou lorsque le sol a été traité à l'aide d'un fumigant avant le semis ou le repiquage.

1.4 Mode d'action

La fluazaindoline est absorbée par les nématodes cécidogènes dans l'eau du sol, ce qui les immobilise 24 à 48 heures après le traitement. Ils sont alors incapables de se nourrir des racines des plantes et finissent par mourir. Cela représente un nouveau mode d'action contre les nématodes cécidogènes parasites des plantes, mais le mécanisme d'action réel de la fluazaindoline est inconnu.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

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

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

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

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Des méthodes de chromatographie liquide à haute performance avec détection par spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM; DuPont-33861 et DuPont-47054 dans les matrices végétales et DuPont-39226 et Charles River AV.225144.02 dans les matrices animales) ont été mises au point et proposées aux fins de collecte de données et d'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en ce qui a trait à la spécificité, à l'exactitude et à la précision aux limites de quantification respectives. En règle générale, des taux de récupération moyens acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales et animales. Les méthodes proposées aux fins de l'application de la loi ont été validées avec succès par un laboratoire indépendant pour les matrices végétales et animales. La méthode établie aux fins d'application de la loi a produit des taux d'extraction adéquats dans les échantillons radiomarqués provenant des études sur le métabolisme de la plante de soja (foin et graines de soja) et des études de rotation des cultures en milieu isolé (foin de blé, racines de radis, épinard mature).

Les solvants d'extraction utilisés dans la méthode pour les matrices animales étaient similaires à ceux utilisés dans les études sur le métabolisme du bétail. Par conséquent, il n'y avait pas lieu d'effectuer d'autres analyses de matrices animales radiomarquées pour démontrer la capacité

d'extraction de la méthode retenue à des fins d'application de la loi.

Les méthodes d'analyse des résidus sont résumées dans le tableau 1 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

La fluazaindoline, également connue sous le nom de Reklémel Technical (marque commerciale) ou DPX-Q8U80 (nom de code), est un nématicide de la famille des sulfamides. Son mode d'action antiparasitaire n'est pas connu, mais elle est censée offrir une protection contre les dommages causés par les nématodes parasites des plantes en immobilisant ceux-ci, qui sont alors incapables de se nourrir des racines des plantes.

Un examen approfondi de la base de données toxicologiques sur la fluazaindoline a été effectué. La base de données est exhaustive et comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des dangers. Les autres études menées avec la fluazaindoline comprenaient une étude *in vitro* sur le métabolisme comparatif des hépatocytes de souris, de rats, de lapins, de chiens et d'humains, ainsi que des études sur les perturbations hormonales potentielles. Plusieurs études menées avec divers produits de transformation de la fluazaindoline étaient disponibles pour examen, notamment des études de toxicité aiguë par voie orale, des études de toxicité par voie orale à doses répétées, des études de toxicité pour le développement et la reproduction et des études de génotoxicité. Les études requises de la base de données concernant la fluazaindoline ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser les dangers pour la santé associés à la fluazaindoline.

Des études sur le métabolisme et la toxicocinétique ont été réalisées sur des rats par voie orale. Dans ces études, la molécule de fluazaindoline a été radiomarquée au ^{14}C sur le cycle phényle ([Ph- ^{14}C]fluazaindoline) ou le fragment imidazopyridine ([IP-2- ^{14}C]fluazaindoline). La fluazaindoline était rapidement absorbée et largement répartie dans les tissus après l'administration d'une dose unique faible ou élevée par gavage, avec des demi-vies d'élimination plasmatique de 8 à 13 heures. Après l'administration par voie orale des deux radiomarqueurs à des rats ayant subi une canulation biliaire, l'absorption totale allait de 44 à 59 % de la dose administrée, selon les taux de récupération dans la bile, l'urine, l'eau de rinçage des cages, le plasma, les globules rouges et les carcasses 48 heures après l'administration.

Les quantités maximales de radioactivité 1 à 24 heures après l'administration des doses ont généralement été observées dans le plasma, puis dans le foie, la vessie, l'hypophyse et les reins avec le marqueur [IP-2- ^{14}C] ou le marqueur [Ph- ^{14}C].

Les quantités maximales de radioactivité 168 heures après l'administration de la dose ont été trouvées dans le foie, les globules rouges et la peau avec le marqueur [IP-2- ^{14}C], et dans l'hypophyse, le foie, la peau et les glandes surrénales avec le marqueur [Ph- ^{14}C]. Les concentrations de radioactivité dans les tissus étaient en général légèrement plus élevées chez les

femelles que chez les mâles.

La radioactivité était rapidement éliminée dans les 48 à 72 heures suivant l'administration d'une dose unique. La proportion de radioactivité éliminée dans les matières fécales était légèrement supérieure à la quantité éliminée dans l'urine. Les résultats obtenus chez des rats ayant subi une canulation biliaire semblent indiquer que l'élimination biliaire représentait une faible fraction de la radioactivité éliminée dans les matières fécales et l'urine. Les quantités de radioactivité dans les matières fécales, l'urine et la bile semblaient être similaires entre les groupes ayant reçu la dose élevée et la dose faible, pour les deux radiomarqueurs et entre les sexes.

Des mesures de la distribution tissulaire et de l'élimination ont également été effectuées chez le rat après l'administration répétée par gavage oral d'une substance d'essai non radiomarkuée pendant 14 jours, suivie d'une dose unique par gavage de la substance d'essai avec le marqueur [Ph-¹⁴C]. Les résultats étaient similaires à ceux qui ont été observés dans les expériences avec une dose unique.

La fluazaindolizine a été partiellement métabolisée chez le rat, sans qu'aucune différence ne soit notée en regard du sexe. Après l'administration par gavage d'une dose unique de la substance d'essai radiomarkuée au ¹⁴C, la fluazaindolizine inchangée était le principal composant trouvé dans les extraits d'urine, de matières fécales et d'eau de rinçage des cages. Dans l'urine, IN-QEK31 et un conjugué sulfate d'IN-A5760 étaient les métabolites les plus importants. Les autres métabolites dans l'urine comprenaient IN-UHD20, IN-REG72, un conjugué glucuronide d'IN-A5760, IN-A5760 et IN-F4106. Dans les matières fécales, IN-UHD20 et IN-REG72 étaient les plus importants. Les autres métabolites présents dans les matières fécales comprenaient IN-QEK31.

Une voie métabolique de la fluazaindolizine chez le rat a été proposée d'après les métabolites trouvés dans les tissus, la bile, l'urine et les matières fécales. Les principales voies de biotransformation de la fluazaindolizine impliquaient la O-déméthylation, l'hydroxylation du cycle phényle et l'hydrolyse de la liaison amide. Le métabolite IN-UHD20 a été formé par hydroxylation directe du cycle phényle de la fluazaindolizine. La fluazaindolizine et IN-UHD20 ont subi une O-déméthylation pour former respectivement IN-REG72 et IN-UHD21. L'hydrolyse directe de la fluazaindolizine, d'IN-REG72 ou d'IN-UHD20 a produit les métabolites IN-F4106 et IN-A5760, qui ne contenaient que le cycle phényle, et IN-QEK31, qui contenait le groupement imidazopyridine. L'identité des métabolites qui ont été suffisamment caractérisés est présentée dans le tableau 3 de l'annexe I.

Des études pilotes complémentaires, portant sur la vitesse du métabolisme et de l'élimination, ont également été menées chez des rats et des souris qui avaient reçu par gavage une dose unique de [Ph-¹⁴C]fluazaindolizine ou de [IP-5,8a-¹⁴C]fluazaindolizine. Les résidus maximaux de radioactivité ont été détectés dans le foie des deux espèces 168 heures après l'administration de la dose. L'élimination était légèrement plus rapide chez les souris que chez les rats.

Dans une étude comparative non exigée du métabolisme in vitro, on a examiné dans quelle mesure les hépatocytes de souris, de rat, de lapin, de chien et d'humain métabolisent la [Ph-¹⁴C]fluazaindolizine et la [IP-5,8a-¹⁴C]fluazaindolizine. Une métabolisation a été observée

chez toutes ces espèces, les taux les plus élevés ayant été observés dans les hépatocytes d'humain, puis chez la souris, le rat, le lapin et le chien.

La toxicocinétique de la fluazaindolizine a également été étudiée dans une étude complémentaire, dans laquelle des rates avaient reçu par gavage une dose de la substance d'essai non marquée pendant 14 jours. Selon les résultats de cette étude, il semblerait que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient atteintes dans les premiers jours suivant l'administration de la dose, et qu'une exposition répétée par voie orale n'entraînait pas de répartition préférentielle dans les graisses.

Les concentrations plasmatiques de fluazaindolizine non radiomarquée et d'un certain nombre de ses métabolites ont été mesurées dans des études de toxicité par voie orale à doses répétées menées chez la souris, le rat et le chien. Les concentrations de fluazaindolizine augmentaient avec la dose, de manière essentiellement proportionnelle à la dose, et étaient généralement plus élevées chez les femelles. La fluazaindolizine a été détectée à des concentrations beaucoup plus élevées que n'importe lequel des métabolites mesurés. Parmi les métabolites identifiés, les concentrations les plus élevées ont été mesurées pour IN-UHD20, IN-REG72, IN-QEK31 et IN-F4106 chez la souris, IN-QEK31, IN-F4106, IN-REG72, REG72-OH et Q8U80-OH chez le rat, et IN-QEK31 et IN-F4106 chez le chien.

Dans des essais de toxicité aiguë, la fluazaindolizine a présenté une toxicité aiguë modérée pour les rats par voie orale et une faible toxicité aiguë pour les rats par voie cutanée et par inhalation. Elle était non irritante à faiblement irritante pour les yeux et non irritante à minimalement irritante pour la peau des lapins. La fluazaindolizine a donné des résultats négatifs pour ce qui est de la sensibilisation cutanée chez les cobayes selon le protocole du test de maximalisation et chez les souris dans un essai complémentaire des ganglions lymphatiques locaux.

La préparation commerciale nématicide Salibro, contenant de la fluazaindolizine, présentait une toxicité aiguë faible pour les rats par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle était minimalement irritante pour les yeux et la peau des lapins, et les tests de sensibilisation cutanée ont donné des résultats négatifs dans l'essai des ganglions lymphatiques locaux chez la souris.

Des études de toxicité par le régime alimentaire à doses répétées avec la fluazaindolizine étaient disponibles pour les souris, les rats et les chiens. Dans ces études, qui comportaient des essais de toxicité à court et à long terme, l'espèce la plus sensible, d'après les critères d'effet toxicologique évalués, semblait être le chien, suivi de très près par le rat, puis par la souris. Le rein était le principal tissu cible après l'administration répétée de doses par voie orale chez la souris et le rat. La toxicité rénale chez ces espèces a été mise en évidence par divers effets : augmentation du poids de l'organe, infarctus rénaux, hypertrophie, hyperplasie, fibrose, nécrose, pyélonéphrite, pyélite, dilatation, minéralisation, coloration anormale et forme anormale de l'organe. Chez le chien, le foie et les surrénales étaient les principaux tissus cibles après l'administration répétée de doses par voie orale. La toxicité hépatique a été démontrée par une augmentation du poids de l'organe, une nécrose unicellulaire, une vacuolisation et une augmentation des enzymes métaboliques, tandis que la toxicité pour les surrénales a été mise en évidence par une augmentation du poids de l'organe et une pigmentation cortico-médullaire. D'autres résultats communs, selon la base de données, comprenaient une diminution du poids

corporel et des effets sur les paramètres hématologiques (réduction des paramètres relatifs aux globules rouges en particulier) chez les souris, les rats et les chiens, les chiens présentant également une hémopoïèse du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Les effets sur les paramètres biochimiques comprenaient une modification des taux de cholestérol et une augmentation de l'alanine aminotransférase sérique. Des modifications des paramètres urinaires analysés ont également été observées, dont une diminution de la densité et des taux de protéines, ainsi qu'une augmentation du volume. Après l'administration chronique de doses par le régime alimentaire à des souris, on a noté des effets sur l'hypophyse (kystes), les ganglions lymphatiques (plasmocytose, inflammation), les glandes salivaires (atrophie) et le pancréas (infiltration de cellules mononucléaires), ainsi qu'une augmentation du degré d'amylose de plusieurs tissus. Dans l'étude de toxicité à long terme par le régime alimentaire chez le rat, les autres tissus également touchés comprenaient la cavité nasale (éosinophiles), l'estomac (hyperplasie, érosion) et l'utérus (métaplasie).

Des études chez le rat et le chien ont indiqué une légère augmentation de la toxicité avec la durée d'administration des doses. Chez le rat, on a observé une hyperplasie rénale à des doses plus faibles dans l'étude d'oncogénicité/toxicité chronique par le régime alimentaire de 24 mois, par rapport aux études de plus courte durée. De plus, chez le rat, un certain nombre de résultats relatifs aux reins n'ont été observés qu'après l'administration de doses à vie dans l'étude de 24 mois par le régime alimentaire, par exemple des kystes rénaux, une fibrose interstitielle rénale et une nécrose des papilles rénales. Chez le chien, un certain nombre d'observations ont également été faites à des doses plus faibles dans l'étude de 12 mois par le régime alimentaire, par rapport aux études de durée inférieure, notamment la modification du poids du foie ou de la vésicule biliaire et des surrénales. De plus, toujours chez le chien, certaines anomalies n'ont été observées que dans l'étude de 12 mois, comme la pigmentation cortico-médullaire des surrénales.

Dans une étude complémentaire de 28 jours sur la toxicité par voie cutanée chez le rat, on n'a observé aucun signe de toxicité générale jusqu'à la dose limite d'essai, mais il faut noter que l'étude a été jugée complémentaire, car la substance à l'essai n'a été appliquée sur la peau que sur une surface relativement petite. Une demande d'exemption relative à l'exigence de présenter une étude de toxicité par inhalation à doses répétées a été soumise pour la fluazaindolizine. La demande d'exemption était étayée pour les utilisations proposées, et s'appuyait sur la faible volatilité et la faible toxicité aiguë par inhalation de la fluazaindolizine, ainsi que sur l'ampleur de la marge d'exposition obtenue pour les scénarios d'exposition par inhalation lorsque les critères d'effet par voie orale étaient utilisés dans l'évaluation des risques.

Il n'y a pas eu d'effet lié au traitement sur les paramètres neurotoxicologiques évalués dans l'étude d'exposition subchronique par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat, laquelle comprenait des observations et des mesures fonctionnelles, des tests d'activité motrice et une évaluation neuropathologique. Lors d'une étude de neurotoxicité aiguë menée chez le rat par gavage oral, on a observé une légère diminution de l'activité motrice, mesurée en fonction de la durée des mouvements et du nombre d'activités ambulatoires, ainsi qu'une diminution de l'accoutumance à l'environnement d'essai. Cette diminution de l'activité n'a été observée que chez les mâles le jour de l'administration de la dose. Étant donné l'absence d'autres observations susceptibles d'indiquer une neurotoxicité dans la base de données, les résultats de l'étude de

neurotoxicité aiguë n'ont pas été considérés comme une indication de neurotoxicité sélective.

Dans une étude d'immunotoxicité de 28 jours chez des rats ayant reçu de la fluazaindolizine par le régime alimentaire, il n'y a pas eu d'effet lié au traitement sur la réponse anticorps. Aucun signe de dérèglement du système immunitaire n'est ressorti de cette étude ni des autres études incluses dans la base de données sur la fluazaindolizine.

La possibilité que la fluazaindolizine influe sur la performance reproductive a été évaluée chez le rat au cours d'études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur une et deux générations. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération, on a observé une hyperplasie rénale chez les parents des deux sexes, en plus d'effets sur le rein et la vessie à une dose supérieure chez les mères.

Aucun effet lié au traitement n'a été noté chez les descendants sevrés. Chez les descendants qui ont continué à être étudiés jusqu'à l'âge adulte, des effets similaires sur les reins ont été observés à des doses comparables à celles qui avaient provoqué des effets chez la génération parentale.

Dans l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations, la toxicité générale observée chez les parents correspondait généralement aux résultats rapportés dans d'autres études à doses répétées par le régime alimentaire chez les rats, notamment une hyperplasie, une dilatation et une déformation des reins, ainsi qu'une néphropathie chronique progressive. Il n'y a pas eu d'effet sur la performance reproductive ou sur les tissus du système reproducteur, à l'exception d'une inflammation de la prostate. À la dose à laquelle les parents mâles F₁ avaient présenté une hyperplasie rénale, on a observé des effets chez les petits F₂, notamment une hyperplasie de la muqueuse du rein, de l'uretère et de la vessie, ainsi qu'une hyperplasie de la muqueuse de l'urètre et une cystite de la vessie. Des résultats similaires ont été observés chez les petits F₁ et les mères F₁ à la dose supérieure suivante. Selon les résultats des études de toxicité pour la reproduction sur une et deux générations chez le rat, il ne semble pas y avoir de sensibilité accrue des jeunes par rapport aux adultes.

Des études de toxicité pour le développement ont été réalisées par gavage oral chez le rat et le lapin. Chez les deux espèces, une toxicité maternelle a été observée à la dose à laquelle des effets sur le développement ont été notés. La toxicité pour le développement chez le rat a été mise en évidence par une fréquence accrue de côtes cervicales courtes (classées comme une variante) et une diminution du poids des fœtus, tandis que la toxicité pour le développement chez le lapin a été mise en évidence par une fréquence accrue de petites vésicules biliaires et de sternèbres avec attache filiforme (classées comme une variante). Une légère augmentation du nombre d'avortements spontanés a été observée à la dose élevée par rapport aux témoins. Cependant, ces avortements sont survenus après que les mères eurent perdu une part importante de leur poids corporel. Des avortements ponctuels dans les groupes témoins et à la dose moyenne ont aussi été observés après une perte de poids corporel importante chez les mères.

La relation avec le traitement a donc été jugée équivoque en ce qui a trait à l'augmentation minimale du nombre d'avortements à la dose élevée (trois portées). Les résultats des études de toxicité pour le développement semblent indiquer qu'il n'y a pas de sensibilité accrue des jeunes par rapport aux adultes.

Une série de trois études complémentaires a été menée pour étudier la capacité de la fluazaindoline à provoquer des perturbations hormonales. Dans un essai de stéroïdogénèse in vitro réalisé sur des cellules de carcinome corticosurrénalien humain, une baisse des taux de testostérone et d'œstradiol a été observée, mais uniquement à la concentration maximale d'essai, ce qui, conformément aux lignes directrices applicables, a été considéré comme un résultat équivoque quant à l'inhibition de la biosynthèse des stéroïdes. Lors d'un essai utéro-trophique par gavage de 3 jours chez des rates ovariectomisées, on n'a observé aucun effet lié au traitement indiquant une action agoniste œstrogénique. Dans une étude par gavage de 15 jours menée chez des rats mâles intacts, un certain nombre d'hormones ont été mesurées. Cependant, l'évaluation de la perturbation hormonale était difficile à interpréter étant donné la faible taille des échantillons et la grande variabilité entre les groupes et à l'intérieur de ceux-ci, ainsi que la toxicité excessive à la dose maximale. Dans cet essai, les effets liés au traitement comprenaient la réduction du poids des épидидymes et des testicules et un accroissement de l'activité de l'aromatase hépatique.

Bien que des effets aient été notés dans certaines de ces études, ils n'étaient probablement pas propres au système endocrinien, vu l'absence de résultats confirmés dans les études de toxicité exigées qui étaient disponibles. Notamment, aucun effet sur la reproduction n'a été noté dans l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations, qui a évalué la perméabilité vaginale, la séparation du prépuce, les paramètres du sperme et les paramètres du cycle œstral.

Plusieurs études ont donné des résultats négatifs en ce qui concerne la génotoxicité de la fluazaindoline, notamment des essais de mutation inverse chez *S. typhimurium* et *E. coli*, et un test de mutation directe in vitro sur des cellules d'ovaire de hamster chinois, des tests du micronoyau in vivo chez la souris, et une étude complémentaire de 14 jours par gavage chez le rat. Une réponse positive a été observée dans le test d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes de sang périphérique humain en présence ou non d'activation métabolique. Sur la base du poids de la preuve, les résultats relatifs au potentiel génotoxique de la fluazaindoline sont jugés globalement négatifs.

Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 18 mois chez la souris ni dans une étude d'oncogénicité/toxicité chronique de 24 mois chez le rat. Vu l'absence d'indication de tumorigénicité dans la base de données, une évaluation du risque de cancer n'était pas requise.

Un certain nombre d'études de toxicité ont été fournies pour neuf métabolites de la fluazaindoline pouvant contribuer à la présence de résidus dans les aliments ou l'eau potable : IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-REG72, IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54, IN-UJV12 et IN-VM862.

Parmi ceux-ci, IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31 et IN-REG72 ont également été identifiés comme métabolites chez le rat, la souris et le chien, tandis qu'IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54, IN-UJV12 et IN-VM862 ont été identifiés comme produits de transformation uniques dans les matrices de cultures, le bétail ou l'environnement.

Lors des essais de toxicité aiguë par voie orale chez le rat, le métabolite IN-QEK31 s'est révélé légèrement toxique, et les métabolites IN-F4106, IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54 et IN-UJV12 ont été jugés faiblement toxiques.

Les tests d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes de sang périphérique humain ont donné des résultats négatifs pour IN-REG72, IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54 et IN-VM862, tandis que les résultats ont été positifs pour les métabolites IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31 et IN-UJV12. Le métabolite IN-UJV12 a donné des résultats positifs dans un test de mutation inverse sur bactéries utilisant une substance d'essai de grande pureté, et un résultat négatif dans le même test à l'aide d'une substance d'essai de moindre pureté. Les tests de mutation inverse sur bactéries ont donné des résultats négatifs pour IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-REG72, IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54 et IN-VM862. Les tests de mutation directe in vitro sur des cellules d'ovaire de hamster chinois ont été négatifs pour IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-QZY47, IN-UJV12 et IN-VM862. Les tests du micronoyau in vivo chez la souris étaient négatifs pour IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-REG72 et IN-UJV12. Le métabolite IN-QZY47 s'est également avéré négatif pour la synthèse non programmée d'ADN dans des hépatocytes prélevés chez des rats après une administration par gavage oral. Les résultats ont été positifs pour ce qui est des métabolites IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31 et IN-UJV12 dans les tests d'aberration chromosomique. Toutefois, on a aussi obtenu des résultats négatifs pour chacun de ces métabolites dans les tests du micronoyau, ce qui tempère les préoccupations concernant les résultats positifs obtenus dans les tests d'aberration chromosomique. Dans l'ensemble, aucun des métabolites étudiés n'a donné lieu à des problèmes de génotoxicité.

Des études de toxicité par le régime alimentaire à doses répétées de 28 jours chez le rat ont été réalisées avec IN-QZY47 et IN-TMQ01, et des études de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours ont été effectuées pour IN-F4106 et IN-QEK31. Pour ce qui est du métabolite IN-VM862, une étude de toxicité par gavage de 90 jours chez le rat a été fournie. Les effets observés dans ces études ont été comparés aux effets observés dans les études de toxicité de la fluazaindoline. Les métabolites IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-F4106 et IN-QEK31 ont produit des effets toxiques à des doses similaires et ciblaient les mêmes tissus (foie, rein, vessie) que la fluazaindoline. Le métabolite IN-VM862 a produit des effets toxiques à des doses inférieures par rapport à la fluazaindoline, et ciblait le foie et les ganglions lymphatiques en plus des reins. Il y a lieu de noter que dans l'étude avec IN-VM862, la substance a été administrée par gavage, tandis que dans l'étude avec la fluazaindoline, celle-ci a été administrée par le régime alimentaire, ce qui entrave légèrement la comparaison avec la fluazaindoline.

Des études préliminaires sur la toxicité pour la reproduction et le développement par le régime alimentaire chez le rat ont été fournies pour IN-F4106 et IN-QEK31. Pour les deux composés, les parents ont présenté des effets rénaux à la dose à laquelle une diminution du poids corporel des descendants a été observée. Ces études n'ont révélé aucun effet toxique sur la reproduction. Les effets et les doses ayant causé des effets chez les parents étaient similaires à ceux déterminés dans une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération, menée avec la fluazaindoline chez le rat, selon laquelle le rein était l'organe cible chez les parents et dans laquelle aucun effet sur la reproduction ou les descendants n'avait été constaté.

Une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations a été fournie pour IN-F4106. On a observé une diminution du poids corporel chez les descendants à la dose qui avait provoqué une diminution du poids corporel chez les parents. Aucune toxicité pour la reproduction n'a été notée dans cette étude. Les doses entraînant un effet chez les parents et les descendants étaient similaires à celles déterminées dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations menée avec la fluazaindolizine chez le rat. Cependant, il faut noter que le foie, les reins et la vessie n'ont pas fait l'objet d'un examen microscopique chez les parents dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations avec IN-F4106, d'où une certaine incertitude quant à l'ampleur réelle des effets chez les parents. Par ailleurs, les reins et la vessie des descendants avaient été examinés au microscope dans l'étude sur deux générations menée avec la fluazaindolizine, et les caractéristiques histopathologiques de ces tissus ont servi à l'établissement du point de départ concernant la toxicité pour les descendants dans cette étude. Une évaluation similaire n'a pas été réalisée dans l'étude sur deux générations avec IN-F4106, et bien que cela ne fasse pas partie du protocole standard des études de toxicité pour la reproduction, l'absence d'un examen histologique de ces tissus entraîne une incertitude quant à la dose entraînant un effet chez les descendants. Toutefois, si l'on considère les résultats de l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat avec IN-F4106, dans laquelle le foie, les reins et la vessie des adultes ont été examinés au microscope, et le fait que les descendants n'étaient pas plus sensibles que les adultes aux effets pathologiques rénaux dans l'étude sur deux générations avec la fluazaindolizine, il est peu probable que l'absence d'investigations similaires dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations avec IN-F4106 ait un impact significatif sur les points de départ.

Des études de toxicité pour le développement chez le rat, réalisées par gavage, ont été fournies pour IN-F4106 et IN-QEK31. Pour IN-F4106, le poids corporel des fœtus a diminué à une dose qui n'avait entraîné aucune toxicité chez les mères, ce qui semble indiquer une sensibilité accrue des jeunes.

De plus, des effets sur le poids corporel des mères et des fœtus ont été observés à des doses inférieures à celles ayant provoqué une toxicité dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat avec la fluazaindolizine. Pour IN-QEK31, aucun effet nocif sur les mères ou pour le développement n'a été observé à des doses similaires à celles qui ont été utilisées dans l'étude de toxicité pour le développement avec la fluazaindolizine.

Pour ce qui est des métabolites IN-A5760, IN-QEK31, IN-REG72, IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54 et IN-UJV12, les renseignements disponibles ne semblent pas indiquer une toxicité supérieure à celle de la fluazaindolizine, bien que les données soient insuffisantes pour conclure que ces métabolites sont moins toxiques que la fluazaindolizine. Les métabolites IN-A5760, IN-QEK31, IN-REG72, IN-QZY47, IN-TMQ01, IN-TQD54 et IN-UJV12 ont donc été considérés comme ayant une toxicité égale à celle de la fluazaindolizine aux fins de l'évaluation des risques. Les données disponibles semblent indiquer que les métabolites IN-F4106 et IN-VM862 sont plus toxiques que la fluazaindolizine. Cependant, les études de toxicocinétique réalisées avec la fluazaindolizine ont montré qu'IN-F4106 est un métabolite important détecté dans le foie et les reins des rats, et les études avec la fluazaindolizine à doses répétées par le régime alimentaire ont révélé la présence du métabolite IN-F4106 dans le plasma des rats, des souris et des chiens. Ces données semblent indiquer que la formation du métabolite IN-F4106 chez les animaux de

laboratoire ayant reçu de la fluazaindolizine pourrait avoir contribué aux effets toxiques notés dans la base de données sur la fluazaindolizine, ce qui atténue les préoccupations concernant les points de départ plus bas observés dans certaines études avec IN-F4106. De plus, les points de départ établis pour IN-F4106, convertis en équivalents du composé d'origine sur la base des masses moléculaires, sont comparables à ceux du composé d'origine. Par conséquent, l'utilisation des doses de référence du composé d'origine pour l'évaluation des risques liés à l'exposition à IN-F4106 par le régime alimentaire assure, estime-t-on, une protection contre tout effet toxique potentiel lié à l'exposition à IN-F4106. Le métabolite IN-VM862 n'a pas été trouvé chez le rat, la souris ou le chien ni dans les matrices végétales, mais il s'agit d'un produit de dégradation présumé dans l'environnement, qui peut se retrouver dans l'eau potable. Les résultats de la modélisation de l'eau ont indiqué qu'IN-VM862 contribue très peu (< 0,5 %) à la concentration globale dans l'eau potable. Compte tenu de ces données, les valeurs toxicologiques de référence choisies pour la fluazaindolizine devraient assurer une protection contre les effets potentiels d'IN-VM862.

Une modification du procédé de fabrication de la fluazaindolizine a été apportée après la constitution de la base de données toxicologiques, afin d'en garantir la sécurité. Par conséquent, des études supplémentaires de toxicité aiguë et de génotoxicité ont été menées avec un lot de substance d'essai produit selon le procédé de fabrication révisé afin de comparer la toxicité des lots produits par les deux procédés. Ces études ont donné des résultats similaires à ceux des études dans lesquelles la substance d'essai était issue du procédé de fabrication initial. Des données additionnelles d'analyse quantitative structure-activité et de modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie ont été fournies pour diverses impuretés produites par les deux procédés. Dans l'ensemble, la comparaison des profils d'impuretés entre les différents lots utilisés dans les études de toxicité, ainsi qu'un lot jugé représentatif du procédé de production commerciale, n'a pas relevé de préoccupations toxicologiques. À la lumière des données collectives, il a été conclu que les lots de fluazaindolizine obtenus selon l'un ou l'autre procédé de fabrication étaient équivalents sur le plan toxicologique, et donc que les études toxicologiques menées avec la substance d'essai produite à l'aide du procédé de fabrication original étaient acceptables pour appuyer l'homologation du principe actif de qualité technique.

L'identification de certains métabolites de la fluazaindolizine est indiquée dans le tableau 3 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec des préparations commerciales de fluazaindolizine, la fluazaindolizine de qualité technique et ses métabolites sont résumés dans les tableaux 4, 5 et 6 de l'annexe I, respectivement. Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques de la fluazaindolizine pour la santé humaine sont présentées dans tableau 7 de l'annexe I.

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

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de 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.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, la base de données contient l'ensemble complet des études requises, y compris des études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin, et des études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur une et deux générations chez le rat.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, on n'a relevé aucun signe de sensibilité accrue des fœtus ou des petits par rapport aux parents durant les études de toxicité pour la reproduction et le développement. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat sur une génération, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les descendants qui avaient été maintenus dans l'étude jusqu'au sevrage. De nombreuses constatations sont ressorties de l'examen anatomopathologique des reins chez les descendants F₁ adultes, à savoir la dilatation, la coloration anormale, des kystes, une hyperplasie de l'épithélium transitionnel, la pyélite, la pyélonéphrite et l'ulcération de la surface épithéliale. Ces effets sont survenus en présence de toxicité parentale. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat sur deux générations, on a observé une hyperplasie de la muqueuse du rein, de l'uretère, de la vessie et de l'urètre, ainsi qu'une cystite de la vessie chez les descendants au moment du sevrage. Ces effets se sont également produits en présence de toxicité parentale. Dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, on a observé des côtes cervicales courtes et une diminution du poids corporel chez les fœtus, tandis que dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, on a noté des variations des sternèbres avec attache filiforme chez les fœtus et de petites vésicules biliaires. Ces effets sur le développement se sont produits en présence d'une toxicité maternelle. Une augmentation légère et équivoque du nombre d'avortements a également été observée chez le lapin. Ces avortements sont survenus vers la fin de la période d'administration, à la dose qui a causé la mort, la perte de poids corporel et les effets pathologiques rénaux chez les mères.

Dans l'ensemble, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des jeunes. La sensibilité des jeunes est jugée peu préoccupante, car les effets chez les jeunes sont bien caractérisés et ne se manifestaient qu'en présence d'une toxicité maternelle. Dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, une augmentation minimale des avortements est survenue à la dose élevée après une perte de poids corporel importante. Un schéma similaire de perte de poids corporel a causé des cas isolés d'avortement dans d'autres groupes de doses.

⁵ Document de principes 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*.

Sur la base du poids global de la preuve, l'augmentation équivoque du nombre d'avortements chez le lapin suscite un faible niveau de préoccupation. Par conséquent, à la lumière de ces renseignements, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à un.

3.2 Dose aiguë de référence

Pour estimer le risque lié à une exposition aiguë par le régime alimentaire, la DSENO de 125 mg/kg p.c. établie dans l'étude de neurotoxicité aiguë chez le rat a été retenue pour l'évaluation des risques. À la DMENO de 450 mg/kg p.c., des effets sur l'activité motrice ont été observés chez les mâles le jour de l'administration, sous la forme d'une réduction de la durée des mouvements, du nombre d'activités ambulatoires, ainsi que d'une diminution de l'accoutumance à l'environnement d'essai. Ces effets ont été produits par une seule exposition, et ils conviennent donc pour l'évaluation des risques aigus. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme l'indique la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc égal à 100.

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

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{125 \text{ mg/kg p.c.}}{100} = 1,3 \text{ mg/kg p.c. de fluazaindolizine}$$

3.3 Dose journalière admissible

Pour estimer les risques à la suite d'une exposition à des doses répétées par le régime alimentaire, la DSENO de 17 mg/kg p.c./j obtenue dans le cadre de l'étude de toxicité par le régime alimentaire d'un an chez le chien a été choisie. À la DMENO de 36 mg/kg p.c./j, il s'est produit une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel chez les femelles, une augmentation du poids du foie et des surrénales chez les deux sexes, des anomalies histopathologiques du foie chez les mâles (pigmentation des hépatocytes) et des surrénales chez les femelles (pigmentation cortico-médullaire), ainsi qu'une variation de plusieurs paramètres biochimiques pouvant correspondre à des lésions hépatiques. La DSENO établie dans cette étude est la plus faible de toute la base de données. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme l'indique la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. Le FEG est donc égal à 100.

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

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{17 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0,2 \text{ mg/kg p.c./j de fluazaindolizine}$$

La DJA offre une marge de 600 par rapport à la dose à laquelle une augmentation des avortements a été observée dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin.

La DJA offre une marge de 110 par rapport à la dose à laquelle une diminution du poids corporel des fœtus a été observée dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat avec le métabolite IN-F4106.

Évaluation du risque de cancer

On n'a relevé aucun signe de tumorigénicité; par conséquent, l'évaluation du risque de cancer n'est pas nécessaire.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et résidentiel

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence

Exposition par voie cutanée et par inhalation à court et à moyen terme

Pour ce qui est de l'exposition professionnelle à court et à moyen terme par voie cutanée et par inhalation, la DSENO de 20 mg/kg p.c./j établie dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le chien a été retenue pour l'évaluation des risques. En raison des limites de l'étude de toxicité par voie cutanée à court terme qui était disponible et de l'absence d'une étude de toxicité par inhalation avec exposition répétée, une étude de toxicité par voie orale a servi à l'évaluation des risques par voie cutanée et par inhalation. À la DMENO de 59 mg/kg p.c./j dans l'étude de 90 jours chez le chien, des effets histopathologiques ont été observés dans le foie, la rate et les plaques de Peyer. De plus, à cette DMENO, on a constaté une variation des paramètres biochimiques, notamment une diminution du cholestérol et de l'albumine, ainsi qu'une induction des enzymes hépatiques.

La marge d'exposition (ME) cible est de 100 et comprend les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Le choix de cette étude permet de protéger adéquatement tous les segments de la population, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

Valeurs toxicologiques de référence pour l'exposition globale

On entend par « exposition globale » 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 qu'en milieu professionnel, ainsi qu'à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). Pour la fluazaindolizine, l'évaluation du risque global a consisté à combiner l'exposition par les aliments et l'eau potable uniquement, étant donné qu'une exposition en milieu résidentiel n'est pas prévue. Les critères d'effet toxicologiques et les facteurs d'évaluation les plus pertinents pour l'exposition globale aiguë et chronique par voie orale sont les mêmes que ceux choisis pour la DARf (voir la section 3.2) et la DJA (voir la section 3.3), respectivement.

L'exposition professionnelle à la fluazaindolizine devrait se produire par voie cutanée et par inhalation chez les préposés au mélange, au chargement et à l'application, et par voie cutanée chez les travailleurs effectuant des activités après l'application. L'exposition devrait être de courte ou de moyenne durée.

3.4.1.1 Absorption cutanée

Une étude de l'absorption cutanée in vivo chez le rat et une étude de l'absorption cutanée in vitro chez le rat et les humains ont été examinées. Ces trois études forment ce qu'on appelle une « triple série d'études ». Pour l'étude in vivo, les limites ont été jugées mineures et ne devraient pas affecter la confiance à l'égard de la valeur d'absorption cutanée.

Le coefficient de variation (CV) était < 25 % pour toutes les périodes de surveillance, et à la dose faible, la valeur d'absorption cutanée atteignait 1 %, y compris les résidus liés à la peau. L'excipient utilisé dans cette étude consistait en une formulation à blanc de la préparation commerciale, laquelle contient de l'eau comme principal diluant et est diluée avec de l'eau avant l'application au champ.

Pour les études in vitro chez le rat et les humains, les CV dépassaient 25 % pour les doses faible et élevée. En règle générale, des CV supérieurs à 25 % chez les animaux réduisent la confiance envers les résultats de l'étude et la méthode de la triple série d'études. Chez les humains, on s'attend à des CV plus élevés (> 25 %), car la variabilité est plus grande chez les sujets humains que chez les animaux de laboratoire. Comme le fluide receveur utilisé était de l'éthanol, les valeurs d'absorption in vitro chez le rat et l'humain (21 % et 5 %, respectivement) ont été jugées prudentes et susceptibles de surestimer l'absorption d'une formulation à base d'eau. Conformément aux notes d'orientation de l'OCDE sur l'absorption cutanée (2011), l'utilisation d'un solvant organique comme excipient peut compromettre l'intégrité de la peau, ce qui augmente l'absorption. Plus précisément, l'éthanol peut augmenter la solubilité dans l'excipient et la couche cornée (OCDE, 2011).

L'utilisation des données in vitro et in vivo dans la méthode de la triple série d'études a permis d'obtenir un rapport entre l'absorption cutanée in vitro et in vivo chez les animaux qui était nettement supérieur à $1 \pm 0,5$ (le rapport calculé était de 21). Ainsi, la valeur d'absorption cutanée in vitro chez le rat n'est pas proche de la valeur d'absorption cutanée in vivo chez le rat et, par conséquent, la valeur d'absorption cutanée in vitro chez l'humain ne sera pas proche de la valeur d'absorption cutanée in vivo chez l'humain. Cela est dû en grande partie aux différences entre l'excipient et le fluide receveur utilisés dans les études in vivo et in vitro, respectivement. Pour cette raison, l'ARLA a jugé plus approprié d'estimer la valeur de l'absorption cutanée à partir de l'étude in vivo chez le rat uniquement après 144 heures (1 %) pour l'utiliser dans l'évaluation des risques posés par la fluazaindoline.

3.4.2 Exposition en milieu professionnel et 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 nématicide Salibro pendant les activités de mélange, de chargement et d'application. Les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation des travailleurs ont été générées à partir de la base de données de l'Agricultural Handlers Exposition Task Force (AHETF).

L'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application au nématicide Salibro devrait être de courte ou de moyenne durée et se produire principalement par voie cutanée et par inhalation. L'exposition a été estimée d'après la dose maximale d'application de 2,24 kg p.a./ha pour les applications directes au sol et un poids corporel de 80 kg pour les adultes. La valeur par défaut de la superficie traitée par jour (STJ) pour les grandes cultures (360 ha/j) a été utilisée pour les légumes-tubercules et les légumes-cormes, ce qui comprend les pommes de terre. Pour l'application par rampe de pulvérisation sur des cultures de plein champ de faible superficie et l'application par chimigation, le demandeur a fourni des valeurs de STJ maximales de 40 ha/j et 182 ha/j, respectivement. Comme ces valeurs de STJ sont supérieures aux valeurs par défaut, elles ont été utilisées dans l'évaluation des risques. L'évaluation des risques est basée sur les scénarios suivants : un préposé au mélange, au chargement et à l'application utilise une rampe de pulvérisation à partir d'une cabine ouverte pour les traitements de présemis (traitement de présemis avec incorporation, traitement généralisé suivi d'une incorporation au sol, application dans la raie de semis); pour la chimigation, seuls les préposés au mélange et au chargement sont pris en compte, car il n'y a pas d'application dans ce dernier scénario.

La dose d'application par chimigation est basée sur la dose maximale pour les légumes-fruits. Par conséquent, la ME résultante ne sous-estimera pas les risques correspondant aux autres cultures. Les estimations de l'exposition sont basées sur le fait que les préposés au mélange, au chargement et à l'application portent un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures.

Des données propres au produit chimique n'ont pas été soumises pour l'évaluation de l'exposition humaine lors de la manipulation des pesticides.

L'exposition par voie cutanée a été estimée à l'aide des valeurs de l'exposition unitaire couplées à la quantité de produit manipulée par jour et au taux d'absorption cutanée. L'exposition par inhalation a été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire à la quantité de produit manipulée par jour, en présumant d'un taux d'absorption par inhalation de 100 %. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 80 kg.

On a comparé les valeurs estimatives de l'exposition aux valeurs toxicologiques de référence (DSENO) pour obtenir la ME. La ME cible est de 100. Les ME calculées étaient supérieures à la ME cible de 100; il n'y a donc pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 3.4.2.1.1 Estimations de l'exposition par inhalation et par absorption cutanée pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application, et marge d'exposition connexe

Scénario d'exposition	Exposition unitaire totale (µg/kg p.a. manipulé) ¹	STJ (ha/j) ²	Dose (kg p.a./ha)	Exposition quotidienne (mg/kg p.c./j) ³	ME ⁴ (ME cible = 100)
EPI : Couche unique et gants résistant aux produits chimiques					
Mélange/chargement de liquide à découvert + application par rampe de pulvérisation en cabine ouverte – légumes-tubercules et légumes-cormes, y compris pommes de terre	3,149	360	2,24	0,032	630
Mélange/chargement de liquide à découvert + application par rampe de pulvérisation en cabine ouverte – légumes-fruits	3,149	40	2,24	0,004	5 671
Mélange/chargement de liquide à découvert (chimigation) – toutes les cultures	1,215	182	2,24	0,006	3230

STJ = superficie traitée par jour; ME = marge d'exposition; EPI = équipement de protection individuelle.

¹ Valeurs d'exposition unitaire totale d'après l'AHETF. Ces valeurs ont été obtenues en ajustant les valeurs d'exposition unitaire par voie cutanée pour une absorption cutanée de 1 %, puis en les combinant avec les valeurs d'exposition unitaire par inhalation.

² STJ par défaut pour les légumes-tubercules et les légumes-cormes; les données sur la STJ ont été fournies par le demandeur pour les autres cultures.

³ Exposition = (exposition unitaire totale × STJ × dose)/(80 kg p.c. × 1 000 µg/mg).

⁴ Valeur basée sur la DSENO = 20 mg/kg p.c./j; ME = DSENO/exposition.

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition et des risques connexes pour les travailleurs pénétrant dans les zones traitées

Lorsque le nématicide Salibro est incorporé au sol avant le semis, appliqué en traitement généralisé puis incorporé au sol ou encore appliqué dans la raie de semis puis recouvert de terre, l'exposition des travailleurs après l'application devrait être minime, car tout contact avec le sol traité devrait être négligeable.

Cependant, il existe une probabilité d'exposition des travailleurs à la fluazaindoline pendant et après l'application par chimigation lorsque celle-ci se fait par le réseau d'irrigation. Le nématicide Salibro peut être appliqué à l'aide d'un système d'irrigation qui peut être soit fixe, soit à déplacement périodique, soit à déplacement automatique. Comme il peut y avoir jusqu'à quatre applications par chimigation par saison, il peut être nécessaire de déplacer les conduites d'irrigation dans le champ pendant ou entre les applications, selon la capacité d'irrigation de l'exploitation. Ainsi, le travailleur chargé de déplacer les conduites d'irrigation après l'application peut être exposé à des résidus sur les tuyaux d'irrigation et le sol traité autour de l'endroit où les tuyaux sont posés dans le champ. Comme le nématicide Salibro est généralement appliqué tôt dans la saison, sans qu'il soit nécessaire de l'appliquer sur des cultures en cours de maturation, il est peu probable que le feuillage soit présent lorsque le nématicide Salibro est appliqué par chimigation. De plus, il n'est pas indiqué sur l'étiquette que le produit sera appliqué sur les plants au moment du repiquage, ce qui réduit encore plus la probabilité que du feuillage soit présent lors de la chimigation.

Dans ce contexte, une évaluation des risques liés à l'exposition par voie cutanée après l'application était requise pour les travailleurs qui déplacent les conduites d'irrigation et entrent en contact avec le sol traité. L'exposition par voie cutanée a été estimée à l'aide d'une version modifiée de l'équation d'exposition cutanée pour le contact avec le sol, tirée du document *Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS)* de l'EPA (USEPA, 2004). L'un des paramètres clés du modèle – le facteur d'adhérence, ou la quantité de sol transférée à la peau pendant un temps donné (ou un événement) – a été obtenu à partir d'une étude de surveillance des activités de pose des canalisations dans un sol « humide ». Même si cette étude n'a pas été réalisée dans un cadre agricole commercial, cette étude et le facteur d'adhérence qui en découle sont jugés applicables pour l'utilisation proposée du nématicide Salibro lorsqu'il est appliqué par chimigation. Dans cette étude, on avait donné à des volontaires un tuyau en plastique et ses raccords, une truelle et un plan de la disposition souhaitée du réseau. L'activité se déroulait par intervalle de temps fixe de 15, 30 ou 45 minutes. Les personnes qui terminaient le tracé avant la fin de l'intervalle retiraient le tuyau et recommençaient. Tous les sujets portaient un vêtement à manches courtes et un pantalon court.

Le modèle modifié de contact avec le sol est représenté par l'équation :

$$\text{Exposition cutanée (mg/kg p.c./j)} = \frac{C_{\text{sol}} \times \text{FA} \times \text{FC} \times \text{AC}_{\text{sol}} \times \text{superficie} \times \text{événements}}{\text{p.c.}}$$

La concentration de fluazaindoline dans le sol (C_{sol}) le jour de l'application (mg p.a./kg de sol) a été estimée en utilisant la dose maximale d'application au sol dans des conditions naturelles (chimigation post-semis pour les légumes-tubercules et les légumes-cormes et les carottes; chimigation de présemis ou au moment du semis ou du repiquage pour les cucurbitacées et les légumes-fruits) et l'hypothèse que 100 % de la fluazaindoline appliquée se retrouve dans la couche supérieure de 1 cm de sol. Il s'agit de la même approche que celle qui est décrite dans les *Residential SOPs* de l'EPA (USEPA, 2012, section 3.2.5). Cette hypothèse est jugée prudente dans le cas du nématicide Salibro, car celui-ci doit pénétrer dans le sol sur toute la profondeur de la racine pour lutter efficacement contre les nématodes.

Pour le facteur d'adhérence (FA) du sol à la peau (mg/cm²-événement), on a utilisé une valeur de 0,630 mg/cm²-événement pour la mise en place de canalisations dans un sol humide (moyenne géométrique), selon le document d'orientation RAGS (USEPA, 2004). Cette valeur est indiquée par événement et pondérée en fonction de la superficie des différentes parties du corps. Un facteur de conversion (FC) a été appliqué pour convertir les mg de sol en kg de sol (1×10^{-6} kg/mg).

Il a été supposé que l'absorption cutanée (AC_{sol}) de la fluazaindolizine présente dans le sol était équivalente à l'absorption cutanée d'un liquide (1 %). Cette supposition surestime probablement l'exposition, car l'absorption cutanée des solides est généralement plus faible que celle des liquides (note de l'ARLA sur l'absorption cutanée, 2012).

Pour la superficie des parties du corps qui pourraient être exposées à la fluazaindolizine contenue dans le sol, une valeur de 3 300 cm² pour la superficie des mains, des avant-bras et de la tête, selon le document d'orientation RAGS (USEPA, 2004) a été utilisée (le travailleur porterait un vêtement à manches courtes et un pantalon long). Bien qu'il s'agisse d'une valeur ancienne, elle sera utilisée, car elle est représentative des adultes des deux sexes de plus de 18 ans. Les superficies corporelles des adultes ont été mises à jour et figurent dans le document *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011). Toutefois, elles ne sont pas combinées pour les deux sexes et sont représentatives des hommes et des femmes de plus de 21 ans.

Les événements (nombre d'événements d'exposition par jour ouvrable) sont présumés être de 1, comme le recommande expressément le document d'orientation RAGS de l'EPA. Cette recommandation est basée sur l'hypothèse qu'après une période de travail et d'exposition au sol, une charge de sol « seuil » est atteinte. L'accumulation de sol sur la peau devient alors négligeable en raison du mouvement, de l'abrasion, du frottement, etc. Étant donné le caractère prudent du calcul des risques déjà en place (par exemple, utilisation d'une valeur d'absorption cutanée liquide pour le sol, utilisation d'un facteur d'adhérence élevé et concentration supposée de la fluazaindolizine dans le sol), l'utilisation de 1 événement, comme le recommande le RAGS, donnerait encore une évaluation prudente du risque pour ce scénario. Le poids corporel utilisé était de 80 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux valeurs toxicologiques de référence pour obtenir les marges d'exposition (ME). La ME cible est de 100. Les ME calculées étaient supérieures à la ME cible de 100. Par conséquent, il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 3.4.2.2.1 Estimations de l'exposition par voie cutanée après l'application et marge d'exposition

Culture	Dose maximale d'application (kg p.a./ha)	Concentration dans le sol ¹ (mg p.a./kg sol)	Facteur d'adhérence ² (mg sol/cm ²)	Superficie ³ (cm ²)	Exposition par voie cutanée ⁴ (mg/kg p.c./j)	ME par voie cutanée ⁵
						ME cible = 100
Légumes-tubercules et légumes-cormes, carottes, cucurbitacées	1,12	7,5	0,63	3 300	1,940E-06	1,03E+07
Légumes-fruits	2,24	14,9			3,881E-06	5,15E+06

¹ Le volume de sol sur une superficie de 1 ha à 1 cm de profondeur est de $1,0 \times 10^8$ cm³. En supposant une masse volumique de 1,5 g sol/cm³ (valeur typique du sol), il y a donc $1,5 \times 10^8$ g sol/ha. Aux doses maximales appliquées de 1,12 kg p.a./ha (légumes-tubercules et légumes-cormes; carottes et cucurbitacées) et 2,24 kg p.a./ha (légumes-fruits), la concentration de fluazaindoline dans le sol est de 7,5 mg p.a./kg sol et de 14,9 mg p.a./kg sol, respectivement. En supposant que tout le produit est retenu dans la couche supérieure de 1 cm du sol, la concentration est surestimée.

² *Superfund guidance document* de l'EPA (USEPA, 2004).

³ Superficie des zones exposées de la peau (tête, mains, avant-bras). Valeur tirée du document d'orientation RAGS de l'EPA (USEPA, 2004).

⁴ Exposition par voie cutanée (mg/kg p.c./j) = voir le modèle décrit dans le texte ci-dessus.

⁵ D'après une DSENO de 20 mg/kg p.c./j; ME = DSENO/exposition.

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

3.4.3.1 Exposition des personnes manipulant le produit et risques connexes

Le nématicide Salibro serait mis en marché en tant que produit à usage commercial. Par conséquent, une évaluation des risques liés aux personnes manipulant le produit en milieu résidentiel n'est pas requise.

3.4.3.2 Exposition après l'application et risques connexes

Aucune utilisation du nématicide Salibro n'est proposée en milieu résidentiel. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de procéder à une évaluation des risques après l'application en milieu résidentiel.

3.4.3.3 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

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

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus présents dans les aliments

3.5.1 Concentrations dans l'eau potable

Une évaluation de niveau 1 de l'eau potable a été réalisée à partir d'hypothèses prudentes sur le devenir dans l'environnement, la dose d'application, le moment de l'application et le scénario géographique. Les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) de niveau 1 sont des valeurs prudentes destinées à éliminer les pesticides qui ne devraient pas poser de problèmes pour l'eau potable. Les CEE de fluazaindolizine dans les sources d'eau potable (eaux souterraines et eaux de surface) ont été calculées à l'aide de la version 1.52 du logiciel Pesticide in Water Calculator. Les CEE dans les eaux souterraines ont été calculées en fonction de plusieurs scénarios représentant différentes régions du Canada, en simulant le lessivage à travers un profil de sol stratifié jusqu'aux eaux souterraines peu profondes au fil du temps. Tous les scénarios pour la modélisation des eaux souterraines couvraient un horizon de 100 ans. Seules les CEE les plus élevées dans les eaux souterraines, selon ces scénarios, sont indiquées. Le calcul des CEE dans les eaux de surface repose sur une simulation du ruissellement et de la dérive du pesticide depuis un champ traité vers un petit réservoir; la dégradation ultérieure de la fluazaindolizine dans ce plan d'eau était aussi prise en compte. Les CEE pour les eaux de surface ont été calculées en fonction d'un seul scénario standard modélisé couvrant un horizon de 50 ans. Le profil d'emploi choisi pour la modélisation consistait en une application unique de 2 240 g p.a./ha afin de couvrir les doses maximales d'application uniques et annuelles. On a supposé que le pesticide était réparti de manière uniforme dans la couche supérieure de 0 à 10 cm de sol pour les eaux de surface, et de 0 à 15 cm pour les eaux souterraines.

La modélisation a été réalisée selon une approche de filiation (composé d'origine [P], produits de transformation [D], produits de transformation subséquents [GD]) étant donné la voie de transformation de la fluazaindolizine (figure 1). Le groupe des composés d'origine comprend la fluazaindolizine, IN-UGA22 et IN-REG72. À partir du groupe des composés d'origine, la voie de dégradation se divise en deux parties, qui ont été modélisées séparément. Une partie est constituée d'IN-QEK31 (soit le produit de transformation D1), qui peut être transformée en IN-VM862 (le produit de transformation subséquent, GD1). L'autre partie de la voie de dégradation comprend IN-F4106 et IN-A5760, qui ont été combinés en un seul produit de transformation (D2), parce qu'ils peuvent être convertis de l'un à l'autre. Les principaux paramètres du devenir pour les groupes P, D et GD sont résumés dans les tableaux 3.5.1.1 et 3.5.1.2. La modélisation a été effectuée à la fois avec et sans IN-VM862 pour comprendre sa contribution à la CEE globale. Les CEE de niveau 1, exprimées en équivalent de composé d'origine, sont présentées dans le tableau 3.5.1.3.

Les détails des paramètres et des calculs de la modélisation dans l'eau sont disponibles sur demande.

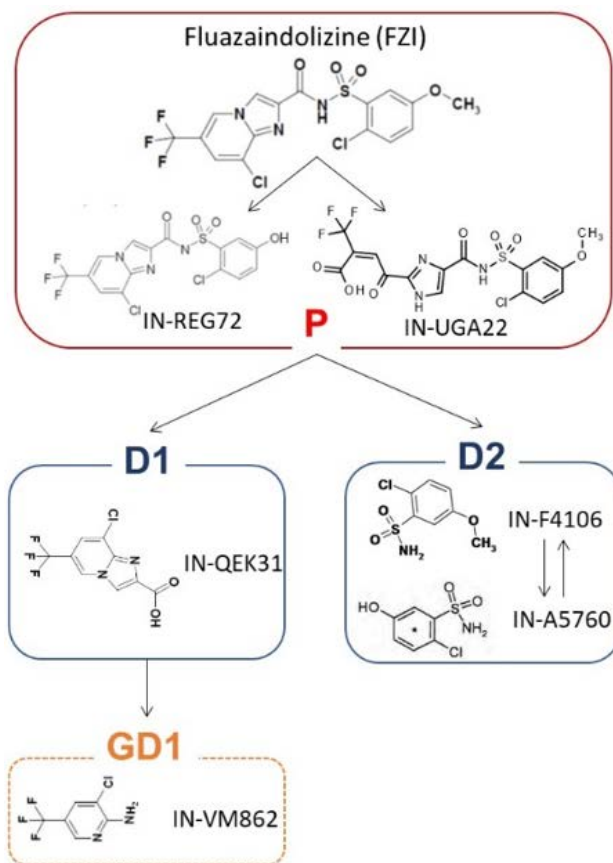


Figure 1 : Composants de la modélisation P-D-GD

Tableau 3.5.1.1 Principaux intrants pour la modélisation du devenir, autres que les paramètres de transformation

Paramètre	P	D1	GD1	D2	Unité
K_{CO} ¹	137	79	147	69	L/kg
Masse moléculaire ²	468	468	468	468	g/mol
Pression de vapeur (20 °C)	1,59 E-09	2,16 E-10	0,00989	3,34 E-07	Torr
Solubilité (pH = 7) ³	2,9 E+03	1,45 E+03	450	1,03 E+04	mg/L

¹ Des études de sorption étaient disponibles pour FZI, IN-A5760, IN-QEK31, IN-REG72, IN-VM862 et IN-F4106. Les valeurs K_d issues de ces études présentaient une corrélation significative avec la teneur en carbone organique du sol pour toutes les substances chimiques, sauf IN-QEK31. La valeur K_{CO} a donc été utilisée pour la modélisation. En l'absence de données expérimentales pour IN-UGA22, le modèle KOCWIN (2.0) d'EPISuite a servi à l'estimation du K_{CO} .

² La masse moléculaire du composé d'origine a été utilisée pour les produits D1, GD1 et D2, de sorte que les résultats de la modélisation sont exprimés en concentrations équivalentes du composé d'origine.

Tableau 3.5.1.2 Paramètres de transformation

Système d'essai	Demi-vie				Fraction de transformation		
	P	D1	GD1	D2	P à D1	D1 à GD1	P à D2
Phototransformation dans l'eau naturelle stérile ¹							
Eau naturelle stérile irradiée	1,7	1,8	S. O. ²	6,9	0,1	0 ^b	0,1
Biotransformation dans un sol aérobie ³							
Sassafras	11,5	34,4	22,4	215,4	0,7	1,0	0,8
Nambsheim	34,2	12,1	29,3	68,4	0,7	1,0	0,6
Speyer 2.2	9,2	44,6	3,8	476,6	1,0	0,5	1,0
Thessaloniki	51,2	109,5	12,0	285,9	0,6	0,7	1,0
Graffignana	13,8	122,2	11,4	192,9	0,9	1,0	1,0
Lleida	52,2	35,7	17,7	101,4	0,7	0,8	0,8
Biotransformation dans un système eau-sédiment aérobie (système entier) ⁴							
Système eau-sédiment, Swiss Lake	115,7	218,9	7,4	1,22E+08	0,3	1,0	0,4
Système eau-sédiment, Calwich Abbey	262,1	94,0	4,8	157,9	0,7	0,9	0,7
Biotransformation dans un système eau-sédiment anaérobie (système entier) ⁴							
Système eau-sédiment, Swiss Lake	51,5	3,9	677 772	3,57E+08	0,4	0,9	0,2
Système eau-sédiment, Calwich Abbey	23,5	6,72E+07	S. O. ²	3,14 E+10	0,024	0 ²	0,1

¹ D'après une expérience de 10 j avec de l'eau naturelle stérile à un pH de 8, irradiée par l'équivalent de la lumière solaire.

² Les demi-vies de transformation n'ont pu être calculées et des fractions de transformation de zéro ont été utilisées dans le modèle, en raison de la non-détection de GD1 dans ces expériences.

³ D'après des expériences réalisées sur six sols naturels. Les sept autres sols dans lesquels des essais de transformation ont été réalisés n'ont pas été inclus dans les paramètres d'ajustement, car le produit GD1 n'a pas été détecté dans ces expériences. En raison de la grande variabilité de la cinétique de transformation entre les expériences, chacun des six ensembles de données sur la transformation dans un sol aérobie a été utilisé comme intrant du modèle pour calculer les CEE pour P, D1, GD1 et D2.

⁴ D'après des expériences sur deux échantillons de sédiments. Chacun des deux ensembles de données a été utilisé comme intrant du modèle pour calculer les CEE pour P, D1, GD1 et D2.

Remarque additionnelle : Aucune hydrolyse notable de FZI ne s'est produite à un pH de 7 au-delà de la période expérimentale de 30 j; par conséquent, l'hydrolyse n'a pas été prise en compte dans la modélisation.

Tableau 3.5.1.3 Concentrations estimées dans l'environnement (en µg p.a./L) pour l'évaluation des risques de la fluazaindolizine dans l'eau potable

Profil d'emploi	Résidus combinés	Eaux souterraines (µg p.a./L)		Eaux de surface (µg p.a./L)		
		Quotidienne ¹	Annuelle ²	Quotidienne ³	Annuelle ⁴	Globale ⁵
Une application de 2 240 g p.a./ha	FZI + 6 PT ⁶	1 926	1 924	60,7	11,3	8,2
	FZI + 5 PT ⁷	1 917	1 915	60,5	11,3	8,2

FZI = fluazaindolizine; PT = produit de transformation.

¹ 90^e centile des concentrations quotidiennes.

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

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

⁴ 90^e centile des concentrations annuelles moyennes.

⁵ Moyenne de toutes les concentrations moyennes annuelles.

⁶ Comprend le métabolite IN-VM862.

⁷ Ne comprend pas le métabolite IN-VM862.

3.5.2 Résidus dans les produits végétaux et les denrées d'origine animale

La fluazaindolizine est définie comme étant le résidu dans les produits végétaux aux fins d'application de la loi et dans les denrées d'origine animale pour l'évaluation des risques et pour l'application de la loi. La définition du résidu pour l'évaluation des risques dans les produits végétaux est la somme des produits de post-hydrolyse, soit IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-QZY47, IN-RSU03, IN-UNS90 et IN-UJV12, exprimés en équivalents du composé d'origine. La méthode d'analyse aux fins de collecte de données ou d'application de la loi est valable pour la quantification des résidus de fluazaindolizine dans les matrices de cultures et de bétail. Les résidus de fluazaindolizine sont stables dans des matrices représentatives de cinq catégories de denrées (teneur élevée en eau [tomates], teneur élevée en huile [soja], teneur élevée en protéines [graines de pois secs], teneur élevée en amidon [grains de blé] et teneur élevée en acide [oranges]), pendant une période atteignant 24 mois, à l'exception des produits à teneur élevée en eau (34 mois) lorsqu'ils sont entreposés à -20 °C. Par conséquent, les résidus de fluazaindolizine sont considérés comme stables dans toutes les matrices de cultures et les fractions de cultures transformées congelées pendant une période allant jusqu'à 24 mois, sauf dans les denrées à teneur élevée en eau (34 mois). Les résidus de fluazaindolizine ne s'étaient concentrés dans aucun des produits transformés destinés à la consommation humaine. On ne s'attend pas à trouver des résidus quantifiables dans les matrices de volaille avec le profil d'emploi actuel. Des études adéquates sur l'alimentation des animaux ont été réalisées pour évaluer les résidus prévus dans les matrices des ruminants résultant des utilisations actuelles. Les essais au champ sur des cultures, menés dans l'ensemble du Canada (et des États-Unis) à l'aide d'une préparation commerciale contenant de la fluazaindolizine à des doses approuvées dans ou sur les carottes, les pommes de terre (sous-groupe de cultures 1C), les légumes-fruits (groupe de cultures 8-09) et les cucurbitacées (groupe de cultures 9), sont suffisants pour étayer les limites maximales de résidus (LMR) proposées. Des études (limitées et étendues) sur l'accumulation au champ ont été menées dans diverses régions d'Amérique du Nord et d'Europe sur plusieurs cultures ou groupes de cultures.

Les données sont suffisantes pour recommander des LMR à l'égard de certaines cultures de rotation au champ avec un délai avant la plantation (DAP) ou le semis de 14 jours. Pour toutes les autres cultures, un DAP de 365 jours doit être observé.

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

Une évaluation des risques autres que le cancer liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire a été réalisée à l'aide du système Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database™ (DEEM-FCID™).

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

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse de la toxicité aiguë de la fluazaindoline, d'après la somme des produits post-hydrolyse, à savoir IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-QZY47, IN-RSU03, IN-UNS90, IN-UJV12, exprimés en équivalents du composé d'origine (définition du résidu pour l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire) : 100 % de la culture traitée, facteurs de transformation par défaut et expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles), LMR recommandées dans ou sur les denrées d'origine animale, valeurs de la moyenne la plus élevée des essais sur le terrain (MPEET) en Amérique du Nord ou en Europe d'après les essais sur les cultures au champ et les essais d'accumulation au champ. L'exposition aiguë par le régime alimentaire découlant de toutes les utilisations soutenues de la fluazaindoline sur des aliments (uniquement) pour la population totale, y compris les nourrissons et les enfants, et tous les sous-groupes représentatifs de la population, est inférieure à 7 % de la dose aiguë de référence (DARf), au 95^e centile (approche déterministe). L'exposition globale par la consommation d'aliments et d'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition aiguë par le régime alimentaire aux concentrations équivalentes de fluazaindoline provenant des aliments et de l'eau potable représente 10 % (0,126 mg/kg p.c.) de la DARf pour la population totale. Selon les estimations, l'exposition maximale, qui correspond au risque le plus élevé, concerne les nourrissons; elle représente 30 % (0,383 mg/kg p.c.) de la DARf.

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

Les critères suivants ont été utilisés dans l'analyse approfondie des effets chroniques autres que le cancer de la fluazaindoline, d'après la somme des produits post-hydrolyse IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-QZY47, IN-RSU03, IN-UNS90 et IN-UJV12, exprimés en équivalents du composé d'origine (définition du résidu pour l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire) : 100 % de la culture traitée, facteurs de transformation par défaut et expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles), LMR recommandées dans ou sur les denrées d'origine animale, valeurs médianes des résidus en Amérique du Nord ou en Europe d'après les essais sur les cultures au champ et les essais d'accumulation au champ. L'exposition chronique par le régime alimentaire découlant de toutes les utilisations de la fluazaindoline sur des aliments (uniquement) pour la population totale, y compris les nourrissons et les enfants, et tous les sous-groupes représentatifs de la population, est inférieure à 2 % de la dose journalière admissible (DJA). L'exposition globale par la consommation d'aliments et d'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique par le régime alimentaire aux

concentrations équivalentes de fluazaindolizine provenant des aliments et de l'eau potable représente 20 % (0,040 mg/kg p.c./j) de la DJA pour la population totale. Selon les estimations, l'exposition maximale, qui correspond au risque le plus élevé, concerne les nourrissons; elle représente 74 % (0,147 mg/kg p.c./j) de la DJA.

3.5.4 Exposition globale et risques connexes

Le risque global lié à la fluazaindolizine ne découle que de l'exposition par les aliments et les sources d'eau potable, le produit n'étant pas appliqué en milieu résidentiel.

3.5.5 Limites maximales de résidus

Tableau 3.5.5.1 Limites maximales de résidus recommandées

Limite maximale de résidus (ppm)	Denrée alimentaire
Cultures principales	
0,2	Légumes-tubercules et légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C)
0,15	Cucurbitacées (groupe de cultures 9)
0,07	Légumes-fruits (groupe de cultures 8-09)
0,05	Racines de carottes
Denrées d'origine animale	
0,01	Œufs; gras, viande et sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton; lait
Cultures secondaires	
0,8	Légumineuses, graines vertes ou sèches (groupe de cultures 6), oléagineux (groupe de cultures 20, révisé)
0,02	Légumes-racines, sauf la betterave à sucre (sous-groupe de cultures 1B, sauf les racines de carottes)
0,03	Légumes-bulbes (groupe de cultures 3-07), légumes-bulbes, légumes-tiges et légumes-pétiotes (groupe de cultures 22)
0,015	Feuilles de légumes-racines et de légumes-tubercules (groupe de cultures 2), légumes-feuilles (groupe de cultures 4-13), légumes-tiges et légumes-fleurs du genre <i>Brassica</i> (groupe de cultures 5-13)
0,01	Petits fruits de plantes naines (sous-groupe de cultures 13-07G), céréales (groupe de cultures 15)

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

Pour de plus amples renseignements sur les LMR ailleurs dans le monde et leurs répercussions commerciales, veuillez consulter l'annexe II.

La nature des résidus dans les matrices d'origine animale et végétale, les méthodes d'analyse, les données provenant des essais sur le terrain ainsi que les estimations des risques liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire sont présentées dans les tableaux 2, 8 et 9 de l'annexe I.

3.6 Évaluation de l'exposition cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA de Santé Canada tienne compte de l'exposition cumulative aux produits antiparasitaires présentant un mécanisme de toxicité commun. Par conséquent, on a mené une évaluation des pesticides susceptibles d'avoir le même mécanisme de toxicité que la fluazaindoline.

La fluazaindoline est un nématicide qui appartient à la classe chimique des sulfamides, bien que son mode d'action pesticide ne soit pas connu. Il existe un groupe d'herbicides communément appelés « triazolopyrimidines sulfonanilides » qui sont structurellement similaires à la fluazaindoline. La classe des pesticides triazolopyrimidines-sulfamides comprend le florasulame, le cloransulame-méthyle, le flumetsulame et le pyroxsulame, dont l'utilisation est homologuée au Canada, ainsi que le diclosulame, le penoxsulame et le métosulame, dont l'utilisation est homologuée aux États-Unis ou en Europe. À l'exception du pyroxsulame, tous les membres de ce groupe d'herbicides ont des effets sur les reins d'après les études de toxicité à doses répétées chez les animaux. Les zones rénales qui se sont avérées être une cible commune chez diverses espèces d'animaux comprennent les tubules rénaux et les canaux collecteurs. Les effets observés incluent entre autres l'inflammation, la vacuolisation, la dégénérescence ou la régénération et la nécrose des tubules rénaux, ainsi que l'hypertrophie et l'hyperplasie des canaux collecteurs.

La fluazaindoline présente des similitudes structurelles avec les triazolopyrimidines-sulfonanilides, et les études de toxicité menées avec la fluazaindoline ont systématiquement indiqué que le rein est un organe cible chez diverses espèces. Voici certains effets rénaux relevés dans les études sur la fluazaindoline : infarctus, hypertrophie (cellules tubulaires dans les canaux collecteurs et la médullaire), hyperplasie (cellules transitionnelles, cellules urothéliales et cellules muqueuses), fibrose (cellules interstitielles), nécrose (cellules papillaires), dilatation (bassin et tubules médullaires) et minéralisation.

Bien qu'on ne dispose pas de données adéquates pour établir les événements clés de la voie menant aux effets constatés dans des régions particulières du rein, il existe suffisamment de données pour démontrer un profil cohérent d'effets rénaux causés par ce groupe de composés structurellement apparentés. La possibilité que la fluazaindoline agisse selon un mode d'action similaire à celui des herbicides triazolopyrimidines-sulfonanilides ne peut être exclue. À la lumière des données disponibles, il est plausible que la fluazaindoline, le florasulame, le cloransulame-méthyle, le flumetsulame, le diclosulame, le penoxsulame et le métosulame partagent un mode d'action commun pour ce qui est de la toxicité rénale. Ils ont donc été réunis en un groupe d'évaluation commun. Une évaluation des risques cumulatifs a été réalisée en fonction des renseignements suivants :

- Les valeurs toxicologiques de référence choisies pour ces principes actifs par Santé Canada, l'EPA des États-Unis et/ou l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) indiquaient une toxicité relativement faible (DJA de 0,05 à 1,0 mg/kg p.c./j pour tous les principes actifs).
- Pour le florasulame, le cloransulame-méthyle et le flumetsulame, dont l'utilisation est homologuée au Canada, il n'existe pas de préparation commerciale à usage domestique, et les produits à usage commercial sont homologués en vue d'une utilisation sur les céréales, le soja et le maïs de grande culture. Pour la fluazaindoline, il existe un produit à usage commercial dont l'utilisation est proposée sur les légumes-tubercules et les légumes-cornes, les carottes, les légumes-fruits et les cucurbitacées. Par conséquent, aucune utilisation homologuée ne pourrait donner lieu à une exposition en milieu résidentiel.
- D'après les profils d'emploi, un risque cumulatif pourrait résulter d'une coexposition à la fluazaindoline, au florasulame, au cloransulame-méthyle et au flumetsulame par les aliments et l'eau potable, et au diclosulame, au penoxsulame et au métosulame par des denrées importées.
- Pour les herbicides triazolopyrimidines-sulfonilides, les échantillons présentaient de faibles concentrations de résidus, pour la plupart non détectables ou non quantifiables, dans les essais disponibles sur les cultures au champ; ces résultats reflètent le traitement en début de saison et les doses d'utilisation relativement faibles de ces herbicides (par exemple, le florasulame est appliqué une fois au début de la saison de croissance à une dose maximale de 2,5 à 5 g p.a./ha).
- Pour les herbicides triazolopyrimidines-sulfonilides, Santé Canada, l'EPA et l'EFSA ont réalisé des évaluations de l'exposition par le régime alimentaire par substance chimique, en utilisant des données prudentes sur les résidus (par exemple, concentrations maximales de résidus, culture traitée à 100 %, facteurs de transformation par défaut, modélisation prudente de l'eau potable). Toutes les évaluations ont indiqué une faible exposition par le régime alimentaire (moins de 10 % de la DJA, l'exposition étant estimée à < 1 % de la DJA pour bon nombre de ces herbicides).
- Pour la fluazaindoline, l'estimation des risques liés à l'exposition chronique par le régime alimentaire allait de 14 à 74 % de la DJA pour les différents sous-groupes de la population pris en compte. Ces risques seraient réduits (d'environ 1,5 fois) si l'estimation incluait un point de départ fondé sur la toxicité rénale en tant qu'effet commun.

Compte tenu de ce qui précède, Santé Canada a conclu que les risques cumulatifs découlant de la coexposition à la fluazaindoline et aux triazolopyrimidines-sulfonilides par les aliments et l'eau potable sont acceptables.

3.7 Rapports d'incident concernant la santé

La fluazaindoline est un nouveau principe actif dont l'homologation est demandée en vue de l'utilisation au Canada. En date du 4 mai 2020, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident concernant des humains ou des animaux domestiques.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Milieu terrestre

La fluazaindolizine devrait résister à l'hydrolyse et à la phototransformation à la surface du sol.

La fluazaindolizine est biotransformée par l'activité microbienne dans le sol, ce qui donne quatre produits de transformation (PT) majeurs : IN-F4106, IN-QEK31, IN-A5760 et IN-VM862. Dans des conditions de laboratoire, la fluazaindolizine est classée comme non persistante à persistante dans un sol aérobie, selon le type de sol. La dégradation de la fluazaindolizine est plus lente dans un sol anaérobie, mais suit la même voie que dans un sol aérobie. Des études en laboratoire ont montré que le métabolite IN-A5760 est non persistant à modérément persistant, qu'IN-F4106 et persistant, et qu'IN-QEK31 est légèrement persistant à persistant dans divers types de sols aérobies. Aucune donnée sur la biotransformation d'IN-VM862 dans le sol n'était disponible en raison de sa volatilité. Cependant, comme il est indiqué ci-dessous à la section sur le comportement dans l'air, une volatilité plus faible est attendue sur le terrain. La fluazaindolizine ne devrait pas persister jusqu'à la saison suivante, car les études sur le terrain ont montré que < 8,5 % de la quantité appliquée restait dans le sol après un an.

La fluazaindolizine et ses PT devraient être mobiles dans le sol, d'après leurs valeurs K_{co} , les critères de Cohen *et al.* (1984) et leurs indices d'ubiquité dans les eaux souterraines (IUES). De surcroît, ils ont atteint des profondeurs de 70 à 90 cm dans les études sur le terrain. Il est donc nécessaire d'ajouter une mise en garde sur l'étiquette pour tenir compte du potentiel de lessivage de la fluazaindolizine dans le sol.

Milieu aquatique

La fluazaindolizine est hydrosoluble. Dans les études de biotransformation en milieu aquatique aérobie et anaérobie, < 10 % de la fluazaindolizine appliquée s'est répartie dans les sédiments des systèmes d'essai. La fluazaindolizine subit une biotransformation microbienne dans les phases aqueuse et sédimentaire. Dans les systèmes eau-sédiment, la fluazaindolizine est classée comme non persistante à modérément persistante et se biotransforme en trois PT majeurs : IN-REG72, IN-A5760 et IN-QEK31. Il n'y avait pas de données disponibles sur la biotransformation des PT majeurs dans les systèmes aquatiques.

La fluazaindolizine devrait subir une phototransformation rapide en milieu aqueux, avec des demi-vies représentatives (équivalent à la lumière solaire en été entre 30 et 50° N) de 2,2, 2,5 et 3,3 jours à un pH de 4, à un pH de 9 et dans l'eau naturelle stérile (pH de 7,3), respectivement. La phototransformation de la fluazaindolizine en milieu aqueux produit plusieurs PT majeurs à divers pH (acide 2-chloro-5-méthoxybenzènesulfonique, IN-F4106, IN-UGA22, IN-QEK31 et un composé non identifié avec un temps de rétention de ~ 31,5 minutes).

Air

La fluazaindolizine et ses PT, à l'exception d'IN-VM862, ont de faibles pressions de vapeur et de faibles constantes de la loi d'Henry, ce qui indique un faible potentiel de volatilisation à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humide. Le métabolite IN-VM862 a une volatilité modérée à élevée d'après sa pression de vapeur. Cependant, ce métabolite est très soluble dans l'eau et ne devrait pas se volatiliser à partir de la surface de l'eau ou d'un sol humide d'après sa constante de la loi d'Henry. Le métabolite IN-VM862 devrait donc présenter une volatilité plus faible sur le terrain en présence d'eau, y compris l'humidité du sol. Une certaine liaison d'IN-VM862 au sol a été observée lors d'études de biotransformation dans le sol utilisant la fluazaindolizine comme substance d'essai. Son transport atmosphérique à grande distance est peu probable.

Un résumé des PT majeurs figure dans le tableau 10 de l'annexe I. Les paramètres du devenir de la fluazaindolizine et de ses PT dans l'environnement sont présentés dans le tableau 11 de l'annexe 1.

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 CEE dans divers milieux (aliments, eau, sol et air) aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les CEE sont déterminées au moyen de modèles standard qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques et des caractéristiques liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour divers organismes (invertébrés, vertébrés et plantes) vivant dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques.

Les données écotoxicologiques sont résumées dans le tableau 12 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans les évaluations des risques sont ajustés 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). La valeur du facteur d'incertitude dépend du groupe d'organismes évalué (par exemple, 10 pour les poissons, 2 pour les invertébrés aquatiques et 1 pour les abeilles et autres arthropodes utiles). La valeur attribuée au facteur d'incertitude reflète en partie la capacité des organismes d'un certain niveau trophique (soit la position dans la chaîne alimentaire) à tolérer un agent stressant ou à se remettre d'un stress causé par un tel agent à l'échelle de la population. Par ailleurs, on caractérise le risque aigu en divisant les valeurs de la toxicité aiguë (CL_{50} , DL_{50} , concentration efficace à 50 % [CE_{50}]) par un facteur d'incertitude. Pour l'évaluation du risque chronique, on emploie une concentration sans effet observé (CSEO), et on n'applique aucun facteur d'incertitude.

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les utilisations particulières 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 un quotient de risque (QR) en divisant la CEE par une valeur toxicologique appropriée ($QR = CEE/critère$ d'effet toxicologique). On compare ensuite ce QR au niveau préoccupant (NP). Si le QR de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, le risque est jugé négligeable et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au NP, 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 adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

Des études écotoxicologiques ont été menées avec la fluazaindoline, ainsi qu'avec plusieurs PT majeurs, selon l'organisme. En outre, certaines études ont été réalisées avec la préparation commerciale DPX-Q8U80 500 g/L SC, qui présente la même garantie (500 g/L) que la préparation commerciale proposée, en l'occurrence le nématicide Salibro. Les critères d'effet toxicologique et les facteurs d'incertitude utilisés dans l'évaluation des risques sont présentés dans le tableau 13 de l'annexe I.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

La fluazaindoline n'est pas appliquée en pulvérisation foliaire sur les cultures. Les modalités d'application proposées comprennent le traitement de présemis avec incorporation au sol, le traitement de présemis généralisé suivi d'une incorporation au sol, le traitement du sol dans la raie de semis ou la chimigation (avant, pendant ou après le semis). Pour un rendement optimal, la fluazaindoline est appliquée directement dans la zone racinaire de la plante. Toutes les applications doivent être immédiatement suivies d'une incorporation au sol à une profondeur d'au moins 10 cm.

Les organismes terrestres, tels que les lombrics, les abeilles et autres arthropodes utiles, les oiseaux, les mammifères sauvages et les plantes vasculaires terrestres peuvent être exposés à la fluazaindoline par contact direct avec le brouillard ou la dérive de pulvérisation, par contact avec les surfaces pulvérisées ou par ingestion d'aliments contaminés. Une évaluation des risques de la fluazaindoline et de sa préparation commerciale, le nématicide Salibro, a été entreprise en fonction des données de toxicité disponibles pour les lombrics, les abeilles et autres arthropodes utiles, les oiseaux, les mammifères sauvages et les plantes terrestres.

L'évaluation préliminaire des risques pour les organismes terrestres est présentée dans le tableau 14 de l'annexe I. Lors de l'évaluation préliminaire, la CEE de fluazaindoline dans le sol a été calculée pour un scénario de pulvérisation hors cible directe, avec la dose maximale de 2 240 g p.a./ha en une seule application.

Les valeurs des CEE dans le sol ont été converties des g p.a./ha en mg p.a./kg de sol, en supposant que la fluazaindoline était mélangée de façon homogène dans la couche supérieure de 15 cm du sol, avec une masse volumique apparente du sol de 1,5 g/cm³. Les CEE des PT majeurs ont été calculées de façon prudente, avec l'hypothèse d'une conversion de 100 % du composé d'origine sur une base molaire.

La dose maximale d'application unique a servi au calcul de la CEE sur les surfaces végétales après une pulvérisation directe au champ. Les organismes terrestres non ciblés peuvent également être exposés à la fluazaindoline par la dérive de pulvérisation. L'importance de cette dérive dépend du type d'équipement utilisé, du calibre des gouttelettes de pulvérisation et du type de culture. Pour calculer les CEE hors champ, des facteurs de dérive de pulvérisation ont été appliqués aux CEE au champ. Le facteur de dérive de pulvérisation est défini comme étant le pourcentage maximal de dépôt par dérive de pulvérisation à un mètre sous le vent, par rapport au point d'application. En ce qui concerne la fluazaindoline, le scénario envisagé comprenait l'application à l'aide d'un pulvérisateur agricole et des gouttelettes de calibre moyen (selon ce qui figure sur l'étiquette), avec un facteur de dérive de pulvérisation de 6 %.

Lombrics

La toxicité chronique de la fluazaindoline, de ses PT et de la préparation commerciale DPX-Q8U80 500 g/L SC a été déterminée pour les lombrics (*Eisenia fetida*) en laboratoire. Les résultats ont été comparés aux CEE obtenues pour le sol lors de l'évaluation préliminaire. Les QR résultants ($\leq 0,15$) ne dépassaient pas le NP de 1 (tableau 14 de l'annexe I). Par conséquent, les risques pour les lombrics liés à l'utilisation de la fluazaindoline sont négligeables.

Arthropodes utiles

Les arthropodes utiles pourraient être exposés à la fluazaindoline immédiatement après l'application au champ, mais également à l'extérieur du champ par la dérive de pulvérisation. Des essais sur la toxicité pour les arthropodes utiles ont été réalisés avec la préparation commerciale DPX-Q8U80 500 g/L SC. Le tableau 14 de l'annexe I présente les résultats de l'évaluation préliminaire des risques pour les arthropodes utiles.

Pour les arthropodes prédateurs terricoles (c'est-à-dire l'acarien prédateur *Hypoaspis aculeifer*), la CEE de fluazaindoline dans le sol (1,00 mg p.a./kg) a servi à estimer l'exposition. Le QR ($< 0,002$) ne dépassait pas le NP. Par conséquent, l'utilisation de la fluazaindoline pose des risques négligeables pour les arthropodes terricoles.

Pour les arthropodes vivant sur les feuilles (c'est-à-dire l'acarien prédateur *Typhlodromus pyri* et l'arthropode parasitoïde *Aphidius rhopalosiphi*), la dose maximale d'application unique (2 240 g p.a./ha) a été utilisée pour estimer l'exposition au champ. Aucun effet nocif sur la survie ou la reproduction n'a été observé à la concentration maximale d'essai (1 000 g p.a./ha) dans les études de toxicité pour *T. pyri* et *A. rhopalosiphi*. Les QR au champ ($< 2,24$) dépassaient légèrement le NP de 2, parce que la dose maximale d'application dépassait la concentration maximale d'essai dans les essais de toxicité. Comme il est indiqué ci-dessus, la fluazaindoline est appliquée directement à la zone racinaire de la plante et toutes les applications doivent être

immédiatement incorporées au sol à une profondeur d'au moins 10 cm. Par conséquent, l'exposition des arthropodes vivant sur les feuilles des cultures serait limitée. Comme le QR est inférieur à 2,24, qu'aucun effet nocif n'a été observé lors des essais de toxicité et que l'exposition serait limitée, les risques pour ces arthropodes sont jugés négligeables. Ces organismes peuvent également être exposés à la fluazaindoline par la dérive de pulvérisation hors champ lorsque l'application est faite à l'aide d'un pulvérisateur agricole en présemis. Les QR hors champ ($< 0,13$) ne dépassaient pas le NP. Par conséquent, l'utilisation de la fluazaindoline pose des risques négligeables pour les arthropodes utiles hors champ.

Abeilles

Les abeilles butineuses pourraient être exposées aux gouttelettes de fluazaindoline lorsqu'un traitement de présemis est effectué à l'aide d'un pulvérisateur agricole ou par l'ingestion de pollen et de nectar contaminés par la fluazaindoline (exposition par voie orale). En outre, le couvain des abeilles peut être exposé à la fluazaindoline si les abeilles en quête de nourriture ramènent du pollen et du nectar contaminés à la ruche. Lors de l'évaluation préliminaire des risques, il a été supposé de manière prudente que la fluazaindoline avait un effet systémique, bien qu'elle ne devrait pas migrer à travers les plantes jusqu'au pollen et au nectar.

Exposition par contact

Lors de l'évaluation préliminaire des risques, l'exposition estimée des abeilles par contact est comparée aux critères d'effet toxicologique (exprimés en $\mu\text{g p.a./abeille}$) établis en laboratoire. Il est donc nécessaire de convertir la dose d'application en kg p.a./ha pour l'exprimer en $\mu\text{g p.a./abeille}$. Des études de toxicité par contact sont disponibles pour l'exposition des abeilles adultes à la fluazaindoline, à sa préparation commerciale (DPX-Q8U80 500 g/L SC) et à ses PT majeurs, soit les métabolites IN-F4106 et IN-QEK31. Les QR ($\leq 0,03$) pour l'exposition par contact ne dépassaient pas le NP de 0,4. Ainsi, les risques que représente, pour les abeilles adultes, l'exposition par contact à la fluazaindoline, à sa préparation commerciale et à ses PT sont négligeables (annexe I, tableau 14).

Exposition par voie orale

Lors de l'évaluation préliminaire des risques, l'exposition par voie orale estimée pour les abeilles est comparée aux critères d'effet toxicologique (exprimés en $\mu\text{g p.a./abeille}$) établis en laboratoire. Par conséquent, il est nécessaire de convertir la dose d'application en kg p.a./ha pour l'exprimer en $\mu\text{g p.a./abeille}$. Des études sur la toxicité liée à l'exposition par voie orale des abeilles adultes et des larves sont disponibles pour la fluazaindoline, sa préparation commerciale DPX-Q8U80 500 g/L SC (étude de toxicité pour les abeilles adultes seulement) et ses principaux PT, IN-F4106 et IN-QEK31.

Comme il est indiqué ci-dessus, la fluazaindoline n'est pas appliquée en pulvérisation foliaire sur les cultures. Le traitement en présemis et au moment du semis est proposé à raison de 1 120 à 2 240 g p.a./ha (dose maximale saisonnière). La chimigation post-semis est utilisée comme traitement d'appoint et est effectuée à une dose deux à quatre fois plus faible que la dose maximale (560 à 1 120 g p.a./ha par rapport à 2 240 g p.a./ha). Pour un rendement optimal, la

fluazaindolizine est appliquée directement dans la zone racinaire de la plante. Toutes les applications doivent être immédiatement suivies d'une incorporation au sol à une profondeur d'au moins 10 cm. La fluazaindolizine n'a pas d'effet systémique et ne devrait pas migrer à travers les plantes jusqu'au pollen et au nectar.

Dans les études en conditions semi-naturelles qui ont été soumises, la fluazaindolizine appliquée à raison de 1 000 g p.a./ha pour le traitement du sol dans la raie de semis, ou par irrigation au goutte à goutte la nuit pendant la floraison de la phacélie (*Phacelia tanacetifolia*), n'a pas eu d'effet nocif sur les colonies d'abeilles. Aucun résidu de fluazaindolizine ou de ses PT n'a été détecté dans les échantillons de nectar ou de pollen prélevés sur les parcelles traitées. Compte tenu de ce qui précède, l'exposition par voie orale des abeilles à la fluazaindolizine et à ses PT devrait être limitée.

L'évaluation préliminaire des risques a porté sur l'exposition par voie orale des abeilles à la fluazaindolizine appliquée en traitement du sol à la dose maximale d'application unique (c'est-à-dire 2 240 g p.a./ha). Les QR ($\leq 0,13$) pour les abeilles adultes et les larves exposées à la fluazaindolizine et à ses PT à la suite du traitement du sol étaient inférieurs aux NP de 0,4 (exposition aiguë) et de 1 (exposition chronique) (annexe I, tableau 14). Par conséquent, l'utilisation de la fluazaindolizine en traitement du sol pose des risques négligeables pour les abeilles.

Vertébrés terrestres

En cas d'exposition aiguë par voie orale, la fluazaindolizine est considérée comme étant légèrement toxique ou quasi non toxique pour les oiseaux, et légèrement toxique pour les mammifères. Une évaluation préliminaire des risques a été réalisée afin de déterminer les risques aigus et les risques pour la reproduction des oiseaux et des mammifères liés à l'utilisation de la fluazaindolizine.

Afin d'évaluer le risque pour les oiseaux et les mammifères, la concentration estimée de fluazaindolizine sur divers aliments a été utilisée pour déterminer la quantité de pesticide contenue dans le régime alimentaire (c'est-à-dire l'exposition journalière estimée ou EJE). L'exposition dépend du poids corporel de l'organisme, ainsi que de la quantité et du type d'aliments consommés. Par conséquent, des poids corporels génériques ont été utilisés pour représenter différentes catégories de poids (20, 100 et 1 000 g pour les oiseaux et 15, 35 et 1 000 g pour les mammifères), et différentes guildes alimentaires (herbivores, frugivores, insectivores et granivores) ont été prises en compte pour chaque catégorie de poids animal.

L'évaluation préliminaire des risques a porté sur un scénario d'exposition prudent, basé sur :

- les concentrations maximales de résidus de fluazaindolizine dans les aliments;
- un régime alimentaire composé entièrement (100 %) d'un aliment donné;
- la guildes alimentaire la plus exposée en théorie par catégorie de poids animal.

Si une préoccupation était constatée lors de l'évaluation préliminaire (c'est-à-dire $QR > NP$), la caractérisation des risques était ensuite approfondie.

Oiseaux

L'évaluation préliminaire des risques supposait que les oiseaux peuvent être exposés à la fluazaindoline par la consommation d'aliments contaminés. L'exposition aiguë par voie orale et les effets sur la reproduction ont été évalués. Les QR pour l'exposition aiguë par voie orale ($\leq 0,91$) étaient inférieurs au NP de 1 pour toutes les catégories de taille d'oiseau, ce qui indique que les risques liés à une exposition de courte durée à des aliments contaminés sont négligeables.

Les QR correspondant aux effets sur la reproduction dépassaient le NP de 1 pour toutes les catégories de taille d'oiseau aux concentrations maximales de résidus sur les aliments au champ (QR = 1,80 à 3,57; annexe I, tableau 15).

Afin de mieux caractériser les risques pour la reproduction chez les oiseaux, les guildes alimentaires pertinentes ont été incluses dans l'évaluation. Les concentrations de fluazaindoline sur les aliments étaient basées sur les valeurs moyennes et maximales de résidus au champ et hors champ. Les QR associés aux effets sur la reproduction chez les oiseaux insectivores de petite et moyenne tailles dépassaient encore le NP basé sur les concentrations moyennes de résidus au champ (QR = 2,46 et 1,92, respectivement). Les risques pour les oiseaux hors champ étaient négligeables (QR $\leq 0,15$). Puisque les QR au champ dépassaient légèrement le NP, l'évaluation des risques liés à l'exposition au champ a été approfondie (annexe I, tableau 16).

L'évaluation préliminaire des risques reposait sur la dose sans effet observé (DSEO) obtenue dans l'étude sur la reproduction du colin de Virginie. Les risques au champ pour la reproduction des oiseaux de petite et moyenne tailles ont été approfondis en fonction de la dose minimale entraînant un effet observé (DMEO) issue de l'étude sur le colin de Virginie. Cette DMEO correspondait à une légère réduction du nombre d'oisillons de 14 jours survivants à la concentration maximale d'essai (taux de survie des oisillons de 89 % avec le traitement de 1 250 mg p.a./kg d'aliments, par rapport à 96 % chez les témoins). La DMEO équivalait à 101,7 mg p.a./kg p.c./j. Lorsque l'évaluation était faite en fonction de la DMEO, les QR au champ pour les petits oiseaux insectivores (résidus maximaux et minimaux selon le nomogramme) et les oiseaux insectivores de taille moyenne (résidus maximaux du nomogramme seulement) dépassaient légèrement le NP (QR = 1,24 à 1,79) (annexe I, tableau 17).

Aux fins de l'évaluation, il a été supposé que 100 % du régime alimentaire était composé d'aliments contaminés et que les résidus de fluazaindoline sur les insectes étaient équivalents à ceux que l'on retrouve sur les plantes pulvérisées ayant un rapport superficie/volume similaire. Les oiseaux insectivores de petite et moyenne tailles peuvent creuser dans le sol pour y chercher des insectes. Cependant, il est improbable qu'ils consomment sur une longue période un régime composé à 100 % d'insectes contaminés par la fluazaindoline. Une réduction de la consommation alimentaire et une aversion alimentaire ont été constatées dans les études de toxicité par le régime alimentaire chez le canard colvert et le diamant mandarin. Ces résultats indiquent que les oiseaux chercheraient à éviter les aliments traités à la fluazaindoline dans la nature, réduisant ainsi leur probabilité d'exposition. Par conséquent, il semble peu probable que des effets indésirables sur la reproduction découlent de l'exposition à des résidus de fluazaindoline sur les aliments, et les risques pour les oiseaux sont jugés négligeables.

Mammifères sauvages

L'évaluation préliminaire des risques (annexe I, tableau 15) s'appuyait sur l'hypothèse que les mammifères sauvages peuvent être exposés à la fluazaindolizine par la consommation d'aliments contaminés. L'exposition aiguë par voie orale et les effets sur la reproduction ont été évalués. Les QR pour l'exposition aiguë par voie orale (QR < 1,12 à < 2,16) ont légèrement dépassé le NP de 1 pour toutes les catégories de taille, aux concentrations maximales de résidus sur les aliments au champ. Les QR pour les effets sur la reproduction dans toutes les catégories de taille des mammifères étaient inférieurs au NP de 1 (QR = 0,29 à 0,56), ce qui indique que les risques pour la reproduction sont négligeables.

Comme les NP étaient dépassés pour l'exposition aiguë par voie orale, le risque a été caractérisé de manière plus poussée. L'évaluation a été élargie de façon à inclure toutes les guildes alimentaires pertinentes et à tenir compte des valeurs moyennes et maximales des résidus au champ et hors champ (annexe I, tableau 16). Les QR aigus par voie orale pour les petits mammifères insectivores (QR < 1,12) et les herbivores de moyenne et grande tailles (QR < 1,07 à < 2,16) dépassaient le NP d'après les concentrations maximales de résidus au champ. Toutefois, les QR pour ces guildes alimentaires étaient inférieurs au NP si l'on tient compte des concentrations moyennes de résidus au champ (QR < 0,35 à < 0,77). Les risques pour les mammifères sauvages hors champ étaient négligeables (QR < 0,13).

Il est peu probable que le régime alimentaire des mammifères soit entièrement composé d'aliments contaminés par la fluazaindolizine. Comme il est indiqué ci-dessus, la fluazaindolizine est appliquée directement à la zone racinaire des plantes pour un rendement optimal. De plus, elle doit être immédiatement incorporée au sol après l'application et elle n'est pas systémique. En conséquence, la concentration de fluazaindolizine dans les aliments devrait être limitée. Les risques pour les mammifères sauvages sont jugés négligeables, car les QR basés sur la concentration moyenne de résidus au champ et l'exposition hors champ étaient inférieurs au NP.

Plantes terrestres

Les essais de toxicité portant sur la vigueur végétative et la levée des plantules n'ont montré aucun effet nocif sur les plantes à 2 000 g p.a./ha, la dose maximale d'essai, à l'exception d'une réduction de 9 % de la hauteur des pousses d'avoine à cette dose. La dose maximale d'essai dans ces études était inférieure à la dose maximale d'application annuelle proposée de 2 240 g p.a./ha. Les QR < 1,12 pour la vigueur végétative et la levée des plantules dépassaient légèrement le NP de 1, car la dose maximale d'application proposée dépasse la dose maximale dans les essais de toxicité. En tenant compte d'un dépôt de 6 % par dérive de pulvérisation à un mètre sous le vent du site d'application, les QR hors champ (< 0,07) étaient inférieurs au NP. Étant donné que des effets nocifs limités ont été observés à la dose maximale d'essai, et que le NP n'a pas été dépassé pour la dérive hors champ, il ne devrait pas y avoir d'effets nocifs sur les plantes terrestres non ciblées à la dose d'application proposée. L'utilisation de la fluazaindolizine présente des risques acceptables pour les végétaux non ciblés.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les organismes aquatiques, notamment les invertébrés, les poissons, les amphibiens et les plantes aquatiques, peuvent être exposés à la fluazaindolizine si elle pénètre par dérive de pulvérisation ou par ruissellement dans un habitat aquatique. Aux fins de l'évaluation préliminaire de ces risques, le calcul des CEE dans les eaux de surface supposait une pulvérisation hors cible directe de la fluazaindolizine à la dose maximale d'application unique de 2 240 g p.a./ha. Les CEE pour les principaux PT ont été calculées de manière prudente en supposant une conversion à 100 % du composé d'origine, sur une base molaire. L'évaluation des risques incluait deux CEE correspondant à des plans d'eau de différentes profondeurs : une profondeur de 15 cm pour les amphibiens, et une profondeur de 80 cm pour tous les autres organismes aquatiques.

La fluazaindolizine est classée comme quasi non toxique pour les invertébrés d'eau douce, quasi non toxique à légèrement toxique pour les invertébrés marins et les poissons d'eau douce/marins, et légèrement toxique pour les algues d'eau douce/marines et les plantes vasculaires d'eau douce (annexe I, tableau 12). La toxicité de la préparation commerciale différait de celle du produit de qualité technique pour les invertébrés d'eau douce (légèrement toxique) et les algues d'eau douce (modérément toxique). D'après les données disponibles, les PT majeurs ont une toxicité similaire à celle de la fluazaindolizine pour les organismes aquatiques. Aucune mortalité ni aucun signe manifeste de toxicité n'ont été observés lors des essais de toxicité aiguë sur l'huître, la truite arc-en-ciel, le crapet arlequin ou le mené tête-de-mouton.

L'exposition à une pulvérisation hors cible directe de fluazaindolizine, à la dose maximale d'application, comporte des risques négligeables pour les organismes aquatiques ($QR \leq 0,49$) (annexe I, tableau 18). L'exposition des organismes aquatiques par la dérive de pulvérisation et le ruissellement serait plus faible que pour une pulvérisation hors cible directe. Par conséquent, le calcul des risques liés à la dérive de pulvérisation ou au ruissellement n'était pas requis.

4.2.3 Rapports d'incidents concernant l'environnement

La fluazaindolizine est un nouveau principe actif dont l'homologation est demandée en vue de l'utilisation au Canada et, en date du 4 mai 2020, aucun rapport d'incident environnemental n'avait été soumis à l'ARLA.

5.0 Valeur

La fluazaindolizine est un nouveau principe actif classique qui permet de lutter contre les nématodes cécidogènes dans les cultures légumières au Canada. Il existe un nombre limité de produits homologués au Canada pour combattre les nématodes parasites des plantes, y compris les nématodes cécidogènes dans les cultures légumières. La fluazaindolizine agit principalement sur les nématodes cécidogènes parasites. La disponibilité du nématicide Salibro offrira aux producteurs de légumes canadiens un nouveau mode d'action et un nouveau nématicide à utiliser sur les légumes-tubercules et les légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C), les cucurbitacées (groupe de cultures 9), les légumes-fruits (groupe de cultures 8-09) et les carottes, afin de combattre les nématodes cécidogènes qui causent des pertes économiques importantes.

Selon les données sur l'efficacité provenant de 17 essais sur le terrain et les justifications scientifiques, on peut s'attendre à ce que le nématicide Salibro combatte les nématodes cécidogènes dans plusieurs cultures légumières. Étant donné qu'aucune phytotoxicité ni aucun dommage aux cultures n'ont été signalés dans les études soumises, menées à des doses d'application égales ou supérieures aux doses proposées pour l'homologation, l'application du nématicide Salibro ne devrait pas causer de dommages aux cultures.

De plus amples renseignements sur les utilisations appuyées se trouvent dans le tableau 20 de l'annexe I.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

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

Dans le cadre de l'examen, la fluazaindolizine et ses PT 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 est arrivée à la conclusion que le produit technique Rekleme (contenant de la fluazaindolizine) et ses PT ne satisfont pas à tous les critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

Le tableau 19 renferme de plus amples renseignements sur l'évaluation selon la Politique de gestion des substances toxiques.

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

Dans le cadre de l'examen, les contaminants présents dans le principe actif ainsi que les formulants et contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans les parties 1 et 3 de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*⁷. Cette liste,

⁶ Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*.

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*.

utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01⁸ 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 produits de formulation⁹, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal).

L'ARLA a conclu que le produit technique Reklmel (contenant de la fluazaindoline) ne contient aucun formulant ou autre contaminant figurant sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*. Toutefois, sa préparation commerciale, le nématicide Salibro, contient comme composant l'agent de conservation 1,2-benzisothiazolin-3-one à une concentration nettement inférieure à 0,1 %, lequel renferme de faibles concentrations de dibenzodioxines et de furanes polychlorés (voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques). L'utilisation de cet agent de conservation dans les produits antiparasitaires à une concentration maximale de 0,1 % a été réévaluée par l'ARLA en 2012 et a été jugée acceptable, car les concentrations de dioxine et de furane sont faibles et sont gérées comme le prévoit la directive de l'ARLA DIR99-03 sur la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques. La position de l'Agence à l'heure actuelle est qu'aucune autre mesure n'est requise.

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.

7.0 Décision réglementaire proposée

En vertu de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation aux fins de vente et d'utilisation du nématicide de qualité technique Reklmel et du nématicide Salibro, contenant le principe actif de qualité technique fluazaindoline, pour combattre les nématodes cécidogènes dans les légumes-tubercules et les légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C), les carottes, les cucurbitacées (groupe de cultures 9) et les légumes-fruits (groupe de cultures 8-09).

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

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

Renseignements supplémentaires demandés

Comme ce produit de qualité technique est fabriqué seulement à échelle réduite avant l'homologation, le demandeur devra, à la suite de l'homologation, fournir des données sur cinq lots représentant la production à l'échelle commerciale à titre de renseignement postérieur à la commercialisation

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
μg	microgramme
μM	micromolaire
♀	femelle
♂	mâle
ACTH	hormone adrénocorticotropique
DA	dose administrée
AHETF	Agriculture Handler Exposure Task Force
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASC	aire sous la courbe
atm	atmosphère
AUS	azote uréique sanguin
BBCH	Biologische Bundesanstalt, Bundessortenamt and Chemical industry
C	carbone
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE ₅₀	concentration efficace sur 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CLHP-SM/SM	chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem
cm	centimètre
cm ³	centimètre cube
C _{max}	concentration maximale
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CMM	cote moyenne maximale pour 24, 48 et 72 heures
CO	teneur en carbone organique
CO ₂	dioxyde de carbone
CPO	cinétique de premier ordre
CPODP	cinétique de premier ordre double en parallèle
CSEO	concentration sans effet observé
CSL	compteur à scintillation liquide
C _{sol}	concentration dans le sol
C _{tige}	concentration dans les tiges
CYP450	cytochrome P450
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAL ₅₀	dose d'application létale à 50 %
DAP	délai avant la plantation (le semis)
DARf	dose aiguë de référence
DE ₂₅	dose efficace sur 25 % de la population
DE ₅₀	dose efficace sur 50 % de la population

DE ₅₀	dose efficace sur 50 % de la population
DHT	dihydrotestostérone
DIR	directive
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMEO	dose minimale entraînant un effet observé
DMT	dose maximale tolérée
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
E2	œstradiol
EA	efficacité alimentaire
EAE	exposition alimentaire estimée
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EGLL	essai de ganglions lymphatiques locaux
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
EPI	équipement de protection individuelle
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé
F ₁	première génération
F ₂	deuxième génération
FCFT	facteur de concentration lié au flux de transpiration
f _{co}	fraction de carbone organique
FEG	facteur d'évaluation global
FI	facteur d'incertitude
FZI	fluazaindolizine
g	gramme
GB	globule blanc
GGT	gamma-glutamyl-transpeptidase
GR	globules rouges
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
HL	hormone lutéinisante
Ht	hématocrite
IgM	immunoglobuline M
IM	radiomarqueur [imidazo[1,2-a]pyridine-2- ¹⁴ C]fluazaindolizine
IP	imidazopyridine
IP	radiomarqueur [imidazo[1,2-a]pyridine-5,8a- ¹⁴ C]fluazaindolizine
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
K _{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
K _{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol:eau
L	litre

LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m/z	rapport masse/charge d'un ion
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
MMEET	moyenne la moins élevée des essais sur le terrain
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
NP	niveau préoccupant
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
p.s.	poids sec
PA	phosphatase alcaline
PAB	produit agricole brut
PBPK	pharmacocinétique fondée sur la physiologie
PEHD	polyéthylène haute densité
Ph	radiomarqueur [phényl- ¹⁴ C(U)]fluazaindolizine
pKa	constante de dissociation
ppm	parties par million
PSV	premiers stades de vie
PT	produit de transformation
QR	quotient de risque
QSAR	relation quantitative structure-activité
RA	radioactivité appliquée
RAGS	<i>Risk Assessment Guidance for Superfund</i> (directive de l'EPA)
RRT	résidus radioactifs totaux
S. O.	sans objet
SC	suspension concentrée
SDH	sorbitol déshydrogénase
SM	spectrométrie de masse
STJ	superficie traitée par jour
T	testostérone
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TIA	taux d'ingestion alimentaire
T _{max}	temps à la concentration plasmatique maximale
t _R	demi-vie représentative
TSH	thyroestimuline
UDPGT	uridine diphospho-glucuronyltransférase
UV	ultraviolet
v/v	rapport en volume

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus chimiques

Matrice	Analyte	Type de méthode	Limite de quantification	Référence (n° de l'ARLA)
Sol	Composé d'origine	CLHP-SM/SM	1,0 ppb	2957867, 2957935 et 2958065
	IN-REG72			
	IN-VM862			
	IN-QEK31			
	IN-F4106			
	IN-A5760			
	IN-RYC33			
Eau	Composé d'origine	CLHP-SM/SM	0,10 µg/L	2958050 et 2958106
	IN-REG72			
	IN-VM862			
	IN-QEK31			
	IN-F4106			
	IN-A5760			
	IN-RYC33			

Tableau 2 Analyse des résidus

Méthode analytique	Matrice	Analyte	ID et type de méthode	Limite de quantification et analyte	Référence (n° de l'ARLA)
Denrées du bétail					
Méthode d'application de la loi	Œufs; lait; crème; muscle, gras et foie de bovin	Fluazaindoline	DuPont-39226, Révision 1/ CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	2957968
Méthode de collecte de données	Œufs; lait; muscle, gras et foie de bovin	Fluazaindoline	Charles River AV.225144.02 ¹ / CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	2958048
Validation par un laboratoire indépendant de la méthode d'application de la loi	Œufs; foie et muscle de bovin	Fluazaindoline	DuPont-39226, Révision 1/ CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	2958092
Radiovalidation			S. O.	S. O.	

Méthode analytique	Matrice	Analyte	ID et type de méthode	Limite de quantification et analyte	Référence (n° de l'ARLA)
Denrées d'origine végétale					
Méthode d'application de la loi	Lime; graines de pois secs; soja; tomate	IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, N-QZY47, IN-RSU03, IN-UJV12, IN-UNS90	DuPont-47054, Révision 2 ² / CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	3136952 remplace 2958119
Validation par un laboratoire indépendant de la méthode d'application de la loi	Lime; graines de pois secs; tomate	IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, N-QZY47, IN-RSU03, IN-UJV12, IN-UNS90	DuPont-47054, Révision 1/ CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	2958105
Méthode de collecte de données et d'application de la loi	Fourrage sec de maïs de grande culture; raisin, orange; graines de pois secs; graines de soja; tomate; grains et paille de blé	Fluazaindolizine, IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, N-QZY47, IN-RSU03, IN-UJV12, IN-UNS90	DuPont-33861, Révision 3 ³ / CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	2957860 et 2957944
Radiovalidation	Racines de radis; épinard mature; graines et foin de soja; foin de blé	Fluazaindolizine, IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, N-QZY47, IN-RSU03, IN-UJV12, IN-UNS90	DuPont-33861, Révision 3; DuPont-47054, Révision 2/ CLHP-SM/SM	0,01 ppm pour toutes les matrices	2958171

¹ Méthode basée sur la méthode employée aux fins d'application de la loi.

² Méthode proposée aux fins d'application de la loi, dans laquelle une étape d'hydrolyse vise la conversion des métabolites libres et conjugués de la fluazaindolizine en sept métabolites principaux; par conséquent, ne quantifie pas la fluazaindolizine en soi.

³ Méthode basée sur la méthode employée aux fins d'application de la loi. Aussi soumise à une validation indépendante de la méthode pour évaluer son acceptabilité comme méthode de quantification du composé d'origine et des sept principaux métabolites après l'hydrolyse, aux fins de l'application de la loi.

Tableau 3 Identification de certains métabolites de la fluazaindolizine

Nom de code	Nom chimique (IUPAC)
IN-A5760	2-chloro-5-hydroxybenzènesulfonamide
IN-F4106	2-chloro-5-méthoxybenzènesulfonamide
IN-QEK31	acide 8-chloro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

Nom de code	Nom chimique (IUPAC)
IN-QZY47	chlorhydrate de 3-[[2-chloro-5-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]-L-alanine
IN-REG72	8-chloro- <i>N</i> -[(2-chloro-5-hydroxyphényl)sulfonyl]-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxamide
IN-RSU03 (racémate) IN-TMQ01 (énantiomère R dans les cultures)	acide 3-[(2-chloro-5-méthoxyphényl)sulfonamido]-2-hydroxypropanoïque sel de potassium de l'acide 3-[[2-chloro-5-méthoxyphényl)sulfonyl]amino]-(2 <i>R</i>)-hydroxypropanoïque
IN-UNS90 (racémate) IN-TQD54 (énantiomère R dans les cultures)	3-[(2-chloro-5-hydroxyphényl)sulfonamido]-2-hydroxypropanoate de potassium sel de potassium de l'acide 3-[[2-chloro-5-hydroxyphényl)sulfonyl]amino]-(2 <i>R</i>)-hydroxypropanoïque
IN-UJV12	chlorhydrate de 3-[[2-chloro-5-hydroxyphényl)sulfonyl]amino]-L-alanine
IN-VM862	3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine

Tableau 4 Profil de toxicité du nématicide Salibro contenant de la fluazaindolizine

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley (♀) N° de l'ARLA 2957793	Faible toxicité aiguë DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient une respiration irrégulière.
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957794	Faible toxicité aiguë DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♂/♀) Aucun signe clinique de toxicité
Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957795	Faible toxicité aiguë CL ₅₀ > 5,1 mg/L (♂/♀) Aucun signe clinique de toxicité
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc (♀) N° de l'ARLA 2957796	Irritation minime CMM = 0,3 CIM = 0,6 à 72 h

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc (♀) N° de l'ARLA 2957797	Irritation minime CMM = 1,1 CIM = 8,7 à 1 h
Sensibilisation cutanée (EGLL) Souris CBA (♀) N° de l'ARLA 2957798	Résultat négatif

Tableau 5 Profil de toxicité de la fluazaindolizine de qualité technique

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

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicocinétique	
Absorption, distribution, métabolisme, élimination; pharmacocinétique après des doses uniques ou répétées par gavage (faibles et élevées) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957884	<p>Dose unique administrée par gavage à 10 ou 200 mg/kg p.c. avec [Ph-¹⁴C] DPX-Q8U80 ou [IP-2-¹⁴C] DPX-Q8U80; administration pendant 14 jours de 10 mg/kg p.c. de DPX-Q8U80 non marqué, suivie d'une dose unique de [Ph-¹⁴C] DPX-Q8U80; 4/sexe par radiomarqueur et par moment d'établissement de la distribution tissulaire.</p> <p>Absorption : Pour les deux radiomarqueurs, l'absorption totale était de 48 à 59 % de la DA à la dose faible, et de 44 à 50 % de la DA à la dose élevée, d'après la radioactivité mesurée dans la bile, l'urine, l'eau de rinçage des cages, le plasma, les GR et les carcasses.</p> <p>Élimination : L'élimination des radiomarqueurs était légèrement plus élevée par les matières fécales (40 à 59 % de la DA) que par l'urine (33 à 54 % de la DA) 168 h après l'administration; 48 h après l'administration d'une dose faible ou élevée unique, 4,6 à 8,1 % et 7,0 à 18 % de la DA, respectivement, ont été éliminés par la bile. L'élimination a été relativement rapide, 93 à 99 % de la DA ayant été éliminé dans les 48 à 72 h après l'administration de la dose radiomarquée. L'élimination était comparable entre les doses élevée et faible, les radiomarqueurs [IP-2-¹⁴C] et [Ph-¹⁴C] et les régimes à dose unique et à doses répétées.</p> <p>Distribution : Dans les expériences à dose unique utilisant le</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>radiomarqueur [IP-2-¹⁴C], la concentration de radioactivité 168 h après l'administration de la dose était la plus élevée dans le foie aux doses élevée et faible chez les deux sexes, sauf pour les ♀ ayant reçu la dose élevée, chez qui la peau présentait la concentration la plus élevée. Dans les expériences à dose unique avec le radiomarqueur [Ph-¹⁴C], la concentration de radioactivité totale 168 h après l'administration de la dose était la plus élevée dans l'hypophyse chez les ♂ ayant reçu la dose faible, le foie chez les ♀ ayant reçu la dose faible, et la peau chez les ♂ et ♀ ayant reçu la dose élevée. Dans les expériences à doses répétées avec le radiomarqueur [Ph-¹⁴C], la concentration de radioactivité après 168 h était la plus élevée dans le foie chez les deux sexes.</p> <p>Dans les expériences à dose faible unique utilisant le radiomarqueur [IP-2-¹⁴C], la concentration de radioactivité 1 et 6 h après l'administration de la dose était la plus élevée dans le plasma chez les deux sexes. Dans les expériences à dose élevée unique utilisant le radiomarqueur [IP-2-¹⁴C], la concentration de radioactivité à 8 h était la plus élevée dans la vessie des ♂, et dans le plasma des ♀, tandis que les concentrations les plus élevées après 24 h ont été observées dans le plasma des deux sexes. Dans les expériences à dose faible ou élevée unique avec le radiomarqueur [Ph-¹⁴C], la concentration de radioactivité après 1 h et 6 h, ou après 8 h et 24 h après l'administration, était la plus élevée dans le plasma chez les deux sexes.</p> <p>Pharmacocinétique : Dans le plasma des animaux qui avaient reçu une dose unique de l'un ou l'autre des radiomarqueurs, le T_{max} atteignait 0,25 à 0,63 h à la dose faible et 3 à 6 h à la dose élevée. Une DA 20 fois plus élevée a été associée à une multiplication de la C_{max} plasmatique par un facteur de 6 à 8.</p> <p>Dans les GR des animaux ayant reçu une dose unique de l'un ou l'autre des radiomarqueurs, le T_{max} a été établi entre 0,25 et 0,50 h à la dose faible et entre 1 et 10 h à la dose élevée. Il y avait une augmentation proportionnelle à la dose de la C_{max} des GR, sauf chez les ♀ avec le radiomarqueur [IP-2-¹⁴C], où l'augmentation correspondait à un facteur de 7, malgré une multiplication par 20 de la DA.</p> <p>Dans le plasma et les GR des animaux qui avaient reçu une dose unique faible ou élevée de l'un ou l'autre des radiomarqueurs, les demi-vies d'élimination étaient de 7 à 13 h. La comparaison de l'ASC pour les doses faible et élevée chez les deux sexes et pour les deux radiomarqueurs indique que l'absorption était relativement proportionnelle à la dose.</p> <p>Métabolisme : Le DPX-Q8U80 inchangé était le composant le plus abondant récupéré dans la radioactivité totale éliminée (urine, matières fécales et eau de rinçage des cages) après une seule administration orale à dose faible ou élevée, avec l'un ou l'autre des radiomarqueurs. Les métabolites détectés incluaient IN-QEK31, un conjugué sulfate d'IN-A5760 et IN-UHD20. Chez les animaux ayant reçu des doses répétées de DPX-Q8U80 pendant 14 jours, suivies d'une dose unique du</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>radiomarqueur [Ph-¹⁴C], le DPX-Q8U80 inchangé était le composant le plus abondant récupéré de la radioactivité totale éliminée (urine, matières fécales et eau de rinçage des cages), suivi du conjugué sulfate d'IN-A5760 (5,5 % de la DA chez les ♂) et d'IN-REG72 (1,6/0,2 % de la DA (♂/♀).</p> <p>Dans la bile, le DPX-Q8U80 inchangé était le composant le plus abondant récupéré après une administration orale unique à dose faible ou à dose élevée de [IP-2-¹⁴C] ou de [Ph-¹⁴C]DPX-Q8U80. Pour le marqueur [IP-2-¹⁴C], les métabolites les plus abondants étaient IN-QEK31 chez les animaux ayant reçu la dose faible, ainsi qu'IN-REG72 chez les ♂ et le conjugué glucuronide d'IN-UHD20 chez les ♀ dans le groupe à dose élevée. Pour le marqueur [Ph-¹⁴C], les métabolites les plus abondants étaient IN-F4106 à la dose faible, et IN-UHD20 et IN-F4106 chez les ♂ et les ♀, respectivement, dans le groupe à dose élevée.</p> <p>Dans les échantillons de plasma, de foie et de rein prélevés 8 h après l'administration orale à dose élevée du radiomarqueur [Ph-¹⁴C], le DPX-Q8U80 inchangé était le composant le plus abondant retrouvé; les concentrations les plus élevées se trouvaient dans le plasma, suivi du foie, puis des reins. Le métabolite IN-F4106 a été détecté chez les deux sexes, en plus forte concentration dans les reins, suivis du foie, puis du plasma.</p>
<p>Vitesse du métabolisme et degré d'élimination – étude pilote</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2957856</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Administration d'une dose unique par gavage de 10 mg/kg p.c. avec [Ph-¹⁴C] DPX-Q8U80 ou [IP-2-¹⁴C] DPX-Q8U80; 2/sexe/radiomarqueur.</p> <p>La majeure partie de la DA a été éliminée par les matières fécales (57 à 58 % chez les ♂ et 46 à 49 % chez les ♀), suivies par l'urine (25 à 36 % chez les ♂ et 46 % chez les ♀). L'eau de rinçage des cages représentait 6 à 13 % et 5 à 8 % de la DA chez les ♂ et les ♀, respectivement.</p> <p>L'élimination était assez rapide, la majeure partie de la DA (93 à 97 % chez les deux sexes) ayant été récupérée 48 à 72 h après l'administration de la dose. La concentration la plus élevée de radioactivité a été observée dans le foie. Les résidus des deux radiomarqueurs n'ont pas été éliminés dans l'air expiré.</p> <p>Limites : Faible taille de l'échantillon</p>
<p>Vitesse du métabolisme et degré d'élimination – étude pilote</p> <p>Souris CD1</p> <p>N° de l'ARLA 2957858</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Administration d'une dose unique par gavage de 10 mg/kg p.c. avec [Ph-¹⁴C] DPX-Q8U80 ou [IP-2-¹⁴C] DPX-Q8U80; 2/sexe/radiomarqueur.</p> <p>L'élimination a été assez rapide, la majeure partie de la DA (92 à 95 %) ayant été récupérée dans les premières 24 à 48 h après l'administration de la dose chez les ♂ et dans les premières 48 premières heures après l'administration de la dose chez les ♀. La plus forte concentration de radioactivité dans les tissus a été observée dans le foie. Les résidus des deux radiomarqueurs n'ont pas été éliminés dans l'air expiré.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Limites : Faible taille de l'échantillon
<p>Métabolisme comparatif des hépatocytes cryopréservés : souris, rat, lapin, chien et humain</p> <p>Hépatocytes de souris CD1, de rats Sprague-Dawley, de lapins néo-zélandais blancs, de chiens Beagle et d'humains</p> <p>N° de l'ARLA 2957849</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Un composé radiomarqué (20 µM; [Ph-¹⁴C]DPX-Q8U80 ou [IP-5,8a-¹⁴C]DPX-Q8U80) a été incubé avec des hépatocytes cryopréservés. La quantité de DPX-Q8U80 inchangé restant après 120 minutes d'incubation a été déterminée.</p> <p>Une métabolisation a été observée chez toutes les espèces à l'essai, les vitesses les plus élevées ayant été observées dans les hépatocytes humains, tandis que les hépatocytes de chiens présentaient les vitesses les plus faibles. Le DPX-8U80 inchangé représentait 86 à 91 %, 91 à 96 %, 93 à 96 %, 96 à 98 % et 73 à 76 % de la radioactivité totale récupérée après 120 minutes d'incubation avec des hépatocytes de souris, de rats, de lapins, de chiens et d'humains, respectivement.</p> <p>Seuls deux métabolites ont été formés à plus de 5 %, par rapport à la radioactivité totale récupérée, dans les différents hépatocytes incubés avec [Ph-¹⁴C]DPX-Q8U80 ou [IP-5,8a-¹⁴C]DPX-Q8U80, à savoir IN-REG72 et IN-UHD20. Parmi ceux-ci, IN-REG72 était le plus important et le principal métabolite détecté dans les échantillons d'hépatocytes humains. IN-UHD20 était le deuxième métabolite le plus abondant formé, et il était le plus important dans les incubations d'hépatocytes de souris.</p> <p>Conclusion : Le DPX-Q8U80 a été métabolisé plus rapidement dans les hépatocytes humains que dans les hépatocytes des autres espèces utilisées dans cette étude. Les principales voies de biotransformation in vitro du DPX-Q8U80 comprenaient une O-déméthylation aboutissant à la formation du métabolite IN-REG72, laquelle était suivie par une sulfoconjugaion dans les hépatocytes humains. L'hydroxylation directe du cycle phényle du DPX-Q8U80 a entraîné la formation du métabolite IN-UHD20, tandis que l'hydrolyse de la liaison amide a produit les métabolites IN-F4106 et IN-QEK31.</p> <p>Limite : Étude non exigée.</p>
<p>Toxicocinétique – doses répétées par voie orale (14 jours, gavage)</p> <p>Évaluation dans le cadre d'une évaluation préliminaire de la toxicité générale</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2958170</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Du DPX-Q8U80 non marqué a été administré à 5 rats/sexe/dose à raison de 0, 25, 300 ou 1 000/500 mg/kg p.c./j pendant 14 jours. La dose élevée de 1 000 mg/kg p.c./j a été réduite à 500 mg/kg p.c./j au jour 8 en raison d'une perte de p.c. Les concentrations de DPX-Q8U80 ont été déterminées dans le sang et les graisses de 3 ♀/dose.</p> <p>25 mg/kg p.c./j : La demi-vie d'élimination du plasma et la C_{max} plasmatique ont été consignées respectivement 18 h et 0,5 h après la dose finale. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes au jour 2 après l'administration.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>300 mg/kg p.c./j : La demi-vie d'élimination du plasma et la C_{max} plasmatique ont été consignées respectivement 19 h et 5 h après la dose finale. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes au jour 2 après l'administration.</p> <p>1 000/500 mg/kg p.c./j : Les paramètres toxicocinétiques n'ont pas été déterminés en raison du sacrifice précoce et non programmé des animaux.</p> <p>Conclusion : Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre au cours des premiers jours après l'administration étaient approximativement égales aux doses de 300 et 1 000/500 mg/kg p.c./j, ce qui semble indiquer une saturation de l'absorption.</p> <p>Une répartition préférentielle dans les graisses n'a pas été observée.</p> <p>Limites : Données rapportées limitées; étude non exigée.</p>
Études de toxicité aiguë	
<p>Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses; étude réalisée avec divers lots de substance provenant des procédés de production originaux et commerciaux)</p> <p>Rat Sprague-Dawley (♀)</p> <p>N^{os} de l'ARLA 3049482, 2958177 et 2957830</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>Toxicité aiguë modérée</p> <p>DL₅₀ ≥ 940 mg/kg p.c. (♀)</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient : mortalité, hypoactivité, ↓ tonus musculaire, posture haute, nez rougeâtre, liquide huileux vert dans le jéjunum, poumons tachetés de façon diffuse avec taches foncées, respiration laborieuse, prostration, absence de réflexe de redressement, horripilation.</p> <p>Limites : Les études individuelles ne respectaient pas l'Essai No. 425 selon les lignes directrices de l'OCDE; collectivement, les études fournissent suffisamment de données pour déterminer une DL₅₀ aiguë par voie orale.</p>
<p>Toxicité aiguë par voie cutanée</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N^o de l'ARLA 2957845</p>	<p>Faible toxicité aiguë</p> <p>DL₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♂/♀)</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité</p>
<p>Toxicité aiguë par voie cutanée (réalisée avec une substance d'essai provenant d'un procédé de production commercial)</p> <p>Rat Sprague-Dawley (♀)</p>	<p>Faible toxicité aiguë</p> <p>DL₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité</p>

N° de l'ARLA 2957832	
Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement; étude réalisée avec une substance d'essai provenant d'un procédé de production commercial) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957836	Faible toxicité aiguë $CL_{50} > 5,3 \text{ mg/L}$ (♂/♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient : démarche anormale, respiration laborieuse, bruits pulmonaires, posture haute, coloration anormale de la peau, ataxie, écoulement nasal et oculaire rougeâtre.
Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957866	Faible toxicité aiguë $CL_{50} > 5,8 \text{ mg/L}$ (♂/♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient une respiration laborieuse.
Irritation oculaire (étude réalisée avec une substance provenant d'un procédé de production commercial) Lapin néo-zélandais blanc (♀) N° de l'ARLA 3098864	Non irritant $CMM = 0$ $CIM = 2,7$ (à 1 h)
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2957797	Légèrement irritant $CMM = 12,3$ $CIM = 19$ (à 24 h)
Irritation de la peau (étude réalisée avec une substance provenant d'un procédé de production commercial) Lapin néo-zélandais blanc (♀) N° de l'ARLA 2957833	Irritation minimale $CMM = 0,33$ $CIM = 1,7$ (à 1 h)
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc (♀) N° de l'ARLA 2957901	Non irritant $CMM = 0$ $CIM = 0$

Sensibilisation cutanée (test de maximalisation) Cobaye Hartley (♂) N° de l'ARLA 2957892	Résultat négatif
Sensibilisation cutanée (EGLL; étude réalisée avec une substance provenant d'un procédé de production commercial) Souris CBA (♀) N° de l'ARLA 2957829	Étude complémentaire Aucune indication de réponse positive, car toutes les valeurs de l'indice de stimulation étaient inférieures à 3,0. Limites : Excipient validé non utilisé.
Études de toxicité à court terme	
Toxicité par voie orale sur 28 jours (régime alimentaire) Souris CD1 N° de l'ARLA 2957851	DSENO = 514/634 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 1 105/1 286 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ GR, ↓ Hb, ↓ Ht, ↑ réticulocytes, infiltration de neutrophiles dans la vésicule biliaire, basophilie tubulaire rénale (♂/♀); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ EA, ↓ protéines totales, ↓ albumine, ↓ globuline, hypertrophie hépatocellulaire (♂); ↓ protéines totales, ↓ albumine, ↓ globuline, dilatation du bassinot du rein (♀).
Toxicité par voie orale sur 90 jours (régime alimentaire) Souris CD1 Nos de l'ARLA 2957861 et 2957840	DSENO = 146/157 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 444/511 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : hypertrophie rénale, infarctus rénaux, ↓ bilirubine (♂/♀); ↓ cholestérol, basophilie cytoplasmique dans le foie, hypertrophie/hyperplasie de l'épithélium dans la vésicule biliaire, cristaux éosinophiles dans la vésicule biliaire, dégénérescence hyaline de la vésicule biliaire (♂); ↓ ALT, ↑ réticulocytes, ↓ albumine, ↓ rapport albumine/globuline, ↑ poids de la rate, infiltration de cellules inflammatoires dans la vésicule biliaire (♀). Les concentrations de DPX-Q8U80 dans le plasma augmentaient avec les doses, de manière généralement proportionnelle à la dose (légèrement moins que linéaire). Les concentrations plasmatiques de DPX-Q8U80 étaient plus élevées chez les ♀ que chez les ♂, et étaient supérieures à celles des métabolites. Les métabolites les plus abondants chez les deux sexes étaient IN-UHD20, suivi d'IN-REG72 et IN-QEK31.
Toxicité par voie orale sur 14 jours (gavage) – évaluation préliminaire de la toxicité générale Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958170	Étude complémentaire DSENO et DMENO non déterminées Effets à 300 mg/kg p.c./j : ↑ β-oxydation hépatique (♂/♀); érosion/ulcères de l'estomac, ↓ densité urinaire, ↓ protéines de l'urine, ↑ volume urinaire, ↑ triglycérides, ↑ poids du foie, ↑ poids des reins (♂).

<p>Les composantes toxicocinétique et génotoxique (induction de micronoyaux) de l'étude sont résumées dans d'autres sections du tableau.</p> <p>La β-oxydation et l'activité du CYP450 ont été déterminées à partir d'échantillons de foie au moment du sacrifice.</p>	<p>Effets à 1 000/500 mg/kg p.c./j (la dose de 1 000 mg/kg p.c./j a été abaissée à 500 mg/kg p.c./j au jour 8 en raison de la perte de p.c.) : mort, sacrifice non programmé, perte de p.c., léthargie, gonflement de la tête/nez, \downarrow GR, \downarrow Ht, \downarrow réticulocytes, \downarrow Hb, \uparrow indice de distribution érythrocytaire, \uparrow GB, \uparrow neutrophiles, \uparrow lymphocytes, \uparrow monocytes, \downarrow éosinophiles, \uparrow ALT, \uparrow AUS, \downarrow cholestérol, \downarrow protéines totales, \downarrow albumine, \downarrow globuline, \uparrow poids des surrénales, \downarrow poids du cœur, \downarrow poids du thymus, \downarrow poids de la rate, œdème cutané, érosion/ulcères de l'estomac, ulcération/inflammation nasale, corps étranger dans le nez, exsudat purulent dans le nez, inflammation des cornets, ulcères/érosion des cornets, déplétion des lymphocytes (thymus, rate, ganglions lymphatiques), nécrose lymphoïde dans le thymus, histiocytose des ganglions lymphatiques, atrophie de la moelle osseuse, congestion de la rate (σ/φ); perte de fourrure, coloration rouge de la peau, \uparrow bilirubine, \uparrow glucose, \uparrow triglycérides, \downarrow poids du foie, \downarrow poids des reins, \downarrow poids des épидидymes, inflammation/exsudat de la trachée, inflammation/hémorragie mésentérique, dégénérescence/atrophie testiculaire, oligospermie, \downarrow sécrétions de la prostate et des vésicules séminales, \downarrow proenzymes pancréatiques (σ); polyurie, \uparrow phosphore, \downarrow SDH, \downarrow sodium, \downarrow chlorure, \downarrow créatinine, \downarrow calcium, \downarrow poids des ovaires, \uparrow poids relatif du foie, \uparrow poids relatif des reins, anœstrus, nécrose du corps jaune, hypertrophie tubulaire rénale, dégénérescence centrolobulaire hépatocellulaire, hypertrophie hépatocellulaire, \uparrow CYP450 et β-oxydation hépatiques (φ).</p> <p>Limites : Données rapportées limitées; étude non exigée.</p>
<p>Toxicité par voie orale et neurotoxicité sur 90 jours (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N^{os} de l'ARLA 2957875 et 2957876</p>	<p>DSENO = 84/97 mg/kg p.c./j (σ/φ) DMENO = 166/189 mg/kg p.c./j (σ/φ)</p> <p>Effets à la DMENO : hyperplasie des cellules transitionnelles du rein (σ/φ); \downarrow poids de la rate, \uparrow volume urinaire, \downarrow protéines de l'urine, \downarrow densité urinaire, pyélonéphrite (σ); \downarrow cholestérol (φ).</p> <p>Aucun signe de neurotoxicité</p> <p>Dans le plasma, des concentrations quantifiables de DPX-Q8U80 et des métabolites IN-QEK31, IN-REG72, REG72-OH et Q8U80-OH ont été observées à toutes les doses. Les concentrations de DPX-Q8U80 présentaient une \uparrow avec la dose d'une manière proportionnelle à la dose. Les concentrations de DPX-Q8U80 étaient comparables entre les sexes. Le métabolite le plus abondant était REG72-OH, suivi de Q8U80-OH. La métabolisation du DPX-Q8U80 était plus importante chez les σ que chez les φ.</p>
<p>Toxicité par voie orale, 28 jours (régime alimentaire) – étude de palatabilité</p> <p>Chien beagle</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>DSENO et DMENO non déterminées</p> <p>Effets à \geq 38/37 mg/kg p.c./j : \uparrow ALP (σ/φ); \downarrow cholestérol (φ).</p> <p>Effets à 139 mg/kg p.c./j : \downarrow p.c., \downarrow CA, \uparrow ALT, nécrose unicellulaire et</p>

N° de l'ARLA 2957859	histiocytes pigmentés dans le foie (♀). Limites : Faible taille de l'échantillon.
Toxicité par voie orale sur 90 jours (régime alimentaire) Chien beagle N°s de l'ARLA 2957862, 2957863 et 2957864 Analyse des paramètres biochimiques hépatiques de tous les animaux : activité de la β-oxydation, activité de l'UDPGT, contenu enzymatique total du CYP450, activité du CYP1A, 2B, 2E, 3A, 4A.	DSENO = 20/21 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 59/61 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↑ plaquettes, ↓ albumine, ↓ cholestérol, ↑ AST, ↑ ALP, ↓ activité de la β-oxydation hépatique, ↑ activité enzymatique du CYP2E/3A/4A hépatique, ↑ activité de l'UDPGT hépatique, ↑ contenu hépatique total en CYP450, nécrose unicellulaire dans le foie (♂/♀); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ EA, ↓ rapport albumine/globuline, ↑ chlorure, ↑ poids relatif du foie/vésicule biliaire, cellules de Kupffer pigmentées, hépatocytes centrolobulaires pigmentés, déplétion du glycogène dans le foie, déplétion des lymphocytes (dans les plaques de Peyer) (♂); ↑ ALT, hémopoïèse extramédullaire dans la rate (♀). Les concentrations de DPX-Q8U80 dans le plasma présentaient une ↑ avec la dose d'une manière généralement proportionnelle à la dose (sublinéaire à la dose maximale). Les concentrations plasmatiques de DPX-Q8U80 étaient légèrement plus élevées chez les ♀ que chez les ♂, et étaient beaucoup plus élevées que celles des métabolites. Le métabolite le plus abondant chez les deux sexes était IN-QEK31, suivi d'IN-F4106.
Toxicité par voie orale sur 12 mois (régime alimentaire) Chien beagle N°s de l'ARLA 2957966 et 2957967	DSENO = 20/17 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 36/37 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↑ ALT, ↑ ALP, ↑ GGT, ↑ SDH, ↑ poids des surrénales (♂/♀); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ albumine, ↓ cholestérol, ↑ calcium, ↑ poids du foie/de la vésicule biliaire, pigmentation des hépatocytes (♂); ↓ bilirubine totale, pigmentation cortico-médullaire des surrénales (♀). Les concentrations de DPX-Q8U80 dans le plasma présentaient une ↑ avec la dose d'une manière généralement proportionnelle à la dose (sublinéaire à la dose maximale). Les concentrations plasmatiques de DPX-Q8U80 étaient similaires entre les sexes. Les concentrations de DPX-Q8U80 étaient beaucoup plus élevées que celles des métabolites. Le métabolite le plus abondant chez les deux sexes était IN-QEK31, suivi d'IN-F4106.
Toxicité par voie cutanée sur 28 jours Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957898	Étude complémentaire Aucune observation liée au traitement jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j (♂/♀) Limites : La superficie corporelle totale couverte par le composé étudié variait de 0,3 à 1,6 %, soit bien en dessous de l'exigence de 10 % des lignes directrices pour cet essai.
Toxicité par inhalation, exposition répétée – justification de la demande	La demande d'exemption relative à la présentation d'une étude obligatoire de toxicité par inhalation avec exposition répétée était appuyée, pour les utilisations proposées, par la faible volatilité et la

d'exemption N° de l'ARLA 2957835	faible toxicité aiguë par inhalation de la fluazaindoline, ainsi que par l'ampleur des ME obtenues pour les scénarios d'exposition par inhalation lorsque des critères d'effet par voie orale étaient utilisés dans l'évaluation des risques.
Études de toxicité chronique ou d'oncogénicité	
Oncogénicité sur 18 mois (régime alimentaire) Souris CD1 N°s de l'ARLA 2957941 et 2957841	<p>DSENO = 142/177 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 436/534 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : amylose des glandes parathyroïdes, kystes de l'hypophyse (♂/♀); amylose (dans le jéjunum, les reins, les glandes lacrymales, les ganglions lymphatiques, la rate), inclusion éosinophile dans le foie, plasmocytose dans les ganglions lymphatiques, infiltration de cellules mononucléaires dans le pancréas, atrophie des glandes salivaires, hyperplasie lymphoïde cutanée (♂); ↑ poids de la rate, ↑ poids des reins, coloration anormale et petite taille des reins, amylose (dans le côlon, le pancréas, les glandes salivaires), abcès rénal, nécrose rénale, inflammation aiguë des ganglions lymphatiques (♀).</p> <p>Les concentrations de DPX-Q8U80 dans le plasma présentaient une ↑ avec la dose d'une manière généralement proportionnelle à la dose (légèrement sublinéaire chez les ♀). Les concentrations de DPX-Q8U80 étaient légèrement plus élevées chez les ♀ que chez les ♂, et étaient beaucoup plus élevées que celles des métabolites. Le métabolite le plus abondant chez les deux sexes était IN-UHD20, suivi d'IN-QEK31, IN-REG72 et IN-F4106.</p> <p>Aucun signe de tumorigénicité</p>
Toxicité chronique ou d'oncogénicité sur 24 mois (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N°s de l'ARLA 2957939, 3082856 et 2957842	<p><u>Sacrifice après 24 mois</u> DSENO = 25/78 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 76/254 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : hyperplasie des cellules transitionnelles du rein (♂); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ EA, ↑ poids relatif des reins, kystes rénaux, déformation des papilles rénales, dilatation du bassinet du rein, dilatation des tubules médullaires du rein, fibrose interstitielle rénale, hyperplasie des cellules urothéliales du rein, nécrose des papilles rénales, éosinophiles dans les fosses nasales, hyperplasie des cellules squameuses de l'estomac, surface irrégulière des reins, néphropathie chronique progressive, œdème non glandulaire dans l'estomac, érosion glandulaire/ulcère de l'estomac, métaplasie squameuse de l'utérus/du col, hypertrophie du cortex surrénalien (♀).</p> <p><u>Sacrifice après 12 mois</u> DSENO = 76/91 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 237/281 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ osmolalité urinaire, ↑ poids relatif des reins, hyperplasie des cellules urothéliales du rein (♂/♀); ↓ cholestérol, ↑ volume urinaire, dilatation du bassinet du rein, hyperplasie des cellules transitionnelles du rein, nécrose des papilles rénales (♂).</p>

	<p>Les concentrations de DPX-Q8U80 dans le plasma présentaient une ↑ avec la dose, d'une manière généralement proportionnelle à la dose. Les concentrations plasmatiques de DPX-Q8U80 étaient plus élevées chez les ♀ que chez les ♂, et étaient beaucoup plus élevées que celles des métabolites. Le métabolite le plus abondant chez les deux sexes était IN-QEK31, suivi d'IN-F4106 et d'IN-UHD20. Le métabolite IN-REG72 a également été détecté à des concentrations relativement élevées chez les ♂.</p> <p>Aucun signe de tumorigénicité</p>
Études de toxicité pour le développement ou la reproduction	
<p>Toxicité par voie orale sur 28 jours, et toxicité pour la reproduction sur 1 génération (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2957850</p>	<p><u>Étude sur 28 jours</u></p> <p>DSENO = 179/195 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 361/369 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ CA/EA (semaine 1), ↓ cholestérol, hyperplasie de l'épithélium transitionnel de la muqueuse de la vessie (♂/♀); ↓ p.c., ↓ protéines, ↓ globuline, ↓ triglycérides, ↑ volume urinaire, ↓ protéines urinaires (♂); ↓ phosphore, ↑ triglycérides (♀).</p> <p><u>Étude de toxicité pour la reproduction</u></p> <p>DSENO pour les parents = 37/195 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les parents = 179/369 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : hyperplasie de l'épithélium transitionnel du bassinnet du rein (♂); ↓ CA, dilatation du bassinnet du rein, pyélite des reins, ulcération de la surface épithéliale du bassinnet du rein et des papilles rénales, déformation/forme irrégulière des reins, hyperplasie de l'épithélium transitionnel du bassinnet du rein, pyélonéphrite, hyperplasie de l'épithélium transitionnel de la muqueuse de la vessie (♀).</p> <p>DSENO pour la reproduction = 361/369 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour la reproduction = non déterminée</p> <p>Aucun signe d'effet sur la reproduction lié au traitement.</p> <p>DSENO pour les descendants avant le sevrage = 369 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO non établie pour les descendants avant le sevrage.</p> <p>Aucun résultat lié au traitement chez les descendants avant le sevrage.</p> <p>DSENO pour les descendants adultes F₁ = 199/204 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les descendants adultes F₁ = 405/388 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Les descendants adultes F₁ ont reçu une dose entre les JPN 21 et 60.</p> <p>Effets à la DMENO : coloration anormale des reins, dilatation des reins, kystes rénaux, hyperplasie de l'épithélium transitionnel du bassinnet du</p>

	<p>rein, pyélite des reins, pyélonéphrite, ulcération de la surface épithéliale du bassin du rein ou des papilles rénales (♂/♀); inflammation de la prostate (♂); ↓ p.c./prise de p.c., lésions macroscopiques des reins (coloration anormale, adhérence) (♀).</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Toxicité pour la reproduction sur 2 générations (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 3088000</p>	<p>DSENO pour les parents = 30/100 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les parents = 88/291 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : hyperplasie de la muqueuse des reins (F₁) (♂); ↓ p.c. avant l'accouplement (P, F₁), ↓ CA avant l'accouplement (P, F₁), ↓ p.c./prise de p.c. pendant la gestation (P, F₁), ↓ p.c. pendant la lactation (P, F₁), ↑ prise de p.c. pendant la lactation (P, F₁), ↑ poids de la rate (F₁), coloration anormale des reins (F₁), dilatation des uretères (F₁), hyperplasie de la muqueuse des reins (F₁), dilatation des reins (P, F₁), déformation des reins (F₁), néphropathie chronique progressive (P, F₁), érosion/ulcération des reins (P, F₁), hydronéphrose (P, F₁), hyperplasie de la muqueuse des reins (P), inflammation interstitielle des reins (P), nécrose des papilles rénales (F₁), pyélonéphrite (F₁), hyperplasie de la muqueuse de la vessie (P, F₁), hyperplasie des uretères (F₁), inflammation des uretères (F₁), inflammation des urètres (F₁), hyperplasie de la muqueuse de l'urètre (F₁), cystite de la vessie (F₁), agrégats lymphoïdes dans la vessie (F₁) (♀).</p> <p>DSENO pour les jeunes = 39 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les jeunes = 116 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : hyperplasie de la muqueuse des reins, des uretères et de la vessie (F₂) (♂/♀); hyperplasie de la muqueuse de l'urètre (F₂), cystite de la vessie (F₂) (♀).</p> <p>DSENO pour la reproduction = 265/291 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour la reproduction = non déterminée</p> <p>Aucune observation liée au traitement</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2957999</p>	<p>DSENO pour les mères = 200 mg/kg p.c./j DMENO pour les mères = 400 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO : légère perte de p.c. (JG 7), ↓ p.c. (JG 7 à 21), ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↓ poids de l'utérus des rates gravides, dilatation modérée des reins.</p> <p>DSENO pour le développement = 200 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 400 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ côtes cervicales courtes, ↓ p.c. des fœtus.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>

	Aucun signe de malformation liée au traitement
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N° de l'ARLA 2957873</p>	<p>DSENO pour les mères = 30 mg/kg p.c./j DMENO pour les mères = 120 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ équivoque des avortements (3 portées par rapport à 1 chez les témoins; JG 25 à 26), 1 sacrifice non programmé (JG 25), ↓ prise de p.c. (JG 10 à 13), perte de p.c. (JG 13 à 20), ↓ CA (JG 13 à 20), faible quantité de matières fécales, ↓ défécation, selles molles, selles mucoïdes, dégénérescence et dilatation des tubules rénaux, infiltration de mononucléaires dans les reins.</p> <p>DSENO pour le développement = 30 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 120 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ équivoque des avortements, ↑ sternèbres avec attache filiforme (sternèbre n° 4 attachée à la sternèbre n° 5), ↑ petites vésicules biliaires.</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p> <p>Aucun signe de malformation liée au traitement</p>
Études de génotoxicité	
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i>, et souche WP2uvrA d'<i>E. coli</i></p> <p>N° de l'ARLA 2957844</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries (réalisé avec une substance d'essai provenant d'un procédé de production commercial)</p> <p>Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i>, et souche WP2uvrA d'<i>E. coli</i></p> <p>N° de l'ARLA 2957938</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries (réalisé avec une substance d'essai provenant d'un procédé de production commercial)</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>

Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> , et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2957828	
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2957899	Résultat positif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation -S9 4 h : Positif pour les aberrations structurales à 600 µg/ml +S9 4 h : Positif pour les aberrations structurales à 400 et 425 µg/ml
Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HGPRT) N° de l'ARLA 2957900	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris CD1 N° de l'ARLA 2957963	Résultat négatif Les signes cliniques de toxicité comprenaient : posture basse, léthargie, ptosis, démarche anormale, tremblements et hypersensibilité. Des ♀ sont mortes à 1 000 et 1 500 mg/kg p.c.
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris CD1 N° de l'ARLA 2958118	Résultat négatif Aucun signe clinique de toxicité
Test du micronoyau in vivo (gavage; réalisé avec une substance d'essai provenant d'un procédé de production commercial) Souris CD1 N° de l'ARLA 2957831	Résultat négatif Un ♂ à 750 mg/kg p.c. a présenté des signes de prostration et est mort. Aucun autre signe clinique de toxicité.
Test du micronoyau in vivo – dose unique et doses répétées par voie orale (gavage) Dans le cadre d'une évaluation préliminaire de la toxicité générale sur 14 jours	Étude complémentaire D'après les données présentées, il n'y a pas eu de signe d'induction de micronoyaux dans les conditions de cette étude, au cours de laquelle la substance était administrée jusqu'à la dose limite (exposition unique) ou à des doses entraînant une toxicité importante (doses répétées).

Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958170	Limites : Données rapportées limitées; étude non exigée.
Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité aiguë par voie orale (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958015	DSENO = 125/1 750 mg/kg p.c. (♂/♀) DMENO = 450 mg/kg p.c./non établie (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ CA (jours 1 à 2), légère ↓ activité motrice (durée et ambulation; jour 1, séances 1 et 2 uniquement), légère ↓ activité motrice – accoutumance (jour 1) (♂). Aucun signe de neurotoxicité sélective
Autres études	
Immunotoxicité sur 28 jours (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley (♂) N° de l'ARLA 2958062	DSENO = 393 mg/kg p.c./j (♂) DMENO non déterminée Aucun signe ni symptôme lié au traitement Aucun effet lié au traitement sur la réponse anticorps IgM anti-hématies de mouton Aucun signe de dysfonctionnement du système immunitaire
Essai utérotrrophique de 3 jours pour la détection de l'activité œstrogénique (gavage) Rats Sprague-Dawley (♀ ovariectomisées) N° de l'ARLA 2957846	Étude complémentaire Effets à 500 mg/kg p.c./j : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↓ EA (♀). Effets chez les témoins positifs : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↓ EA, ↑ conversion à la phase suivant le diœstrus, ↑ poids de l'utérus (frais et séché), présence de fluide utérin (♀). Aucun effet lié au traitement indicatif d'une action agoniste œstrogénique
Essai de 15 jours pour la détection de l'activité endocrinienne (gavage) Rat Sprague-Dawley (♂) N° de l'ARLA 2957847	Étude complémentaire Effets à ≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ poids absolu des épидидymes, ↓ poids absolu des testicules, ↑ activité de l'aromatase hépatique. Effets à 500/350 mg/kg p.c./j (dose de 500 mg/kg p.c./j réduite à 350 mg/kg p.c./j au jour 10) : mort (1; jour 12), déshydratation, écoulement, posture haute (signes cliniques à partir du jour 9), ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↓ EA, ↓ poids absolu du foie, ↓ poids de la prostate, ↓ poids des vésicules séminales, oligospermie/débris de cellules germinales dans les épидидymes, érosion/ulcère de la muqueuse glandulaire de l'estomac, éosinophiles dans la muqueuse de l'estomac, dégénérescence/atrophie de l'épithélium séminifère dans les testicules. Pas d'effet clair sur les hormones évaluées dans le sang (DHT, LH, T, E2, T4, T3 et TSH).

	<p>Les concentrations de DPX-Q8U80 dans le plasma augmentent avec la dose d'une manière généralement proportionnelle à la dose, sauf à l'approche de la dose élevée où la courbe concentration-dose devient moins que linéaire. Les concentrations de DPX-Q8U80 étaient beaucoup plus élevées que celles des métabolites. Le métabolite le plus abondant était IN-QEK31, suivi d'IN-F4106 et d'IN-REG72.</p> <p>Limites : Étude non exigée, faible taille des échantillons, grande variabilité intergroupe et intragroupe dans les données hormonales, dépassement de la DMT à la dose élevée.</p>
<p>Essai de stéroïdogénèse H295R (in vitro)</p> <p>Lignée cellulaire (H295R) de carcinome corticosurrénalien humain</p> <p>N° de l'ARLA 2957889</p>	<p>Étude complémentaire</p> <p>L'incubation des cellules H295R avec le DPX-Q8U80 a provoqué une ↓ statistiquement significative de la synthèse de T et d'E2 par rapport à l'excipient témoin, à la concentration maximale de 100 µM seulement. Les témoins positifs ont présenté les réponses prévues.</p> <p>Dans les conditions d'essai, les résultats du DPX-Q8U80 ont été jugés équivoques pour ce qui est de l'inhibition de la biosynthèse des stéroïdes.</p> <p>Limites : Étude non exigée.</p>

Tableau 6 Profil de toxicité des métabolites et impuretés de la fluazaindoline

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

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
IN-A5760	
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d'<i>E. coli</i></p> <p>N° de l'ARLA 2958112</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>
<p>Test d'aberration chromosomique in vitro</p> <p>Lymphocytes de sang périphérique humain</p>	<p>Résultat positif</p> <p>Induction d'aberrations chromosomiques structurales et numériques dans le groupe d'exposition pendant 4 h sans activation à une concentration cytotoxique</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 2958113	
Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HPRT)	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
N° de l'ARLA 2958114	
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris CD1 N° de l'ARLA 2958165	Résultat négatif Aucun signe clinique de toxicité Les résultats de l'analyse du plasma ont montré que la substance d'essai était présente dans les échantillons groupés de plasma, ce qui indique une exposition des cellules cibles.
IN-F4106	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley (♀) N° de l'ARLA 2957951	Faible toxicité aiguë DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient une hypoactivité, une respiration irrégulière, une posture voûtée et une ↓ du volume des matières fécales.
Toxicité par voie orale sur 90 jours (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N°s de l'ARLA 2958036 et 2958037	DSENO = 36/42 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 149/165 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ CA/EA, ↑ GB, ↑ lymphocytes, ↑ grandes cellules non colorées, ↑ bilirubine, ↑ AUS, ↑ cholestérol, ↓ créatinine, ↓ glucose, ↓ pH de l'urine, ↑ poids du foie, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, hyperplasie des cellules transitionnelles de la muqueuse de la vessie (♂/♀); ↓ p.c., ↑ éosinophiles, ↑ réticulocytes, ↓ triglycérides, ↑ poids relatif des reins, ↑ poids de la prostate (♂); ↑ acides biliaires totaux, ↑ volume urinaire, œdème et inflammation de la vessie (♀). On a constaté une ↑ dépendante de la dose dans les concentrations plasmatiques des métabolites IN-F4106 et IN-A5760. La majeure partie de la dose présente dans l'urine a été retrouvée sous forme d'IN-A5760 (y compris ses conjugués), ce qui semble indiquer qu'IN-F4106 subit une O-déméthylation importante pour former le métabolite IN-A5760. L'élimination rénale était sensiblement plus rapide pour les conjugués d'IN-A5760 que pour IN-F4106.
Étude préliminaire de toxicité pour la reproduction ou le développement (régime alimentaire)	DSENO pour les parents = 47/45 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les parents = 179/173 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↑ poids relatif du foie, hypertrophie hépatocellulaire (♂/♀); ↑ poids relatif des reins (♀).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958094	DSENO pour la reproduction = 179/173 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour la reproduction = non déterminée Aucune observation liée au traitement DSENO pour les jeunes = 45 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les jeunes = 173 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c. au JPN 0 et au JPN 4 (♂/♀). Aucun signe de sensibilité chez les jeunes
Toxicité pour le développement (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958111	DSENO pour les mères = 67 mg/kg p.c./j DMENO pour les mères = 200 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. (JG 7 à 20), ↓ prise de p.c. (JG 6 à 20), ↓ CA. DSENO pour le développement = 22 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 67 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. des foetus. Signe de sensibilité chez les jeunes Aucun signe de malformation liée au traitement
Toxicité pour la reproduction sur 2 générations (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958095	DSENO pour les parents = 35/40 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les parents = 111/122 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c. avant l'accouplement (P), ↓ prise de p.c. avant l'accouplement (P, F ₁), ↓ CA avant l'accouplement (P), ↓ EA avant l'accouplement (P), ↑ poids relatif des reins (P, F ₁) (♂/♀); ↓ p.c. avant l'accouplement (F ₁), ↓ CA avant l'accouplement (F ₁), ↑ poids relatif du foie (P, F ₁), ↑ poids des surrénales (F ₁) (♂); ↓ p.c. avant l'accouplement (F ₁), ↓ p.c./prise de p.c. pendant la gestation (P, F ₁), ↓ CA avant l'accouplement (F ₁), ↓ CA pendant la gestation (P, F ₁), ↑ poids relatif du foie (P, F ₁) (♀). DSENO pour la reproduction = 111/122 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour la reproduction = non déterminée Aucun résultat concernant la reproduction lié au traitement DSENO pour les jeunes = 40 mg/kg p.c./j (♀) DMENO pour les jeunes = 122 mg/kg p.c./j (♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c. (JPN 21; F ₁ , F ₂). Aucun signe de sensibilité chez les jeunes

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Test de mutation inverse sur bactéries Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2958043	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HGPRT) N° de l'ARLA 2958097	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2958058	Résultat positif Induction d'aberrations chromosomiques structurales dans le groupe d'exposition pendant 4 h avec ou sans activation à des concentrations cytotoxiques
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris CD1 N° de l'ARLA 2958086	Résultat négatif Aucun signe clinique de toxicité Cytotoxicité (↓ réticulocytes) chez les ♂ à 2 000 mg/kg p.c.
IN-QEK31	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley (♀) N° de l'ARLA 2958179	Légère toxicité aiguë DL ₅₀ > 1 750 mg/kg p.c. (♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient : rougeur anormale des oreilles et des pattes, perte du réflexe de redressement, démarche anormale, respiration laborieuse, froideur au toucher, déshydratation, ↓ matières fécales produites, ptosis, posture anormale (haute), horripilation, hypoactivité, prostration, ↓ tonus musculaire.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité par voie orale sur 90 jours (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2958038</p>	<p>DSENO = 183/204 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 784/820 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ EA, coloration anormale et dilatation des reins, dégénérescence/régénération des tubules rénaux, dilatation des tubules rénaux et du bassinet du rein, hyperplasie de l'épithélium transitionnel de la vessie (♂/♀); ↓ p.c., ↓ force de préhension des membres postérieurs, ↑ AUS, ↑ poids des reins, calcul(s) dans la vessie, inflammation de la vessie; concrétions de la vessie (♂); ↑ triglycérides, ↓ monocytes, ↓ protéines de l'urine, ↓ poids du foie, ↑ poids de l'utérus, ↓ poids des ovaires, lésions et calcul(s) rénaux, forme irrégulière et rugosité de la surface des reins, hyperplasie de l'épithélium transitionnel des reins (♀).</p>
<p>Étude préliminaire de toxicité pour la reproduction ou le développement (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2958096</p>	<p>DSENO pour les parents = 228/223 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les parents = 864/838 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : effets microscopiques dans les reins (dégénérescence/régénération des tubules, hyperplasie de l'épithélium transitionnel) et la vessie (hyperplasie de l'épithélium transitionnel et inflammation) (♂/♀); ↑ poids des reins, ↑ poids des surrénales, dilatation des tubules rénaux et du bassinet du rein, nécrose des papilles et concrétions rénales, effets microscopiques dans la vessie (dégénérescence/régénération, infiltration de mastocytes, concrétions et hémorragie) (♂); ↓ p.c./prise de p.c. et CA (JL 0 à 4), ↓ poids du thymus, hyperplasie de l'épithélium rénal dans les tubules papillaires, ↑ GB dans les capillaires des papilles rénales, déplétion des lymphocytes dans le thymus (♀).</p> <p>DSENO pour la reproduction = 864/838 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour la reproduction = non déterminée</p> <p>Aucun résultat concernant la reproduction lié au traitement</p> <p>DSENO pour les jeunes = 223 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les jeunes = 838 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ p.c. (JPN 0 et JPN 4) (♂/♀).</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2958107</p>	<p>DSENO pour les mères = 330 mg/kg p.c./j DMENO pour les mères = non établie</p> <p>Aucun signe ni symptôme lié au traitement</p> <p>DSENO pour le développement = 330 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = non déterminée</p> <p>Aucun signe ni symptôme lié au traitement</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Aucun signe de sensibilité chez les jeunes Aucun signe de malformations
Test de mutation inverse sur bactéries Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2958056	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HPRT) N° de l'ARLA 2958059	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à une concentration causant la précipitation
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2958057	Résultat positif Induction d'aberrations chromosomiques structurales dans le groupe d'exposition pendant 4 h avec ou sans activation (à une concentration cytotoxique pour l'essai sans activation)
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris CD1 N°s de l'ARLA 2958100 et 2957843	Résultat négatif Des signes cliniques de toxicité sont apparus à 2 000 mg/kg p.c. chez deux ♂ et une ♀ : ataxie, respiration laborieuse, déshydratation, ptosis, écoulement oculaire clair, prostration, léthargie et démarche anormale. Ces animaux ont été sacrifiés au jour 2. Tous les autres animaux du groupe ayant reçu 2 000 mg/kg p.c. ont été trouvés morts ou ont été sacrifiés. Mort d'animaux également observée aux doses de 1 300 et 1 600 mg/kg p.c. Les résultats de l'analyse du plasma ont montré que la substance d'essai était présente dans les échantillons groupés de plasma, ce qui indique une exposition des cellules cibles.
IN-QZY47	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley (♀) N° de l'ARLA 2958121	Faible toxicité aiguë DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Aucun signe clinique de toxicité
Toxicité orale sur 7 jours –	Étude complémentaire

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>détermination des doses (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 2958129</p>	<p>DSENO et DMENO = non déterminées</p> <p>Effets à 1 077/899 mg/kg p.c./j (♂/♀) : ↑ AUS, ↑ poids du foie, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (♂/♀); ↑ temps de Quick (♂); ↓ p.c./prise de p.c., ↓ CA, ↓ EA, ↑ bilirubine (♀).</p> <p>On a observé une ↑ moins que proportionnelle à la dose selon l'ASC de la concentration plasmatique sur 24 h pour l'absorption d'IN-QZY47. Une grande quantité d'IN-QZY47 a été soit acétylée, métabolisée ou conjuguée avant l'élimination urinaire. Le métabolite le plus important dans l'urine semble être le dérivé acétylé du métabolite IN-QZY47.</p>
<p>Toxicité par voie orale sur 28 jours (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 2958168 et 2958169</p>	<p>DSENO = 220/235 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 735/749 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↑ neutrophiles, ↑ cholestérol, ↑ bilirubine, ↑ poids relatif des reins, ↑ poids du foie, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (♂/♀); ↑ AUS, ↑ réticulocytes, ↑ ALT, ↑ temps de Quick, ↑ plaquettes, ↑ protéines de l'urine, ↑ poids de la prostate (♂); ↓ p.c., ↓ EA, ↑ GB, ↑ acide biliaire total, ↑ volume urinaire (♀).</p> <p>On a observé une ↑ moins que proportionnelle à la dose selon l'ASC de la concentration plasmatique sur 24 h pour l'absorption d'IN-QZY47, tandis que l'ASC sur 24 h a montré une ↑ proportionnelle à la dose dans le plasma pour IN-F4106 et IN-A5760.</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d'<i>E. coli</i></p> <p>N° de l'ARLA 2958101</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p> <p>Dans les conditions de cette étude, le métabolite IN-QZY47 a montré un potentiel de mutagénicité avec la souche d'essai TA 1535 à la fois en l'absence et en présence de S9. Cependant, ce potentiel mutagène n'a plus été observé lorsqu'un échantillon hautement purifié a été testé, et il a donc été conclu que la substance testée était négative dans cet essai de mutagénicité bactérienne in vitro.</p>
<p>Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères</p> <p>Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HPRT)</p> <p>N° de l'ARLA 2958108</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à une concentration causant la précipitation</p>
<p>Test d'aberration chromosomique in vitro</p> <p>Lymphocytes de sang périphérique humain</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à une concentration cytotoxique</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 2958104	
Synthèse non programmée d'ADN in vivo (gavage) Culture primaire d'hépatocytes de rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958109	Résultat négatif Essai jusqu'à la dose limite
IN-REG72	
Test de mutation inverse sur bactéries Souiches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2958098	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2958099	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à une concentration cytotoxique
Test du micronoyau in vivo (gavage) Souris CD1 N° de l'ARLA 2958172	Résultat négatif Aucun signe clinique de toxicité Les résultats de l'analyse du plasma ont montré que la substance d'essai était présente dans les échantillons groupés de plasma, ce qui indique une exposition des cellules cibles.
IN-TMQ01	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley (♀) N° de l'ARLA 2958120	Faible toxicité aiguë DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Aucun signe clinique de toxicité
Toxicité par voie orale sur 7 jours – détermination des doses (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2958128	Étude complémentaire DSENO et DMENO = non déterminées Aucun effet lié au traitement jusqu'à 1 179/1 075 mg/kg p.c./j (♂/♀) Une ↑ de la concentration plasmatique proportionnelle à la dose été observée pour IN-TMQ01 selon l'ASC sur 24 h. Le métabolite

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	IN-TMQ01 inchangé était le principal composant trouvé dans l'urine. Les métabolites connus IN-F4106 et IN-UNS90 étaient des composants mineurs dans l'urine.
<p>Toxicité par voie orale sur 28 jours (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 2958166 et 2958167</p>	<p>DSENO = 847/219 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = non établie/902 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets à la DMENO : ↑ p.c./prise de p.c., ↑ CA, ↑ EA, ↑ force de préhension des membres postérieurs, ↑ force de préhension des membres antérieurs, ↑ potassium, ↑ ALT, ↓ acide biliaire total, ↑ poids absolu du foie, ↑ minéralisation des reins (♀).</p> <p>On a observé une ↑ moins que proportionnelle à la dose selon l'ASC de la concentration plasmatique sur 24 h pour le métabolite IN-TMQ01, tandis qu'une ↑ légèrement plus que proportionnelle à la dose a été observée pour IN-F4106, selon l'ASC de la concentration plasmatique sur 24 h. Le métabolite IN-A5760 n'a pas été détecté dans le plasma. Le principal composant détecté dans le plasma et l'urine était le métabolite IN-TMQ01 inchangé.</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d'<i>E. coli</i></p> <p>N° de l'ARLA 2958102</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>
<p>Test d'aberration chromosomique in vitro</p> <p>Lymphocytes de sang périphérique humain</p> <p>N° de l'ARLA 2958103</p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>
IN-TQD54	
<p>Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)</p> <p>Rat Sprague-Dawley (♀)</p> <p>N° de l'ARLA 2958122</p>	<p>Faible toxicité aiguë</p> <p>DL₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♀)</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d'<i>E. coli</i></p>	<p>Résultat négatif avec ou sans activation métabolique</p> <p>Essai jusqu'à la concentration limite</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 2958123	
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2958126	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
IN-UJV12	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley (♀) N° de l'ARLA 2958127	Faible toxicité aiguë DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c. (♀) Aucun signe clinique de toxicité
Test de mutation inverse sur bactéries Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2958125	Résultat positif Des signes de mutagénicité ont été constatés avec la souche d'essai TA1535 en l'absence et en présence de S9.
Test de mutation inverse sur bactéries Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2958180	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite
Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HPRT) N° de l'ARLA 2958163	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à la concentration limite Les résultats étaient équivoques en l'absence d'activation par S9. Cependant, en utilisant un échantillon plus pur de la substance d'essai, le résultat était négatif en l'absence d'activation par S9.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2958124	Résultat positif Induction d'aberrations chromosomiques structurales dans l'essai de 22 h sans activation, en présence de cytotoxicité
Test du micronoyau in vivo (gavage) Rat Sprague-Dawley N°s de l'ARLA 2958175 et 2958176	Résultat négatif Aucun signe clinique de toxicité Les résultats de l'analyse du plasma ont montré que la substance d'essai était présente dans les échantillons groupés de plasma, ce qui indique une exposition des cellules cibles.
IN-VM862	
Toxicité par voie orale sur 90 jours (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2957838	DSENO = 2 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 10 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets à la DMENO : ↑ neutrophiles, ↑ protéines totales, ↑ albumine, ↑ cholestérol, ↑ poids des surrénales, ↑ poids des reins, ↑ poids du foie, hyperplasie des lymphocytes, hypertrophie hépatocellulaire (♂/♀); ↑ calcium, ↑ protéines de l'urine, coloration anormale des reins (♂); ↑ GB, ↑ ALT, glandes endométriales dans l'utérus, capsulite des ganglions lymphatiques (♀).
Test de mutation inverse sur bactéries Souches TA 1535, TA 100, TA 1537 et TA 98 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2uvrA d' <i>E. coli</i> N° de l'ARLA 2958046	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à une concentration cytotoxique
Essai in vitro de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HPRT) N° de l'ARLA 2958178	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation et jusqu'à des concentrations cytotoxiques
Test d'aberration chromosomique in vitro Lymphocytes de sang périphérique humain N° de l'ARLA 2958047	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique Essai jusqu'à une concentration cytotoxique

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études des impuretés	
QSAR – Évaluation de la mutagénicité, test d'Ames (in silico) pour la fluazaindolizine et 5 impuretés N° de l'ARLA 3051119	Étude complémentaire – non exigée Le logiciel Derek Nexus a prévu que le test d'Ames donnerait des résultats négatifs pour la fluazaindolizine et les 5 impuretés analysées. Les résultats prévus sont négatifs pour la fluazaindolizine et les 5 impuretés, mais à l'extérieur du domaine d'applicabilité du test d'Ames selon le modèle OASIS TIMES de mutagénicité et le modèle de mutagénicité avec activation par S9.
Modélisation PBPK de l'absorption par voie orale (in silico) pour la fluazaindolizine et 2 impuretés N° de l'ARLA 3051120	Étude complémentaire – non exigée Il a été déterminé que les 2 impuretés ne sont pas susceptibles d'être absorbées de manière importante en raison de leur masse moléculaire élevée. L'absorption orale prévue d'après la modélisation était < 1 % individuellement pour les 2 impuretés analysées, et de 41 à 75 % pour la fluazaindolizine.

Tableau 7 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé associés à la fluazaindolizine

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Exposition aiguë, régime alimentaire – population générale	Étude de neurotoxicité aiguë chez le rat	DSENO = 125 mg/kg p.c. ↓ activité motrice, ↓ accoutumance.	100
DARf = 1,3 mg/kg p.c.			
Exposition répétée (chronique) – régime alimentaire	Étude de toxicité par le régime alimentaire sur 1 an chez le chien	DSENO = 17 mg/kg p.c./j ↓ p.c./prise de p.c., pigmentation des hépatocytes.	100
DJA = 0,2 mg/kg p.c./jour			
Exposition à court et moyen terme, par voie cutanée ² et par inhalation ³	Étude de toxicité par le régime alimentaire sur 90 jours chez le chien	DSENO = 20 mg/kg p.c./j ↓ p.c./prise de p.c., pigmentation des cellules de Kupffer, pigmentation des hépatocytes centrolobulaires, déplétion du glycogène dans le foie, déplétion des lymphocytes (dans les plaques de Peyer).	100
Exposition globale	En raison de l'absence d'utilisations en milieu résidentiel, l'exposition globale découlerait uniquement de l'exposition par les aliments et l'eau potable. L'utilisation d'une DARf et d'une DJA dans ce scénario est appropriée.		
Cancer	Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée. Une évaluation du risque de cancer n'est donc pas nécessaire.		

¹ Le facteur d'évaluation global (FEG) correspond au total des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les évaluations des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; la marge d'exposition (ME) correspond à la ME cible pour les évaluations de l'exposition en milieu professionnel.

² Comme une DSENO par voie orale a été choisie, un facteur d'absorption cutanée de 1 % a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

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

Tableau 8 Résumé intégré de l'analyse chimique des résidus présents dans les aliments

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE			N° de l'ARLA 2957852	
Espèce et nombre	5 poules pondeuses par radiomarqueur (<i>Gallus gallus</i>)/Hy-Line			
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 0,95 MBq/mg [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 0,98 MBq/mg			
Dose moyenne	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 13,1 ppm [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 13,6 ppm			
Régime de traitement	Capsule de gélatine une fois par jour			
Période d'étude	14 jours consécutifs			
Période de collecte	Œufs : 2/j (matin et soir); matières fécales : 1/j			
Tissus prélevés	Muscles et graisses composites, foie entier			
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	6 heures			
Plateau des résidus dans les œufs	La concentration de radioactivité a atteint un plateau dans les œufs entiers dans les 9 à 13 jours suivant le début du traitement, avec une moyenne de 0,017 ppm.			
Solvants d'extraction	Acétonitrile:formiate d'ammonium 0,1 M, pH 7 (9:1, v/v)			
Matrices	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindoline		[IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline	
	RRT (ppm)	% de la DA	RRT (ppm)	% de la DA
Matières fécales (jours 1 à 14)	-	85,9	-	83,8
Eau de rinçage de la cage	-	8,1	-	9,1
Muscles composites	0,043	< 0,1	0,047	< 0,1
Graisses composites	0,020	< 0,1	0,027	< 0,1
Foie	0,732	0,6	0,701	0,6
Œufs entiers (jours 9 à 13)	0,017	< 0,1	0,016	< 0,1
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de poule				
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindoline et [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline			
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs			
Œufs entiers	Fluazaindoline; IN-RYC33			
Foie	Fluazaindoline			
Muscles composites	Fluazaindoline			
Graisses composites	Fluazaindoline			
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE			N° de l'ARLA 2958071	
Espèce et nombre	5 poules pondeuses (<i>Gallus gallus</i>)/Novogen Brown			
Position du radiomarqueur	[IP-2- ¹⁴ C]-IN-QEK31 : 0,46 MBq/mg			
Dose moyenne	[IP-2- ¹⁴ C]-IN-QEK31 : 9,96 ppm			
Régime de traitement	Capsule de gélatine une fois par jour			
Période d'étude	14 jours consécutifs			

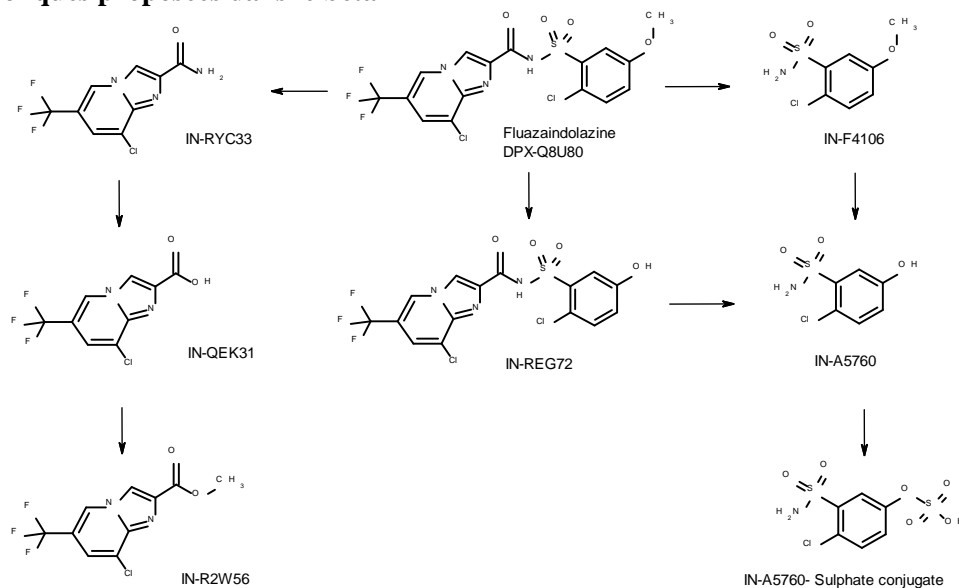
Période de collecte	(Œufs : 2/j (matin et soir); matières fécales : 1/j	
Tissus prélevés	Muscles et graisses composites, foie entier	
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	6 heures	
Plateau des résidus dans les œufs	La concentration de radioactivité dans les œufs entiers a atteint un maximum de 0,006 ppm dans les 5 jours suivant la première dose et a fluctué entre 0,004 et 0,006 ppm par la suite.	
Solvants d'extraction	Acétonitrile:formiate d'ammonium 0,1 M, pH 7 (9:1, v/v)	
Matrices	[IP-2-¹⁴C]-IN-QEK31	
	RRT (ppm)	% de la DA
Matières fécales (jours 1 à 14)	S. O.	93,2
Eau de rinçage de la cage	S. O.	7,5
Œufs entiers	3	< 0,1
Foie	14	< 0,1
Muscles composites	< 0,001	< 0,1
Graisses composites	< 0,001	< 0,1
Contenu du tractus GI	S. O.	0,2
Les résidus radioactifs dans les échantillons composites d'œufs entiers, de muscles et de graisses étaient < 0,01 ppm et le profilage des métabolites dans ces tissus n'a pas été réalisé.		
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de poule		
Position du radiomarqueur	[IP-2- ¹⁴ C]-IN-QEK31	
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs	
Foie	IN-QEK31	
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION		N° de l'ARLA 2957853
Espèce et nombre	Race croisée Saanen/Toggenburg; deux chèvres	
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 0,88 MBq/mg [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 1,14 MBq/mg	
Dose moyenne	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 12,2 ppm [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 11,8 ppm	
Régime de traitement	Dose unique par voie orale dans une capsule de gélatine	
Période d'étude	7 jours consécutifs	
Période de collecte	Lait : 2/j (matin et soir); matières fécales : 1/j	
Tissus prélevés	Foie entier, les deux reins, muscles et graisses composites	
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	6 heures	
Plateau des résidus dans le lait	Les RRT ont atteint un plateau en 3 jours dans le lait des chèvres ayant reçu soit la [Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline (environ 0,05 à 0,06 ppm), soit la [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline (environ 0,04 à 0,05 ppm).	
Solvants d'extraction	Acétonitrile:formiate d'ammonium 0,1 M, pH 7 (9:1, v/v)	

Matrices	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindoline		[IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline	
	RRT (ppm)	% de la DA	RRT (ppm)	% de la DA
Matières fécales	S. O.	50,6	S. O.	52,3
Urine	S. O.	32,9	S. O.	21,3
Eau de rinçage de la cage	S. O.	3,3	S. O.	1,5
Contenu du tractus GI	S. O.	14,5	S. O.	13,2
Tractus GI	S. O.	2,9	S. O.	2,7
Bile	2,149	2,9	3,397	4,8
Lait (jours 4 à 6)	0,057	0,1	0,047	< 0,1
Foie	0,222	0,3	0,275	0,4
Rein	0,358	0,5	0,357	0,5
Muscles composites	0,012	< 0,1	0,011	< 0,1
Graisses composites	0,015 à 0,028	< 0,1	0,009 à 0,014	< 0,1
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de chèvre				
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]- et [IP-2- ¹⁴ C]-fluazaindoline			
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs			
Lait	Fluazaindoline			
Foie	Fluazaindoline; IN-QEK31; IN-REG72; IN-F4106			
Rein	Fluazaindoline; IN-QEK31			
Muscles composites	Fluazaindoline; IN-F4106			
Graisses composites	Fluazaindoline			
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION			N° de l'ARLA 2958040	
Espèce et nombre	Race croisée Saanen/Alpine; une chèvre			
Position du radiomarqueur	[IP-2- ¹⁴ C]-IN-QEK31 : 0,62 MBq/mg			
Dose moyenne	12,5 ppm dans le régime alimentaire			
Régime de traitement	Dose unique par voie orale dans une capsule de gélatine			
Période d'étude	5 jours consécutifs			
Période de collecte	Lait : 2/j (matin et soir); matières fécales : 1/j			
Tissus prélevés	Foie entier, les deux reins, muscles et graisses composites			
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	6 heures			
Plateau des résidus dans le lait	La radioactivité dans le lait a atteint un plateau dans les 5 jours après l'administration de la première dose, environ 0,005 ppm.			
Solvants d'extraction	Acétonitrile:formiate d'ammonium 0,1 M, pH 7 (9:1, v/v)			

Matrices	[IP-2- ¹⁴ C]-IN-QEK31	
	RRT (ppm)	% de la DA
Matières fécales	S. O.	14,4
Urine	S. O.	57,1
Eau de rinçage de la cage	S. O.	1,7
Lait (jours 1 à 5)	0,168	2,1
Foie	0,035	< 0,1
Reins	0,282	< 0,1
Muscles composites	< 0,001	< 0,1
Graisses composites	0,002 à 0,046	< 0,1
Contenu du tractus GI	S. O.	11,8
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de chèvre		
Position du radiomarqueur	[IP-2- ¹⁴ C]-IN-QEK31	
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs	
Lait	IN-QEK31	
Foie	IN-QEK31	
Rein	IN-QEK31	
Graisses composites	IN-QEK31; IN-R2W56	
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION		N° de l'ARLA 2958061
Espèce et nombre	Race croisée Saanen/Toggenburg; une chèvre	
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]-IN-RSU03 : 0,95 MBq/mg	
Dose moyenne	10,9 ppm dans le régime alimentaire	
Régime de traitement	Dose unique par voie orale dans une capsule de gélatine	
Période d'étude	5 jours consécutifs	
Période de collecte	Lait : 2/j (matin et soir); matières fécales : 1/j	
Tissus prélevés	Foie entier, les deux reins, muscles et graisses composites	
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	6 heures	
Plateau des résidus dans le lait	La radioactivité a atteint un plateau dans le lait dans les 3 jours à 0,008 ppm.	
Solvants d'extraction	Acétonitrile:formiate d'ammonium 0,1 M, pH 7 (9:1, v/v)	
Matrices	[Ph- ¹⁴ C]-IN-RSU03	
	RRT (ppm)	% de la DA
Matières fécales	S. O.	43,7
Urine	S. O.	34,5
Eau de rinçage de la cage	S. O.	2,2
Lait (jours 1 à 5)	0,008	< 0,1
Foie	0,021	< 0,1
Rein	0,220	< 0,1
Muscles composites	0,002	< 0,1
Graisses composites	0,001 à 0,003	< 0,1
Contenu du tractus GI	S. O.	17,9
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de chèvre		
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]-IN-RSU03	

Métabolites trouvés	Métabolites majeurs	
Lait	IN-F4106	
Foie	IN-RSU03	
Rein	IN-RSU03	
Muscles composites	IN-RSU03; IN-F4106	
Graisses composites	IN-RSU03; IN-F4106	
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION		N° de l'ARLA 2958093
Espèce et nombre	Race croisée Saanen/Toggenburg; une chèvre	
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]-IN-QZY47 : 1,65 MBq/mg	
Dose moyenne	10,1 ppm dans le régime alimentaire	
Régime de traitement	Dose unique par voie orale dans une capsule de gélatine	
Période d'étude	5 jours consécutifs	
Période de collecte	Lait : 2/j (matin et soir); matières fécales : 1/j	
Tissus prélevés	Foie entier, les deux reins, muscles et graisses composites	
Intervalle entre la dernière dose et le sacrifice	6 heures	
Plateau des résidus dans le lait	La radioactivité a atteint un plateau dans le lait en 1 jour à 0,016 ppm.	
Solvants d'extraction	Acétonitrile:formiate d'ammonium 0,1 M, pH 7 (9:1, v/v)	
Matrices	[Ph-¹⁴C]-IN-QZY47	
	RRT (ppm)	% de la DA
Matières fécales	S. O.	7,2
Urine	S. O.	75,1
Eau de rinçage de la cage	S. O.	1,4
Lait (jours 1 à 5)	0,018	0,2
Foie	0,354	< 0,1
Rein	0,824	< 0,1
Muscles composites	0,057	< 0,1
Graisses composites	0,034 à 0,050	< 0,1
Contenu du tractus GI	S. O.	2,5
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de chèvre		
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]-IN-QZY47	
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs	
Lait	IN-A5760 sulfate; IN-F4106	
Foie	IN-A5760 glutathion; IN-A5760; IN-F4106	
Reins	IN-A5760 glucuronide; IN-F4106	
Muscles composites	IN-F4106	
Graisses composites	IN-F4106; IN-A5760 glucuronide	

Voies métaboliques proposées dans le bétail



STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR DANS LES MATRICES ANIMALES

Matrices d'essai	Analyte	Durée d'entreposage (jour)	Durée de la stabilité démontrée à l'entreposage (jour)
Lait entier	Fluazaindolizine	125	206
Muscles		83	200
Foie		9	23
Reins		134	250
Gras		93	255

ALIMENTATION DU BÉTAIL – Bovins laitiers

N° de l'ARLA 2958045

Des vaches laitières en lactation ont reçu de la fluazaindolizine sous forme d'une capsule de gélatine aux doses de 2,28 ppm, 6,68 ppm et 20,28 ppm pendant 28 jours consécutifs. Les animaux ont été sacrifiés environ 22 à 24 h après la dernière dose. Une étude d'épuration a été menée à la dose alimentaire de 19,60 ppm et certains animaux ont été sacrifiés 1, 2 et 5 jours après la dernière dose. Les résidus de fluazaindolizine ont chuté à < 0,01 ppm dans le lait entier au jour 31 après la dernière dose administrée (jour 28) de fluazaindolizine aux bovins laitiers. Les résidus des métabolites IN-A5760, IN-R2W56, IN-REG72 et IN-RYC33 étaient non détectables dans tous les échantillons de lait et de tissus.

Dernière/jour de prélèvement	Dose alimentaire (ppm)	Concentration maximale de résidus (ppm)			Concentration moyenne de résidus (ppm)		
		Fluazaindolizine	IN-F4106	IN-QEK31	Fluazaindolizine	IN-F4106	IN-QEK31
En équivalent de composé d'origine				En équivalent de composé d'origine			
Lait entier/28	2,28	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	6,68	0,022	< 0,010	< 0,010	0,020	< 0,010	< 0,010
	20,28	0,101	< 0,010	< 0,010	0,079	< 0,010	< 0,010
Graisses composites/28	2,28	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	6,68	0,022	< 0,010	< 0,010	0,020	< 0,010	< 0,010
	20,28	0,054	< 0,010	< 0,010	0,035	< 0,010	< 0,010
Muscles composites/	2,28	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	6,68	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010

28	20,28	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Foie/28	2,28	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	6,68	0,023	< 0,010	< 0,010	0,021	< 0,010	< 0,010
	20,28	0,078	< 0,010	< 0,010	0,061	< 0,010	< 0,010
Rein/28	2,28	0,027	< 0,010	< 0,010	0,022	< 0,010	< 0,010
	6,68	0,096	< 0,010	< 0,010	0,091	< 0,010	< 0,010
	20,28	0,286	0,025	0,028	0,215	0,015	0,022

Quatre autres vaches laitières ont été divisées en deux groupes (traitement; épuration) et ont reçu une dose unique d'IN-QEK31 (19,46 ppm) pendant 28 jours consécutifs. L'étude d'épuration a indiqué que les vaches laitières ayant reçu IN-QEK31 (18,5 ppm) contenaient des résidus d'IN-QEK31 à raison de < 0,01 ppm dans le lait entier au jour 30. Les résidus des métabolites IN-A5760, IN-F4106, IN-R2W56, IN-REG72 et IN-RYC33 étaient non détectables dans tous les échantillons de lait et de tissus.

Denrée/jour de prélèvement	Dose alimentaire (ppm)	IN-QEK31, en équivalent de composé d'origine	
		Concentration maximale de résidus (ppm)	Concentration moyenne de résidus (ppm)
Lait entier/28	19,46	0,380	0,359
Foie/28		0,030	< 0,025
Rein/28		0,336	0,227
Muscles composites/28		< 0,010	< 0,010
Graisses composites/28		< 0,010	< 0,010

Résidus prévus dans les matrices animales

Matrices	Définition du résidu	Charge alimentaire (ppm)	Résidus prévus de fluazaindoline (ppm)
Bovins de boucherie et bovins laitiers			
Lait entier	Fluazaindoline	0,23	0,001
Gras			0,001
Foie			0,001
Rein			0,003
Muscles			0
Porcs			
Gras	Fluazaindoline	0,01	0
Foie			0
Rein			0
Muscles			0

Résidus prévus dans les matrices de volaille

Une demande d'exemption à l'égard de l'étude sur l'alimentation a été présentée en raison de la faible charge alimentaire. Par conséquent, l'étude du métabolisme chez la poule a servi à estimer les valeurs anticipées pour les résidus dans les matrices de volaille pertinentes.

Matrices	Définition du résidu	Charge alimentaire (ppm)	Dose alimentaire – métabolisme des poules (ppm)	Résidus prévus de fluazaindoline (ppm)
Œufs entiers	Fluazaindoline	0,01	13,6	9,6E-06
Gras				1,3E-05
Foie				5,0E-04
Muscles composites				3,4E-04

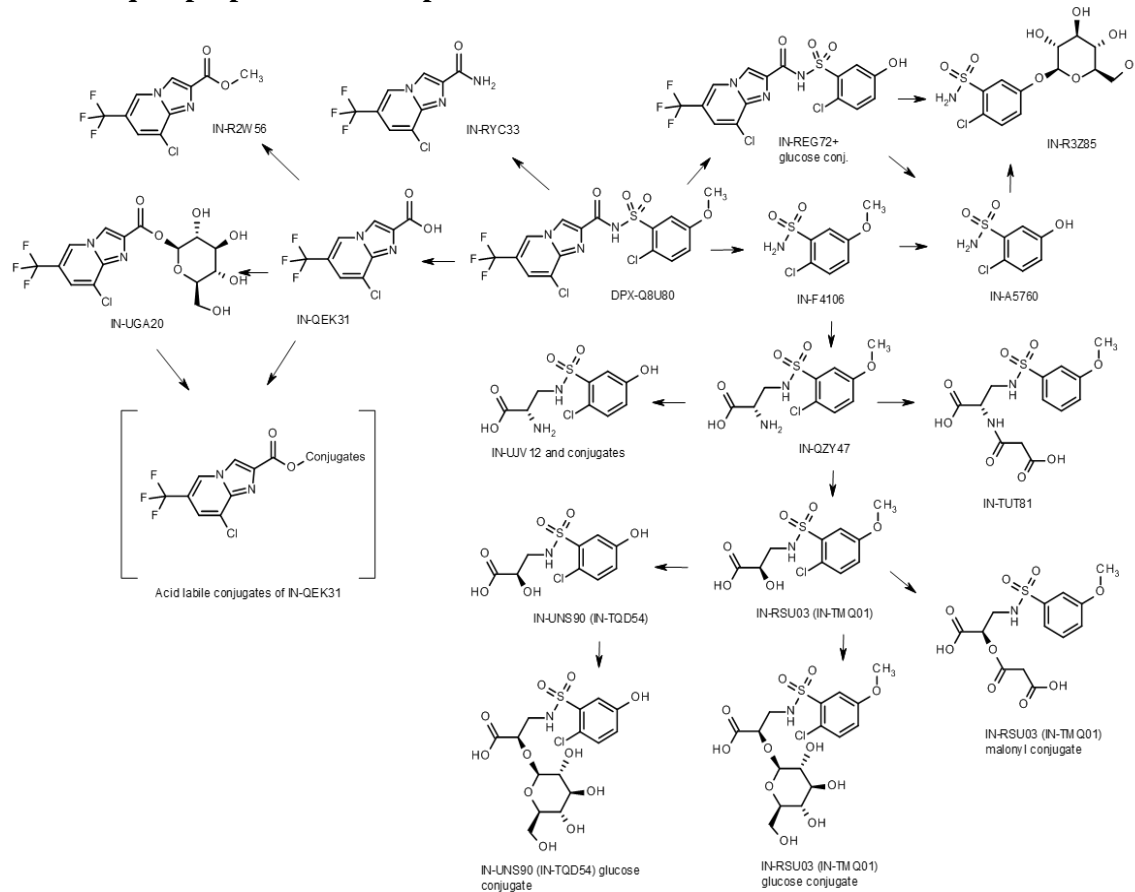
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES CAROTTES		N° de l'ARLA 2957871	
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline (activité spécifique : 0,92 MBq/mg)		
Traitement			
Culture d'essai	Carottes; <i>Daucus carota</i> , cultivar Bangor F1		
Site d'essai	Pots individuels en serre		
Traitement	Deux applications par bassinage		
Dose totale	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindoline et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 2,0 kg p.a./ha		
Formulation	Suspension concentrée (SC) de fluazaindoline (garantie : 67 %)		
Délais d'attente avant la récolte (DAAR) (jour)	Feuillage de carottes	30 jours après la 1 ^{re} application	
	Feuillage et racines de carottes immatures	43	
	Feuillage et racines de carottes matures	63	
Solvant d'extraction	Méthanol:eau (7:3, v/v)		
Matrices	DAAR (jour)	[Ph-¹⁴C]-fluazaindoline	[IP-5,8a-¹⁴C]-fluazaindoline
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Fanes de carottes	30 j après la 1 ^{re} application	4,435	3,170
	43	0,659	0,278
	63	1,174	0,382
Racines de carottes	43	0,135	0,073
	63	0,104	0,068
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de carottes			
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et/ou [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline		
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs		
Fanes de carottes [DAAR = 63 j]	Fluazaindoline; conjugué malonyl d'IN-RSU03; IN-QEK31; IN-RSU03; IN-RYC33		
Racines de carottes [DAAR = 63 j]	Fluazaindoline; conjugué malonyl d'IN-RSU03; IN-QEK31; IN-RSU03; conjugué malonyl d'IN-QZY47 (IN-TUT81)		
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES POMMES DE TERRE		N° de l'ARLA 2958070	
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline (activité spécifique : 1,4 MBq/mg)		
Traitement			
Culture d'essai	Pommes de terre; <i>Solanum tuberosum</i> , cultivar Maris Bard		
Site d'essai	Pots individuels en serre		
Traitement	Deux applications par bassinage		
Dose totale	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindoline et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 2,0 kg p.a./ha		
Formulation	Suspension concentrée (SC) de fluazaindoline (garantie : 40 %)		
DAAR (jour)	Feuillage de pommes de terre immatures	15, 35	
	Feuillage de pommes de terre matures	70	
	Tubercules de pommes de terre immatures	35	
	Tubercules de pommes de terre matures	70	
Solvant d'extraction	Méthanol:eau (7:3, v/v)		

Matrices	DAAR (jour)	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline	[IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Feuillage de pommes de terre	15	0,277	0,072
	35	0,796	0,159
	70	5,052	0,775
Tubercules de pommes de terre	35	0,085	0,043
	70	0,126	0,069
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de pommes de terre			
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et/ou [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline		
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs		
Feuillage de pommes de terre [DAAR = 70 j]	IN-QEK31		
Tubercules de pommes de terre [DAAR = 70 j]	IN-QZY47; IN-QEK31; conjugué glucose d'IN-RSU03; conjugué glucose d'IN-UNS90		
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES TOMATES			N° de l'ARLA 2957870
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline (activité spécifique : 0,9 MBq/mg)		
Traitement			
Culture d'essai	Tomates; <i>Lycopersicon esculentum</i> , cultivar Red Alert		
Site d'essai	Pots individuels en serre		
Traitement	Deux applications par bassinage		
Dose totale	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindoline et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 1,9 kg p.a./ha		
Formulation	Suspension concentrée (SC) de fluazaindoline (garantie : 40 %)		
DAAR (jour)	Feuillage de tomates	41, 50, 62	
	Fruits de la tomate	41 (maturité précoce), 50 (maturité moyenne), 62 (pleine maturité)	
Solvant d'extraction	Méthanol:eau (7:3, v/v)		
Matrices	DAAR (jour)	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline	[IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Fruit de la tomate	41	0,071	0,029
	50	0,079	0,029
	62	0,065	0,038
Feuillage de la tomate	41	4,232	0,577
	50	5,743	0,918
	62	1,856	0,437
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de tomates			
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et/ou [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline		
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs		
Fruit de la tomate [DAAR = 62 j]	IN-UGA20; IN-R3Z85; IN-A5760; conjugué glucose d'IN-RSU03		
Feuillage de la tomate [DAAR = 62 j]	IN-QEK31; IN-UGA20; conjugué glucose d'IN-RSU03		
NATURE DES RÉSIDUS DANS LE SOJA			N° de l'ARLA 2957872
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline (activité spécifique : 1,4 MBq/mg)		

Traitement			
Culture d'essai	Soja, <i>Glycine max</i> : Elena		
Site d'essai	Pots individuels en serre		
Traitement	Une application par bassinage		
Dose totale	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindolizine et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine : 1,0 kg p.a./ha		
Formulation	Suspension concentrée (SC) de fluazaindolizine (garantie : 40 %)		
DAAR (jour)	Fourrage, foin et graines de soja	48, 75, 112	
Solvant d'extraction	Méthanol:eau (7:3, v/v)		
Matrices	DAAR (jour)	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindolizine	[IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Fourrage de soja	48	0,435	0,764
Foin de soja	75	0,660	1,043
Graines de soja	112	0,271	2,018
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de soja			
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et/ou [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine		
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs		
Fourrage de soja [DAAR = 48 j]	IN-TUT81; IN-QEK31; IN-UGA20		
Foin de soja [DAAR = 75 j]	IN-TUT81; IN-QEK31; IN-UGA20		
Graines de soja [DAAR = 112 j]	Fluazaindolizine; IN-TUT81; IN-QEK31		
NATURE DES RÉSIDUS DANS LA CANNE À SUCRE		N° de l'ARLA 2958039	
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine (activité spécifique : 1,4 MBq/mg)		
Traitement			
Culture d'essai	Canne à sucre; <i>Saccharum officinarum</i> , cultivar NC0310		
Site d'essai	Pots individuels en serre		
Traitement	Une application par bassinage		
Dose totale	[Ph-U- ¹⁴ C]-fluazaindolizine et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine : 1,0 kg p.a./ha		
Formulation	Suspension concentrée (SC) de fluazaindolizine		
DAAR (jour)	Feuillage de canne à sucre immature (stade BBCH 32)	51	
	Feuillage de canne à sucre et canne à sucre matures	231	
Solvant d'extraction	Méthanol:eau (7:3, v/v)		
Matrices	DAAR (jour)	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindolizine	[IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Feuillage de canne à sucre	51	0,162	0,087
	231	0,069	0,121
Canne à sucre	231	0,020	0,052
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les matrices de canne à sucre			
Position du radiomarqueur	[Ph-U- ¹⁴ C]- et/ou [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine		
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs		

Canne à sucre [DAAR = 231 j]	IN-R3Z85; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31; IN-UGA20
Feuillage de canne à sucre [DAAR = 231 j]	IN-R2W56; IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03

Voies métaboliques proposées dans les plantes



STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR à -20 °C DANS LES MATRICES VÉGÉTALES

Les résidus de fluazaindolizine sont stables dans les cinq catégories de denrées végétales issues de l'agriculture (teneur élevée en eau, teneur élevée en amidon, teneur élevée en protéines, teneur élevée en huile et teneur élevée en acide) pendant au moins 24 mois. On peut donc supposer que la stabilité à l'entreposage au congélateur est assurée pour toutes les cultures, y compris les produits transformés. Dans les produits secs, les résidus de fluazaindolizine sont stables pendant au moins 23 mois. Il existe des données acceptables sur la stabilité à l'entreposage au congélateur dans les matrices végétales pour soutenir les durées d'entreposage au congélateur observées dans les essais sur les quantités de résidus, la transformation et l'accumulation au champ. Aucune correction des résidus n'est requise pour tenir compte de la dissipation à l'entreposage dans les échantillons d'essai au champ, de transformation et d'accumulation au champ.

Matrices d'essai	Catégorie	Analyte	Durées d'essai (mois)	Durée de stabilité démontrée à l'entreposage au congélateur (mois)					
Tomates	Teneur élevée en eau	Fluazaindolizine	0, 3, 6, 12, 18, 24, 34	34					
Graines de pois secs	Teneur élevée en protéines		0, 3, 6, 12, 18, 24	24					
Grains de blé	Teneur élevée en amidon		0, 3, 6, 12, 18, 24	24					
Graines de soja	Teneur élevée en huile		0, 3, 6, 12, 18, 24, 33	24					
Oranges	Teneur élevée en acide		0, 3, 6, 12, 18, 24	24					
Fourrage sec de maïs de grande culture	Sec		0, 3, 6, 12, 18, 24	24					
Foin de pois	Sec		0, 0,25, 1, 3, 6, 12, 18, 23	23					
ESSAIS CONTRÔLÉS AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS SUR LES CAROTTES				N° de l'ARLA 2958068					
<p>Onze essais au champ ont été réalisés aux États-Unis et au Canada au cours des saisons de croissance de 2015 et 2016. Les essais ont été menés dans les zones de culture suivantes de l'ALENA : 1 (N.-É.; 1 essai), 3 (FL; 1 essai), 5 (IA, OH et ON; 3 essais, QC; 1 essai), 6 (TX; 1 essai), 10 (CA; 3 essais) et 11 (ID; 1 essai). Le nombre et la répartition géographique des essais dépassent les exigences énoncées dans la directive DIR2010-05 de Santé Canada. Tous les essais ont été jugés indépendants. La SC de fluazaindolizine (500 g/L) a été appliquée soit une fois à raison de 2,19 à 2,30 kg p.a./ha sous forme de pulvérisation dans la raie de semis, soit deux fois à raison de 1,07 à 1,17 kg p.a./ha/application, avec un DAT de 13 ou 14 jours, la première fois en pulvérisation dans la raie de semis puis en pulvérisation dirigée vers le sol depuis le haut du rang, ce qui correspond à une dose d'application saisonnière de 2,2 à 2,3 kg p.a./ha. Les échantillons de carottes ont été prélevés au moins 79 jours (1 application au sol) et 65 jours (2 applications au sol) après l'application. La dissipation des résidus de fluazaindolizine dans les carottes n'a pas suivi de tendance précise. Les échantillons de carottes ont été conservés pendant un maximum de 6 mois entre la récolte et l'analyse, ce qui est couvert par la durée de la stabilité à l'entreposage au congélateur de 24 mois pour les produits à teneur élevée en amidon. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.</p>									
Culture	Dose totale (kg p.a./ha)	Intervalle d'échantillonnage	DAAR (jour)	Concentrations de résidus de fluazaindolizine (ppm)					
				n	MMEET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
1 application au sol au moment du semis									
Carottes matures	2,19 à 2,30	S2	79 à 145	11	< 0,010	0,035	< 0,010	0,013	0,008
		S3	83 à 149	11	< 0,010	0,023	< 0,010	0,011	0,004
		S4	88 à 154	11	< 0,010	0,035	< 0,010	0,012	0,008
		S5	93 à 159	11	< 0,010	0,027	< 0,010	0,012	0,005
		S6	98 à 164	11	< 0,010	0,012	< 0,010	0,010	0,001
		S7	103 à 168	11	< 0,010	0,013	< 0,010	0,010	0,001
2 applications au sol : 1 application au sol au moment du semis et 1 application au sol après un DAT de 14 ± 1 jours									
Carottes matures	2,20 à 2,30	S2	65 à 131	11	< 0,010	0,017	< 0,010	0,011	0,002
		S3	69 à 135	11	< 0,010	0,012	< 0,010	0,010	0,001

		S4	74 à 140	11	< 0,010	0,027	< 0,010	0,012	0,005
		S5	79 à 145	11	< 0,010	0,022	< 0,010	0,011	0,004
		S6	84 à 150	11	< 0,010	0,011	< 0,010	0,010	0
		S7	89 à 154	11	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

n = nombre d'essais indépendants; aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.

Les données en gras indiquent les valeurs utilisées dans les calculs de la LMR.

ESSAIS CONTRÔLÉS AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS SUR LES POMMES DE TERRE	N° de l'ARLA 2958069
---	-----------------------------

Vingt et un essais au champ ont été réalisés aux États-Unis et au Canada au cours des saisons de croissance de 2015 et 2016. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture suivantes de l'ALENA : 1 (PA et NY; 3 essais; N.-É. et PI; 4 essais), 2 (NJ; 1 essai), 3 (FL; 1 essai), 5 (IL, MN et ON; 3 essais; QC; 1 essai), 7 (SK; 1 essai), 10 (CA; 1 essai), 11 (CA, ID et WA; 5 essais) et 14 (MB; 1 essai). Certains des essais sur les pommes de terre ont été considérés comme des essais en double, et par conséquent, les concentrations de résidus ont été moyennées, ce qui est reflété dans le nombre d'essais. Le nombre et la répartition géographique des essais dépassent les exigences énoncées dans la directive DIR2010-05 de Santé Canada, sauf en ce qui concerne la région 7A, où aucun essai n'a été mené. La SC de fluazaindoline (500 g/L) a été appliquée soit une fois à raison de 2,15 à 2,32 kg p.a./ha sous forme de pulvérisation dans la raie de semis, soit deux fois à raison de 1,09 à 1,18 kg p.a./ha/application, avec un DAT de 13 ou 14 jours, la première fois en pulvérisation dans la raie de semis puis en pulvérisation dirigée vers le sol depuis le haut du rang, ce qui correspond à une dose d'application saisonnière de 2,2 à 2,3 kg p.a./ha. Les échantillons de pommes de terre ont été prélevés au moins 53 jours (1 application au sol) et 39 jours (2 applications au sol) après la dernière application. La dissipation des résidus de fluazaindoline dans les pommes de terre n'a pas suivi de tendance précise. Des échantillons de pommes de terre ont été conservés pendant un maximum de 16 mois entre la récolte et l'analyse, ce qui est couvert par la durée de la stabilité à l'entreposage au congélateur de 24 mois pour les produits à teneur élevée en amidon. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose totale (kg p.a./ha)	Intervalle d'échantillonnage	DAAR (jour)	Concentrations de résidus de fluazaindoline (ppm)					
				n	MMEET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
1 application au sol au moment du semis									
Tubercules de pommes de terre	2,15 à 2,32	S1	53 à 143	21	< 0,010	0,104	0,017	0,027	0,024
		S2	58 à 147	21	< 0,010	0,070	0,014	0,021	0,016
		S3	63 à 152	21	< 0,010	0,089	0,012	0,021	0,02
		S4	68 à 157	21	< 0,010	0,065	0,013	0,019	0,014
		S5	73 à 161	20	< 0,010	0,073	0,012	0,020	0,018
		S6	78 à 166	20	< 0,010	0,160	0,011	0,025	0,034
2 applications au sol : 1 application au sol au moment du semis, suivie d'une 2^e application au sol									
Tubercules de pommes de terre	2,20 à 2,30	S1	39 à 129	20	< 0,010	0,039	0,012	0,016	0,008
		S2	44 à 133	20	< 0,010	0,040	< 0,010	0,016	0,009
		S3	49 à 138	20	< 0,010	0,051	< 0,010	0,015	0,010
		S4	54 à 143	20	< 0,010	0,053	< 0,010	0,015	0,011
		S5	59 à 147	19	< 0,010	0,044	< 0,010	0,016	0,009
		S6	64 à 152	19	< 0,010	0,057	< 0,010	0,017	0,013

n = nombre d'essais indépendants; aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.

Les données en gras indiquent les valeurs utilisées dans les calculs de la LMR.

ESSAIS CONTRÔLÉS AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS SUR LES LÉGUMES-FRUITES				N° de l'ARLA 2957997					
<p>Neuf essais ont été réalisés sur des poivrons dans les zones de culture suivantes de l'ALENA : 2 (GA; 1 essai), 3 (FL; 1 essai), 5 (IA et ON; 3 essais, QC; 1 essai), 6 (TX; 1 essai) et 10 (CA; 2 essais); 9 essais ont été réalisés sur des piments autres que des poivrons dans les zones 2 (GA; 1 essai), 5 (ON; 3 essais, QC; 2 essais), 8 (TX; 1 essai) et 10 (AZ et CA; 2 essais); et 20 essais ont été réalisés sur les tomates (variétés de petite et grande tailles) dans les zones 1 (PA; 1 essai), 2 (GA; 2 essais), 3 (FL; 2 essais), 5 (IA, NE, ON, WI; 6 essais, QC; 2 essais) et 10 (AZ et CA; 7 essais). Certains des essais sur les tomates et les poivrons ont été considérés comme des essais en double, et par conséquent, les concentrations de résidus ont été moyennées, ce qui est reflété dans le nombre d'essais. Le nombre et la répartition géographique des essais dépassent les exigences énoncées dans la directive DIR2010-05 de Santé Canada. La SC de fluazaindoline (500 g/L) a été appliquée une fois à raison de 1,12 à 1,13 kg p.a./ha au moment du repiquage (goutte à goutte/bassinage/pulvérisation), puis en 2 applications au sol à raison de 0,55 à 0,57 kg p.a./ha avec un DAT de 11 à 105 jours, ce qui correspond à une dose d'application saisonnière de 2,22 à 2,25 kg p.a./ha. Sur une deuxième parcelle de traitement, quatre applications ont été faites à raison de 0,55 à 0,57 kg p.a./ha/application pour un total de 2,19 à 2,26 kg p.a./ha. Des échantillons de légumes-fruits ont été prélevés 0 et 1 jour après 3 ou 4 applications au sol. Les résidus de fluazaindoline diminuaient sous la LQ dans les tomates, les poivrons et les piments autres que les poivrons lorsque le DAAR augmentait. Les échantillons de tomates et de poivrons ont été conservés pendant un maximum de 23 mois entre la récolte et l'analyse, ce qui est couvert par la durée de la stabilité à l'entreposage au congélateur de 34 mois pour les produits à teneur élevée en eau. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.</p>									
Culture	Dose totale (kg p.a./ha)	Intervalle d'échantillonnage	DAAR (jour)	Concentrations de résidus de fluazaindoline (ppm)					
				n	MMEET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
3 applications au sol : 1 application au sol au moment du repiquage, suivie de 2 applications au sol									
Tomates	2,23 à 2,25	S1	0 à 1	20	< 0,010	0,067	< 0,010	0,013	0,013
		S2	6 à 8	20	< 0,010	0,013	< 0,010	0,010	0,001
		S3	13 à 15	20	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	20 à 22	20	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	27 à 30	20	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	32 à 37	19	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Poivrons	2,22 à 2,25	S1	1	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,011	0,003
		S2	6 à 8	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S3	13 à 16	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	21 à 23	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 30	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	35 à 37	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Piments autres que les poivrons	2,24	S1	1	9	< 0,010	0,012	< 0,010	0,010	0,001
		S2	6 à 7	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S3	14 à 15	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	20 à 22	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 29	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	31 à 35	8	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
4 applications au sol									
Tomates	2,24 à 2,26	S1	0 à 1	20	< 0,010	0,019	< 0,010	< 0,010	0,002
		S2	6 à 8	20	< 0,010	0,025	< 0,010	0,011	0,003
		S3	13 à 15	20	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	20 à 22	20	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	27 à 30	20	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

		S6	32 à 37	19	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Poivrons	2,19 à 2,25	S1	1	9	< 0,010	0,011	< 0,010	0,010	0
		S2	6 à 8	9	< 0,010	0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S3	13 à 16	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	21 à 23	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 30	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	35 à 37	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Piments autres que les poivrons	2,24	S1	1	9	< 0,010	0,027	< 0,010	0,012	0,006
		S2	6 à 7	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S3	14 à 15	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	20 à 22	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 29	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	31 à 35	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

n = nombre d'essais indépendants; aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.

Les données en gras indiquent les valeurs utilisées dans les calculs de la LMR.

ESSAIS CONTRÔLÉS AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS SUR LES CUCURBITACÉES

N° de l'ARLA 2957998

Vingt-neuf essais ont été réalisés sur les concombres dans les zones de culture suivantes de l'ALENA : 2 (GA : 2 essais), 3 (FL; 1 essai), 5 (IA, IL, NE, ON et QC; 5 essais), et 6 (TX; 1 essai); 11 essais ont été réalisés sur le melon véritable dans les zones 2 (GA; 1 essai), 5 (IA, IL, ON et QC; 5 essais), 6 (TX; 1 essai) et 10 (AZ et CA; 4 essais); et 9 essais ont été réalisés sur diverses variétés de courge d'été dans les zones 1 (PA; 1 essai), 2 (GA; 1 essai), 3 (FL; 1 essai), 5 (IA, NE, ON et QC; 4 essais) et 10 (CA; 2 essais). Certains des essais sur le concombre, le melon véritable et la courge d'été ont été considérés comme des essais en double, et par conséquent, les concentrations de résidus ont été moyennées, ce qui est reflété dans le nombre d'essais. Le nombre et la répartition géographique des essais dépassent les exigences énoncées dans la directive DIR2010-05 de Santé Canada. La SC de fluazaindoline (500 g/L) a été appliquée une fois au sol (goutte à goutte, bassinage, pulvérisation) au moment du semis à raison de 1,11 kg p.a./ha, puis en 2 applications au sol à raison de 0,55 à 0,56 kg p.a./ha, avec un DAT de 27 à 91 jours, ce qui correspond à une dose d'application saisonnière de 2,22 à 2,26 kg p.a./ha. La SC de fluazaindoline (500 g/L) a également été utilisée en 4 applications au sol de 0,55 à 0,57 kg p.a./ha, avec un DAT de 4 à 24 jours, pour une dose d'application saisonnière de 2,19 à 2,25 kg p.a./ha. Les échantillons de cucurbitacées ont été prélevés entre 0 et 1 jour après 3 ou 4 applications au sol. Les résidus de fluazaindoline diminuaient lorsque le DAAR augmentait. Les échantillons de concombre, de courge d'été et de melon véritable ont été conservés pendant un maximum de 16 mois entre la récolte et l'analyse, ce qui est couvert par la durée de la stabilité à l'entreposage au congélateur de 34 mois pour les produits à teneur élevée en eau. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose totale (kg p.a./ha)	Intervalle d'échantil- lonnage	DAAR (jour)	n	Concentrations de résidus de fluazaindoline (ppm)				
					MMEET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
3 applications au sol : 1 application au sol au moment de la plantation, suivie de 2 applications au sol									
Concombre	2,22 à 2,26	S1	1	9	< 0,010	0,067	0,011	0,020	0,020
		S2	6 à 8	9	< 0,010	0,046	< 0,010	0,014	0,012
		S3	14 à 16	9	< 0,010	0,023	< 0,010	0,011	0,004
		S4	21 à 23	8	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 30	8	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	34 à 37	7	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Courge d'été	2,24 à 2,26	S1	0 à 1	9	< 0,010	0,089	< 0,010	0,021	0,026
		S2	6 à 7	9	< 0,010	0,041	< 0,010	0,013	0,01
		S3	13 à 16	9	< 0,010	0,022	< 0,010	0,011	0,004
		S4	21 à 23	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

		S5	28 à 29	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	34 à 36	7	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Melon véritable	2,22 à 2,25	S1	1 à 2	10	< 0,010	0,014	< 0,010	0,010	0,001
		S2	6 à 7	10	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S3	13 à 16	10	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	20 à 23	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 29	6	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	34 à 36	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
4 applications au sol									
Concombre	2,19 à 2,25	S1	1	9	< 0,010	0,054	< 0,010	0,018	0,016
		S2	6 à 8	9	< 0,010	0,046	< 0,010	0,016	0,012
		S3	14 à 16	9	< 0,010	0,028	< 0,010	0,012	0,006
		S4	21 à 23	8	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 30	8	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	34 à 37	7	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Courge d'été	2,24 à 2,25	S1	0 à 1	9	< 0,010	0,069	< 0,010	0,021	0,022
		S2	6 à 7	9	< 0,010	0,037	< 0,010	0,013	0,009
		S3	13 à 16	9	< 0,010	0,016	< 0,010	0,011	0,002
		S4	21 à 23	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 29	9	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	34 à 36	7	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Melon véritable	2,19 à 2,25	S1	1 à 2	11	< 0,010	0,039	< 0,010	0,013	0,009
		S2	6 à 7	11	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S3	13 à 16	11	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S4	20 à 23	10	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S5	28 à 29	7	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
		S6	34 à 36	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

n = nombre d'essais indépendants; aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.

Les données en gras indiquent les valeurs utilisées dans les calculs de la LMR.

ÉTUDE D'HYDROLYSE À TEMPÉRATURE ÉLEVÉE		N° de l'ARLA 2957879	
Les substances d'essai radiomarquées [Ph-U- ¹⁴ C] et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline ont été utilisées au cours d'études d'hydrolyse à une concentration d'environ 10 µg/ml. La fluazaindoline soumise à des conditions d'hydrolyse à température élevée (20 et 60 minutes) était stable sur le plan hydrolytique, car aucun autre composant radiomarké n'a été identifié.			
Transformation	Pasteurisation	Cuisson/infusion/ébullition	Stérilisation
Conditions	pH 4/90 °C/20 min.	pH 5/100 °C/60 min.	pH 6/120 °C/20 min.
Métabolites majeurs trouvés	Fluazaindoline	Fluazaindoline	Fluazaindoline

DENRÉES TRANSFORMÉES DESTINÉES À LA CONSOMMATION HUMAINE ET ANIMALE – Pommes de terre, tomates, soja, blé, maïs de grande culture, fraises	N^{os} de l'ARLA 2958008, 2958066, 2958067, 2958074, 2958075 et 2958076
---	--

Des études sur les denrées transformées ont été menées avec la SC de fluazaindoline (500 g/L) appliquée à raison de 11,3 kg p.a./ha (5 fois la dose maximale d'application saisonnière unique) et environ 9 kg p.a./ha (4 fois la dose maximale d'application saisonnière unique) sur les pommes de terre et les tomates, respectivement. Des essais sur les denrées transformées ont également été menés pour le soja, le blé, le maïs de grande culture et les fraises à raison de 4,5 kg p.a./ha (2 fois la dose maximale d'application saisonnière unique), en tant que cultures de rotation. Cependant, les résidus de fluazaindoline n'ont pas été détectés dans les PAB de blé, de maïs de grande culture et de fraises; par conséquent, les facteurs de transformation n'ont pas pu être déterminés. Les résidus de fluazaindoline ne se sont pas concentrés dans les produits transformés destinés à la consommation humaine. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour divers types de cultures afin d'appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

PAB	Fractions transformées	MPEET _[PAB] (ppm)	Facteur de transformation médian de la fluazaindoline	Résidus prévus de fluazaindoline (ppm)
Pommes de terre [SGC 1C]	Flocons séchés	0,160	0,16	0,026
	Croustilles		0,14	0,022
	Frites (non pelées)		0,30	0,048
Tomates [SGC 8-09]	Pâte	0,067	1,0	0,067
	Purée		1,0	0,067
	Séchées		1,0	0,067
	Jus		1,0	0,067
Soja [GC 6]	Huile raffinée	0,750	0,56	0,417

ACCUMULATION DANS LES CULTURES DE ROTATION EN MILIEU ISOLÉ – Épinard, radis, blé	N^o de l'ARLA 2957869
---	--

Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline : (activité spécifique : 0,7 MBq/mg)		
Traitement			
Site d'essai	Pots individuels en serre		
Type de sol	Loam sableux		
Traitement	Une seule application sur un sol nu. Des graines de blé, d'épinard et de radis ont ensuite été semées dans le sol vieilli et ont poussé jusqu'à maturité.		
Délai avant le semis ou la plantation (jours)	30, 120, 300		
Dose	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline : 1,9 kg p.a./ha		
Formulation	Suspension concentrée (SC) de fluazaindoline (garantie : 40 %)		
Solvants d'extraction	Méthanol:eau (7:3; v/v)		
Matrices	DAP (jour)	[Ph- ¹⁴ C]-fluazaindoline	[IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindoline
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Fourrage de blé	30	1,165	0,411
	120	0,422	0,198
	300	0,396	0,609

Foin de blé	30	1,433	1,143
	120	0,334	0,377
	300	0,531	0,969
Paille de blé	30	6,873	3,547
	120	2,559	1,357
	300	2,741	4,073
Grains de blé	30	0,086	1,517
	120	0,055	0,521
	300	0,026	1,296
Épinard immature	30	0,254	0,116
	120	0,052	0,018
	300	0,087	0,167
Épinard mature	30	0,647	0,520
	120	0,095	0,043
	300	0,147	0,233
Feuillage de radis immature	30	0,342	0,329
	120	0,062	0,049
	300	0,056	0,092
Feuillage de radis mature	30	0,328	0,537
	120	0,054	0,064
	300	0,103	0,200
Racines de radis matures	30	0,388	0,277
	120	0,131	0,037
	300	0,054	0,051

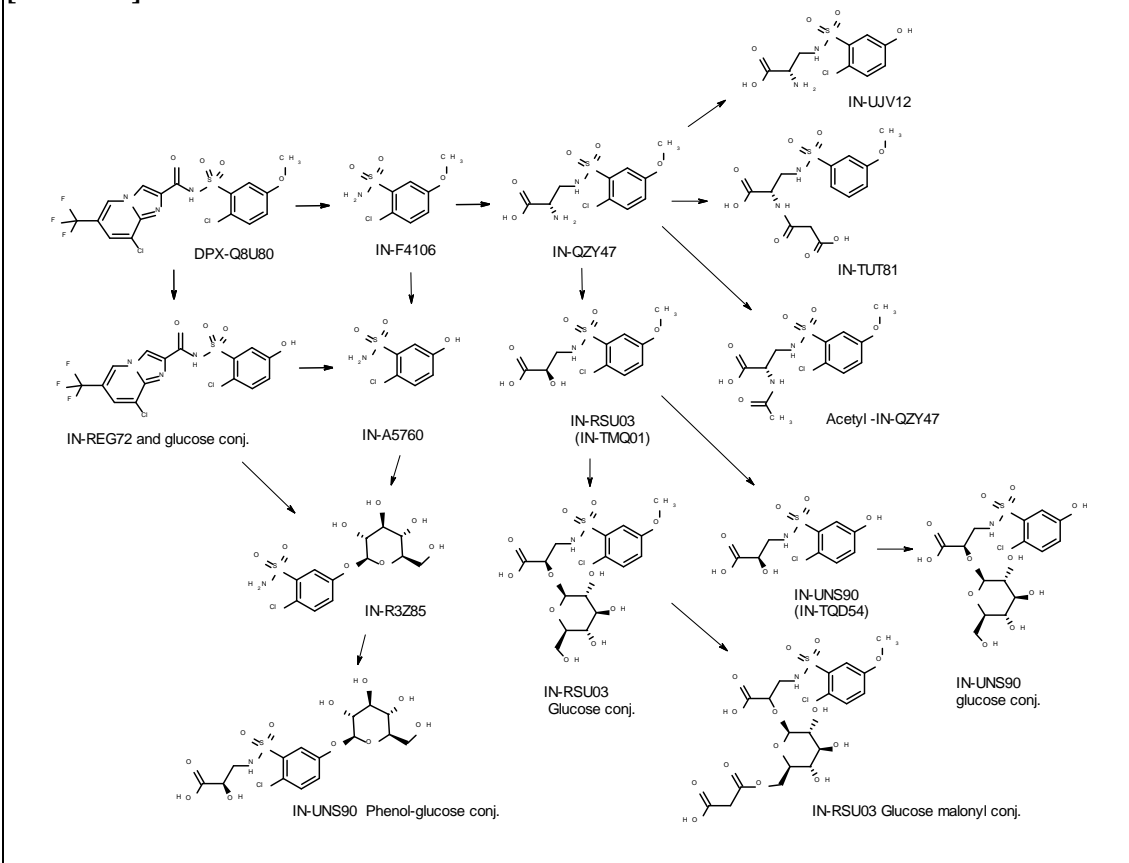
Résumé des métabolites majeurs trouvés dans les cultures de rotation

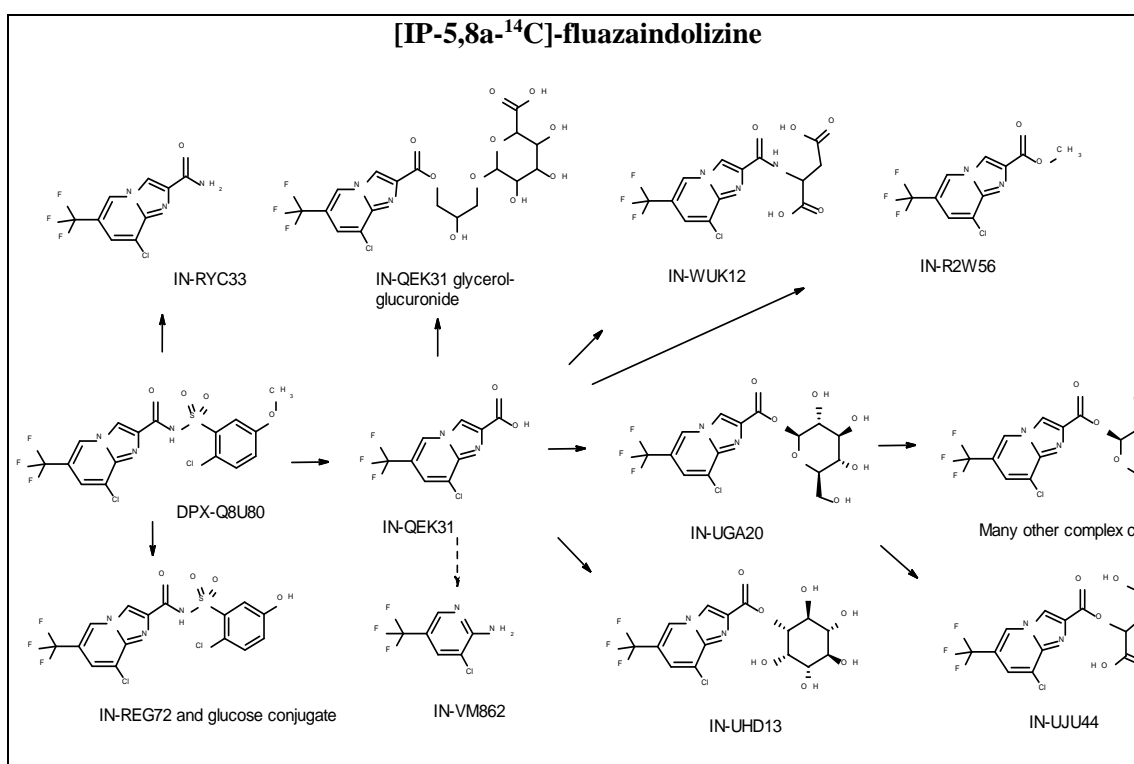
Position du radiomarqueur	[Ph- ¹⁴ C]- et [IP-5,8a- ¹⁴ C]-fluazaindolizine
Métabolites trouvés	Métabolites majeurs

Délais avant la plantation (DAP)	1 ^{re} rotation (DAP de 30 jours)	2 ^e rotation (DAP de 120 jours)	3 ^e rotation (DAP de 300 jours)
Épinard immature	Fluazaindolizine; IN-QEK31; IN-TUT81	Conjugué glycérol glucuronide d'IN-QEK31; IN-QEK31; IN-TUT81	IN-QEK31; IN-TUT81
Épinard mature	Fluazaindolizine; IN-QEK31; IN-TUT81	Fluazaindolizine; IN-QEK31; IN-TUT81	IN-QEK31; IN-TUT81
Fanes de radis immatures	Conjugué glucose de IN-RSU03; IN-QZY47; IN-QEK31; IN-UJU44	Conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-QEK31; IN-UJU44; conjugué glucose d'IN-UNS90	Conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-QEK31; IN-UJU44
Fanes de radis matures	Fluazaindolizine; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-QEK31; IN-UJU44; conjugué glucose d'IN-UNS90	Conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-QEK31; IN-UJU44; conjugué glucose d'IN-UNS90	Conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-QEK31; IN-UJU44; conjugué glucose d'IN-UNS90

Racines de radis matures	Fluazaindolizine; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-TUT81; IN-UJU44; IN-UGA20	Fluazaindolizine; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-TUT81; IN-UJU44	Conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QZY47; IN-TUT81; IN-UJU44; IN-UGA20; IN-QEK31
Grains de blé	IN-QEK31	IN-QEK31	IN-QEK31
Paille de blé	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31
Foin de blé	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-UGA20; IN-QEK31	Conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31; IN-QEK31 conjugué hydrate de carbone complexe d'IN-QEK31
Fourrage de blé	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; IN-QEK31	IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-UNS90; conjugué glucose d'IN-RSU03; IN-QEK31	Conjugué glucose d'IN-UNS90; IN-UNS90; IN-QEK31

**Voie métabolique proposée pour les cultures de rotation –
[Ph-U-¹⁴C]-fluazaindolizine**




ESSAIS LIMITÉS D'ACCUMULATION AU CHAMP – ZONES DE L'ALENA
N° de l'ARLA 2957918

Des essais limités sur les cultures de rotation au champ (niveau 2) ont été menés pour six cultures de rotation (épinard/laitue frisée, radis, blé/sorgho et soja), dans trois sites d'essai aux États-Unis (zones 2, 5 et 10 de l'ALENA) où le sol avait été traité avec de la fluazaindoline (500 g/L). Les cultures de rotation ont été semées en fonction de trois DAP distincts. À chaque site d'essai, le sol nu a été traité par une application au goutte à goutte à raison de 1,25 kg p.a./ha (0,5 fois la valeur selon les BPA) ou par deux applications au goutte à goutte à raison de 1,25 kg p.a./ha avec un DAT de 60 ± 10 jours, pour un total de 2,5 kg p.a./ha/saison (1,1 fois la valeur selon les BPA). Conformément aux principes de proportionnalité, les données sur les résidus provenant des essais réalisés à 2,5 kg p.a./ha ont été mises à l'échelle selon la dose maximale d'application saisonnière de 2,24 kg p.a./ha pour les cultures principales et sont rapportées dans le présent document. Aucun adjuvant n'a été utilisé. Les résidus de fluazaindoline ont diminué avec l'augmentation du DAP, sauf pour le foin de soja, dans lequel les résidus avaient augmenté. En règle générale, les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour diverses catégories de denrées permettent d'appuyer les durées d'entreposage des essais au champ sur les cultures de rotation. Bien que certains échantillons aient été entreposés pour des durées supérieures à la plage de stabilité démontrée, il ne devrait pas y avoir d'effet négatif sur les résultats globaux de l'étude. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Denrée	DAP (jour)	n	Concentrations de résidus de fluazaindoline mises à l'échelle (ppm)		
			MMEET	MPEET	Moyenne
Épinard mature/ laitue	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 95	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Fanes de radis	7 à 30	2	< 0,010	0,014	0,012
	60 à 95	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 368	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Racines de radis	7 à 30	2	< 0,010	0,015	0,012
	60 à 95	2	< 0,010	0,012	0,012
	270 à 368	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010

Fourrage de blé/sorgho	7 à 21	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	57 à 60	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	313 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Foin de blé	57	1	< 0,010	< 0,010	-
	313	1	< 0,010	< 0,010	-
Grains de blé/sorgho	7 à 21	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	57 à 60	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	313 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Paille/fourrage sec de blé/sorgho	7 à 21	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	57 à 60	2	< 0,010	0,011	0,011
	313 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Fourrage de soja	7 à 17	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	63 à 252	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	303 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Foin de soja	7 à 17	2	< 0,010	0,014	0,012
	63 à 252	2	< 0,010	0,028	0,019
	303 à 361	2	< 0,010	0,021	0,016
Graines de soja immatures	7 à 17	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	63 à 252	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	303 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Graines de soja séchées	7 à 17	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	63 à 252	2	< 0,010	0,013	0,011
	303 à 361	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010

Valeurs basées sur la moyenne par essai. Aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ; n = nombre d'essais indépendants au champ.

**ESSAIS LIMITÉS D'ACCUMULATION AU CHAMP –
UNION EUROPÉENNE**

N° de l'ARLA 2957917

Des essais limités sur les cultures de rotation au champ (niveau 2) ont été menés pour quatre cultures de rotation (laitue frisée, radis, blé et haricots) dans deux sites d'essai, l'un dans le nord et l'autre dans le sud de l'Espagne. Le sol a été traité avec de la fluazaindoline (DPX-Q8U80 500 g/L SC), et les cultures de rotation ont été semées en fonction de trois DAP distincts. À chaque site d'essai, le sol nu a été traité par une application au goutte à goutte à raison de 1,25 kg p.a./ha (0,5 fois la valeur selon les BPA) ou par deux applications au goutte à goutte à raison de 1,25 kg p.a./ha avec un DAT de 60 ± 10 jours, pour un total de 2,5 kg p.a./ha/saison (1,1 fois la valeur selon les BPA). Conformément aux principes de proportionnalité, les données sur les résidus provenant des essais réalisés à 2,5 kg p.a./ha ont été mises à l'échelle selon la dose maximale d'application saisonnière de 2,24 kg p.a./ha pour les cultures principales et sont rapportées dans le présent document. Aucun adjuvant n'a été utilisé. Aucune tendance à la baisse n'a été établie, car de nombreux résidus étaient inférieurs à la LQ, sauf pour les racines de radis, la paille de blé et le foin de haricot, dont la teneur en résidus a diminué au troisième DAP. En règle générale, les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour diverses catégories de denrées permettent d'appuyer les durées d'entreposage des essais au champ sur les cultures de rotation. Bien que certains échantillons aient été entreposés pour des durées supérieures à la plage de stabilité démontrée, il ne devrait pas y avoir d'effet négatif sur les résultats globaux de l'étude. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Denrée	DAP (jour)	n	Concentrations de résidus de fluazaindoline mises à l'échelle (ppm)		
			Min.	Max.	Moyenne
Laitue mature	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Fanes de radis	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010

Racines de radis	7 à 30	2	< 0,010	0,016	0,013
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	0,014	0,012
Fourrage de blé	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Foin de blé	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Grains de blé	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Paille de blé	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	0,013	0,011
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Vignes de haricots	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Foin de haricots	7 à 30	2	0,014	0,019	0,017
	60 à 270	2	0,011	0,012	0,011
	270 à 365	2	< 0,010	0,013	0,012
Graines de pois en gousse immatures	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
Graines de haricots séchées	7 à 30	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010
	270 à 365	2	< 0,010	< 0,010	< 0,010

Valeurs basées sur la moyenne par essai. Aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais indépendants au champ.

ESSAIS PROLONGÉS D'ACCUMULATION AU CHAMP – ALENA	N° de l'ARLA 2957991
---	-----------------------------

Des données sur les résidus (2014 à 2016) ont été soumises pour huit cultures de rotation (fraises, tomates, carottes, radis, céleri, bette à carde, brocoli et laitue frisée) dans 30 sites d'essai de diverses zones de l'ALENA (2, 3, 5 et 10). Le sol a été traité avec de la fluazaindoline (SC à raison de 500 g/L) et les cultures de rotation ont été semées en fonction de trois DAP distincts. À chaque site d'essai, le sol a été traité à raison de 4 applications de 1,12 kg p.a./ha avec un DAT de 7 jours, pour un total de 4,4 à 4,7 kg p.a./ha/saison (2,0 fois la valeur selon les BPA). Conformément aux principes de proportionnalité, les données sur les résidus ont été mises à l'échelle d'après la dose maximale d'application saisonnière de 2,24 kg p.a./ha pour les cultures principales et sont rapportées dans le présent document. Des adjuvants ont été utilisés dans seulement 2 des 30 essais. Les cultures ont été récoltées à maturité et préparées pour l'analyse des résidus. Aucune tendance à la baisse n'a été établie, car de nombreux résidus étaient inférieurs à la LQ, exception faite du céleri, dont la teneur en résidus a diminué au troisième DAP. Les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour diverses catégories de denrées permettent d'appuyer les durées d'entreposage des essais au champ sur les cultures de rotation. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Denrée	DAP (jour)	n	Concentrations de résidus à l'échelle de fluazaindoline (ppm)				
			MMEET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Laitue	7 à 9	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	59 à 68	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	203 à 378	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Brocoli	7	5	< 0,010	0,013	< 0,010	0,011	0,001
	59 à 63	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	271 à 369	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

Fanes de radis	6 à 28	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
	65 à 68	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
	365 à 379	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
Racines de radis	6 à 28	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
	65 à 68	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
	365 à 379	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
Fanes de carottes	7	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 63	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	270 à 385	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Racines de carottes	7	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 63	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	270 à 385	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Céleri	7 à 26	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 67	3	< 0,010	0,020	< 0,010	0,013	0,006
	363 à 378	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Bette à carde	9	1	< 0,010	< 0,010	-	-	-
	67 à 68	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
	226 à 366	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
Fraise	7 à 22	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	59 à 63	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	277 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Tomate	7 à 12	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 63	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	260 à 369	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

Valeurs basées sur la moyenne par essai. Aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ; n = nombre d'essais indépendants au champ.

ESSAIS PROLONGÉS D'ACCUMULATION AU CHAMP – ALENA N° de l'ARLA 2958031

Des données sur les résidus (2014 à 2016) ont été soumises pour 4 cultures de rotation (pois secs, soja, maïs de grande culture et blé) dans 5 sites d'essai de diverses zones de l'ALENA (2, 5, 6 et 11). Le sol a été traité avec de la fluazaindoline (500 g/L) et les cultures de rotation ont été semées en fonction de 3 DAP distincts. À chaque site d'essai, les cultures ont été traitées à raison de 4 applications de 1,12 kg p.a./ha/application, avec un DAT de 7 jours, pour une dose totale de 4,4 à 4,5 kg p.a./ha/saison (2,0 fois la valeur selon les BPA). Conformément aux principes de proportionnalité, les données sur les résidus ont été mises à l'échelle d'après la dose maximale d'application saisonnière de 2,24 kg p.a./ha pour les cultures principales et sont rapportées dans le présent document. Des adjuvants ont été utilisés dans seulement 7 sites d'essai sur 20. Les cultures ont été récoltées à maturité et préparées pour l'analyse des résidus. Les résidus quantifiables de fluazaindoline diminuaient avec l'augmentation des DAP, sauf pour la paille de blé, les résidus ayant augmenté entre 60 et 64 jours avant de diminuer après 365 jours. En règle générale, les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour diverses catégories de denrées permettent d'appuyer les durées d'entreposage des essais au champ sur les cultures de rotation. Bien que certains échantillons aient été entreposés pour des durées supérieures à la plage de stabilité démontrée, il ne devrait pas y avoir d'effet négatif sur les résultats globaux de l'étude. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Denrée	DAP (jour)	n	Concentrations de résidus de fluazaindoline mises à l'échelle (ppm)				
			MMEET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Vignes de pois de grande culture	7 à 18	5	< 0,010	0,083	< 0,010	0,026	0,032
	60 à 116	5	< 0,010	0,011	< 0,010	0,010	0,000
	336 à 399	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Foin de pois de grande culture	7 à 18	5	0,019	0,403	0,032	0,109	0,165
	60 à 116	5	< 0,010	0,055	0,021	0,025	0,019
	336 à 399	5	< 0,010	0,019	< 0,010	0,012	0,004
Pois de grande	7 à 18	5	< 0,010	0,095	< 0,010	0,027	0,038

culture en gousse immatures	60 à 116	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,000
	336 à 399	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,000
Graines de pois de grande culture secs	7 à 18	5	< 0,010	0,750	0,013	0,164	0,328
	60 à 81	4	< 0,010	0,034	0,018	0,020	0,012
	336 à 399	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,000
Fourrage de soja	6 à 18	5	< 0,010	0,017	< 0,010	0,012	0,003
	60 à 64	5	< 0,010	0,011	< 0,010	0,010	0,001
	351 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Foin de soja	6 à 18	5	< 0,010	0,062	0,033	0,033	0,020
	60 à 64	5	< 0,010	0,035	0,013	0,019	0,012
	351 à 365	5	< 0,010	0,023	< 0,010	0,013	0,006
Soja en gousse immature	6 à 18	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,000
	60 à 64	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,000
	351 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0,000
Graines de soja	6 à 18	5	< 0,010	0,012	< 0,010	0,010	0,001
	60 à 64	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	351 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage de maïs de grande culture	7 à 18	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 67	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	317 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage sec de maïs de grande culture	7 à 18	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 67	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	317 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Épis de maïs de grande culture immatures	7 à 18	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 67	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	317 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Grains de maïs de grande culture	7 à 18	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 67	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	317 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage de blé	6 à 11	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	61 à 145	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	345 à 375	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Grains de blé	6 à 11	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	61 à 145	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	345 à 375	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Paille de blé	6 à 11	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	61 à 145	5	< 0,010	0,055	< 0,010	0,019	0,020
	345 à 375	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Foin de blé	6 à 11	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	61 à 145	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	345 à 375	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

Valeurs basées sur la moyenne par essai. Aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais indépendants au champ.

ESSAIS PROLONGÉS D'ACCUMULATION AU CHAMP – UNION EUROPÉENNE	N° de l'ARLA 2958035
--	-----------------------------

Cinq essais au champ sur des cultures de rotation, comprenant chacun le brocoli, la laitue, la bette à carde, le céleri, la fraise, la tomate et le navet, ont été menés en Europe au cours des saisons de croissance de 2014 et 2015. Les cultures de rotation ont été plantées en fonction de 3 DAP distincts. Les essais ont été menés dans le sud de la France (1 essai), le nord de l'Espagne (2 essais) et le sud de l'Espagne (2 essais). Deux essais ont été réalisés dans les tunnels en plastique (environnements protégés), tandis que les autres essais ont été réalisés au champ. À chaque site d'essai, 4 traitements généralisés ont été effectués sur le sol nu au moyen d'une SC de fluazaindolizine (500 g p.a./L), à raison de 1,05 à 1,20 kg p.a./ha/application, pour une dose totale de 4,29 à 4,55 kg p.a./ha (2,0 fois la valeur selon les BPA). Les applications ont été effectuées à l'aide d'un équipement de pulvérisation au sol avec un volume de pulvérisation de 143 à 163 L/ha et des DAT de 13 à 15 jours. Conformément aux principes de proportionnalité, les données sur les résidus ont été mises à l'échelle d'après la dose maximale d'application saisonnière de 2,24 kg p.a./ha pour les cultures principales et sont rapportées dans le présent document. Aucun adjuvant n'a été utilisé dans aucun des essais. Les échantillons ont été recueillis au point de maturité commerciale pour chaque DAP et chaque essai. Aucune tendance à la baisse n'a été établie, car de nombreux résidus étaient inférieurs à la LQ, exception faite des racines de navet, dont la teneur en résidus a diminué au troisième DAP. Les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour diverses catégories de denrées permettent d'appuyer les durées d'entreposage des essais au champ sur les cultures de rotation. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Denrée	DAP (jours)	n	Concentrations de résidus de fluazaindolizine mises à l'échelle (ppm)				
			Min.	Max.	Médiane	Moyenne	É.-T.
Brocoli	7 à 10	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Laitue mature	7 à 10	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fanes de navet	7 à 10	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Racines de navet	7 à 10	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	5	< 0,010	0,011	< 0,010	0,010	0
	358 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Céleri	7 à 10	2	< 0,010	< 0,014	-	< 0,012	-
	60 à 270	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
	358 à 365	2	< 0,010	< 0,010	-	< 0,010	-
Bette à carde	7 à 10	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	3	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fraise	7 à 10	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Tomate	7 à 10	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	5	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

Valeurs basées sur un seul échantillon par essai. Aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais indépendants au champ.

ESSAIS PROLONGÉS D'ACCUMULATION AU CHAMP – UNION EUROPÉENNE				N° de l'ARLA 2958030			
<p>Cinq essais au champ sur des cultures de rotation ont été réalisés dans le sud de la France (1 essai), le nord de l'Espagne (2 essais) et le sud de l'Espagne (2 essais) pour les pois secs, le blé, le maïs de grande culture et le colza pendant la saison de croissance de 2014. Les cultures de rotation ont été semées en fonction de 3 DAP distincts. Deux des essais ont été jugés dépendants, et par conséquent, les valeurs ont été moyennées. À chaque site d'essai, 4 traitements généralisés ont été effectués sur le sol nu au moyen d'une SC de fluazaindoline (500 g p.a./L), à raison de 0,825 kg p.a./ha/application, pour une dose totale de 3,0 à 3,4 kg p.a./ha (1,5 fois la valeur selon les BPA). Les applications ont été effectuées à l'aide d'un équipement de pulvérisation au sol avec un volume de pulvérisation de 143 à 160 L/ha et des DAT de 14 jours. Conformément aux principes de proportionnalité, les données sur les résidus ont été mises à l'échelle d'après la dose maximale d'application saisonnière de 2,24 kg p.a./ha pour les cultures principales et sont rapportées dans le présent document. Aucun adjuvant n'a été utilisé dans aucun des essais. Les échantillons ont été recueillis au point de maturité commerciale. Les résidus quantifiables de fluazaindoline diminuaient avec l'augmentation des DAP. Les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage pour diverses catégories de denrées permettent d'appuyer les durées d'entreposage des essais au champ sur les cultures de rotation. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.</p>							
Denrée	DAP (jour)	Concentrations de résidus de fluazaindoline mises à l'échelle (ppm)					
		n	Min.	Max.	Médiane	Moyenne	É.-T.
Fourrage de pois de grande culture	7 à 10	4	< 0,010	0,023	< 0,010	0,013	0,007
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Vignes de pois de grande culture	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Foin de pois de grande culture	7 à 10	4	0,016	0,129	0,034	0,053	0,052
	60 à 270	4	0,011	0,085	0,034	0,041	0,034
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Graines de pois de grande culture	7 à 10	4	< 0,010	0,059	0,026	0,030	0,021
	60 à 270	4	< 0,010	0,057	0,015	0,024	0,022
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage de canola	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Graines de canola	7 à 10	4	< 0,010	0,015	< 0,010	< 0,011	0,003
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Paille de canola	7 à 10	4	< 0,010	0,061	0,020	0,028	0,024
	60 à 270	4	< 0,010	0,025	0,013	0,016	0,007
	358 à 365	4	< 0,010	0,015	0,011	0,012	0,002
Fourrage de maïs de grande culture	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Épis de maïs de grande culture immature	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Grains de maïs de grande culture	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage sec de maïs de grande	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

culture	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage de blé	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Foin de blé	7 à 10	4	< 0,010	0,012	< 0,010	0,011	0,001
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Grains de blé	7 à 10	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	60 à 270	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0
Fourrage sec de blé	7 à 10	4	< 0,010	0,109	0,011	0,035	0,049
	60 à 270	4	< 0,010	0,031	< 0,010	0,015	0,011
	358 à 365	4	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	0

Valeurs basées sur des échantillons/essais individuels. Aux fins de calcul, les valeurs < LQ sont présumées égales à la LQ.
n = nombre d'essais indépendants au champ.

DONNÉES COMBINÉES DES CULTURES DE ROTATION – ALENA ET UNION EUROPÉENNE (selon les groupes de cultures élargis)

D'après le *Guidance Document of Residues in Rotational Crops* de l'OCDE (ENV/JM/MONO, 2018), les données des études sur des cultures de rotation au champ de niveau 2 (limitées) et de niveau 3 (étendues) ont été combinées conformément à l'approche des groupes de cultures élargis (*super crop groups*). Les données des études de niveau 2 et de niveau 3 études ont été mises à l'échelle selon la dose maximale d'application saisonnière pour le Canada (2,24 kg p.a./ha). Les résidus dans les parties comestibles et les parties des plantes destinées à l'alimentation animale des cultures de rotation de la 1^{re} rotation ont été choisis pour fixer les LMR et pour estimer la charge alimentaire. Les résidus de fluazaindoline dans le céleri étaient les plus élevés lors de la 2^e rotation.

Sous-groupe de cultures 1B, sauf la betterave à sucre : légumes-racines (sauf les carottes)

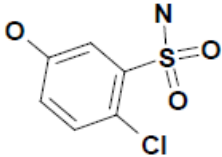
Cultures représentatives	DAP (jour)	n	Résidus de fluazaindoline (ppm)				
			MMEET	MPEET	Média-ne	Moyenne	É.-T.
Radis; navet; carotte	7 à 30	14	< 0,010	0,016	< 0,010	0,011	0,002
Groupe de cultures 2 : feuilles de légumes-racines et de légumes-tubercules							
Carotte; radis; feuille de navet	7 à 30	14	< 0,010	0,014	< 0,010	0,010	0,001
Groupe de cultures 3-07 : légumes-bulbes et groupe de cultures 22 : légumes-bulbes, légumes-tiges et légumes-pétiotes							
Céleri	60 à 67	6	< 0,010	0,020	< 0,010	0,012	0,004
Groupe de cultures 4-13 et groupe de cultures 5-13 : légumes-feuilles et légumes-tiges et légumes-fleurs du genre Brassica							
Laitue/épinard; brocoli; bette à carde	7 à 30	28	< 0,010	0,013	< 0,010	0,010	0,001
Groupe de cultures 6 : légumineuses et groupe de cultures 20 (révisé) : oléagineux							
Haricots, pois et soja en gousse immatures; graines sèches de haricot, de pois et de soja; colza	6 à 30	36	< 0,010	0,750	< 0,010	0,036	0,123
Denrées provenant des parties des plantes de légumineuses et de colza utilisées pour l'alimentation animale							
Vignes de haricots et de pois de grande culture; fourrage de soja et de colza	6 à 30	22	< 0,010	0,083	< 0,010	0,014	0,016
Foin de haricots, de soja et de pois; paille de colza	6 à 30	22	< 0,010	0,403	0,030	0,051	0,083
Sous-groupe de cultures 13-07G : petits fruits de plantes naines							
Fraise	7 à 21	10	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	-
Groupe de cultures 15 : céréales							
Maïs de grande culture; blé; grains de sorgho	6 à 30	22	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	-
Groupe de cultures 16 : fourrage et paille de céréales							
Fourrage sec de maïs de grande culture; paille et foin de blé et de sorgho	6 à 30	34	< 0,010	0,109	< 0,010	0,015	0,018
Maïs de grande culture; blé; fourrage de sorgho	6 à 30	22	< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,010	-

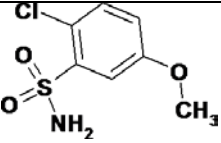
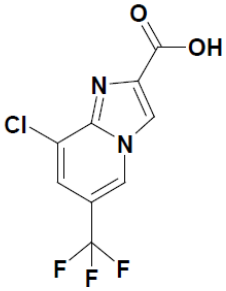
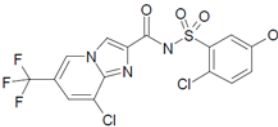
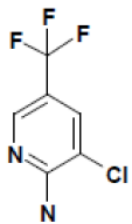
Tableau 9 Aperçu des propriétés chimiques des résidus présents dans les aliments d'après les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques

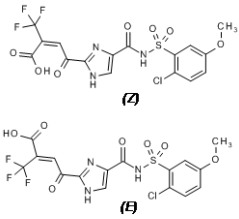
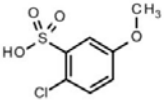
ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX			
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales (carotte, pomme de terre, soja, tomate, canne à sucre) Cultures de rotation (radis, épinards, blé)		Fluazaindoline	
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Cultures principales (carotte, pomme de terre, soja, tomate, canne à sucre) Cultures de rotation (radis, épinards, blé)		Somme d'IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31, IN-QZY47, IN-UNS90, IN-UJV12 et IN-RSU03 (formes libre et conjuguée), en équivalents du composé d'origine.	
PROFILS MÉTABOLIQUES DANS DIVERSES CULTURES		Les profils métaboliques de la fluazaindoline étaient similaires dans les cultures principales et de rotation, avec une variation de la conjugaison complexe aux constituants endogènes de la plante.	
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX			
ANIMAUX		Ruminants et volaille	
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI		Fluazaindoline	
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES		Fluazaindoline	
PROFILS MÉTABOLIQUES CHEZ LES ANIMAUX (chèvre, poule, rat)		Collectivement, les études sur le métabolisme de la chèvre, de la poule et du rat indiquent que les profils métaboliques sont comparables.	
RÉSIDU DANS LES GRAISSES SOLUBLES		Non	
RISQUES LIÉS À L'EXPOSITION PAR LE RÉGIME ALIMENTAIRE (ALIMENTS ET EAU POTABLE)			
DR exposition par le régime alimentaire : somme d'IN-A5760 + IN-F4106 + IN-QEK31 + IN-QZY47 + IN-RSU03 + IN-UJV12 + IN-UNS90 (formes libre et conjuguée), en équivalents du composé d'origine			
Analyse approfondie de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, 95 ^e centile DARf = 1,3 mg/kg p.c. Concentration aiguë estimée dans l'eau potable = 1,926 ppm	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % DE LA DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)	
		Aliments seulement	Aliments et eau potable
	Nourrissons	6,5	29,5 (0,383 mg/kg)
	Enfants de 1 à 2 ans	6,5	16,3
	Enfants de 3 à 5 ans	5,7	12,7
Enfants de 6 à 12 ans	3,5	9,3	

	Jeunes de 13 à 19 ans	2,2	7,8
	Adultes de 20 à 49 ans	2,2	9,0
	Adultes de 50 à 99 ans	1,9	7,9
	Population totale	2,8	9,7 (0,126 mg/kg)
Analyse approfondie de l'exposition chronique par le régime alimentaire – effets autres que le cancer DJA = 0,2 mg/kg p.c./j Concentration chronique estimée dans l'eau potable = 1,924 ppm	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)	
		Aliments seulement	Aliments et eau potable
	Nourrissons	0,8	73,4 (0,147 mg/kg p.c./j)
	Enfants de 1 à 2 ans	1,3	28,0
	Enfants de 3 à 5 ans	1,0	22,8
	Enfants de 6 à 12 ans	0,7	16,9
	Jeunes de 13 à 19 ans	0,4	14,1
	Adultes de 20 à 49 ans	0,4	19,7
	Adultes de 50 à 99 ans	0,3	19,1
	Population totale	0,5	19,9 (0,040 mg/kg p.c./j)

Tableau 10 Principaux produits de transformation de la fluazaindoline dans l'environnement

Produit de transformation	Concentration maximale ¹	Commentaires
Principaux produits de transformation (PT)		
IN-A5760  Produit seulement avec le marqueur Ph	Phototransformation en milieu aqueux – non détecté Sol aérobie – 16,1 % de la RA Sol anaérobie – 15,2 % de la RA Milieu aquatique aérobie, système entier – 10,36 % de la RA Milieu aquatique anaérobie, système entier – 5,2 % de la RA Études au champ en milieu terrestre – 0,91 % de la dose appliquée $K_{co} = 43,26 \text{ à } 108,3$ (moyenne de 76,14)	PT majeur pour la biotransformation dans les sols aérobie et anaérobies, et dans les systèmes aquatiques aérobie. PT mineur dans les systèmes aquatiques anaérobies et les essais de dissipation au champ en milieu terrestre. Mobilité élevée à très élevée dans le sol d'après les valeurs K_{co} .
IN-F4106	Phototransformation en milieu aqueux – 13,1 % de la RA Sol aérobie – 86,0 % de la RA	PT majeur pour la phototransformation en milieu aqueux, la biotransformation dans les sols aérobie et anaérobies et les

Produit de transformation	Concentration maximale ¹	Commentaires
 <p>Produit seulement avec le marqueur Ph</p>	<p>Sol anaérobie – 65,5 % de la RA Milieu aquatique aérobie, système entier – 4,01 % de la RA Milieu aquatique anaérobie, système entier – 0,2 % de la RA Études au champ en milieu terrestre – 27,38 % de la dose appliquée $K_{co} = 67,06$ à $136,3$ (moyenne de 98,27)</p>	<p>essais de dissipation au champ.</p> <p>PT mineur dans les systèmes aquatiques aérobie et anaérobies.</p> <p>Mobilité élevée dans le sol d'après les valeurs K_{co}.</p>
<p>IN-QEK31</p>  <p>Produit seulement avec le marqueur IP ou IM</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – 14,5 % de la RA Sol aérobie – 79,0 % de la RA Sol anaérobie – 62,9 % de la RA Milieu aquatique aérobie, système entier – 9,9 % de la RA Milieu aquatique anaérobie, système entier – 3,7 % de la RA Études au champ en milieu terrestre – 20,62 % de la dose appliquée $K_{co} = 43,46$ à $152,4$ (moyenne de 82,46)</p>	<p>PT majeur pour la phototransformation en milieu aqueux, la biotransformation dans les sols aérobie et anaérobies, les essais de dissipation au champ et les systèmes aquatiques aérobie.</p> <p>PT mineur dans les systèmes aquatiques anaérobies.</p> <p>Mobilité modérée à très élevée dans le sol d'après les valeurs K_{co}.</p>
<p>IN-REG72</p>  <p>Produit avec les marqueurs IP, IM et Ph</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – < 2,5 % de la RA Sol aérobie – 6,9 % de la RA Sol anaérobie – 4,4 % de la RA Milieu aquatique aérobie, système entier – 85,1 % de la RA Milieu aquatique anaérobie, système entier – 73,7 % de la RA Études au champ en milieu terrestre – 2,11 % de la dose appliquée $K_{co} = 103,9$ à $193,8$ (moyenne de 141,59)</p>	<p>PT majeur dans les systèmes aquatiques aérobie et anaérobies.</p> <p>PT mineur selon les essais de phototransformation en milieu aqueux, de biotransformation dans les sols aérobie et anaérobies et de dissipation au champ.</p> <p>Mobilité modérée à élevée dans le sol d'après les valeurs K_{co}.</p>
<p>IN-VM862</p>  <p>Produit seulement avec le marqueur IP</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – 4,2 % de la RA Sol aérobie – 20,6 % de la RA Sol anaérobie – non détecté Milieu aquatique aérobie, système entier – 2,3 % de la RA Milieu aquatique anaérobie, système entier – 4,6 % de la RA Études au champ en milieu terrestre – 8,76 % de la dose appliquée $K_{co} = 92,87$ à $170,6$ (moyenne de 148,01)</p>	<p>PT majeur issu de la biotransformation dans les sols aérobie.</p> <p>PT mineur selon les essais de phototransformation en milieu aqueux, de biotransformation dans les sols aérobie et anaérobies et de dissipation au champ. Non détecté dans les sols anaérobies.</p> <p>Mobilité modérée à élevée dans le sol d'après les valeurs K_{co}.</p>

Produit de transformation	Concentration maximale ¹	Commentaires
<p>IN-UGA22</p>  <p>Produit avec les marqueurs IP et Ph</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – 23,4 % de la RA</p>	<p>PT majeur issu de la phototransformation en milieu aqueux.</p> <p>Non détecté dans les autres études.</p>
<p>Acide 2-chloro-5-méthoxybenzènesulfonique</p>  <p>Produit seulement avec le marqueur Ph</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – 14,1 % de la RA</p>	<p>PT majeur issu de la phototransformation en milieu aqueux.</p> <p>Non détecté dans les autres études.</p>
<p>Groupe non identifié de petits composés polaires avec un temps de rétention de 2,3 minutes</p> <p>Produit avec les marqueurs IP et Ph</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – 59,9 % de la RA</p>	<p>N'a été identifié que dans la voie de phototransformation en milieu aqueux et n'a pas été détecté dans les échantillons maintenus à l'obscurité. Ce groupe consiste en plusieurs petits composés polaires, probablement des petits acides organiques, que l'étude a été incapable de préciser ou d'identifier. Le chromatogramme comportait 11 pics dans cette région.</p>
<p>Composé non identifié, temps de rétention de 31,5 minutes</p> <p>Produit seulement avec le marqueur Ph</p>	<p>Phototransformation en milieu aqueux – 10,5 % de la RA</p>	<p>PT majeur issu de la phototransformation en milieu aqueux. Non détecté pour les autres voies de dégradation.</p>

Marqueur IM : radiomarqueur [imidazo[1,2-a]pyridine-2-¹⁴C]fluazaindolizine

Marqueur IP : radiomarqueur [imidazo[1,2-a]pyridine-5,8a-¹⁴C]fluazaindolizine

Marqueur Ph : radiomarqueur [phényl-¹⁴C(U)]fluazaindolizine

¹ La concentration maximale est présentée lorsque le PT était produit avec un seul radiomarqueur (c'est-à-dire IP/IM ou Ph). Les valeurs maximales moyennes sont présentées pour IN-REG72, l'acide 2-chloro-5-méthoxybenzènesulfonique, le groupe non identifié avec un temps de rétention de 2,3 minutes et le CO₂, car ces PT étaient produits avec les deux formes de radiomarqueur utilisées dans les études.

Tableau 11 Devenir et comportement de la fluazaindoline dans l'environnement

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
Transformation abiotique							
Hydrolyse	Fluazaindoline (marqueurs IP et Ph)	Solutions aqueuses stériles tamponnées à pH 4, 7 et 9	Stable	--	Aucun	DPX-Q8U80, IN-F4106 et IN-QEK31 résistent à l'hydrolyse à 50 °C	2957879
	IN-F4106						2958055
	IN-QEK31						2958011
Photo-transformation sur le sol	DPX-Q8U80	Sol irrigué, Sassafra (loam sableux, 1,2 % CO ₂ , pH 6,3)	Sol irradié, TD ₅₀ : 16,6 j Obscurité, TD ₅₀ : 18,8 j Phototransformation, TD ₅₀ : 135,9 j	CPO	Aucun	--	2957878
Photo-transformation dans l'eau	Fluazaindoline	Sol stérile, pH 4, tampon d'acétate d'ammonium, sol stérile, pH 9, tampon de borate et eau naturelle stérile (pH 7,3)	pH 4, TD ₅₀ = 2,2 j pH 9, TD ₅₀ = 2,5 jours Eau naturelle, TD ₅₀ = 3,3 j	Modèle CPO, équivalent de la lumière solaire naturelle en été entre 30 et 50° N	Acide 2-chloro-5-méthoxybenzène sulfonique, IN-F4106, IN-UGA22, IN-QEK31 et un composé non identifié avec un temps de rétention de ~ 31,5 minutes	Les concentrations des PT diminuaient à la fin de l'étude.	2957937
Photo-transformation dans l'air	--	--	--	--	--	La fluazaindoline n'est pas volatile. La phototransformation dans l'air ne devrait pas être une voie importante.	--
Biotransformation							
Biotransformation dans un sol aérobie ²	Fluazaindoline (marqueurs IP ou IM, et Ph)	Tama (argile limoneuse, 2,0 % CO ₂ , pH 6,3)	t _R = 25,7 j TD ₅₀ = 14,4 j	EVOI	IN-F4106, IN-QEK31	Non persistant d'après le TD ₅₀	2957881
		Porterville (loam sableux, 0,6 % CO ₂ , pH 6,5)	t _R = 240 j TD ₅₀ = 98,5 j	EVOI	IN-F4106, IN-QEK31	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Speyer (sable loameux, 1,7 % CO ₂ , pH 5,7)	t _R = 5,72 j TD ₅₀ = 3,26 j	EVOI	IN-F4106, IN-QEK31, IN-A5760, résidus non extraits	Non persistant d'après le TD ₅₀	
		Sassafra (loam sableux, 1,2 % CO ₂ , pH 6,3)	t _R = 14,5 j TD ₅₀ = 11,6 j	EVOI	IN-QEK31, IN-F4106, IN-VM862, CO ₂ , résidus non extraits	Non persistant d'après le TD ₅₀	2957882
		Nambsheim	t _R = 51,9 j	EVOI	IN-QEK31,	Légèrement	

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
		(loam sableux, 1,6 % CO, pH 7,8)	TD ₅₀ = 39,9 j		IN-F4106, IN-VM862, CO ₂ , résidus non extraits	persistant d'après le TD ₅₀	
		Speyer 2,2 (sable loameux, 1,7 % CO, pH 5,8)	TD ₅₀ = 10,4 j	CPO	IN-QEK31, IN-VM862, IN-A5760, IN-F4106, CO ₂	Non persistant d'après le TD ₅₀	
		Thessaloniki (loam, 1,4 % CO, pH 7,1)	t _R = 72,7 j TD ₅₀ = 58,8 j	CPODP	IN-QEK31, IN-F4106, résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Graffignana (loam, 1,1 % CO, pH 6,6)	TD ₅₀ = 19,2 j	CPO	IN-F4106, IN-QEK31, IN-VM862, résidus non extraits, CO ₂	Légèrement persistant d'après le TD ₅₀	2957934
		Lleida (loam limono-argileux, 1,6 % CO, pH 8,2)	TD ₅₀ = 89,4 j	CPO	IN-QEK31, IN-F4106, résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Tama (loam argileux, 3,7 % CO, pH 7,1)	t _R = 157 j TD ₅₀ = 49,5 j	EVOI	IN-QEK31, IN-F4106, CO ₂ , résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Hidalgo (loam sablo-argileux, 0,4 % CO, pH 8,2)	TD ₅₀ = 242 j	CPO	IN-F4106	Persistant d'après le TD ₅₀	2958025
		Penn (loam, 1,2 % CO, pH 6,5)	t _R = 70,9 j TD ₅₀ = 23,1 j	EVOI	IN-QEK31, IN-F4106, résidus non extraits	Légèrement persistant d'après le TD ₅₀	
		Woodland (loam, 1,3 % CO, pH 6,2)	t _R = 318 j TD ₅₀ = 46 j	CPODP	IN-QEK31, IN-F4106, résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
	IN-A5760	Nambsheim (loam sableux, 2,3 % CO, pH 7,3)	t _R = 23,2 j TD ₅₀ = 4,77 j	EVOI	Résidus non extraits, CO ₂	Non persistant d'après le TD ₅₀	2958020
		Tama (loam argileux, 3,7 % CO, pH 7,1)	t _R = 137 j TD ₅₀ = 29,9 jours	CPODP		Légèrement persistant d'après le TD ₅₀	
		Penn (loam, 1,2 % CO, pH 6,5)	t _R = 77,4 j TD ₅₀ = 49,3 j	CPODP		Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Woodland (loam, 1,3 % CO, pH 6,2)	t _R = 278 j TD ₅₀ = 89,5 j	CPODP		Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Sassafras (loam sableux, 1,1 % CO,	t _R = 389 j TD ₅₀ = 35,8 j	CPODP		Légèrement persistant d'après le TD ₅₀	

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
		pH 5,2)					
	IN-F4106	Nambsheim (loam sableux, 1,5 % CO, pH 7,7)	$t_R = 355$ j $TD_{50} = 238$ j	CPODP	Résidus non extraits	Persistant d'après le TD_{50}	2957886
		Tama (loam limono-argileux, 2,8 % CO, pH 7,0)	$TD_{50} = 384$ j	CPO	Résidus non extraits		
		Cajon (Porterville) (loam, 0,8 % CO, pH 7,9)	$TD_{50} = 507$ j	CPO	Résidus non extraits		
		Speyer (sable loameux, 1,5 % CO, pH 6,4)	$t_R = 7800$ j $TD_{50} = 232$ j	EVOI	Résidus non extraits		
		Sassafras (loam sableux, 1,4 % CO, pH 5,3)	$TD_{50} = 224$ j	CPO	IN-A5760, résidus non extraits		
	IN-QEK31	Tama (loam limono-argileux, 2,8 % CO, pH 7,0)	$t_R = 690$ j $TD_{50} = 281$ j	CPODP	IN-VM862, résidus non extraits	Persistant d'après le TD_{50}	2957885
		Sassafras (loam sableux, 1,4 % CO, pH 5,3)	$t_R = 143$ j $TD_{50} = 32,4$ j	CPODP	IN-VM862, résidus non extraits, CO ₂	Légèrement persistant d'après le TD_{50}	
		Nambsheim (loam sableux, 1,5 % CO, pH 7,7)	$t_R = 167$ j $TD_{50} = 43,5$ j	EVOI	IN-VM862, résidus non extraits	Légèrement persistant d'après le TD_{50}	
		Porterville (Cajon) (loam, 0,8 % CO, pH 7,9)	$TD_{50} = 1203$ j	CPO	IN-VM862, résidus non extraits	Persistant d'après le TD_{50}	
		Speyer 2,2 (sable loameux, 1,5 % CO, pH 6,4)	$t_R = 284$ j $TD_{50} = 88,9$ j	CPODP	IN-VM862, résidus non extraits, CO ₂	Modérément persistant d'après le TD_{50}	
	IN-REG72 ³	Nambsheim (loam sableux, 1,5 % CO, pH 7,7)	$t_R = 126$ j $TD_{50} = 27,5$ j	CPODP	Résidus non extraits	Légèrement persistant d'après le TD_{50}	2957970
		Tama (loam limono-argileux,	$t_R = 134$ j $TD_{50} = 30,7$ j	EVOI	IN-A5760, résidus non extraits	Légèrement persistant d'après le TD_{50}	

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
		2,8 % CO, pH 7,0)					
		Cajon (Porterville) (loam, 0,8 % CO, pH 7,9)	t _R = 218 j TD ₅₀ = 80 j	CPODP	Résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Speyer (sable loameux, 1,5 % CO, pH 6,4)	TD ₅₀ = 75,1 j	CPO	IN-A5760, résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Sassafras (loam sableux, 1,4 % CO, pH 5,3)	TD ₅₀ = 118 j	CPO	IN-A5760, résidus non extraits	Modérément persistant d'après le TD ₅₀	
		Sassafras (loam sableux, 2,6 % CO, pH 5,9)	TD ₅₀ = 121 j	CPO	IN-F4106, IN-QEK31, IN-A5760, résidus non extraits	Modérément persistant dans un sol anaérobie d'après le TD ₅₀	2957877
		Nambsheim (loam sableux, 1,5 % CO, pH 7,7)	TD ₅₀ = 307 j	CPO	IN-F4106, IN-QEK31, résidus non extraits		
		Cajon (loam, 0,8 % CO, pH 7,0)	TD ₅₀ = 1482 j	CPO	Résidus non extraits	Persistant dans un sol anaérobie d'après le TD ₅₀	2957936
		Greek (loam, 1,3 % CO, pH 7,3)	TD ₅₀ = 247 j	CPO	IN-QEK31, IN-F4106, IN-A5760, résidus non extraits		
		Tama (loam limono-argileux, 2,8 % CO, pH 7,0)	TD ₅₀ = 123 j	CPO	IN-QEK31, IN-F4106, IN-A5760	Modérément persistant dans un sol anaérobie d'après le TD ₅₀	
		Swiss Lake (sable)					
		Système entier	TD ₅₀ = 51,5 j	CPO			
		Phase aqueuse	TD ₅₀ = 47,7 j	CPO	IN-REG72, IN-A5760, IN-QEK31 ⁴	Modérément persistant d'après le TD ₅₀ dans le système entier	2957883
		Phase sédimentaire	TD ₅₀ = 43,3 j	CPO			
		Calwich Abbey (loam limoneux)					
		Système	TD ₅₀ = 20,6 j	CPO	IN-REG72, résidus non extraits	Légèrement persistant d'après le TD ₅₀ dans le système entier	

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)	
		entier Phase aqueuse Phase sédimentaire	TD ₅₀ = 19,3 j TD ₅₀ = 41,4 j	CPO CPO				
Biotransformation dans les systèmes d'eau anaérobies	Fluazaindolinine	Swiss Lake (sable)						
		Système entier	TD ₅₀ = 22,4 j	CPO	IN-REG72, résidus non extraits	Légèrement persistant d'après le TD ₅₀ dans le système entier	2957902	
		Phase aqueuse	TD ₅₀ = 21,9 j t _R = 23,4 j TD ₅₀ = 6,55 j	CPO				
		Phase sédimentaire		EVOI				
		Calwich Abbey (loam limoneux)						
		Système entier	TD ₅₀ = 11,4 j TD ₅₀ = 11 j	CPO CPO	IN-REG72, résidus non extraits	Non persistant d'après le TD ₅₀ dans le système entier		
Phase aqueuse	t _R = 10,3 j TD ₅₀ = 7,4 j	EVOI						
Mobilité								
Adsorption/désorption dans le sol	Fluazaindolinine	Nambsheim (loam sableux, 1,3 % CO, pH 7,7)	K _{co} = 107 à 192	S. O.	S. O.	Mobilité modérée à élevée	2957880	
	IN-A5760	Tama (loam limono-argileux, 2 % CO, pH 6,2)	K _{co} = 43 à 108			Mobilité élevée à très élevée	2957964	
	IN-F4106		K _{co} = 67 à 136			Mobilité élevée	2957915	
	IN-QEK31	Lleida (argile, 2 % CO, pH 7,7)	K _{co} = 43 à 152			Mobilité modérée à très élevée	2957914	
	IN-REG72	Porterville (loam sableux, 0,6 % CO, pH 6,5)	K _{co} = 104 à 194			Mobilité modérée à élevée	2957943	
	IN-VM862	Speyer (sable loameux, 1,7 % CO, pH 5,9) Sassafras (loam sableux, 2,6 % CO,	K _{co} = 93 à 212			Mobilité modérée à élevée	2957942	

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
		pH 5,9)					
Lessivage du sol	Étude non soumise ou exigée						
Volatilisation	Fluazaindoline et ses PT	La fluazaindoline et ses PT, sauf IN-VM862, sont considérés comme non volatils dans les conditions naturelles. Le métabolite IN-VM862 a une volatilité modérée à élevée d'après sa pression de vapeur. Cependant, IN-VM862 est très soluble dans l'eau, et on ne s'attend pas à ce qu'il soit volatil à partir d'une surface d'eau ou d'un sol humide d'après sa constante de la loi d'Henry. On s'attend donc à ce qu'IN-VM862 présente une volatilité plus faible dans les conditions naturelles en présence d'eau, y compris l'humidité du sol. Une certaine liaison d'IN-VM862 au sol a été observée lors d'études de biotransformation dans le sol utilisant la fluazaindoline comme substance d'essai.					--
Études sur le terrain							
Dissipation au champ	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	Nambsheim, France : loam (0 à 50 cm), loam limoneux (50 à 90 cm)	DPX-Q8U80 TD ₅₀ = 26 j	DPX- Q8U80 : EVOI PT : CPO	IN-F4106 TD ₅₀ = 541 j IN-QEK31 TD ₅₀ = 609 j	La fluazaindoline est légèrement persistante dans les conditions naturelles, IN-F4106 et IN-QEK31 sont persistants. Les trois substances chimiques ont été mesurées à une profondeur maximale de 70 à 90 cm (la couche la plus profonde échantillonnée).	2957929
		Alpicat, Espagne : argile (0 à 50 cm), argile limoneuse (50 à 90 cm)	DPX-Q8U80 TD ₅₀ = 9,08 j	DPX- Q8U80 : CPODP PT : CPO	IN-F4106 TD ₅₀ = 323 j IN-QEK31 TD ₅₀ = 526 j	La fluazaindoline n'est pas persistante dans les conditions naturelles, IN-F4106 et IN-QEK31 sont persistants. La fluazaindoline et IN-QEK31 ont été mesurés à une profondeur maximale de 70 à 90 cm (la couche la plus profonde échantillonnée). IN-F4106 a été mesuré à une profondeur maximale de 30 à 50 cm.	2957925

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
		Thessaloniki, Grèce : loam (0 à 30 cm et 70 à 90 cm), loam sableux (30 à 70 cm)	DPX-Q8U80 TD ₅₀ = 44,6 j	DPX-Q8U80 : CPODP PT : CPO	IN-F4106 TD ₅₀ = 217 j IN-QEK31 TD ₅₀ = 299 j	La fluazaindoline est légèrement persistante dans les conditions naturelles, IN-F4106 et IN-QEK31 sont persistants. Les trois substances chimiques ont été mesurées à une profondeur maximale de 70 à 90 cm (la couche la plus profonde échantillonnée).	2957927
		New Jersey, États-Unis : loam (0 à 90 cm)	DPX-Q8U80 TD ₅₀ = 24,1 j	DPX-Q8U80 et IN-F4106 : CPO IN-QEK31 : CPODP	IN-F4106 TD ₅₀ = 139 j IN-QEK31 TD ₅₀ = 136 j	La fluazaindoline est légèrement persistante dans les conditions naturelles, IN-F4106 et IN-QEK31 sont modérément persistants. La fluazaindoline et IN-QEK31 ont été mesurés à une profondeur maximale de 70 à 90 cm (la couche la plus profonde échantillonnée). IN-F4106 a été mesuré à une profondeur maximale de 30 à 50 cm.	2957911
		Branchton, Ontario : loam (0 à 90 cm)	DPX-Q8U80 TD ₅₀ = 3,92 j	DPX-Q8U80 : EVOI, IN-F4106 : CPO, IN-QEK31 : CPODP	IN-F4106 TD ₅₀ = 338 j IN-QEK31 TD ₅₀ = 160 j	La fluazaindoline n'est pas persistante dans les conditions naturelles, IN-F4106 est persistant et IN-QEK31 est modérément persistant.	2958026

Propriété	Substance à l'essai	Milieu	Valeur	Modèle cinétique	Principaux produits de transformation ¹	Commentaires	Références (n° de l'ARLA)
						La fluazaindoline et IN-QEK31 ont été mesurés à une profondeur maximale de 70 à 90 cm (la couche la plus profonde échantillonnée). IN-F4106 a été mesuré à une profondeur maximale de 50 à 70 cm.	
		Lombardie, Italie : loam (0 à 70 cm), loam limoneux (70 à 90 cm)	DPX-Q8U80 TD ₅₀ = 4,5 j	DPX-Q8U80 : EVOI PT : CPO	IN-F4106 TD ₅₀ = 202 j IN-QEK31 TD ₅₀ = 152 j IN-VM862 Le TD ₅₀ pour IN-VM862 n'a pas été calculé, car on ne disposait pas de suffisamment de données (les quantités augmentaient jusqu'au jour 300, puis passaient de 11,85 à 7,66 % de la dose appliquée).	La fluazaindoline n'est pas persistante dans le sol dans les conditions naturelles, tandis qu'IN-F4106 est persistant et IN-QEK31 est modérément persistant. Les quatre substances chimiques ont été mesurées à une profondeur maximale de 70 à 90 cm (la couche la plus profonde échantillonnée).	2957928

¹ Les résidus non extraits sont présentés comme un PT majeur, car ils ont été formés à > 10 % de la RA. Cependant, la composition est inconnue et peut représenter un mélange du composé d'origine et des PT.

² La limite de confiance supérieure à 90 % de la valeur t_R moyenne (biotransformation aérobie dans le sol) pour la fluazaindoline, IN-A5760, IN-F4106, IN-QEK31 et IN-REG72 est de 142, 243, 3 230, 684 et 156 jours, respectivement.

³ La substance d'essai IN-REG72 était radiomarquée seulement sur le cycle phényle. Par conséquent, les PT formés sur le cycle imidazopyridine (IN-QEK31 et IN-VM862) n'ont pas pu être mesurés.

⁴ Comme la concentration d'IN-QEK31 augmentait à la fin de l'étude et qu'elle avait atteint 9,89 % de la RA dans le système total, ce métabolite est considéré comme un PT majeur.

Tableau 12 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ¹	Références (n° de l'ARLA)
Invertébrés					
Lombric	Contact, 28 j	Fluazaindoline	CL ₅₀ > 100 mg p.a./kg CSEO ≥ 100 mg p.a./kg	--	2957972
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CL ₅₀ > 411,5 mg p.a./kg CSEO = 205,8 mg p.a./kg	--	2957781
		IN-A5760	CL ₅₀ > 400 mg/kg CSEO = 3,0 mg/kg	--	2957976
		IN-F4106	CL ₅₀ > 100 mg/kg CSEO = 50 mg/kg	--	2958003
		IN-QEK31	CL ₅₀ > 100 mg/kg CSEO = 50 mg/kg	--	2958002
		IN-REG72 ⁽²⁾	CL ₅₀ > 100 mg/kg CSEO ≥ 100 mg/kg	--	2957984
		IN-VM862	CL ₅₀ > 100 mg/kg CSEO = 25 mg/kg	--	2957983
Abeille domestique <i>Apis mellifera</i> L.	Voie orale, 48 h	Fluazaindoline	DL ₅₀ > 19,62 µg p.a./abeille DSEO ≥ 19,62 µg p.a./abeille	Quasi non toxique	2957994
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 200 µg p.a./abeille DSEO ≥ 200 µg p.a./abeille		
	Voie orale, 10 j		DL ₅₀ > 4,76 µg p.a./abeille/j DSEO ≥ 4,76 µg p.a./abeille/j	--	2957996
	Larves, 72 h		DL ₅₀ = 22,13 µg p.a./larve DSEO = 4,70 µg p.a./larve	--	2958164
	Larves, 120 h		DL ₅₀ = 0,916 µg p.a./larve/j DSEO = 0,375 µg p.a./larve/j	--	2957995
	Larves, 22 j		DE ₅₀ = 5,8 µg p.a./larve/j DSEO = 2,6 µg p.a./larve/j	--	2958116
	Voie orale, 48 h	IN-F4106	DL ₅₀ = 15,8 µg/abeille DSEO = 13,6 µg/abeille	Quasi non toxique	2958085
	Contact, 48 h		DL ₅₀ = 100 µg/abeille DSEO ≥ 100 µg/abeille		
	Voie orale, 10 j		DL ₅₀ > 7,9 µg/abeille/j DSEO = 4,0 µg/abeille/j	--	2958042
	Larves, 120 h		DL ₅₀ = 4,4 µg/larve/j DSEO = 2,8 µg/larve/j	--	2958079
	Voie orale, 48 h	IN-QEK31	DL ₅₀ > 110 µg/abeille DSEO ≥ 110 µg/abeille	Quasi non toxique	2958081
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 100 µg/abeille DSEO ≥ 100 µg/abeille		
	Voie orale, 10 j		DL ₅₀ > 18,0 µg/abeille/j DSEO ≥ 18,0 µg/abeille/j	--	2958041
	Larves, 120 h		DL ₅₀ > 25 µg/larve/j	--	2958077

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ¹	Références (n° de l'ARLA)
			DSEO = 0,3 µg/larve/j		
	Voie orale, 72 h	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DL ₅₀ = 1 208 µg p.a./abeille DSEO = 56,8 µg p.a./abeille	Quasi non toxique	<u>2957777</u>
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 200 µg p.a./abeille DSEO = 200 µg p.a./abeille		
Bourdon <i>Bombus terrestris</i> L. ³	Voie orale, 72 h	Fluazaindoline	DL ₅₀ > 176 µg p.a./bourdon DSEO ≥ 176 µg p.a./bourdon	Quasi non toxique	<u>2958084</u>
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 200 µg p.a./bourdon DSEO ≥ 200 µg p.a./bourdon		
	Voie orale, 48 h	IN-F4106	DL ₅₀ > 67,4 µg/bourdon DSEO ≥ 67,4 µg/bourdon		<u>2958082</u>
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 100 µg/bourdon DSEO ≥ 100 µg/bourdon		
	Voie orale, 48 h	IN-QEK31	DL ₅₀ > 123 µg/bourdon DSEO ≥ 123 µg/bourdon		<u>2958083</u>
	Contact, 48 h		DL ₅₀ > 100 µg/bourdon DSEO ≥ 100 µg/bourdon		
	Voie orale, 72 h	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DL ₅₀ = 149,1 µg p.a./bourdon DSEO = 43,8 µg p.a./bourdon		<u>2957778</u>
Contact, 48 h	DL ₅₀ > 200 µg p.a./bourdon DSEO ≥ 200 µg p.a./bourdon				
Arthropode prédateur <i>T. pyri</i>	Contact, 7 j	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DAL ₅₀ > 1 000 g p.a./ha DSEO ≥ 1 000 g p.a./ha	--	<u>2958034</u>
	Contact, 7 j		DE ₅₀ (reproduction) > 1 000 g p.a./ha DSEO ≥ 1 000 g p.a./ha	--	
Arthropode prédateur <i>H. aculeifer</i>	Contact, 7 j		CL ₅₀ > 411,5 mg p.a./kg sol sec CSEO ≥ 411,5 mg p.a./kg sol sec	--	<u>2957783</u>
Arthropode parasitoïde <i>A. rhopalosiphi</i>	Contact, 48 h		DAL ₅₀ > 1 000 g p.a./ha DSEO ≥ 1 000 g p.a./ha	--	<u>2958033</u>
Oiseaux					
Colin de Virginie	Aiguë	Fluazaindoline	DL ₅₀ > 2 250 mg p.a./kg p.c. DSEO = 486 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique	<u>2957891</u>
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DL ₅₀ > 2 250 mg p.a./kg p.c. DSEO = 2 250 mg p.a./kg p.c.		<u>2957772</u>
	Régime alimentaire, 5 j	Fluazaindoline	DL ₅₀ > 1 459 mg p.a./kg p.c. DSEO ≥ 1 459 mg p.a./kg p.c.	--	<u>2957922</u>
	Reproduction,	Fluazaindoline	DSEO = 51,1 mg p.a./kg	--	<u>2957924</u>

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ¹	Références (n° de l'ARLA)
	21 semaines		p.c./j DMEO = 101,7 mg p.a./kg p.c./j		
Canard colvert	Aiguë	Fluazaindoline	DSEO ≥ 2000 mg p.a./kg p.c. DL ₅₀ > 2 000 mg p.a./kg p.c.	Quasi non toxique	3051117
	Régime alimentaire, 5 j	Fluazaindoline	DL ₅₀ > 2 288 mg p.a./kg p.c./j DSEO = 1 547 mg p.a./kg p.c./j	--	2957923
	Reproduction, 21 j	Fluazaindoline	DSEO ≥ 188,8 mg p.a./kg p.c./j DMEO > 188,8 mg p.a./kg p.c./j	--	2957962
Diamant mandarin	Régime alimentaire, 8 j	Fluazaindoline	DSEO = 55 mg p.a./kg p.c./j CL ₅₀ = 1 414 mg p.a./kg aliments ⁽⁴⁾	Légèrement toxique	2958117
Mammifères					
Rat	Aiguë, voie orale	Fluazaindoline	DL ₅₀ ≥ 940 mg/kg p.c. (♀)	Légèrement toxique	3049482 2958177 2957830
	Aiguë, voie orale	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DL ₅₀ ≥ 2 000 mg/kg p.c. (♀)	Quasi non toxique	2957793
	Voie orale, 28 j, et reproduction sur 1 génération	Fluazaindoline	DSENO = 5 000 ppm 361/369 mg/kg p.c./j (♂/♀)	--	2957850
Plantes vasculaires					
Plante vasculaire	Levée des plantules, 21 j (10 espèces)	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DE ₂₅ /DE ₅₀ > 2 000 g p.a./ha	--	2957786
	Vigueur végétative, 21 j (10 espèces)		DE ₂₅ /DE ₅₀ > 2 000 g p.a./ha	--	2957785
Espèces d'eau douce					
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë, 48 h	Fluazaindoline	CSEO ≥ 120 mg p.a./L CE ₅₀ > 120 mg p.a./L	Quasi non toxique	2957897
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CSEO = 25,3 mg p.a./L CE ₅₀ = 43 mg p.a./L	Légèrement toxique	2957775
		IN-QEK31	CSEO ≥ 125 mg/L CE ₅₀ > 125 mg/L	Quasi non toxique	2958161

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ¹	Références (n° de l'ARLA)
		IN-F4106 ²	CSEO ≥ 10 mg/L CE ₅₀ > 10 mg/L	Légèrement toxique à quasi non toxique	<u>2957950</u>
		IN-VM862 ²	CE ₅₀ = 13,4 mg/L CSEO = 6,65 mg/L	Légèrement toxique	<u>2957987</u>
		IN-REG72	CSEO ≥ 100 mg/L CE ₅₀ > 100 mg/L	Quasi non toxique	<u>2957988</u>
	Chronique, 21 j	Fluazaindolizine	CSEO = 0,57 mg p.a./L	--	<u>2957957</u>
		IN-QEK31	CSEO ≥ 111 mg/L	--	<u>2958089</u>
		IN-F4106 ²	CSEO = 11,3 mg/L	--	<u>2958090</u>
<i>Chironomus riparius</i> ³	Aiguë, 48 h	Fluazaindolizine	CSEO ≥ 110 mg p.a./L CE ₅₀ > 110 mg p.a./L	Quasi non toxique	<u>2958162</u>
	Eau enrichie, 28 j		CSEO ≥ 35 mg p.a./L CE ₅₀ > 35 mg p.a./L	--	<u>2957960</u>
	Sédiments enrichis, 28 j		CSEO ≥ 37 mg p.a./kg CL ₅₀ > 37 mg p.a./kg	--	<u>2957955</u>
Truite arc-en-ciel	Aiguë, 96 h	Fluazaindolizine	CL ₅₀ > 60 mg p.a./L	Légèrement toxique à quasi non toxique	<u>2957894</u>
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CL ₅₀ > 99,4 mg p.a./L		<u>2957774</u>
		IN-QEK31	CL ₅₀ > 10,4 mg/L		<u>2957947</u>
		IN-F4106 ²	CL ₅₀ > 9,79 mg/L		<u>2957948</u>
	Premier stade de vie, 87 j	Fluazaindolizine	CSEO ≥ 12 mg p.a./L	--	<u>2958016</u>
Crapet arlequin	Aiguë, 96 h	Fluazaindolizine	CL ₅₀ > 58 mg p.a./L	Légèrement toxique à quasi non toxique	<u>2957895</u>
Algue d'eau douce, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inhibition de la croissance, 72 h	Fluazaindolizine	CE ₅₀ = 24 mg p.a./L CSEO = 12 mg p.a./L	Légèrement toxique	<u>2957896</u>
		IN-VM862 ²	CE ₅₀ = 7,71 mg/L CSEO = 0,675 mg/L	Modérément toxique	<u>2958009</u>
	Inhibition de la croissance, 96 h	Fluazaindolizine	CE ₅₀ = 38 mg p.a./L CSEO = 12 mg p.a./L	Légèrement toxique	<u>2957837</u>
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CE ₅₀ = 9,79 mg p.a./L CSEO = 0,585 mg p.a./L	Modérément toxique	<u>2957776</u>
		IN-F4106 ²	CE ₅₀ > 8,96 mg/L CSEO = 5,19 mg/L	Modérément toxique	<u>2957945</u>

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ¹	Références (n° de l'ARLA)
Plante d'eau douce, <i>Lemna gibba</i>	7 j	Fluazaindoline	CE ₅₀ = 16,2 mg p.a./L CSEO = 7,2 mg p.a./L	Légèrement toxique	<u>2957890</u>
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CE ₅₀ = 14,8 mg p.a./L CSEO = 4,84 mg p.a./L	Légèrement toxique	<u>2957787</u>
Espèces marines					
Mysidacé d'eau salée	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	CL ₅₀ > 30 mg p.a./L CSEO = 16 mg p.a./L	Légèrement toxique à quasi non toxique	<u>2957958</u>
Huître	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	CSEO ≥ 10 mg p.a./L CL ₅₀ > 10 mg p.a./L	Légèrement toxique à quasi non toxique	<u>2957959</u>
Mené tête-de-mouton	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	CSEO ≥ 26 mg p.a./L CL ₅₀ > 26 mg p.a./L	Légèrement toxique à quasi non toxique	<u>2957893</u>
	Premier stade de vie, 34 j	Fluazaindoline	CSEO = 0,75 mg p.a./L CME0 = 1,5 mg p.a./L	--	<u>2958032</u>
Algue marine, <i>Skeletonema costatum</i>	Aiguë, 72 h	Fluazaindoline	CE ₅₀ = 34 mg p.a./L CSEO = 12 mg p.a./L	Légèrement toxique	<u>2957921</u>

¹ Classification de l'EPA des États-Unis, le cas échéant.

² Les critères d'effet pour les PT mineurs n'ont pas été retenus dans l'évaluation des risques.

³ Les critères d'effet traduisant la plus grande sensibilité pour chaque taxon ont été utilisés dans l'évaluation des risques. Il a été déterminé que les critères d'effet pour l'abeille domestique assuraient la protection des bourdons, et que les critères d'effet pour *D. magna* assuraient la protection des chironomes, les valeurs étant inférieures pour ces derniers.

⁴ Une DL₅₀ pour le diamant mandarin n'a pu être calculée en raison de son aversion pour la nourriture.

Tableau 13 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation de risques

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	FI	Critère d'effet/FI
Organismes terrestres					
Invertébrés terrestres					
Lombric	Contact, 28 j	Fluazaindoline	CSEO ≥ 100 mg p.a./kg sol	1	≥ 100 mg p.a./kg sol
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CSEO = 205,8 mg p.a./kg sol	1	205,8 mg p.a./kg sol
		IN-A5760	CSEO = 3 mg/kg sol	1	3 mg/kg sol
		IN-F4106	CSEO = 50 mg/kg sol	1	50 mg/kg sol
		IN-QEK31	CSEO = 50 mg/kg sol	1	50 mg/kg sol
		IN-VM862	CSEO = 25 mg/kg sol	1	25 mg/kg sol

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	FI	Critère d'effet/FI
Abeille domestique	Voie orale, 48 h	Fluazaindolizine	DL ₅₀ > 19,62 µg p.a./abeille	1	> 19,62 µg p.a./abeille
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DL ₅₀ = 120,8 µg p.a./abeille	1	120,8 µg p.a./abeille
		IN-F4106	DL ₅₀ = 15,8 µg/abeille	1	15,8 µg/abeille
		IN-QEK31	DL ₅₀ > 110 µg/abeille	1	> 110 µg/abeille
	Contact, 48 h	Fluazaindolizine	DL ₅₀ > 200 µg p.a./abeille	1	> 200 µg p.a./abeille
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DL ₅₀ > 200 µg p.a./abeille	1	> 200 µg p.a./abeille
		IN-F4106	DL ₅₀ > 100 µg/abeille	1	> 100 µg/abeille
		IN-QEK31	DL ₅₀ > 100 µg/abeille	1	> 100 µg/abeille
	Larves, 120 h	Fluazaindolizine	DL ₅₀ = 0,916 µg p.a./larve/j	1	0,916 µg p.a./larve/j
		IN-F4106	DL ₅₀ = 4,4 µg p.a./larve/j	1	4,4 µg p.a./larve/j
		IN-QEK31	DL ₅₀ > 25 µg p.a./larve/j	1	> 25 µg p.a./larve/j
	Voie orale, 10 j	Fluazaindolizine	DSEO ≥ 4,76 µg p.a./abeille/j	1	≥ 4,76 µg p.a./abeille/j
		IN-F4106	DSEO = 4,0 µg p.a./abeille/j	1	4,0 µg p.a./abeille/j
IN-QEK31		DSEO ≥ 18,0 µg p.a./abeille/j	1	≥ 18,0 µg p.a./abeille/j	
Larves, 22 j	Fluazaindolizine	DSEO = 2,6 µg p.a./larve/j	1	2,6 µg p.a./larve/j	
Arthropode prédateur <i>T. pyri</i>	Contact, 7 j	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DAL ₅₀ > 1 000 g p.a./ha	1	> 1 000 g p.a./ha
Arthropode prédateur <i>H. aculeifer</i>	Contact, 7 j		CL ₅₀ > 411,5 mg p.a./kg sol sec	1	> 411,5 mg p.a./kg sol sec
Arthropode parasitoïde <i>A. rhopalosiphi</i>	Contact, 48 h		DAL ₅₀ > 1 000 g p.a./ha	1	> 1 000 g p.a./ha
Oiseaux					
Colin de Virginie	Reproduction, 21 semaines	Fluazaindolizine	DSEO = 51,1 mg p.a./kg p.c./j DME0 = 101,7 mg p.a./kg p.c./j	1	51,1 mg p.a./kg p.c./j 101,7 mg p.a./kg p.c./j
Canard colvert	Aiguë, voie orale ¹		DL ₅₀ > 2 000 mg p.a./kg p.c.	10	> 2 000 mg p.a./kg p.c.
Mammifères					
Rat	Aiguë	Fluazaindolizine	DL ₅₀ ≥ 940 mg/kg p.c.	10	≥ 94 mg/kg p.c.
	Voie orale, 28 j, et reproduction sur 1 génération (régime alimentaire)		DSENO = 361 mg p.a./kg p.c.	1	361 mg p.a./kg p.c./j

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	FI	Critère d'effet/FI
Plantes vasculaires					
Plante vasculaire	Levée des plantules, 21 j (10 espèces)	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	DE ₂₅ > 2 000 g p.a./ha	1	> 2 000 g p.a./ha
	Vigueur végétative, 21 j (10 espèces)		DE ₂₅ > 2 000 g p.a./ha	1	> 2 000 g p.a./ha
Organismes d'eau douce					
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë, 48 h	Fluazaindolizine	CE ₅₀ > 120 mg p.a./L	2	> 60 mg p.a./L
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CE ₅₀ = 43 mg p.a./L	2	21,5 mg p.a./L
		IN-QEK31	CE ₅₀ > 125 mg/L	2	> 62,5 mg/L
		IN-REG72	CE ₅₀ > 100 mg/L	2	> 50 mg/L
	Chronique, 21 j	Fluazaindolizine	CSEO = 0,57 mg p.a./L	1	0,57 mg p.a./L
		IN-QEK31	CSEO ≥ 111 mg/L	1	≥ 111 mg/L
Truite arc-en-ciel ²	Aiguë, 96 h	Fluazaindolizine	CL ₅₀ > 60 mg p.a./L	10	> 6 mg p.a./L
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CL ₅₀ > 99,4 mg p.a./L	10	> 9,94 mg p.a./L
		IN-QEK31	CL ₅₀ > 10,4 mg/L	10	> 1,04 mg/L
	Premier stade de vie, 87 j	Fluazaindolizine	CSEO ≥ 12 mg p.a./L	1	≥ 12 mg p.a./L
Algue d'eau douce, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inhibition de la croissance, 72 h	Fluazaindolizine	CE ₅₀ = 24 mg p.a./L	2	12 mg p.a./L
	Inhibition de la croissance, 96 h	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CE ₅₀ = 9,79 mg p.a./L	2	4,90 mg/L
Plante d'eau douce, <i>Lemna gibba</i>	7 j	Fluazaindolizine	CE ₅₀ = 16,2 mg p.a./L	2	8,1 mg p.a./L
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	CE ₅₀ = 14,8 mg p.a./L	2	7,4 mg p.a./L
Espèces marines					
Mysidacé d'eau salée	Aiguë, 96 h	Fluazaindolizine	CL ₅₀ > 30 mg p.a./L	2	> 15 mg p.a./L
Huître	Aiguë, 96 h	Fluazaindolizine	CL ₅₀ > 10 mg p.a./L	2	> 5 mg p.a./L
Mené tête-de-mouton	Aiguë, 96 h	Fluazaindolizine	CL ₅₀ > 26 mg p.a./L	10	> 2,6 mg p.a./L
	PSV, 34 j	Fluazaindolizine	CSEO = 0,75 mg p.a./L	1	0,75 mg p.a./L
Algue marine, <i>Skeletonema costatum</i>	Aiguë, 72 h	Fluazaindolizine	CE ₅₀ = 34 mg p.a./L	2	17 mg p.a./L

¹ Le critère d'effet correspondant à l'espèce aviaire la plus sensible en cas d'exposition aiguë par voie orale a été utilisé lors de l'évaluation préliminaire des risques, plutôt que le critère d'effet provenant d'études par le régime alimentaire, car il s'agit d'un scénario d'exposition plus prudent (exposition directe par l'entremise d'une capsule).

² La truite arc-en-ciel a été utilisée comme espèce de substitution représentative pour les amphibiens.

Tableau 14 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces terrestres non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE	Critère d'effet/FI	QR	NP	NP dépassé
Organismes terrestres							
Invertébrés terrestres							
Lombric	Contact, 28 j	Fluazaindoline	1,00 mg p.a./kg sol ¹	≥ 100 mg p.a./kg sol	≥ 0,01	1	Non
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	1,00 mg p.a./kg sol ¹	205,8 mg p.a./kg sol	0,01	1	Non
		IN-A5760	0,44 mg/kg sol ¹	3 mg/kg sol	0,15	1	Non
		IN-F4106	0,47 mg/kg sol ¹	50 mg/kg sol	0,01	1	Non
		IN-QEK31	0,57 mg/kg sol ¹	50 mg/kg sol	0,01	1	Non
		IN-VM862	0,42 mg/kg sol ¹	25 mg/kg sol	0,02	1	Non
Abeille domestique	Aiguë, contact – survie individuelle (adultes)	Fluazaindoline	5,38 µg p.a./abeille ²	> 200 µg p.a./abeille	< 0,03	0,4	Non
		DPX-Q8U80 500 g/L SC	5,38 µg p.a./abeille ²	> 200 µg p.a./abeille	< 0,03	0,4	Non
		IN-F4106	2,53 µg/abeille ²	> 100 µg/abeille	< 0,03	0,4	Non
		IN-QEK31	3,06 µg/abeille ²	> 100 µg/abeille	< 0,03	0,4	Non
	Aiguë, voie orale (incorporation au sol) – survie individuelle (adultes)	Fluazaindoline	0,29 µg p.a./abeille ³	> 19,62 µg p.a./abeille	< 0,01	0,4	Non
		DPX-Q8U80 500 g/L SC	0,29 µg p.a./abeille ³	120,8 µg p.a./abeille	0,00	0,4	Non
		IN-F4106	0,08 µg/abeille ³	15,8 µg/abeille	0,00	0,4	Non
		IN-QEK31	0,10 µg/abeille ³	> 110 µg/abeille	< 0,00	0,4	Non
	Aiguë, voie orale (incorporation au sol) – survie des larves	Fluazaindoline	0,12 µg p.a./larve/j ³	0,916 µg p.a./larve/j	0,13	0,4	Non
		IN-F4106	0,03 µg/larve/j ³	4,4 µg/larve/j	0,01	0,4	Non
		IN-QEK31	0,04 µg/larve/j ³	> 25 µg/larve/j	< 0,00	0,4	Non
	Chronique, voie orale (incorporation au sol) – survie individuelle (adultes)	Fluazaindoline	0,29 µg p.a./abeille/j ³	≥ 4,76 µg p.a./abeille/j	≤ 0,06	1	Non
		IN-F4106	0,08 µg/abeille/j ⁴	4,0 µg/abeille/j	0,02	1	Non
		IN-QEK31	0,10 µg/abeille/j ⁵	≥ 18,0 µg/abeille/j	≤ 0,01	1	Non
	Chronique, voie orale (incorporation au sol) – survie des larves (exposition répétée)	Fluazaindoline	0,12 µg p.a./larve/j ³	2,6 µg p.a./larve/j	0,05	1	Non

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE	Critère d'effet/FI	QR	NP	NP dépassé
Arthropode prédateur <i>T. pyri</i>	Contact, au champ	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	2 240 g p.a./ha ⁶	> 1 000 g p.a./ha	< 2,24	2 ⁸	Oui
	Contact, hors champ (dérive de pulvérisation de 6 %)		134,4 g p.a./ha ⁷	> 1 000 g p.a./ha	< 0,13	2 ⁸	Non
Arthropode prédateur <i>H. aculeifer</i>	Contact		1,00 mg p.a./kg sol sec ¹	> 411,5 mg p.a./kg sol sec	< 0,002	1	Non
Arthropode parasitoïde <i>A. rhopalosiphi</i>	Contact, au champ		2 240 g p.a./ha ⁶	> 1 000 g p.a./ha	< 2,24	1 ⁹	Oui
	Contact, hors champ (dérive de pulvérisation de 6 %)		134,4 g p.a./ha ⁷	> 1 000 g p.a./ha	< 0,13	1 ⁹	Non

Plantes vasculaires

Plantes vasculaires	Levée des plantules, 21 j (10 espèces), au champ	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	2 240 g p.a./ha ⁶	> 2 000 g p.a./ha	< 1,12	1	Oui
	Vigueur végétative, 21 j (10 espèces), au champ		2 240 g p.a./ha ⁶	> 2 000 g p.a./ha	< 1,12	1	Oui
	Levée des plantules ou vigueur végétative, 21 j (10 espèces), hors champ		134,4 g p.a./ha ⁶	> 2 000 g p.a./ha	< 0,07	1	Non

Les CEE pour les PT majeurs ont été calculées de façon prudente en supposant un taux de conversion de 100 % du composé d'origine, sur une base molaire.

¹ La CEE dans le sol correspond à la dose maximale d'application unique de 2 240 g p.a./ha, en supposant une masse volumique apparente du sol de 1,5 g/cm³ et une profondeur du sol de 15 cm.

² CEE pour les abeilles (contact) = dose d'application (kg p.a./ha)*2,4 µg p.a./abeille.

³ La CEE pour les abeilles (exposition par voie orale, avec incorporation au sol) a été calculée comme suit : CEE de Briggs × taux de consommation alimentaire. Les taux de consommation alimentaire pour les larves et les butineuses adultes étaient de 0,124 g/j et 0,292 g/j, respectivement. La CEE de Briggs pour la fluazaindoline (0,993 µg p.a./g plante) est calculée comme suit :

$$\text{Équation 1. } C_{\text{tige}} = \left[10^{(0,95 \cdot \log K_{oe} - 2,05)} + 0,82 \right] * FCFT * \left[\frac{\rho}{\theta + \rho * K_{co} * f_{co}} \right] * C_{\text{sol}}$$

Où :

C_{tige}	= concentration dans les tiges (µg p.a./g plante)	
C_{sol}	= concentration dans le sol (µg p.a./g sol)	= 1,00 mg p.a./kg (CEE sol)
f_{co}	= fraction de carbone organique dans le sol	= 0,01
θ	= teneur d'eau dans le sol par volume (cm ³ /cm ³)	= 0,2 cm ³ /cm ³
ρ	= masse volumique apparente du sol (g p.s./cm ³)	= 1,5 g p.s./cm ³
$\log K_{oe}$	= log du coefficient de partage n-octanol:eau	= 2,24 ³
K_{co}	= coefficient de partage carbone organique-eau dans le sol (cm ³ /g CO ou L/kg CO)	= 147,8 (valeur moyenne basée sur les études soumises d'adsorption/désorption)

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE	Critère d'effet/FI	QR	NP	NP dépassé
		FCFT = facteur de concentration lié au flux de transpiration			= valeur calculée selon l'équation 2 ci-dessous).		
Équation 2. $FCFT = -0,0648 * (LogKoe)^2 + 0,241 * LogKoe + 0,5822$							
La valeur log K_{oe} au pH de 4 a été utilisée dans le calcul, car les valeurs log K_{oe} pour la fluazaindoline aux pH 7 et 9 étaient négatives, ce qui donnait des concentrations estimées plus faibles dans les tiges des plantes.							
⁴ La CEE de Briggs pour IN-F4106 de 1,18 µg p.a./g plante a été calculée à l'aide des valeurs suivantes : CEE sol = 2,11 mg/g sol, log K_{oe} = 0,73, K_{co} moyen de 98,27. Une seule valeur K_{oe} à 20 °C pour IN-F4106 était disponible.							
⁵ La CEE de Briggs pour IN-QEK31 de 1,10 µg p.a./g plante a été calculée à l'aide des valeurs suivantes : CEE sol = 1,77 mg/g sol, log K_{oe} = 0,58, et K_{co} de 82,46. Le log K_{oe} au pH 4 a été utilisé, car les valeurs log K_{oe} pour IN-QEK31 aux pH 7 et 9 étaient négatives, ce qui donnait des concentrations estimées inférieures dans les tiges des plantes.							
⁶ Dose maximale d'application unique de fluazaindoline (basée sur le nématicide Salibro).							
⁷ Dose maximale d'application unique, représentant un dépôt de 6 % attribuable à la dérive lors de l'application à l'aide d'un pulvérisateur agricole, avec un calibre de pulvérisation moyen selon la classification de l'ASAE.							
⁸ Un NP de 2 est utilisé pour les applications par pulvérisation sur des plaques de verre pour <i>T. pyri</i> et <i>A. rhopalosiphi</i> , d'après une comparaison empirique approfondie des QR et des effets acceptables connus provenant d'études en conditions naturelles et semi-naturelles pour les deux espèces indicatrices. On ne s'attend pas à ce que des produits antiparasitaires aient des effets écologiques importants sur les populations d'arthropodes non ciblées lorsque le QR est de 2 ou moins. Un NP de 1 est utilisé pour les autres espèces d'arthropodes utiles, car le NP de 2 n'a été validé que pour les applications par pulvérisation sur des plaques de verre avec <i>T. pyri</i> et <i>A. rhopalosiphi</i> .							
⁹ Un NP de 1 est utilisé dans l'évaluation approfondie des risques pour <i>T. pyri</i> et <i>A. rhopalosiphi</i> .							

Tableau 15 Évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les mammifères

Organisme	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire (aliments)	EAE (mg p.a./kg p.c.) ¹	QR	NP	NP dépassé
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)						
Aiguë	> 200,0	Insectivore	182,3	< 0,91	1	Non
Reproduction	51,10	Insectivore	182,3	3,57	1	Oui
Oiseaux de moyenne taille (0,1 kg)						
Aiguë	> 200,0	Insectivore	142,3	< 0,71	1	Non
Reproduction	51,10	Insectivore	142,3	2,78	1	Oui
Oiseaux de grande taille (1 kg)						
Aiguë	> 200,0	Herbivore (graminées courtes)	91,91	< 0,46	1	Non
Reproduction	51,10	Herbivore (graminées courtes)	91,91	1,80	1	Oui
Mammifères de petite taille (0,015 kg)						
Aiguë	94,00	Insectivore	104,9	1,12	1	Oui
Reproduction	361,0	Insectivore	104,9	0,29	1	Non
Mammifères de moyenne taille (0,035 kg)						
Aiguë	94,00	Herbivore (graminées courtes)	203,4	2,16	1	Oui
Reproduction	361,0	Herbivore (graminées courtes)	203,4	0,56	1	Non
Mammifères de grande taille (1 kg)						
Aiguë	94,00	Herbivore (graminées courtes)	108,7	1,16	1	Oui
Reproduction	361,0	Herbivore (graminées courtes)	108,7	0,30	1	Non

¹ EAE = exposition alimentaire estimée. Valeur calculée selon la formule suivante : $(TIA/p.c.) \times CEE$, où :

TIA : taux d'ingestion alimentaire (Nagy, 1987). Pour les oiseaux génériques dont le poids corporel (p.c.) est égal ou inférieur à 200 g, l'équation « passereaux » a été utilisée. Pour les oiseaux génériques dont le p.c. est supérieur à 200 g, l'équation « tous les oiseaux » a été utilisée :

Équation « Passereaux » (p.c. ≤ 200 g) : TIA (g p.s./j) = 0,398 (p.c. en g)^{0,850}

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

Pour les mammifères, l'équation pour « Tous les mammifères » a été appliquée : TIA (g p.s./j) = 0,235 (p.c. en g)^{0,822}

CEE : concentration de pesticide sur les aliments, selon Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973), et valeurs modifiées selon Fletcher *et al.* (1994). Lors de l'évaluation préliminaire, les aliments pertinents représentant les CEE les plus prudentes pour chaque guildes alimentaire ont été utilisés.

Tableau 16 Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères

Type d'exposition	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire	Résidus maximaux selon le nomogramme				Résidus moyens selon le nomogramme			
			Au champ		Hors champ		Au champ		Hors champ	
			EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)										
Reproduction	51,10	Insectivore (petits insectes)	182,33	3,57	10,94	0,21	125,89	2,46	7,55	0,15
		Granivore	28,22	0,55	1,69	0,03	13,46	0,26	0,81	0,02
		Frugivore	56,43	1,10	3,39	0,07	26,92	0,53	1,61	0,03
Oiseaux de moyenne taille (0,1 kg)										
Reproduction	51,10	Insectivore (petits insectes)	142,29	2,78	8,54	0,17	98,25	1,92	5,89	0,12
		Granivore	22,02	0,43	1,32	0,03	10,50	0,21	0,63	0,01
		Frugivore	44,04	0,86	2,64	0,05	21,00	0,41	1,26	0,02
Oiseaux de grande taille (1 kg)										
Reproduction	51,10	Insectivore	41,54	0,81	2,49	0,05	28,68	0,56	1,72	0,03
		Granivore (grains et graines)	6,43	0,13	0,39	0,01	3,07	0,06	0,18	0,00
		Frugivore (fruits)	12,86	0,25	0,77	0,02	6,13	0,12	0,37	0,01
		Herbivore (graminées courtes)	91,91	1,80	5,51	0,11	32,64	0,64	1,96	0,04
		Herbivore (graminées hautes)	56,12	1,10	3,37	0,07	18,32	0,36	1,10	0,02
		Herbivore (plantes à feuilles larges)	85,04	1,66	5,10	0,10	28,11	0,55	1,69	0,03
Mammifères de petite taille (0,015 kg)										
Aiguë	94,00	Insectivore (petits insectes)	104,87	1,12	6,29	0,07	72,41	0,77	4,34	0,05
		Granivore	16,23	0,17	0,97	0,01	7,74	0,08	0,46	0,00
		Frugivore	32,46	0,35	1,95	0,02	15,48	0,16	0,93	0,01

Type d'exposition	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire	Résidus maximaux selon le nomogramme				Résidus moyens selon le nomogramme			
			Au champ		Hors champ		Au champ		Hors champ	
			EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR
Mammifères de moyenne taille (0,035 kg)										
Aiguë	94,00	Insectivore (petits insectes)	91,93	0,98	5,52	0,06	63,48	0,68	3,81	0,04
		Granivore	14,23	0,15	0,85	0,01	6,79	0,07	0,41	0,00
		Frugivore	28,45	0,30	1,71	0,02	13,57	0,14	0,81	0,01
		Herbivore (graminées courtes)	203,39	2,16	12,20	0,13	72,23	0,77	4,33	0,05
		Herbivore (graminées hautes)	124,19	1,32	7,45	0,08	40,55	0,43	2,43	0,03
		Herbivore (cultures fourragères)	188,18	2,00	11,29	0,12	62,21	0,66	3,73	0,04
Mammifères de grande taille (1 kg)										
Aiguë	94,00	Insectivore (gros insectes)	49,12	0,52	2,95	0,03	33,92	0,36	2,04	0,02
		Granivore	7,60	0,08	0,46	0,00	3,63	0,04	0,22	0,00
		Frugivore	15,20	0,16	0,91	0,01	7,25	0,08	0,44	0,00
		Herbivore (graminées courtes)	108,68	1,16	6,52	0,07	38,60	0,41	2,32	0,02
		Herbivore (graminées hautes)	66,36	0,71	3,98	0,04	21,67	0,23	1,30	0,01
		Herbivore (cultures fourragères)	100,55	1,07	6,03	0,06	33,24	0,35	1,99	0,02
		Herbivore (feuillage)	49,12	0,52	2,95	0,03	33,92	0,36	2,04	0,02

Tableau 17 Évaluation approfondie des risques pour la reproduction des oiseaux, d'après la dose minimale avec effet observé

Type d'exposition	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire	Résidus maximaux selon le nomogramme				Résidus moyens selon le nomogramme			
			Au champ		Hors champ		Au champ		Hors champ	
			EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)										
Reproduction	101,70	Insectivore	182,33	1,79	10,94	0,11	125,8 9	1,24	7,55	0,07
		Granivore (grains et graines)	28,22	0,28	1,69	0,02	13,46	0,13	0,81	0,01
		Frugivore (fruits)	56,43	0,55	3,39	0,03	26,92	0,26	1,61	0,02

Type d'exposition	Toxicité (mg p.a./kg p.c./j)	Guilde alimentaire	Résidus maximaux selon le nomogramme				Résidus moyens selon le nomogramme			
			Au champ		Hors champ		Au champ		Hors champ	
			EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR	EAE	QR
Oiseaux de moyenne taille (0,1 kg)										
Reproduction	101,70	Insectivore	142,29	1,40	8,54	0,08	98,25	0,97	5,89	0,06
		Granivore (grains et graines)	22,02	0,22	1,32	0,01	10,50	0,10	0,63	0,01
		Frugivore (fruits)	44,04	0,43	2,64	0,03	21,00	0,21	1,26	0,01
Oiseaux de grande taille (1 kg)										
Reproduction	101,70	Insectivore	41,54	0,41	2,49	0,02	28,68	0,28	1,72	0,02
		Granivore (grains et graines)	6,43	0,06	0,39	0,00	3,07	0,03	0,18	0,00
		Frugivore (fruits)	12,86	0,13	0,77	0,01	6,13	0,06	0,37	0,00
		Herbivore (graminées courtes)	91,91	0,90	5,51	0,05	32,64	0,32	1,96	0,02
		Herbivore (graminées hautes)	56,12	0,55	3,37	0,03	18,32	0,18	1,10	0,01
		Herbivore (cultures fourragères)	85,04	0,84	5,10	0,05	28,11	0,28	1,69	0,02

Tableau 18 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE ¹	Critère d'effet/FI	QR ²	NP = 1 dépassé
Organismes d'eau douce						
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë, 48 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	> 60 mg p.a./L	< 0,00	Non
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	0,28 mg p.a./L	21,5 mg p.a./L	0,01	Non
		IN-QEK31	0,50 mg/L	> 62,5 mg/L	< 0,01	Non
		IN-REG72	0,29 mg/L	> 50 mg/L	< 0,01	Non
	Chronique, 21 j	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	0,57 mg p.a./L	0,49	Non
		IN-QEK31	0,50 mg/L	≥ 111 mg/L	≤ 0,00	Non
Truite arc-en-ciel	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	> 6 mg p.a./L	< 0,05	Non
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	0,28 mg p.a./L	> 9,94 mg p.a./L	< 0,03	Non
		IN-QEK31	0,50 mg/L	> 1,04 mg/L	< 0,48	Non

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	CEE ¹	Critère d'effet/FI	QR ²	NP = 1 dépassé
	Premier stade de vie, 87 j	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	≥ 12 mg p.a./L	≤ 0,02	Non
Amphibiens (truite arc-en-ciel utilisée comme espèce de substitution)	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	1,49 mg p.a./L	> 6 mg p.a./L	< 0,25	Non
	Premier stade de vie, 87 j	Fluazaindoline	1,49 mg p.a./L	≥ 12 mg p.a./L	≤ 0,12	Non
Algue d'eau douce, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inhibition de la croissance, 72 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	12 mg p.a./L	0,02	Non
	Inhibition de la croissance, 96 h	DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	0,28 mg p.a./L	4,90 mg p.a./L	0,06	Non
Plante d'eau douce, <i>Lemna gibba</i>	7 j	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	8,1 mg p.a./L	0,03	Non
		DPX-Q8U80 500 g/L SC (préparation commerciale)	0,28 mg p.a./L	7,4 mg p.a./L	0,04	Non
Espèces marines						
Mysidacé d'eau salée	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	> 15 mg p.a./L	< 0,02	Non
Huître	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	> 5 mg p.a./L	< 0,06	Non
Mené tête-de-mouton	Aiguë, 96 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	> 2,6 mg p.a./L	< 0,11	Non
	Premier stade de vie, 34 j	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	0,75 mg p.a./L	0,37	Non
Algue marine, <i>Skeletonema costatum</i>	Aiguë, 72 h	Fluazaindoline	0,28 mg p.a./L	17 mg p.a./L	0,02	Non

FI = facteur d'incertitude.

- ¹ Un scénario de pulvérisation hors cible sur un plan d'eau de 80 cm de profondeur a servi à évaluer les risques pour tous les organismes, sauf les amphibiens, pour lesquels le plan d'eau considéré faisait 15 cm de profondeur. Les CEE pour les PT majeurs ont été calculées de façon prudente en supposant un taux de conversion de 100 % du composé d'origine sur une base molaire.
- ² QR = CEE/(critère d'effet/FI).

Tableau 19 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Critère d'effet relatif à la fluazaindoline	Critère d'effet relatif aux produits de transformation
Toxique ou équivalente à toxique selon la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> ¹	Oui		Oui	Oui
Principalement anthropique ²	Oui		Oui	Oui
Persistante ³	Sol	Demi-vie ≥ 182 j	Oui pour l'une des 14 valeurs TD ₅₀ disponibles pour un sol aérobie. Les valeurs TD ₅₀ dans un sol aérobie vont de 3,26 à 242 j. Cependant, 13 des 14 valeurs TD ₅₀ disponibles sont < 100 j. Les valeurs TD ₅₀ dans un sol anaérobie vont de 121 à 1 482 j.	Métabolite IN-A5760 : 4,77 à 89,5 j – Non. Métabolite IN-F4106 : 224 à 507 j – Oui, pour les cinq valeurs TD ₅₀ disponibles. Métabolite IN-QEK31 : 32 à 1 203 j – Oui, pour deux des cinq valeurs TD ₅₀ disponibles. Métabolite IN-REG72 : 28 à 118 j – Non. Métabolite IN-VM862 : valeur TD ₅₀ non disponible.
	Eau	Demi-vie ≥ 182 j	Non, les valeurs TD ₅₀ dans des systèmes	Valeur non indiquée.
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 j	entiers aquatiques aérobie et anaérobies sont ≤ 52 j.	Valeur non indiquée.
	Air	Demi-vie ≥ 2 j ou données indiquant un transport atmosphérique à grande distance vers des régions éloignées, comme l'Arctique.	Non, la volatilisation n'est pas une voie importante de dissipation et le transport atmosphérique à grande distance est peu probable d'après la pression de vapeur ($2,04 \times 10^{-7}$ Pa) et la constante de la loi d'Henry ($< 4,27 \times 10^{-11}$ atm m ³ /mol).	Non, la volatilisation n'est pas une voie importante de dissipation pour les PT (sauf IN-VM862, voir ci-dessous). Le transport atmosphérique à grande distance est peu probable d'après les pressions de vapeur ($\leq 4,45 \times 10^{-5}$ Pa) et les constantes de la loi d'Henry ($\leq 1,20 \times 10^{-10}$ atm m ³ /mol). Le métabolite IN-VM862 a une volatilité modérée à élevée d'après sa pression de vapeur (1,319 Pa). Cependant, il est très soluble dans l'eau (plage de 0,33 g/L dans l'eau distillée à 0,45 g/L à un pH de 9), et il est non volatil à partir d'une surface d'eau ou d'un sol humide d'après ses constantes de la loi d'Henry ($\leq 8,74 \times 10^{-6}$ à un pH de 4 à 9). Le métabolite IN-VM862 devrait donc présenter une volatilité plus faible sur le

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Critère d'effet relatif à la fluazaindoline	Critère d'effet relatif aux produits de transformation
			terrain en présence d'eau, y compris l'humidité du sol. Une certaine liaison d'IN-VM862 au sol a été observée lors d'études de biotransformation dans le sol utilisant la fluazaindoline comme substance d'essai.
Bioaccumulable ⁴	Log $K_{oe} \geq 5$	$\leq 2,24$	$\leq 1,84$
	Facteur de bioconcentration $\geq 5\ 000$	Le potentiel de bioaccumulation de la fluazaindoline et de ses PT devrait être faible, car les valeurs log K_{oe} sont $\leq 2,24$.	
	Facteur de bioaccumulation $\geq 5\ 000$		
Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la Politique de gestion des substances toxiques (doit répondre aux quatre critères)?		Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.	Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

¹ Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en fonction des critères de la Politique de gestion des substances toxiques, tous les pesticides seront considérés comme toxiques ou équivalents à toxiques selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. S'il y a lieu, l'évaluation de ces critères de toxicité peut être approfondie (c'est-à-dire si la substance répond à tous les autres critères de la Politique de gestion des substances toxiques).

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 PT répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), on estime que ces substances répondent au critère de la persistance.

⁴ Les facteurs de bioaccumulation sont préférables aux facteurs de bioconcentration. En l'absence de données sur les facteurs de bioaccumulation ou de bioconcentration, on peut utiliser le coefficient de partage *n*-octanol:eau (log K_{oe}).

Tableau 20 Liste des utilisations appuyées

Allégations appuyées concernant l'utilisation du nématicide Salibro
<p>Culture : légumes-tubercules et légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C)¹</p> <p>Organisme nuisible : nématode cécidogène (<i>Meloidogyne</i> spp.)</p> <p>Allégations : répression à la faible dose et suppression à la dose élevée</p> <p>Instructions d'application :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,24 à 4,48 L de produit/ha en traitement de présemis avec incorporation, traitement de présemis généralisé suivi d'une incorporation au sol ou application dans la raie de semis; et/ou - 1,12 à 2,24 L de produit/ha en chimigation post-semis, à titre de chimigation complémentaire en cours de saison, à la suite d'une application du nématicide Salibro ou d'un fumigant avant le semis ou au moment du semis. <p>Un maximum de deux applications par année (au plus 4,48 L/ha par an) est autorisé avec un délai d'attente entre les applications de 14 jours.</p>
<p>Culture : carotte</p> <p>Organisme nuisible : nématode cécidogène (<i>Meloidogyne</i> spp.)</p> <p>Allégations : répression à la faible dose et suppression à la dose élevée</p> <p>Instructions d'application :</p>

- 2,24 à 4,48 L de produit/ha en traitement de présemis avec incorporation ou en traitement de présemis généralisé suivi d'une incorporation au sol; et/ou
 - 1,12 à 2,24 L de produit/ha en chimigation post-semis, à titre de chimigation complémentaire en cours de saison, à la suite d'une application du nématicide Salibro ou d'un fumigant avant le semis ou au moment du semis.

Un maximum de deux applications par année (au plus 4,48 L/ha par an) est autorisé avec un délai d'attente entre les applications de 14 jours.

Culture : cucurbitacées (groupe de cultures 9)²

Organisme nuisible : nématode cécidogène (*Meloidogyne* spp.)

Allégation : répression uniquement

Instructions d'application :

- 1,12 à 2,24 L de produit/ha en traitement de présemis avec incorporation, traitement de présemis généralisé suivi d'une incorporation au sol ou chimigation avant ou pendant le semis ou le repiquage; et/ou
 - 0,56 à 1,12 L de produit/ha en chimigation post-semis, à titre de chimigation complémentaire en cours de saison, à la suite d'une application du nématicide Salibro ou d'un fumigant avant ou pendant le semis ou le repiquage.

Un maximum de quatre applications par année (au plus 4,48 L/ha par an) est autorisé avec un délai d'attente entre les applications de 14 jours.

Culture : légumes-fruits (groupe de cultures 8-09)³

Organisme nuisible : nématode cécidogène (*Meloidogyne* spp.)

Allégations : répression à la faible dose et suppression à la dose élevée

Instructions d'application :

- 2,24 à 4,48 L de produit/ha en traitement de présemis avec incorporation ou en traitement de présemis généralisé suivi d'une incorporation au sol; et/ou
 - 1,12 à 2,24 L de produit/ha en chimigation post-semis, à titre de chimigation complémentaire en cours de saison, à la suite d'une application du nématicide Salibro ou d'un fumigant avant ou pendant le semis ou le repiquage.

Un maximum de trois applications par année (au plus 4,48 L/ha par an) est autorisé avec un délai d'attente entre les applications de 14 jours.

¹ **Sous-groupe de cultures 1C :** marante, racine de chayotte, crosne du Japon, topinambour, canna comestible, souchet comestible, taro, gingembre, pomme de terre, patate douce et igname.

² **Groupe de cultures 9 :** chayotte, courge cireuse, pastèque à confire, concombre, concombre des Antilles, courges comestibles (gourde hyotan, gourde-bouteille, gourde hechima et okra chinois), momordiques (pomme de merveille, margose amère, melon amer et margose à piquants), melons véritables (cantaloup, melon ananas, melon véritable, melon Casaba, melon Crenshaw, melon Golden Pershaw, melon Honeydew, melon Honey ball, melon Mango, melon de Perse, melon Santa Claus et melon serpent), citrouille, courges d'été (courge à cou tors, pâtisson, courge à cou droit, courge à moelle et zucchini), courges d'hiver (courge musquée, giraumon, courge hubbard, courge poivrée et courge spaghetti) et pastèque.

³ **Groupe de cultures 8-09 :** aubergine d'Afrique, tomate groseille, aubergine, morelle scabre, baie du lyciet de Barbarie, cerise de terre, bicorne, okra, fausse aubergine, pépino, poivron d'Amérique, piments autres que poivrons, aubergine écarlate, morelle réfléchie, tomate et tomate.

Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus ailleurs dans le monde et leurs répercussions commerciales

La fluazaindoline est un principe actif en cours d'homologation au Canada et aux États-Unis en vue d'une utilisation sur diverses cultures. Les limites maximales de résidus (LMR) proposées pour la fluazaindoline au Canada sont les mêmes que les tolérances correspondantes qui seront promulguées aux États-Unis, sauf pour les produits de la volaille, conformément au tableau 1, pour lesquels les différences de LMR et de tolérances sont dues à des exigences réglementaires différentes.

Après leur fixation, les tolérances des États-Unis seront affichées par pesticide dans l'[Electronic Code of Federal Regulations](#), 40 CFR Part 180 (en anglais seulement).

À l'heure actuelle, aucune LMR n'est fixée pour la fluazaindoline dans ou sur quelque denrée que ce soit par la Commission du Codex Alimentarius¹⁰ (voir la page Web [Résidus de pesticides dans les aliments](#)).

Le tableau 1 présente une comparaison de la LMR proposée pour la fluazaindoline au Canada avec la tolérance correspondante fixée aux États-Unis et la LMR du Codex.

Tableau 1 Comparaison entre les limites maximales de résidus du Canada, celles du Codex et les tolérances des États-Unis, le cas échéant

Denrées alimentaires	LMR du Canada (ppm)	Tolérance des États-Unis (ppm)
Œufs; gras, viande et sous-produits de viande de volaille	0,01	Aucune tolérance fixée

En vertu de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA), le Canada, les États-Unis et le Mexique se sont engagés à harmoniser les LMR et les tolérances d'un pays à l'autre dans toute la mesure du possible. L'harmonisation permettra de normaliser la protection de la santé humaine partout en Amérique du Nord et de promouvoir le libre échange de produits alimentaires salubres. D'ici à ce que le processus d'uniformisation soit achevé, les LMR canadiennes précisées dans le présent document doivent être respectées. L'écart entre les valeurs des LMR canadiennes et celles des autres pays susmentionnés ne devrait pas affecter les activités commerciales ou la compétitivité internationale des entreprises canadiennes ni nuire à quelque région du Canada que ce soit.

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

Références

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

1.0 Propriétés chimiques

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2957839	2018, Analytical method and validation for the determination of impurities in fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical grade material, DACO: 2.13.4, Document K, IIA 4.2.3 CBI
2957903	2014, DPX-Q8U80: Laboratory study of storage stability and corrosion characteristics, DACO: 2.14.14, Document K, IIA 2.17.1 CBI
2957906	2013, DPX-Q8U80: Determination of pH of 1% (w/v) aqueous solution/suspension, DACO: 2.14.15, Document K, IIA 2.16 CBI
2957907	2013, DPX-Q8U80: Determination of relative density, DACO: 2.14.6, Document K, IIA 2.2 CBI
2957909	2013, DPX-Q8U80: Determination of color, odor and physical state, DACO: 2.14.1, 2.14.2, 2.14.3, Document K, IIA 2.4.1, IIA 2.4.2 CBI
2958183	2018, Group B: Physical and chemical properties of fluazaindolizine, DACO: 2.13.2, 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 2.16.8.2.3.2, Document K, IIA 2.1.1, IIA 2.1.2, IIA 2.1.3, IIA 2.11.1, IIA 2.11.2, IIA 2.13, IIA 2.15, IIA 2.16, IIA 2.17.2, IIA 2.2, IIA 2.3.1, IIA 2.3.2, IIA 2.4.1, IIA 2.4.2, IIA 2.5.1.1, IIA 2.5.1.2, IIA 2.5.1.3, IIA 2.5.1.4, IIA 2.5.1.5, IIA 2.6, IIA 2.7, IIA 2.8.1, IIA 2.8.2, IIA 2.9.5 CBI
2958188	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80): Identity, composition, and certified limits, DACO: 2.12.1, 2.12.2, 2.13.4, Document K, IIA 1.10.2, IIA 1.9.1.1, IIA 1.9.1.2, IIA 1.9.2 CBI
2958189	2018, Group A-Product identity and composition, description of materials used to produce the product, description of production process, discussion of formation of impurities, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.12.2, 2.13.1, 2.13.3, Document K, IIA 1.11.1, IIA 1.11.2, IIA 1.8.1, IIA 1.8.2, IIA 1.9.2, IIA 4.2.1 CBI
3051113	2019, Group B: Physical and Chemical Properties of Fluazaindolizine, DACO: 2.14 CBI
3062483	2019, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80): Identity, composition, and certified limits, DACO: 2.12.1 CBI
3062484	2019, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80): Identity, composition, and certified limits - non-confidential, DACO: 2.12.1 CBI
3079936	2019, Compilation of Spectral Data from Significant Impurities in Fluazaindolizine, DACO: 2.13.2 CBI
2957770	2018, End-use product Fluazaindolizine 500g/L SC: Identity, composition, and certified limits, DACO: 3.3.1, 3.3.2, Document K, IIIA 1.4.1, IIIA 1.4.2 CBI

- 2957771 2019, Group A-Product identity and composition, description of materials used to produce the product, description of formulation process, discussion of formation of impurities, Certified Limits, and Enforcement Analytical Method for GF-3880 (Fluazaindolizine 500 g/L SC), an End Use Product Containing Fluazaindolizine Technical, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.3.1, 3.3.2, 3.4.1, Document K, IIIA 1.4.4, IIIA 1.4.5.1, IIIA 5.2.1
- 2957788 2018, Group B: Physical/chemical properties for GF-3880, a liquid end use product containing fluazaindolizine, 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, 3.7,8.2.3.6, Document K, IIIA 2.1, IIIA 2.13, IIIA 2.2.1, IIIA 2.2.2, IIIA 2.3.1, IIIA 2.3.3, IIIA 2.4.2, IIIA 2.5.2, IIIA 2.5.3, IIIA 2.6.1, IIIA 2.7.1, IIIA 2.7.3, IIIA 2.7.4, IIIA 2.7.5, IIIA 2.8.2, IIIA 2.8.3.1, IIIA 2.8.3.2, IIIA 2.8.5.2, IIIA 2.8.8.2
- 2957789 2015, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Summary report of laboratory study of physical and chemical characteristics, storage stability and corrosion characteristics, 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, Document K, IIIA 2.1, IIIA 2.13, IIIA 2.2.1, IIIA 2.2.2, IIIA 2.3.1, IIIA 2.3.3, IIIA 2.4.2, IIIA 2.5.2, IIIA 2.6.1, IIIA 2.7.1, IIIA 2.7.3
- 2957791 2018, Validation of the analytical method for determination of fluazaindolizine (DPX-Q8U80) in the formulations DPX-Q8U80 5GR and DPX-Q8U80 500SC, DACO: 3.4.1, Document K, IIIA 5.2.1 CBI
- 3009770 2017, DPX-Q8U80 500 G/L SC (suspension concentrate formulation): Laboratory Study of Shelf-life stability, DACO: 3.5, 3.5.10, 3.5.14
- 3009771 2015, DPX-Q8U80 500 G/L SC (Suspension concentrate Formulation): Laboratory Study of Physical and Chemical Properties, DACO: 3.5, 3.5.10, 3.5.14
- 3009772 2014, DPX-Q8U80 500 g/L SC: Laboratory study of flash point, autoflammability, oxidizing and explosive properties of liquids, DACO: 3.5, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.8
- 3009773 2018, Determination of color, physical state, odor, oxidizing and reducing action, flammability, pH, viscosity, and density of GF-3880, an End Use product containing Fluazaindolizine, DACO: 3.5, 3.5.1, 3.5.11, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
- 2957867 2015, Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and its metabolites in soil using LC/ESI-MS/MS, DACO: 8.2.2.1, Document K, IIA 4.4
- 2957935 2015, Method validation of DPX-Q8U80 and its metabolites in soil, DACO: 8.2.2.1, Document K, IIA 4.4
- 2958050 2015, Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in surface, ground and drinking water using LC/MS/MS, DACO: 8.2.2.3, Document K, IIA 4.5
- 2958065 2017, Independent laboratory validation of DuPont-37404, "Method validation of DPX-Q8U80 and its metabolites in soil", DACO: 8.2.2.1, Document K, IIA 4.4
- 2958106 2016, Independent laboratory validation of DuPont-42574, "Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in surface, ground and drinking water using LC/MS/MS", DACO: 8.2.2.3, Document K, IIA 4.5

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2957828	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.5.4, Document K, IIA 5.4.1
2957829	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Local lymph node assay (LLNA) in mice, DACO: 4.2.6, Document K, IIA 5.2.6
2957830	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Acute oral toxicity study in rats - up-and-down procedure, DACO: 4.2.1, Document K, IIA 5.2.1
2957831	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Mouse micronucleus test, DACO: 4.5.7, Document K, IIA 5.4.4
2957832	2018, Fluazaindolizine DPX-Q8U80 technical: Acute dermal toxicity - fixed dose procedure in rats, DACO: 4.2.2, Document K, IIA 5.2.2
2957833	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Primary skin irritation in rabbits, DACO: 4.2.5, Document K, IIA 5.2.4
2957834	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Primary eye irritation in rabbits, DACO: 4.2.4, Document K, IIA 5.2.5
2957835	2019, Petition to waive the requirement for a repeated dose inhalation toxicity study with DPX-Q8U80 (fluazaindolizine) in rats, DACO: 4.3.7, Document K, IIA 5.3.5
2957836	2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Inhalation median lethal concentration (LC ₅₀) study in rats, DACO: 4.2.3, Document K, IIA 5.2.3
2957838	1994, 13-week toxicity study by oral route (gavage) in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
2957840	2018, Analysis of DPX-Q8U80 technical and targeted metabolites in mouse plasma from a 90-day feeding study, DACO: 4.3.1, Document K, IIA 5.3.2
2957841	2018, Analysis of DPX-Q8U80 technical and targeted metabolites in mouse plasma from a 18-month feeding study, DACO: 4.4.3, Document K, IIA 5.5.3
2957842	2018, Analysis of fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical and targeted metabolites in rat plasma from a 2-year feeding study, DACO: 4.4.1, 4.4.2, 4.4.4, Document K, IIA 5.5.1, IIA 5.5.2
2957843	2016, IN-QEK31: Bone marrow exposure evaluation in the mouse by analysis of plasma, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
2957844	2012, DPX-Q8U80 technical: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.5.4, Document K, IIA 5.4.1
2957845	2013, DPX-Q8U80 technical: Acute dermal toxicity in rats, DACO: 4.2.2, Document K, IIA 5.2.2
2957846	2012, DPX-Q8U80 technical: 3-Day uterotrophic assay for detecting estrogenic activity, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.6.9
2957847	2018, DPX-Q8U80 technical: 15-Day intact male assay for detecting endocrine activity, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.6.9
2957849	2018, The comparative metabolism of [14C]DPX-Q8U80 in mouse, rat, rabbit, dog and human cryopreserved hepatocytes, DACO: 4.5.9, Document K, IIA 5.1.1
2957850	2017, DPX-Q8U80 technical: 28-day feeding study with one-generation reproduction study in rats, DACO: 4.3.3, 4.5.1, Document K, IIA 5.3.1, IIA 5.6.1
2957851	2012, DPX-Q8U80 technical: 28 Day oral dietary toxicity study in CRL: CD1 mice, DACO: 4.3.3, Document K, IIA 5.3.1
2957856	2016, Metabolism of [14C]DPX-Q8U80 in the rat - pilot study, DACO: 4.5.9, Document K, IIA 5.1.1

- 2957858 2016, Metabolism of [14C]DPX-Q8U80 in the mouse - pilot study, DACO: 4.5.9, Document K, IIA 5.1.1
- 2957859 2013, DPX-Q8U80 technical: 28-Day oral palatability study in dogs, DACO: 4.3.3, Document K, IIA 5.3.1
- 2957861 2018, DPX-Q8U80 technical: Subchronic oral toxicity 90-day feeding study in mice, DACO: 4.3.1, Document K, IIA 5.3.2
- 2957862 2014, DPX-Q8U80 technical: Subchronic oral toxicity 90-day feeding study in beagle dogs, DACO: 4.3.2, Document K, IIA 5.3.3
- 2957863 2015, DPX-Q8U80 technical: Subchronic toxicity 90-day feeding study in beagle dogs, DACO: 4.3.2, Document K, IIA 5.3.3
- 2957864 2016, DPX-Q8U80 technical: Subchronic toxicity 90-day feeding study in beagle dogs, DACO: 4.3.2, Document K, IIA 5.3.3
- 2957865 2017, DPX-Q8U80 technical: Primary eye irritation in rabbits, DACO: 4.2.4, Document K, IIA 5.2.5
- 2957866 2013, DPX-Q8U80 technical: Inhalation median lethal concentration (LC50) study in rats, DACO: 4.2.3, Document K, IIA 5.2.3
- 2957873 2017, An oral (gavage) prenatal developmental toxicity study of DPX-Q8U80 technical in rabbits, DACO: 4.5.3, Document K, IIA 5.6.11
- 2957875 2013, DPX-Q8U80 technical: Subchronic toxicity and neurotoxicity 90-day feeding study in rats, DACO: 4.3.1, 4.5.13, Document K, IIA 5.3.2, IIA 5.7.4
- 2957876 2013, DPX-Q8U80 technical: Subchronic toxicity and neurotoxicity 90-day feeding study in rats, DACO: 4.3.1, Document K, IIA 5.3.2
- 2957884 2017, Absorption, distribution, metabolism and elimination of [14C]DPX-Q8U80 in the Sprague Dawley rat, DACO: 4.5.9, Document K, IIA 5.1.1
- 2957889 2013, DPX-Q8U80 technical: H295R steroidogenesis assay, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.6.9
- 2957892 2013, DPX-Q8U80 technical: Dermal sensitization - Magnusson-Kligman maximization method, DACO: 4.2.6, Document K, IIA 5.2.6
- 2957898 2014, DPX-Q8U80 technical: 28-Day repeat dermal application study in rats, DACO: 4.3.5, Document K, IIA 5.3.7
- 2957899 2013, DPX-Q8U80 technical: In vitro mammalian chromosome aberration test in human peripheral blood lymphocytes (HPBL), DACO: 4.5.6, Document K, IIA 5.4.2
- 2957900 2018, DPX-Q8U80 technical: In vitro mammalian cell gene mutation test (CHO/HGPRT Assay), DACO: 4.5.5, Document K, IIA 5.4.3
- 2957901 2013, DPX-Q8U80 technical: Primary skin irritation in rabbits, DACO: 4.2.5, Document K, IIA 5.2.4
- 2957938 2013, DPX-Q8U80: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.5.4, Document K, IIA 5.4.1
- 2957939 2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Combined chronic toxicity/oncogenicity study 2-year feeding study in rats, DACO: 4.4.1, 4.4.2, 4.4.4, Document K, IIA 5.5.1, IIA 5.5.2
- 2957941 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Oncogenicity 18-month feeding study in mice, DACO: 4.4.3, Document K, IIA 5.5.3
- 2957951 2016, IN-F4106: Acute oral toxicity - up-and-down procedure in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2957952 2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Multi-generation reproduction study in rats, DACO: 4.5.1, Document K, IIA 5.6.1
- 2957963 2014, DPX-Q8U80 technical: Mouse bone marrow micronucleus test, DACO: 4.5.7, Document K, IIA 5.4.4
- 2957966 2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Chronic oral toxicity 1-year feeding study in beagle dogs, DACO: 4.3.2, Document K, IIA 5.3.4

- 2957967 2018, Analysis of fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical and targeted metabolites in dog plasma from a 1-year feeding study, DACO: 4.3.2, Document K, IIA 5.3.4
- 2957999 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Developmental toxicity study in rats, DACO: 4.5.2, Document K, IIA 5.6.10
- 2958015 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Acute oral neurotoxicity study in rats, DACO: 4.5.12, Document K, IIA 5.7.1
- 2958036 2016, IN-F4106: Subchronic toxicity 90-day feeding study in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958037 2018, IN-F4106 and IN-A5760: Analysis in rat plasma and urine from a 90-day feeding study with IN-F4106, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958038 2016, IN-QEK31: Subchronic toxicity 90-day feeding study in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958043 2015, IN-F4106: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958046 2016, IN-VM862: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958047 2016, IN-VM862: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958056 2014, IN-QEK31: Bacterial reverse mutation assay, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958057 2016, IN-QEK31: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958058 2015, IN-F4106: In vitro mammalian chromosome aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958059 2016, IN-QEK31: In vitro mammalian cell forward gene mutation (CHO/HPRT) assay with duplicate cultures, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958062 2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: 28-Day immunotoxicity feeding study in rats, DACO: 4.2.9, 4.3.8, 4.4.5, 4.5.15, 4.5.8, 4.8, Document K, IIA 5.10
- 2958086 2015, IN-F4106: Mouse micronucleus test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958094 2017, IN-F4106: Reproduction/developmental toxicity screening test in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958095 2018, IN-F4106: Multi-generation reproduction study in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958096 2017, IN-QEK31: Reproduction/developmental toxicity screening test in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958097 2015, IN-F4106: In vitro mammalian cell forward gene mutation (CHO/HPRT) assay with duplicate cultures, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958098 2016, IN-REG72: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958099 2016, IN-REG72: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958100 2018, IN-QEK31: Mouse micronucleus test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958101 2018, IN-QZY47: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958102 2015, IN-TMQ01: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958103 2016, IN-TMQ01: In vitro mammalian chromosome aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958104 2016, IN-QZY47: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958107 2018, IN-QEK31: Developmental toxicity study in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958108 2016, IN-QZY47: In vitro mammalian cell forward gene mutation (CHO/HPRT) assay with duplicate cultures, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958109 2016, IN-QZY47: In vivo unscheduled DNA synthesis (UDS) test in rat liver cells, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8
- 2958111 2018, IN-F4106: Developmental toxicity study in rats, DACO: 4.8, Document K, IIA 5.8

2958112	2016, IN-A5760: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958113	2016, IN-A5760: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes , DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958114	2016, IN-A5760: In vitro mammalian cell gene mutation test (CHO/HPRT Assay), DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958118	2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Mouse micronucleus test, DACO: 4.5.7,Document K,IIA 5.4.4
2958120	2016, IN-TMQ01: Acute oral toxicity study in rats - up-and-down procedure, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958121	2016, IN-QZY47: Acute oral toxicity study in rats - up-and-down procedure, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958122	2016, IN-TQD54: Acute oral toxicity study in rats - up-and-down procedure, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958123	2016, IN-TQD54: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958124	2017, IN-UJV12: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958125	2016, IN-UJV12: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958126	2017, IN-TQD54: In vitro mammalian chromosomal aberration test in human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958127	2016, IN-UJV12: Acute oral toxicity study in rats - Up-and-down procedure, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958128	2018, IN-TMQ01: Repeated-dose oral toxicity 7-day feeding study in rats, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958129	2018, IN-QZY47: Repeated-dose oral toxicity 7-day feeding study in rats, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958163	2017, IN-UJV12: In vitro mammalian cell forward gene mutation (CHO/HPRT) assay with duplicate cultures, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958165	2017, IN-A5760: Mouse micronucleus test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958166	2017, IN-TMQ01: Repeated-dose oral toxicity 28-day feeding study in rats, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958167	2018, IN-TMQ01: Analysis of metabolites in plasma from the repeat-dose oral toxicity 28-day feeding study in rats, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958168	2017, IN-QZY47: Repeated-dose oral toxicity 28-day feeding study in rats, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958169	2018, IN-QZY47: Analysis of metabolites in plasma and urine from the repeat-dose oral toxicity 28-day feeding study in rats, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958170	2018, Q8U80-016: Repeated-dose oral toxicity 2-week gavage study in rats with metabolism and genetic toxicology, DACO: 4.3.3,Document K,IIA 5.3.1
2958172	2017, IN-REG72: Mouse micronucleus test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958175	2017, IN-UJV12: Rat micronucleus test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958176	2018, IN-UJV12: Bone marrow exposure evaluation in the rat by analysis of plasma, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958177	2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Acute oral toxicity study in rats - up-and-down procedure, DACO: 4.2.1,Document K,IIA 5.2.1
2958178	2017, IN-VM862: In vitro mammalian cell forward gene mutation (CHO/HPRT) assay with duplicate cultures, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958179	2017, IN-QEK31: Acute oral toxicity study in rats - up-and-down procedure, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
2958180	2017, IN-UJV12: Bacterial reverse mutation test, DACO: 4.8,Document K,IIA 5.8
3049482	2019, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) Technical: Acute Oral Toxicity Study in Rats - UP-and-Down Procedure, DACO: 4.2.1

- 3051111 2018, Characterization Of Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) Technical samples Used In Toxicological Studies, DACO: 4.8 CBI
- 3051112 2019, Summary of Data Used to Characterize TSN315809, a Fluazaindolizine Technical Sample Used in Toxicological Studies, DACO: 4.8 CBI
- 3051119 2019, QSAR Ames Mutagenicity Assessment of Q8U80 and Five Impurities, DACO: 4.8 CBI
- 3051120 2019, Equivalency Assessment For Fluazaindolizine Technical samples Used In Toxicology Testing And Pre-Commercial Fluazaindolizine Technical Batches, DACO: 4.8
- 3051121 2019, Equivalency Assessment For Fluazaindolizine Technical samples Used In Toxicology Testing And Pre-Commercial Fluazaindolizine Technical Batches, DACO: 4.8
- 3081175 2012, Analytical Validation and stability study of DPX-Q8U80 Technical in Gavage formulations, DACO: 4.4.5
- 3082856 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) Technical: Oncogenicity 18-Month Feeding Study in Mice, DACO: 4.4.3
- 3088000 2020, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) Technical: Multi-Generation Reproduction Study in Rats, DACO: 4.5.1
- 3098864 2020, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) Technical" Primary Eye Irritation in Rabbits, DACO: 4.2.4
- 3102225 2020, Equivalency Assessment for Fluazaindolizine Technical Samples Used in Toxicology Testing and Pre-Commercial Fluazaindolizine Technical Batches, DACO: 4.3.5
- 2957793 2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Acute oral toxicity - up-and-down procedure in rats, DACO: 4.6.1, Document K, IIIA 7.1.1
- 2957794 2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Acute dermal toxicity in rats, DACO: 4.6.2, Document K, IIIA 7.1.2
- 2957795 2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Inhalation median lethal concentration (LC50) study in rats, DACO: 4.6.3, Document K, IIIA 7.1.3
- 2957796 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Primary skin irritation in rabbits, DACO: 4.6.5, Document K, IIIA 7.1.4
- 2957797 2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Primary eye irritation in rabbits, DACO: 4.6.4, Document K, IIIA 7.1.5
- 2957798 2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Local lymph node assay (LLNA) in mice, DACO: 4.6.6, Document K, IIIA 7.1.6
- 2957852 2013, Metabolism of [¹⁴C] DPX-Q8U80 in laying hens, DACO: 6.2, 7.2.1, 7.2.4, 8.2.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 4.8, IIA 6.2.2
- 2957853 2014, Metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in lactating goats, DACO: 6.2, 7.2.1, 7.2.4, 8.2.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 4.8, IIA 6.2.3
- 2957870 2017, The metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in tomatoes, DACO: 6.3, 7.2.1, 7.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 6.2.1
- 2957871 2016, The metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in carrots, DACO: 6.3, 7.2.1, 7.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 6.2.1
- 2957872 2016, The metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in soybeans, DACO: 6.3, 7.2.1, 7.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 6.2.1
- 2958039 2017, The metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in sugarcane, DACO: 6.3, 7.2.1, 7.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 6.2.1
- 2958040 2017, Metabolism of [IP-2-¹⁴C]IN-QEK31 in a lactating goat, DACO: 6.2, Document K, IIA 6.2.3
- 2958061 2017, Metabolism of [¹⁴C]IN-TMQ01 in lactating goats, DACO: 6.2, Document K, IIA 6.2.3

- 2958070 2017, The metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in potatoes, DACO: 6.3,7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3, IIA 6.2.1
- 2958071 2018, Metabolism of [IP-2-¹⁴C]IN-QEK31 in laying hens, DACO: 6.2, Document K, IIA 6.2.2
- 2958093 2017, Metabolism of [¹⁴C]IN-QZY47 in lactating goats, DACO: 6.2, Document K, IIA 6.2.3
- 3051118 2019, Metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in rotational crops (wheat, spinach and radish), DACO: 6.4
- 2957860 2017, Analytical method for the determination of fluazaindolizine and metabolites in crops via LC/MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 2957869 2018, Metabolism of [¹⁴C]DPX-Q8U80 in rotational crops (wheat, spinach, and radish), DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.2
- 2957917 2018, Limited field crop rotation study with DPX-Q8U80 500SC - EU - 2013-2014, DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.3
- 2957918 2018, Limited field crop rotation study with fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500SC-NAFTA, 2013-2015, DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.3
- 2957931 2017, Freezer storage stability of DPX-Q8U80 and metabolites (IN-QEK31, IN-VM862, IN-RYC33, IN-F4106, IN-A5760 and IN-REG72) in soil, DACO: 7.3, Document K
- 2957944 2016, Method validation of the analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in crops via LC/MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 2957968 2017, Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in liver, milk, eggs, fat and muscle using LC/MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 2957974 2018, Stability of DPX-Q8U80 (fluazaindolizine) and metabolites in crop matrices stored frozen, DACO: 7.3, Document K, IIA 6.1.1
- 2957991 2018, Magnitude of DPX-Q8U80 related residues in field rotational vegetable crops following applications of Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500SC - NAFTA, 2014-2016, DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.3
- 2957997 2018, Residues of DPX-Q8U80 and metabolites after treatment of fruiting vegetables with Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC in samples taken over multiple time intervals - United States 2014-2015, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6, Document K, IIA 6.3.2
- 2957998 2018, Residues of DPX-Q8U80 and metabolites after treatment of cucurbit vegetables with Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC in samples taken over multiple time intervals - United States 2014-2015, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6, Document K, IIA 6.3.3
- 2958008 2017, Residues of DPX-Q8U80 and metabolites in processed commodities of tomato after treatment with Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L - USA, 2014, DACO: 7.4.5, Document K, IIA 6.5.3
- 2958030 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in rotational row crops (dried pea, oilseed rape, maize and wheat) following applications of DPX-Q8U80 500 SC - Europe - 2014 initiation, DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.3
- 2958031 2018, Magnitude of DPX-Q8U80 related residues in field rotational row crops (dried pea, soybean, corn and wheat) following applications of fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500SC - NAFTA, 2014-2016, DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.3
- 2958035 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in rotational vegetable and berry crops following applications of DPX-Q8U80 500 SC Europe - 2014-2015, DACO: 7.4.4, Document K, IIA 6.6.3
- 2958045 2018, Magnitude of residues of fluazaindolizine (DPX-Q8U80), IN-QEK31 and metabolites in edible tissues and milk of lactating dairy cows, DACO: 7.5,7.6, Document K, IIA 6.4.2

- 2958048 2018, Method validation for the analysis of DPX-Q8U80 and metabolites in animal tissues, DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 2958066 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in potato and potato processed commodities from potatoes planted after treatment with fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC - United States 2015, DACO: 7.4.5, Document K, IIA 6.5.3
- 2958067 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in soybean and soybean processed commodities from soybeans planted after simulated treatment of two previous crops with fluazaindolizine, DACO: 7.4.5, Document K, IIA 6.5.3
- 2958068 2018, Residues of DPX-Q8U80 and metabolites after treatment of carrots with fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC in samples taken over multiple time intervals - United States and Canada 2015-2016, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6, Document K, IIA 6.3.1
- 2958069 2018, Residues of DPX-Q8U80 and metabolites after treatment of potatoes with fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC in samples taken over multiple time intervals - United States and Canada 2015-2016, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6, Document K, IIA 6.3.1
- 2958074 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in wheat grain and wheat grain processed commodities from wheat grain planted after simulated treatment of two previous crops with fluazaindolizine, DACO: 7.4.5, Document K, IIA 6.5.3
- 2958075 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in field corn grain and field corn grain processed commodities from field corn grain planted after simulated treatment of two previous crops with fluazaindolizine, DACO: 7.4.5, Document K, IIA 6.5.3
- 2958076 2018, Magnitude of residues of DPX-Q8U80 and metabolites in strawberry and strawberry processed commodities from strawberries planted after simulated treatment of two previous crops with fluazaindolizine, DACO: 7.4.5, Document K, IIA 6.5.3
- 2958092 2017, Independent laboratory validation of analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in liver, eggs and muscle using LC/MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 2958105 2017, Independent laboratory validation of DuPont-47054, revision no. 1, "Analytical method for the enforcement of fluazaindolizine and metabolite residue limits in crops using LC/MS/MS", DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 3136952 2017, Analytical method for the enforcement of fluazaindolizine and metabolite residue limits in crops using LC/MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4, Document K, IIA 4.3
- 2958171 2018, DPX-Q8U80: Radiovalidation of the crop enforcement method for DPX-Q8U80, DACO: 2.16,8.6, Document K, IIA 4.9 CBI
- 3035160 2019, Magnitude of residues of fluazaindolizine (DPX-Q8U80), IN-QEK31 and Metabolites in edible tissues and milk of lactating dairy cows, DACO: 7.5.1
- 3035171 2019, Magnitude of residues of fluazaindolizine (DPX-Q8U80), IN-QEK31 and Metabolites in edible tissues and milk of lactating dairy cows, DACO: 7.5.1
- 3136952 2020, Analytical method for the enforcement of fluazaindolizine and metabolite residue limits in crops using LC-MS/MS, DACO: 7.2.2
- 2957753 2019, DuPont-50980 Use Description Scenario, DACO: 5.2
- 2957790 2015, Fluazaindolizine 500g/L SC (DPX-Q8U80 500SC): Laboratory study of spray tank cleanout, DACO: 5.2, Document K, IIIA 4.2.2
- 2957799 2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: In vivo dermal absorption in the rat, DACO: 5.8, Document K, IIIA 7.6.1
- 2957800 2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: In vitro percutaneous absorption of fluazaindolizine in rat and human skin, DACO: 5.8, Document K, IIIA 7.6.2
- 3113968 2016, In vitro Percutaneous absorption of Fluazaindolizine in Rat and Human Skin, DACO: 5.8
- 3113969 2016, In vitro Percutaneous absorption of Fluazaindolizine in Rat and Human Skin, DACO: 5.8

- 3113970 2018, Fluazaindoline (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: IN Vivo Dermal Absorption in the rat., DACO: 5.8
- 3113971 2018, Fluazaindoline (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: IN Vivo Dermal Absorption in the rat., DACO: 5.8
- 3113972 2018, Fluazaindoline (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: IN Vivo Dermal Absorption in the rat., DACO: 5.8
- 3113973 2018, Fluazaindoline (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: IN Vivo Dermal Absorption in the rat., DACO: 5.8
- 3113974 2020, email response to clarification sent May 15, 2020 from PMRA to Production Agriscience, DACO: 5.8
- 3118971 Clarification response from applicant

3.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA

Référence

- 2957867 2015, Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and its metabolites in soil using LC/ESI-MS/MS, DACO: 8.2.2.1, Document K, IIA 4.4
- 2957935 2015, Method validation of DPX-Q8U80 and its metabolites in soil, DACO: 8.2.2.1, Document K, IIA 4.4
- 2958065 2017, Independent laboratory validation of DuPont-37404, "Method validation of DPX-Q8U80 and its metabolites in soil", DACO: 8.2.2.1, Document K, IIA 4.4
- 2958050 2015, Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in surface, ground and drinking water using LC/MS/MS, DACO: 8.2.2.3, Document K, IIA 4.5
- 2958106 2016, Independent laboratory validation of DuPont-42574, "Analytical method for the determination of DPX-Q8U80 and metabolites in surface, ground and drinking water using LC/MS/MS", DACO: 8.2.2.3, Document K, IIA 4.5
- 2957879 2013, 14C-DPX-Q8U80: Route of degradation via hydrolysis, and during cooking, pasteurization and sterilization conditions, DACO: 8.2.3.2, Document K, IIA 2.9.1, IIA 7.5
- 2958011 2015, 14C-IN-QEK31: Laboratory study of hydrolysis as a function of pH, DACO: 8.2.3.2, Document K, IIA 2.9.1, IIA 7.5
- 2958055 2015, 14C-IN-F4106: Laboratory study of hydrolysis as a function of pH, DACO: 8.2.3.2, Document K, IIA 2.9.1, IIA 7.5
- 2957937 2015, Aqueous photolysis of DPX-Q8U80 in sterile buffers and natural waters, DACO: 8.2.3.3, 8.2.3.3.2, Document K, IIA 2.9.2, IIA 2.9.3, IIA 7.6
- 3073236 2019, Response to question from PMRA Dec 18- DuPont-37449, DACO: 8.2.3.3.1
- 2957878 2014, DPX-Q8U80 - route of degradation in soil in the presence of light, DACO: 8.2.3.3.1, Document K, IIA 7.1.3
- 2957904 2018, Photochemical oxidative degradation of DPX-Q8U80 in gas phase, DACO: 8.2.3.3.3, Document K, IIA 2.10
- 2958025 2017, Rate of degradation and aged desorption of 14C-DPX-Q8U80 in four aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, 8.2.4.3.2, Document K, IIA 7.1.1, IIA 7.2.1, IIA 7.4.5
- 2957885 2018, [14C]-IN-QEK31 - Rate of degradation and aged desorption in five aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, 8.2.4.3.2, Document K, IIA 7.2.3, IIA 7.4.5
- 2957886 2015, Rate of degradation and aged desorption of 14C-IN-F4106 in five aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, 8.2.4.3.2, Document K, IIA 7.2.3, IIA 7.4.5
- 2957970 2015, Rate of degradation and aged desorption of 14C-IN-REG72 in five aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, 8.2.4.3.2, Document K, IIA 7.2.3, IIA 7.4.5

- 2957881 2014, Rate of degradation of 14C-DPX-Q8U80 in three aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, Document K, IIA 7.1.1, IIA 7.2.1
- 2957882 2013, Aerobic soil metabolism of [14C]- DPX-Q8U80, DACO: 8.2.3.4.2, Document K, IIA 7.1.1, IIA 7.2.1
- 2957934 2015, Rate of degradation of [14C]-DPX-Q8U80 in four aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, Document K, IIA 7.1.1, IIA 7.2.1
- 2958020 2015, Rate of degradation of 14C-IN-A5760 in five aerobic soils, DACO: 8.2.3.4.2, Document K, IIA 7.2.3
- 2957877 2014, Anaerobic soil metabolism of [14C]-DPX-Q8U80, DACO: 8.2.3.4.4, Document K, IIA 7.1.2, IIA 7.2.4
- 2957936 2016, Anaerobic soil metabolism of [14C]-DPX-Q8U80, DACO: 8.2.3.4.4, Document K, IIA 7.1.2, IIA 7.2.4
- 2957883 2013, [14C]-DPX-Q8U80- route of degradation in aerobic sediments, DACO: 8.2.3.5.2,8.2.3.5.4, Document K, IIA 7.8.1
- 2957902 2016, [14C]-DPX-Q8U80-route of degradation in anaerobic water sediment systems, DACO: 8.2.3.5.5,8.2.3.5.6, Document K, IIA 7.8.2
- 2957930 2015, DPX-Q8U80: Rate of aerobic mineralisation in an aquatic system, DACO: 8.2.3.6, Document K, IIA 7.8.3
- 2957880 2013, 14C-DPX-Q8U80: Batch equilibrium (adsorption/desorption) in five soils, DACO: 8.2.4.2, Document K, IIA 7.4.1
- 2957914 2013, 14C-IN-QEK31: Batch equilibrium (adsorption/desorption) in six soils, DACO: 8.2.4.2, Document K, IIA 7.4.2
- 2957915 2013, 14C-IN-F4106: Batch equilibrium (adsorption / desorption) in six soils, DACO: 8.2.4.2, Document K, IIA 7.4.2
- 2957942 2015, 14C-IN-VM862: Batch equilibrium (adsorption/desorption) in five soils, DACO: 8.2.4.2, Document K, IIA 7.4.2
- 2957943 2014, 14C-IN-REG72: Batch equilibrium (adsorption/desorption) in six soils, DACO: 8.2.4.2, Document K, IIA 7.4.2
- 2957964 2014, 14C-IN-A5760: Batch equilibrium (adsorption/desorption) in six soils, DACO: 8.2.4.2, Document K, IIA 7.4.2
- 2957911 2016, Field dissipation of DPX-Q8U80 on bare soil in New Jersey, USA, DACO: 8.3.2, Document K
- 2957925 2016, Field soil dissipation of DPX-Q8U80 following application to bare ground - Spain - 2013, DACO: 8.3.2, Document K
- 2957927 2016, Field soil dissipation of DPX-Q8U80 following application to bare ground - Greece - 2013, DACO: 8.3.2, Document K
- 2957928 2016, Field soil dissipation of DPX-Q8U80 following application to bare ground - Italy - 2013, DACO: 8.3.2, Document K
- 2957929 2016, Field soil dissipation of DPX-Q8U80 following application to bare ground - France - 2013, DACO: 8.3.2, Document K
- 2958026 2017, Field dissipation of DPX-Q8U80 in Ontario, Canada 2015-2016, DACO: 8.3.2, Document K
- 2957972 2014, DPX-Q8U80 technical: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.3.1, Document K, IIA 8.9.1, IIA 8.9.2
- 2957976 2014, IN-A5760: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.3.1, Document K, IIA 8.9.1, IIA 8.9.2
- 2957983 2014, IN-VM862: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.3.1, Document K, IIA 8.9.1, IIA 8.9.2
- 2957984 2015, IN-REG72: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.3.1, Document K, IIA 8.9.1, IIA 8.9.2

- 2958002 2014, IN-QEK31: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.3.1, Document K, IIA 8.9.1, IIA 8.9.2
- 2958003 2014, IN-F4106: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.3.1, Document K, IIA 8.9.1, IIA 8.9.2
- 2957994 2015, DPX-Q8U80: Acute oral and contact toxicity to the honeybee, *Apis mellifera* L. under laboratory conditions, DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, Document K, IIA 8.7.1, IIA 8.7.2
- 2958081 2015, IN-QEK31: Acute oral and contact toxicity to the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, Document K, IIA 8.7.1, IIA 8.7.2
- 2958082 2015, IN-F4106: Acute oral and contact toxicity to the bumble bee, *Bombus terrestris* L. (Hymenoptera), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, Document K, IIA 8.7.1, IIA 8.7.2
- 2958083 2015, IN-QEK31: Acute oral and contact toxicity to the bumble bee, *Bombus terrestris* L. (Hymenoptera), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, Document K, IIA 8.7.1, IIA 8.7.2
- 2958084 2015, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Acute oral and contact toxicity to the bumble bee, *Bombus terrestris* L. (Hymenoptera), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, Document K, IIA 8.7.1, IIA 8.7.2
- 2958085 2015, IN-F4106: Acute oral and contact toxicity to the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, Document K, IIA 8.7.1, IIA 8.7.2
- 2957995 2015, DPX-Q8U80 technical: Honey bee (*Apis mellifera* L.) larval toxicity test (repeated feeding exposure), DACO: 9.2.4.3, Document K, IIA 8.7.4
- 2958077 2017, IN-QEK31: Honey bee larval toxicity test, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), DACO: 9.2.4.3, Document K, IIA 8.7.4
- 2958079 2017, IN-F4106: Honey bee larval toxicity test, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), DACO: 9.2.4.3, Document K, IIA 8.7.4
- 2958164 2018, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Honey bee (*Apis mellifera* L.) larval toxicity test (single exposure), DACO: 9.2.4.3, Document K, IIA 8.7.4
- 2958034 2015, DPX-Q8U80 500 g/L SC: A laboratory rate-response test to evaluate the effects on the predatory mite, *Typhlodromus pyri* (Acari, Phytoseiidae), DACO: 9.2.5, Document K, IIA 8.8.1.2
- 2958033 2015, DPX-Q8U80 500 g/L SC: A laboratory rate-response test to evaluate the effects on the parasitoid, *Aphidius rhopalosiphii* (Hymenoptera, Braconidae), DACO: 9.2.6, Document K, IIA 8.8.1.1
- 2957977 2014, IN-A5760: Effects on the collembola *Folsomia candida* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2957978 2014, IN-A5760: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil within 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2957981 2014, IN-VM862: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2957982 2015, IN-REG72: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2957985 2014, IN-VM862: Effects on the collembola *Folsomia candida* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2957986 2015, IN-REG72: Effects on the *Collembola Folsomia candida* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2958004 2014, IN-QEK31: Effects on the collembola *Folsomia candida* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2958005 2014, IN-F4106: Effects on the collembola *Folsomia candida* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2958006 2014, IN-QEK31: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2958007 2014, IN-F4106: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5

- 2958017 2014, DPX-Q8U80 technical: Effects on the collembola *Folsomia candida* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2958018 2014, DPX-Q8U80 technical: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.7, Document K, IIA 8.8.2.5
- 2957777 2014, DPX-Q8U80 500 g/L SC: Acute oral and contact toxicity to the honeybee, *Apis mellifera* L. under laboratory conditions, DACO: 9.2.8, Document K, IIIA 10.4.2.1, IIIA 10.4.2.2
- 2957778 2015, DPX-Q8U80 500 g/L SC: Acute oral and contact toxicity to the bumble bee, *Bombus terrestris* L. (Hymenoptera), DACO: 9.2.8, Document K, IIIA 10.4.2.1, IIIA 10.4.2.2
- 2957781 2015, DPX-Q8U80 500 g/L SC: Effects on reproduction and growth of the earthworm, *Eisenia fetida*, in artificial soil, DACO: 9.2.8, Document K, IIIA 10.6.3
- 2957783 2015, DPX-Q8U80 500 g/L SC: Effects on reproduction of the predatory mite *Hypoaspis aculeifer* in artificial soil with 5% peat, DACO: 9.2.8, Document K, IIIA 10.6.6
- 2957897 2013, DPX-Q8U80: A 48-hour static acute toxicity test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.3.2, Document K, IIA 8.3.1.1
- 2957949 2014, IN-QEK31: Acute toxicity of IN-QEK31 to *Daphnia magna* in a static 48-hour immobilisation limit test, DACO: 9.3.2, Document K, IIA 8.3.1.1
- 2957950 2014, IN-F4106: Acute toxicity of IN-F4106 to *Daphnia magna* in a static 48-hour immobilisation limit test, DACO: 9.3.2, Document K, IIA 8.3.1.1
- 2957987 2014, IN-VM862: 48-Hour static, acute toxicity test with the cladoceran, *Daphnia magna*, DACO: 9.3.2, Document K, IIA 8.3.1.1
- 2957988 2015, IN-REG72: 48-hour static, acute toxicity test with the cladoceran, *Daphnia magna*, DACO: 9.3.2, Document K, IIA 8.3.1.1
- 2958161 2017, IN-QEK31: Acute toxicity to *Daphnia magna* in a static 48-hour immobilisation test, DACO: 9.3.2, Document K, IIA 8.3.1.1
- 2957775 2015, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L: 48-Hour static, acute toxicity test with the cladoceran, *Daphnia magna*, DACO: 9.3.2, Document K, IIIA 10.2.2.2
- 2957957 2014, DPX-Q8U80 technical: A semi-static life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.3.3, Document K, IIA 8.3.2.1
- 2958089 2016, IN-QEK31: Static renewal, chronic toxicity test with cladoceran, *Daphnia magna*, DACO: 9.3.3, Document K, IIA 8.3.2.1
- 2958090 2016, IN-F4106: Static renewal, chronic toxicity test with the cladoceran, *Daphnia magna*, DACO: 9.3.3, Document K, IIA 8.3.2.1
- 2958078 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: A semi-field study to evaluate effects on the brood of honey bees (*Apis mellifera*; Hymenoptera, Apidae) in *Phacelia tanacetifolia* in Spain 2015, DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1
- 2957996 2015, DPX-Q8U80: Assessment of chronic effects to the honeybee, *Apis mellifera* L., in a 10 days continuous laboratory feeding test, DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1
- 2958041 2016, IN-QEK31: Chronic oral toxicity to the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1
- 2958042 2016, IN-F4106: Chronic oral toxicity to the honey bee, *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1
- 2958078 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: A semi-field study to evaluate effects on the brood of honey bees (*Apis mellifera*; Hymenoptera, Apidae) in *Phacelia tanacetifolia* in Spain 2015, DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1
- 2958080 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: A semi-field study to evaluate effects on the brood of honey bees (*Apis mellifera*; Hymenoptera, Apidae) in *Phacelia tanacetifolia* in Spain 2015, DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1

- 2958116 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: Honey bee (*Apis mellifera* L.) larval toxicity test (repeated exposure), DACO: 9.3.4,9.6.6,9.9, Document K, IIA 8.16.1
- 2957958 2014, DPX-Q8U80 technical: A 96-hour static acute toxicity test with the saltwater mysid (*Americamysis bahia*), DACO: 9.3.4, Document K, IIA 8.3.1.3
- 2957959 2014, DPX-Q8U80 technical: A 96-hour shell deposition test with the Eastern oyster (*Crassostrea virginica*), DACO: 9.3.4, Document K, IIA 8.3.1.4
- 3051114 2019, Conditionally Required Chronic Mysid Study for Fluazaindolizine (DPX-Q8U80), DACO: 9.4.5
- 3051115 2019, Conditionally Required Fish Bioconcentration Study for Fluazaindolizine (DPX-Q8U80), DACO: 9.4.8
- 2957947 2014, IN-QEK31: Acute toxicity of IN-QEK31 to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in a 96-hour static test, DACO: 9.5.2.1,9.5.2.3,9.5.2.4, Document K, IIA 8.2.1.3
- 2957948 2014, IN-F4106: Acute toxicity of IN-F4106 to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in a 96-hour static test, DACO: 9.5.2.1,9.5.2.3,9.5.2.4, Document K, IIA 8.2.1.3
- 2957894 2013, DPX-Q8U80: A 96-hour static acute toxicity test with the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 9.5.2.1,9.5.2.3, Document K, IIA 8.2.1.1
- 2957893 2013, DPX-Q8U80: A 96-hour static acute toxicity test with the sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*), DACO: 9.5.2.2,9.5.2.3, Document K, IIA 8.2.1.2
- 2957895 2013, DPX-Q8U80: A 96-hour static acute toxicity test with the bluegill (*Lepomis macrochirus*), DACO: 9.5.2.2,9.5.2.3, Document K, IIA 8.2.1.2
- 2957888 2013, DPX-Q8U80 technical: Short term reproduction assay with the fathead minnow, *Pimephales promelas*, determined under flow-through conditions, DACO: 9.5.2.3,9.5.2.4, Document K, IIA 8.2.2
- 2958016 2015, DPX-Q8U80 technical: An early life-stage toxicity test with the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 9.5.3.1, Document K, IIA 8.2.4
- 2958032 2015, DPX-Q8U80 technical: An early life-stage toxicity test with the sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*), DACO: 9.5.3.1, Document K, IIA 8.2.4
- 2957774 2015, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Acute toxicity to the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, determined under static test conditions, DACO: 9.5.4, Document K, IIIA 10.2.2.1
- 2957891 2013, DPX-Q8U80: An acute oral toxicity study with the northern bobwhite, DACO: 9.6.2.1,9.6.2.2,9.6.2.3, Document K, IIA 8.1.1
- 3051117 2019, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80): an acute oral toxicity study with the mallard using a sequential testing procedure, DACO: 9.6.2.2
- 3051116 2019, Petition to waive the requirement for a passerine avian acute oral toxicity study with DPX-Q8U80 (fluazaindolizine), DACO: 9.6.2.3
- 2957922 2013, DPX-Q8U80: A dietary LC50 study with the northern bobwhite, DACO: 9.6.2.4,9.6.2.5, Document K, IIA 8.1.2
- 2957923 2013, DPX-Q8U80: A dietary LC50 study with the mallard, DACO: 9.6.2.5, Document K, IIA 8.1.3
- 2958117 2017, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) technical: A dietary LC50 study with the zebra finch, DACO: 9.6.2.6, Document K, IIA 8.1.3
- 2957924 2014, DPX-Q8U80: A reproduction study with the northern bobwhite, DACO: 9.6.3.1,9.6.3.2,9.6.3.3, Document K, IIA 8.1.4
- 2957962 2014, DPX-Q8U80: A reproduction study with the mallard, DACO: 9.6.3.1,9.6.3.2,9.6.3.3, Document K, IIA 8.1.4
- 2957772 2015, DPX-Q8U80 500 g/L SC: An acute oral toxicity study with the northern bobwhite, DACO: 9.6.4, Document K, IIIA 10.1.6
- 2957773 2016, DPX-Q8U80 500 g/L SC: A dietary LC50 study with the northern bobwhite, DACO: 9.6.4, Document K, IIIA 10.1.6

2957837	2018, Q8U80: A 96-hour toxicity test with the freshwater alga (<i>Raphidocelis subcapitata</i>), DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957896	2017, DPX-Q8U80 technical: A 72-hour toxicity test with the freshwater alga (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>), DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957919	2013, DPX-Q8U80 technical: A 96-hour toxicity test with the freshwater diatom (<i>Navicula pelliculosa</i>), DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957920	2013, DPX-Q8U80 technical: A 96-hour toxicity test with the freshwater alga (<i>Anabaena flos-aquae</i>), DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957921	2013, DPX-Q8U80 technical: A 96-hour toxicity test with the marine diatom (<i>Skeletonema costatum</i>), DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957945	2014, IN-F4106: Toxicity of IN-F4106 to <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> in an algal growth inhibition test, DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957946	2014, IN-QEK31: Toxicity of IN-QEK31 to <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> in an algal growth inhibition limit test, DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2958009	2015, IN-VM862: Growth inhibition test with the unicellular green alga, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2958010	2015, IN-REG72: Growth inhibition test with the unicellular green alga, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2958110	2016, IN-QEK31: Growth inhibition test with the unicellular green alga, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIA 8.4
2957776	2015, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: Growth inhibition test with the unicellular green alga, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , DACO: 9.8.2,9.8.3, Document K, IIIA 10.2.2.3
2957890	2013, DPX-Q8U80 technical: A 7-day static-renewal toxicity test with duckweed (<i>Lemna gibba</i> G3), DACO: 9.8.5, Document K, IIA 8.6
2957787	2015, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: 7-Day growth inhibition test with the freshwater aquatic plant, duckweed, <i>Lemna gibba</i> , DACO: 9.8.6,9.8.7, Document K, IIIA 10.8.2.1
2957785	2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: A greenhouse study to investigate the effects on vegetative vigor of ten terrestrial plant species following foliar exposure, DACO: 9.8.6, Document K, IIIA 10.8.1.2
2957786	2016, Fluazaindolizine (DPX-Q8U80) 500 g/L SC: A greenhouse study to investigate the effects on seedling emergence and growth of ten terrestrial plant species, following soil exposure, DACO: 9.8.6, Document K, IIIA 10.8.1.3
2958162	2017, DPX-Q8U80 technical: A 48-hour static acute toxicity test with the midge (<i>Chironomus riparius</i>), DACO: 9.9, Document K, IIA 8.5.1
2957955	2015, 14C DPX-Q8U80 technical: A prolonged sediment toxicity test with <i>Chironomus riparius</i> using spiked sediment, DACO: 9.9, Document K, IIA 8.5.2
2957960	2016, 14C DPX-Q8U80 technical: A prolonged sediment toxicity test with <i>Chironomus riparius</i> using spiked water, DACO: 9.9, Document K, IIA 8.5.2

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA

2957755

Référence

2019, BIOLOGICAL ASSESSMENT DOSSIER FOR FLUAZAINDOLIZINE OR DPX Q8U80 500 SC, DACO: 10.1 (OECD),10.2.3.1,10.3.1,10.3.1 (OECD),12.7, Document M, IIIA 6.6

B. Autres renseignements examinés**i) Renseignements publiés****1.0 Propriétés chimiques**

Aucun

2.0 Santé humaine et animale

U.S. EPA (2004). Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS), Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment, OSWER 9285.7-02EP). Chapter 3 and Appendix C.

https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/part_e_final_revision_10-03-07.pdf, Accessed January 15, 2021.

USEPA (2012). Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment.

3.0 Environnement

Aucun

4.0 Valeur

Aucun