



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie A, sous-catégorie 1.3

N° de la demande : 2010-3110
Catégorie : Nouvelle matière active : limites maximales de résidus seulement
Produit : Isopyrazame de qualité technique
Numéro d'homologation : s.o.
Matière active (m.a.) : Isopyrazame [IPR]
N° de document de l'ARLA : 2213795

But de la demande

La présente demande vise l'établissement d'une limite maximale de résidus (LMR) pour une nouvelle matière active, l'isopyrazame, qui s'appliquera aux résidus sur/dans les bananes importées. L'isopyrazame est homologué pour l'utilisation sur les bananes en Colombie.

1.0 Évaluation chimique

Isopyrazame

Matière active : propriétés et utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active Isopyrazame

Utilité Fongicide

Nom chimique

1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) Mélange de deux isomères *syn*, 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-tétrahydro-9-isopropyl-1,4-méthanonaphthalèn-5-yl]pyrazole-4-carboxamide, et de deux isomères *anti*, 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-1,2,3,4-tétrahydro-9-isopropyl-1,4-méthanonaphthalèn-5-yl]pyrazole-4-carboxamide

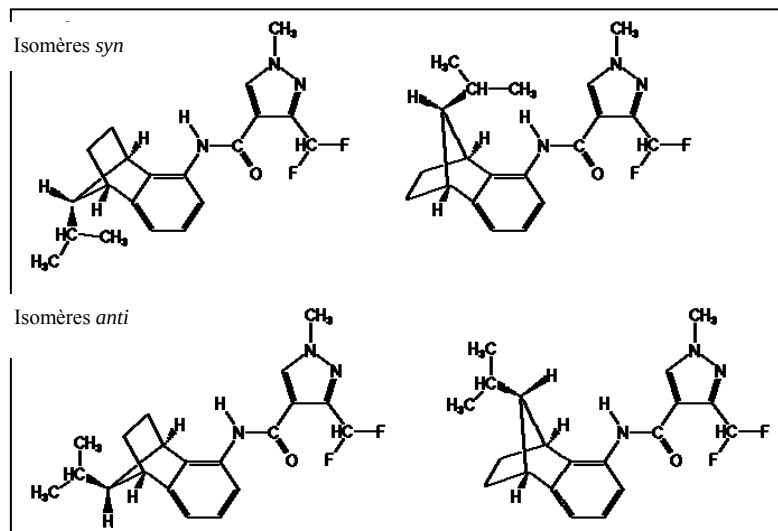
2. Chemical Abstracts Service (CAS) 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-*N*-[1,2,3,4-tétrahydro-9-(1-méthyléthyl)-1,4-méthanonaphthalèn-5-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

Numéro CAS 881685-58-1

Formule moléculaire C₂₀H₂₃F₂N₃O

Masse moléculaire 359,4

Formule développée



Pureté de la matière active 94,7 %

1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit de qualité technique : isopyrazame de qualité technique

Propriété	Résultat		
Couleur et état physique	poudre cristalline blanc cassé		
Odeur	Inodore		
Point de fusion	144,5 °C pour les isomères <i>anti</i> 130,2 °C pour les isomères <i>syn</i>		
Point d'ébullition (intervalle)	s.o.		
Masse volumique	1,332 g/cm ³		
Pression de vapeur à 20 °C		isomères <i>anti</i>	isomères <i>syn</i>
	à 20 °C	$2,2 \times 10^{-8}$ Pa	$2,4 \times 10^{-7}$ Pa
	à 25 °C	$5,7 \times 10^{-8}$ Pa	$5,6 \times 10^{-7}$ Pa
Spectre ultraviolet-visible	Pour les deux isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> : λ max < 300 nm dans les solutions à pH neutre, acide et basique.		
Solubilité dans l'eau à 25 °C	0,55 mg/L pour les isomères <i>anti</i> 1,05 mg/L pour les isomères <i>syn</i>		
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C (g/L)	<u>Solvant</u>	<u>Solubilité</u>	
	Acétone	314	
	Dichlorométhane	330	
	Acétate d'éthyle	179	
	<i>n</i> -hexane	1,17	
	Méthanol	119	
	<i>n</i> -octanol	44,1	
	Toluène	77,1	

Coefficient de partage n-octanol-eau (K_{oc}) à 25 °C	Log K_{oc} = 4,4 pour les isomères <i>anti</i> Log K_{oc} = 4,1 pour les isomères <i>syn</i>
Constante de dissociation (pK_a)	s.o.
Stabilité (température, métaux)	Non corrosif pour la plaque d'étain, le fer blanc, la tôle galvanisée et l'acier inoxydable, et légèrement corrosif pour la tôle d'acier lorsqu'exposée pendant 7 jours à 54 °C. La matière active de qualité technique (MAQT) ne devrait pas être sensible à la lumière du soleil, puisque λ max pour les isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> est < 300 nm.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour le dosage de la matière active et des impuretés dans l'isopyrazame de qualité technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthodes d'analyse des résidus

Une méthode de dosage par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPL-SM/SM) a été mise au point et proposée aux fins de la production de données et de l'application de la réglementation dans les denrées d'origine végétale. Cette méthode satisfait aux exigences sur le plan de la spécificité, de l'exactitude et de la précision, à sa limite de quantification. Des taux de récupération acceptables (70 % à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales. La méthode a été validée par un laboratoire indépendant. Les solvants d'extraction utilisés dans la méthode sont semblables à ceux utilisés dans les études de métabolisme; ainsi, il n'est pas nécessaire de présenter d'autres données sur l'efficacité d'extraction dans les produits agricoles radiomarqués pour la méthode réglementaire.

3.0 Évaluations sur le plan de la santé

3.1 Résumé toxicologique

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologique élaborée pour l'isopyrazame. Elle estime que la base de données, qui réunit l'ensemble des études de toxicité requises pour l'évaluation du danger, est complète. Les études ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. Les données sont de grande qualité sur le plan scientifique, et la base de données est jugée adéquate pour définir la plupart des effets toxiques pouvant découler de l'exposition à l'isopyrazame. Comme l'isopyrazame est un mélange de deux épimères (*syn* et *anti*), d'autres données ont été fournies à des fins de comparaison de chacun des deux et de différents mélanges des deux sur le plan de la toxicité. Douze études de toxicité sur les métabolites de l'isopyrazame ont été présentées (études de génotoxicité, de toxicité aiguë par voie orale, de toxicité à court terme par le régime alimentaire et de toxicité développementale).

L'absorption et l'excrétion de doses faibles, uniques ou répétées, d'isopyrazame radiomarqué administrées par voie orale ont été complètes et rapides chez les rats des deux sexes. Quelques signes indiquent que l'absorption et la distribution sont plus rapides chez les femelles que chez les mâles. La plus grande partie de la dose administrée (DA) a été éliminée dans les excréments en moins de 48 heures, l'essentiel de la dose étant éliminé en moins de 7 jours (95,6 % à 106,3 % de la DA). La dose a été excrétée principalement par voie fécale (excrétion de 77 % à 83 % de la DA), surtout par la bile. L'excrétion urinaire de la DA variait de 13 % à 29 %. La demi-vie d'élimination était de 4,6 à 8,7 heures.

La quantité de résidus terminaux totaux récupérés 7 jours après l'administration de la dose représentait une trace de la DA, les quantités de résidus radiomarqués les plus élevées ont été trouvées dans le foie, les reins et les glandes surrénales chez les animaux des deux sexes, ainsi que dans les graisses, le pancréas, les ovaires et l'utérus chez les femelles. L'administration d'une dose unique ou de doses répétées n'a pas modifié les profils d'élimination.

Un grand nombre de métabolites formés par des mécanismes métaboliques d'hydroxylation et de conjugaison ont été isolés dans l'urine et les excréments.

La MAQT, l'isopyrazame, a présenté une toxicité aiguë par la voie orale pour le rat. L'épimère *anti* a été la source de la toxicité, tandis que l'épimère *syn* a présenté une toxicité aiguë faible par voie orale.

Les études de toxicité à court terme en doses répétées administrées par le régime alimentaire réalisées chez la souris, le rat et le chien avec l'isopyrazame de qualité technique ont révélé que le principal organe cible de la toxicité est le foie. Chez les souris et les rats traités avec l'isopyrazame, des signes d'hépatotoxicité ont été constatés (augmentation du poids et modification de l'activité cellulaire). Dans ces études, les souris et les rats ont présenté une diminution du poids corporel et/ou de la prise de poids corporel, accompagnée habituellement d'une baisse correspondante de la consommation d'aliments. Chez le chien, l'administration d'isopyrazame de qualité technique par voie orale a révélé une réduction de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments, ainsi que des effets limités et temporaires sur la salivation et des signes cliniques d'ordre comportemental.

Dans des études à long terme, l'isopyrazame de qualité technique a été administré par le régime alimentaire à des souris et à des rats. Dans l'étude réalisée chez la souris, une diminution du poids corporel, une prise de poids corporel et une efficacité alimentaire ont été constatées, ainsi qu'une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire et des effets oculaires/nasolacrymaux. Aucune tumeur liée au traitement n'a été trouvée chez la souris. Dans l'étude réalisée chez le rat, l'administration d'isopyrazame de qualité technique a entraîné une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel, des modifications au niveau de l'histopathologie hépatique, du sang et des paramètres biochimiques, ainsi que l'apparition de pigments bruns dans les tubules rénaux. Des tumeurs à cellules folliculaires (thyroïde) et à cellules interstitielles (testicules) ont été décelées chez les mâles et des hépatomes et des endométriomes (utérus) ont été trouvés chez les femelles.

Aucun signe de potentiel mutagène ou clastogène n'a été décelé pour l'isopyrazame de qualité technique dans la base de données. Les résultats de deux test d'Ames, de deux tests de clastogénicité dans des cellules de lymphome murin, de deux tests d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains et de deux études in vivo chez le rat (un test de clastogénicité et un test de synthèse non programmée d'ADN) ont tous été négatifs. Étant donné le poids de la preuve, il semble que l'isopyrazame n'est pas génotoxique.

Dans une étude de toxicité alimentaire pour la reproduction réalisée chez le rat sur plusieurs générations, on a constaté une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments chez les sujets des générations des parents. Des effets similaires sur le poids corporel ont été observés à des doses plus élevées chez les petits. On a observé que la maturité sexuelle était atteinte à un âge plus avancé chez les petits des deux sexes, ce qui peut être dû à un effet indirect de la substance sur le poids corporel. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction, l'isopyrazame n'a causé aucune sensibilité chez les jeunes rats.

Dans les études de toxicité sur le plan du développement chez le rat par la voie orale, l'isopyrazame a entraîné une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments chez les mères. Dans le groupe de sujets ayant reçu une dose élevée, deux mères in extremis ont été

sacrifiées, bien que l'état de l'une des deux ait été considéré comme non lié à la substance à l'essai. À cette même dose, les pertes post-implantation ont augmenté. Une diminution du poids fœtal a probablement mené à un retard de l'ossification en de multiples endroits dans les deux études réalisées chez le rat. L'une des études a indiqué une légère augmentation du nombre de côtes surnuméraires. Aucun signe de sensibilité n'a été relevé chez les petits du rat. L'étude de la toxicité pour le développement par voie orale réalisée chez le lapin a révélé une toxicité chez les mères, mise en évidence par une diminution de la consommation d'aliments, une toxicité hépatique et un cas de mortalité à la dose maximale d'essai. À la même dose, un seul fœtus a présenté une microphthalmie, affection également présente à une dose encore plus élevée administrée dans le cadre d'une étude de détermination des doses. Cet effet sérieux (microphthalmie) a été causé en présence de toxicité maternelle.

Une étude de neurotoxicité aiguë et une étude de neurotoxicité à court terme ont été réalisées avec l'isopyrazame chez le rat. Une diminution de l'activité une heure après l'administration de la dose, une diminution de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments, ainsi qu'une apparence de faiblesse chez les femelles ont été les seuls effets nocifs constatés dans l'étude de neurotoxicité aiguë. Une diminution de la prise de poids corporel et une baisse de la consommation d'aliments ont été les seuls effets observés dans l'étude à court terme. Aucun signe de neurotoxicité n'a été relevé après l'administration de l'isopyrazame.

Les résultats de six études de génotoxicité réalisées avec les deux métabolites à l'essai (CSCD465008 et CSCD459488) se sont révélés négatifs. Les deux métabolites ont causé une toxicité aiguë faible par voie orale. Dans les études de toxicité par voie orale à court terme, le métabolite CSCD465008 n'a entraîné aucun effet nocif, tandis que le métabolite CSCD459488 a provoqué une augmentation du poids du foie et de l'activité des enzymes hépatiques, une hypertrophie des hépatocytes et une hypertrophie minime des cellules folliculaires (thyroïde).

Pour connaître les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec diverses compositions d'épimères *syn* et *anti* de l'isopyrazame et deux métabolites, veuillez consulter le tableau 1 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 2 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit *antiparasitaire*, notamment les effets nocifs pour la santé et néfastes pour l'environnement. Pour de plus amples renseignements concernant la déclaration d'incidents, veuillez consulter le site Web de l'ARLA. Une recherche d'incidents liés à la l'isopyrazame a été menée au Canada et aux États-Unis, et tout autre renseignement présenté par le demandeur au cours du processus d'évaluation a été pris en considération. Au 28 juin 2012, aucun incident touchant la santé n'avait été déclaré en lien avec cette matière active dans l'un ou l'autre pays.

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

Dans le cas de l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou pouvant provenir de produits utilisés à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations 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 du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants, ainsi que de la toxicité possible en période postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne les données de toxicité de l'isopyrazame pour les nourrissons et les enfants, la base de données est complète. Elle contient également toutes les études complémentaires aux études requises, notamment des études de toxicité développementale chez le rat et le lapin et une étude de toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, rien dans l'étude de toxicité pour la reproduction n'indique que les petits sont plus sensibles que leurs parents. On a constaté une augmentation des cas de variations dans l'état du squelette dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat et que les animaux parvenaient à la maturité sexuelle à un âge plus avancé dans l'étude de toxicité pour la reproduction. Ces deux effets sont probablement des effets indirects dus à la diminution du poids corporel observée chez les fœtus et les petits, et sont survenus en présence de toxicité maternelle. Un seul cas de microphthalmie a été constaté à la dose maximale d'essai, dans la principale étude de toxicité pour le développement chez le lapin, en présence de toxicité maternelle. Bien que ce résultat se situe dans l'intervalle des valeurs obtenues dans un groupe témoin historique, un nombre plus élevé de cas ont été observés dans une étude de détermination des doses réalisée à des doses plus élevées. Par conséquent, il ne peut être écarté.

Dans l'ensemble, la base de données est suffisamment élaborée pour permettre de déterminer la sensibilité chez les jeunes. Les effets chez les jeunes sont bien caractérisés. La microphthalmie fœtale chez le lapin a été considérée comme un critère d'effet sérieux, bien que la présence de toxicité maternelle ait atténué les préoccupations. Le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a donc été réduit à 3 pour les scénarios auxquels ce critère d'effet s'appliquait. Pour tous les autres scénarios, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1.

3.2 Dose aiguë de référence

Dose aiguë de référence (tous les sous-groupes de la population)

Pour estimer les risques de toxicité aiguë (1 jour) dans tous les sous-groupes de la population, l'étude de toxicité pour le développement dont la dose sans effet nocif observé (DSENO) est de 20 mg/kg p.c./jour a été retenue aux fins de l'évaluation des risques. À la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 75 mg/kg p.c./jour, la prise de poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué de manière significative chez les mères à partir du jour suivant l'administration de la première dose. On a appliqué les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme mentionné à la section 3.1.1 (Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*), le facteur prescrit par cette même Loi a été réduit à 1. **Le facteur global (FG) d'évaluation est de 100.**

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

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{20 \text{ mg/kg p.c.}}{100} = 0,2 \text{ mg/kg p.c. d'isopyrazame}$$

Cette DARf confère une marge de 750 par rapport à la DSENO retenue pour la microphthalmie observée dans l'étude de toxicité pour le développement réalisée chez le lapin.

3.3 Dose journalière admissible

Pour estimer les risques de toxicité associés à des expositions répétées par le régime alimentaire, l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité chez le rat dont la DSENO est de 5,5 mg/kg p.c./j a été retenue aux fins de l'évaluation des risques. À la DMENO de 27,6 mg/kg p.c./j, on a observé des anomalies à

l'histopathologie du foie et dans les paramètres biochimiques, des pigments dans les tubules rénaux, ainsi qu'une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel. Cette étude a fourni la DSENO la plus faible de toute la base de données. On a appliqué les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme mentionné à la section 3.1.1 (Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*), le facteur prescrit par cette même Loi a été réduit à 1. **Le FG d'évaluation est de 100.**

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

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{5,5 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,055 \text{ mg/kg p.c./jour d'isopyrazame}$$

La DJA confère une marge de 2 500 par rapport à la DSENO retenue pour la microphthalmie observée dans l'étude de toxicité pour le développement réalisée chez le lapin.

Évaluation des risques de cancer

Aucune tumeur liée au traitement n'a été trouvée chez la souris. Chez le rat, des tumeurs à cellules folliculaires (thyroïde) et des tumeurs à cellules interstitielles ont été décelées chez les mâles, et des tumeurs hépatocellulaires et endométriales (utérus) chez les femelles. Aucune donnée concernant le mode d'action n'a été fournie, lequel mode d'action permet d'examiner la pertinence d'un lien avec ces tumeurs. Par conséquent, on a procédé à des extrapolations linéaires à partir de la dose faible pour les quatre types de tumeurs, à l'aide de la valeur la plus prudente, $7,36 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$, déterminée pour les adénocarcinomes endométriaux (utérus), qui est utilisée pour l'évaluation des risques.

3.4 Évaluation des risques en contextes professionnels et domestiques

Comme il s'agit d'une demande visant l'établissement d'une LMR s'appliquant aux produits importés, aucune évaluation des risques en contextes professionnels et domestiques n'est nécessaire.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale

Le résidu défini dans les produits végétaux est l'isopyrazame aux fins de l'application de la loi; l'isopyrazame et le métabolite CSCD459488 sont les résidus définis aux fins de l'évaluation des risques. La méthode d'analyse réglementaire par CPL-SM/SM est valide pour la quantification des résidus d'isopyrazame dans les denrées d'origine végétale. Les résidus d'isopyrazame se sont révélés stables à l'entreposage à une température de -18 °C ou plus froid, pour une période allant jusqu'à 8 mois dans les épinards, 13 mois dans les tomates et les pommes de terre, 14 mois dans les lentilles, 15 mois dans les grains d'orge, la paille d'orge et le ray-grass, et 16 mois dans le colza. Il n'existe aucun produit végétal transformé lié à l'utilisation de l'isopyrazame. Il n'existe aucun aliment pour animaux lié à l'utilisation de l'isopyrazame et on ne devrait pas trouver de quantités de résidus décelables dans les matrices d'animaux d'élevage. Les essais contrôlés sur les résidus réalisés dans toute l'Amérique latine avec des préparations commerciales contenant de l'isopyrazame, appliquées aux doses indiquées sur l'étiquette, dans ou sur des bananes, suffisent à étayer les limites maximales de résidus proposées.

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

Les évaluations des risques liés aux expositions aiguë et chronique (risques de cancer et autres risques pour la santé) par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database (DEEM-FCIDTM), lequel fait appel aux données à jour sur la consommation alimentaire provenant des Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals (CSFII) du Département de l'Agriculture des États-Unis (USDA, de 1994 à 1996 et 1998).

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

Les paramètres qui ont été appliqués à l'analyse élémentaire pour l'exposition chronique sont les suivants : culture entièrement traitée, facteurs de transformation par défaut, résidus d'isopyrazame dans les bananes aux LMR. D'après les résultats de l'évaluation élémentaire tenant compte de toutes les utilisations appuyées de l'isopyrazame sur des cultures destinées à l'alimentation humaine (uniquement), la valeur de l'exposition chronique par le régime alimentaire, pour l'ensemble de la population (y compris les nourrissons, les enfants et tous les sous-groupes représentatifs), est inférieure à 1 % de la DJA. L'exposition par les aliments est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique à l'isopyrazame par le régime alimentaire représente moins de 0,1 % (0,000018 mg/kg p.c./j) de la DJA pour l'ensemble de la population. La valeur d'exposition et de risque la plus élevée pour les enfants âgés d'un ou deux ans est estimée à 0,2 % (0,000092 mg/kg p.c./jour) de la DJA.

L'évaluation élémentaire des risques de cancer a été réalisée avec les mêmes paramètres que ceux utilisés dans l'évaluation des risques chroniques non associés au cancer. Les risques de cancer pour la durée de la vie liés à l'exposition à l'isopyrazame dans les aliments ont été estimés à $1,3 \times 10^{-7}$ pour la population générale, ce qui est considéré comme acceptable.

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

Les paramètres qui ont été appliqués à l'analyse élémentaire pour l'exposition aiguë sont les suivants : culture entièrement traitée, facteurs de transformation par défaut, résidus d'isopyrazame dans/sur les bananes aux LMR. D'après les résultats de l'évaluation élémentaire tenant compte de toutes les utilisations appuyées de l'isopyrazame sur des cultures destinées à l'alimentation humaine, la valeur de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, pour la population générale, est estimée à moins de 0,1 % de la DARf (95^e percentile, analyse déterministe). Plus particulièrement, la valeur d'exposition aiguë par le régime alimentaire varie de moins de 0,1 % à 0,24 % de la DARf pour tous les sous-groupes de la population, le sous-groupe le plus exposé étant les enfants d'un à deux ans.

3.5.3 Exposition et risques globaux

Une analyse des risques globaux pour l'isopyrazame n'a pas été effectuée, parce que les aliments sont la seule voie d'exposition et que l'isopyrazame n'a pas d'utilisation en contexte domestique. Les sources d'eau potable ne sont pas touchées, car aucune utilisation n'a été homologuée au Canada.

3.5.4 Limites maximales de résidus

Tableau 3.5.1 Limites maximales de résidus proposées

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Bananes	0,05

Pour de plus amples renseignements sur la situation internationale et les incidences commerciales de ces LMR, veuillez consulter l'annexe II.

Pour connaître la nature des résidus dans les matrices végétales, les méthodes d'analyse, les données des essais sur le terrain et les valeurs estimatives des risques cancérigènes liés à l'exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire, veuillez consulter les tableaux 3, 4 et 5 de l'annexe I.

4.0 Évaluations des risques pour l'environnement et de la valeur

Aucune évaluation de la valeur ou des risques pour l'environnement n'est requise pour la présente demande.

5.0 Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte *antiparasitaire* a terminé l'évaluation des renseignements fournis à l'appui du produit, l'isopyrazame de qualité technique, et estime que les renseignements sont suffisants pour établir une LMR pour les bananes importées.

Liste des abréviations

♂	mâle
♀	femelle
ADN	acide désoxyribonucléique
A:G	ratio albumine/globuline
ALAT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte <i>antiparasitaire</i>
ASAT	aspartate aminotransférase
ASC	aire sous la courbe
BBCH	Biologische Bundesanstalt, Bundessortenamt and Chemical industry
BROD	benzyloxyrésorufine O-désalkylase
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Services
CCM	chromatographie sur couche mince
CK	créatinine kinase
CPLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
CPL-SM/SM	chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
CSL	compteur à scintillation liquide
cyt P ₄₅₀	cytochrome P ₄₅₀ (famille d'enzymes)
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DARf	dose aiguë de référence
DAT	délai d'attente entre les traitements
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale pour 50 % des sujets soumis à l'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EA	efficacité alimentaire
EROD	éthoxyrésorufine O-déséthylase
ERU	excès de risque unitaire
É.-U.	États-Unis
F ₁	première génération
F ₂	deuxième génération
FG	facteur global d'évaluation
g	gramme(s)
GB	globules blancs
GGT	gamma glutamyl transférase
GR	globules rouges
ha	hectare(s)
Hb	hémoglobine
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour(s)
JG	jour(s) de gestation
kg	kilogramme(s)
K _{oc}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre(s)
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active

MAQT	matière active de qualité technique
MdREC	valeur médiane des résidus en essais contrôlés
mg	milligramme(s)
MoREC	valeur moyenne des résidus en essais contrôlés
PAL	phosphatase alcaline
p.c.	poids corporel
pKa	constante de dissociation
ppm	partie(s) par million
PROD	pentoxyrésorufine <i>O</i> -déséthylase
RMN	résonance magnétique nucléaire
RRT	résidus radioactifs totaux
s.o.	sans objet
T _{1/2}	demi-vie
TCA	temps de céphaline activée

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Profil de toxicité de l'isopyrazame de qualité technique et de certains métabolites
(les effets indiqués se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire; auquel cas, les effets chez l'un et chez l'autre sexe sont séparés par un point-virgule. À moins d'indication contraire, un effet sur le poids d'un organe représente en fait un effet sur le poids absolu de l'organe et sur le poids relatif de l'organe par rapport au poids corporel.)

Type d'étude, animal et n° de référence de l'ARLA.	Résultats de l'étude
Métabolisme et pharmacocinétique ARLA n^{os} : 1932107, 08, 09, 10, 11, 13, 14 et 15	Les doses uniques (1 ou 75 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs) administrées par voie orale ont été absorbées et excrétées rapidement et complètement chez les rats Wistar mâles et femelles. Aucun résidu radioactif n'a été récupéré dans l'air expiré prélevé à 48 heures. Dans l'étude d'excrétion et de bilan massique, le taux de récupération moyen obtenu représentait plus de 92 % de la dose administrée (DA) 2 jours après l'administration, et plus de 95 % de la DA 7 jours après l'administration. Le taux de récupération s'est révélé le plus élevé dans les excréments (77 % à 83 % de la DA). Dans l'urine, le taux de récupération était de 13 % à 27 % de la DA, et il était généralement plus élevé chez les femelles que chez les mâles. Les résidus les plus importants présents à l'état de trace ont été trouvés dans le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins. Par canulation des voies biliaires, le taux de récupération à 48 heures était de 48 % à 58 % de la DA, ainsi que de 21 % à 36 % dans les excréments et de 7 % à 16 % dans l'urine. Ces résultats semblent indiquer que la substance à l'essai a été absorbée à 63 % à 73 % en 48 heures. L'administration de chaque isomère séparément a mené à des résultats similaires. Les caractéristiques d'absorption et d'élimination étaient également similaires après l'administration répétée. La concentration plasmatique maximale a été atteinte en 3 à 6 heures après l'administration de la dose. L'analyse de l'aire sous la courbe (ASC) a révélé que l'exposition systémique était de 1,3 à 2,5 fois plus importante chez les femelles que chez les mâles. L'exposition systémique était proportionnelle à la dose chez les deux sexes. La demi-vie d'élimination (T_{1/2}) terminale était de 4,6 à 8,7 heures. À 6 heures, les concentrations tissulaires de radioactivité les plus élevées ont été mesurées dans le foie, les reins et les surrénales chez les deux sexes et, en outre, dans les graisses, le pancréas, les ovaires et l'utérus chez les femelles. Encore une fois, les taux de radioactivité plus élevés ont été mesurés dans les tissus des femelles à 6 heures, ce qui semble indiquer une absorption et une distribution plus rapide que chez les mâles. Dans tous les groupes expérimentaux, [¹⁴C]SYN520453 a été largement métabolisé chez les rats par l'oxydation du groupement isopropyle et du groupement à deux cycles, donnant lieu à un éventail de métabolites de types hydroxy, dihydroxy, acide et hydroxyacide, et de conjugués glucuronidés et

	sulfatés associés. L'oxydation du métabolite déméthylé de SYN520453 a donné un éventail équivalent de métabolites déméthylés oxydés. Aucune rupture de la molécule d'origine n'a été observée. Les principales voies de biotransformation ont été généralement indépendantes de la dose ou du sexe de l'animal, et celles des isomères <i>syn</i> ont été semblables à celles des isomères <i>anti</i> . Le métabolisme des isomères <i>syn</i> après l'administration d'une dose unique semble être le même qu'après l'administration de doses répétées.
Toxicité aiguë par voie orale (gavage) Rats Wistar ARLA 1932042	DL ₅₀ isomères <i>syn</i> purs > 2 000 mg/kg p.c. DL ₅₀ isomères <i>anti</i> purs = 310,2 mg/kg p.c. DL ₅₀ 50:50 isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> = 310,2 mg/kg p.c. Toxicité élevée
Toxicité aiguë par voie orale (gavage) 70:30 épimères <i>syn</i> et <i>anti</i> Rats Wistar ARLA 1932045	DL ₅₀ = 50 à 2 000 mg/kg p.c.
Toxicité aiguë par voie orale (gavage) 70:30 épimères <i>syn</i> et <i>anti</i> Rats Wistar ARLA 1932046	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c.
Toxicité par voie orale sur 28 jours (par le régime alimentaire) Souris CD-1 ARLA 1932057 MRID 47746830	Détermination des doses, DSENO non déterminée ≥ 287,8 mg/kg/p.c./j : ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, ↑ PROD, EROD, BROD, activité cyt P ₄₅₀ totaux 1 125,8 mg/kg p.c./j : ↑ bilirubine, ↑ protéines plasmatiques, ↓ A:G
Toxicité par voie orale sur 90 jours (par le régime alimentaire) Souris CD-1	DSENO = 76,5 mg/kg p.c./j ≥ 390,8 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., prise de p.c., EA, ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire

ARLA 1932050 MRID 47746832	
Toxicité par voie orale sur 28 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932056 MRID 47746831	Détermination des doses, DSENO non déterminée ≥ 390,1 mg/kg/p.c./j : ↓ p.c., ↑ poids du foie, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, modifications dans les paramètres biochimiques (↓ triglycérides ♂; ↑ urée, cholestérol, phosphore ♀)
Toxicité par voie orale sur 28 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932058 MRID 47746826	Détermination des doses, DSENO non déterminée ≥ 46 mg/kg/p.c./j : ↑ poids du foie, ↑ PROD ♀ 175 mg/kg p.c./j : hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, ↑ cyt P₄₅₀, EROD; ↓ GB, ↓ triglycérides, ↑ CK et créatinine, ↑ poids du foie ♂, ↑ PROD; ↓ p.c., CA, ↑ TCA ♀
Toxicité par voie orale sur 28 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932059 MRID 47746829	Étude complémentaire, DSENO non déterminée mélange 50:50 isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> ≥ 45 mg/kg/p.c./j : ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire, ↑ cyt P₄₅₀, PROD, EROD ≥ 180 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↑ cholestérol ≥ 420 mg/kg p.c./j : ↓ CA, posture voûtée et horripilation, ↑ GR, ↓ TCA, ↓ albumine, ↓ protéines totales Épimères <i>syn</i> ≥ 45 mg/kg/p.c./j : ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire, ↑ cyt P₄₅₀, PROD, EROD ≥ 420 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↑ cholestérol, ↓ PAL, ↑ calcium, ↑ cyt P₄₅₀, ↓ plaquettes, lymphocytes, basophiles Épimères <i>anti</i> ≥ 45 mg/kg/p.c./j : ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire, ↑ cyt P₄₅₀, PROD, EROD, ↓ TCA ≥ 180 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., CA, horripilation, ↓ albumine, protéines totales, triglycérides, ↑ cholestérol, ↓ basophiles ≥ 420 mg/kg p.c./j : posture voûtée, ↑ potassium, phosphore, ↑ enzymes plasmatiques, ↑ Hb, hématocrite, GR, temps de Quick

Toxicité par voie orale sur 90 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932047 MRID 47746834	DSENO = 21,3 mg/kg p.c./j ≥ 106,3 mg/kg p.c./j : modifications des paramètres biochimiques (↓ triglycérides et ↑ enzymes et ions plasmatiques), ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire; ↓ p.c., prise de p.c., CA, EA ♀
Toxicité par voie orale sur 90 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932048 MRID 47746833	DSENO = 20,3 mg/kg p.c./j (mélange 93:7 isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>) ≥ 158,7 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., prise de p.c., EA, modifications des paramètres biochimiques (↓ ALAT, PAL ♂♀, ↑ cholestérol ♀), ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et de vacuolisation médiolobulaire, ↑ poids de la thyroïde Les deux mélanges se sont révélés équivalents sur le plan toxicologique.
Toxicité par voie orale sur 28 jours (capsule) Chiens Beagle ARLA 1932062	Détermination des doses, DSENO non déterminée ≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., CA ♀ 300 mg/kg p.c./j : salivation excessive, ↑ GGT, hypertrophie hépatocellulaire; ↑ poids du foie ♀
Toxicité par voie orale sur 28 jours (capsule) Chiens Beagle ARLA 1932063	Détermination des doses, DSENO non déterminée ≥ 150 mg/kg p.c./j : ↓ CA, ↓ monocytes ♂; ↑ poids du foie ♀ 400 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., prise de p.c., baisse de l'activité, régurgitation, salivation excessive, ↑ PAL, GGT, ↑ poids du foie; stabilité réduite, vomissements, ↑ plaquettes, ↓ GB, ↑ triglycérides, ALAT, cholestérol, CK, ↑ éosinophilie et hypertrophie des hépatocytes périportaux ♂; marche membres écartés, d'apparence mince ♀
Toxicité par voie orale sur 90 jours (capsule) Chiens Beagle ARLA 1932051 MRID 477746835	DSENO = 30 mg/kg p.c./j ≥ 250 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., CA, ↑ salivation excessive; ↑ signes cliniques de comportements néfastes chez une ♂; ↓ p.c. ♀
Toxicité par voie orale sur 90 jours (capsule)	DSENO = 30 mg/kg p.c./j ≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., ↑ modifications des paramètres

Chiens Beagle ARLA 1932053 MRID 477746836	biochimiques (↑ PAL, ↓ albumine, protéines totales, cholestérol plasmatiques); tremblement de la tête et niveau d'activité anormal chez un ♂ 300 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., CA, ↑ poids du foie; ↑ plaquettes, ↓ stabilité, niveau d'activité anormal, peur et vocalisation ♂; masse volumique urinaire ♀
Toxicité par voie orale sur 12 mois (capsule) Chiens Beagle ARLA 1932055 MRID 477746848	DSENO = 25 mg/kg p.c./j ≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., ↑ modifications des paramètres biochimiques (↑ PAL, ↓ albumine plasmatique, ↓ bilirubine), ↑ poids du foie ♂
Cancérogénicité sur 18 mois (par le régime alimentaire) Souris CD-1 ARLA 1932067 MRID 47746849	DSENO = 56,2 mg/kg p.c./j ≥ 432,6 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., prise de p.c., EA, ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, écoulement des yeux, effets sur les canaux lacrymo-nasaux Aucun signe de cancérogénicité.
Étude conjointe de toxicité et de cancérogénicité par voie orale sur 12 à 24 mois (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932069 MRID 47746851	DSENO = 5,5 mg/kg p.c./j ≥ 27,6 mg/kg p.c./j : histopathologies hépatiques (hypertrophie, vacuolisation, pigmentation, hyperplasie et fibrose du canal cholédoque, modification des hépatocytes éosinophiles), ↓ PAL, ↑ ASAT; ↑ GGT ♂; ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ triglycérides et bilirubine plasmatiques, présence de pigments bruns dans les tubules rénaux ♀ Signes de cancérogénicité Adénome des cellules folliculaires ♂ 1, 4, 2, 7 Carcinome des cellules folliculaires ♂ 0, 0, 5, 0 Adénome des cellules interstitielles ♂ 3, 2, 1, 7 Adénome hépatocellulaire ♀ 0, 0, 1, 11 Adénome hépatocellulaire ♀ 0, 0, 0, 1 Adénome endométrial ♀ 1, 0, 1, 0 Adénocarcinome endométrial ♀ 1, 2, 3, 15
Toxicité pour la reproduction sur 1 génération (par le régime alimentaire)	Détermination des doses, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents ≥ 76,1 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie ≥ 151,6 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., prise de p.c., CA Toxicité pour les descendants

Rats Wistar ARLA 1932071 MRID 47746846	$\geq 76,1$ mg/kg p.c./j : $\uparrow$ poids du foie $151,6$ mg/kg p.c./j : perte de poils Toxicité pour la reproduction Aucun effet
Toxicité pour la reproduction sur 2 générations (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932070 MRID 47746847	Toxicité pour les parents DSENO = $8,9$ mg/kg p.c./j $\geq 44,5$ mg/kg p.c./j : $\downarrow$ p.c., prise de p.c., CA F ₁ ♀ Toxicité pour les descendants DSENO = $44,5$ mg/kg p.c./j $269,3$ mg/kg p.c./j : $\downarrow$ p.c., prise de p.c. F ₁ , F ₂ , maturité sexuelle retardée Toxicité pour la reproduction DSENO = $269,3$ mg/kg p.c./j Aucun signe de sensibilité chez les jeunes
Toxicité pour le développement (par gavage) Rats Wistar ARLA 1932080 MRID 47746844	Détermination des doses, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents ≥ 60 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ prise de p.c. ≥ 125 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ p.c., CA, $\uparrow$ calme, décubitus ventral 250 mg/kg p.c./j : mouvements non coordonnés, poils ébouriffés Toxicité sur le plan du développement ≥ 125 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ poids du fœtus, ossification retardée à plusieurs endroits
Toxicité pour le développement (par gavage) Rats Wistar ARLA 1932072 MRID 47746843	Toxicité pour les parents DSENO = 20 mg/kg p.c./j ≥ 75 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ p.c., prise de p.c., CA Toxicité pour le développement DSENO = 20 mg/kg p.c./j ≥ 75 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ poids des fœtus, ossification retardée à plusieurs endroits (vertèbres cervicales, sternum et membres) Aucun signe de sensibilité chez les jeunes
Toxicité pour le développement (par gavage) Rats Wistar ARLA 1932077 MRID 47746845	Toxicité pour les parents DSENO = 75 mg/kg p.c./j ≥ 250 mg/kg p.c./j : une mère sacrifiée due à la morbidité, $\downarrow$ p.c., prise de p.c., CA, $\uparrow$ pertes post-implantation ($8,4$ cas contre $1,6$ cas dans le groupe témoin) Toxicité pour le développement DSENO = 75 mg/kg p.c./j

	≥ 250 mg/kg p.c./j : ↓ poids des fœtus, ossification retardée à plusieurs endroits (corps de la vertèbre dans la région cervicale et arcs neuraux dans la région caudale, cartilage costal, membres) ↑ pertes post-implantation (8,4 cas contre 1,6 cas dans le groupe témoin) Aucun signe de sensibilité chez les jeunes
Toxicité pour le développement (par gavage) Rats Wistar ARLA 1932075 MRID 47746839	Détermination des doses, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents ≥ 200 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., CA, ↑ poids du foie ≥ 350 mg/kg p.c./j : hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, légère ↑ pertes post-implantation 500 mg/kg p.c./j : Toutes les mères sacrifiées au JG 11 en raison de ↓ p.c., CA et présence de signes cliniques Toxicité pour le développement ≥ 350 mg/kg p.c./j : légères ↑ pertes post-implantation, ↓ poids du fœtus
Toxicité pour le développement (par gavage) Lapins NZB ARLA 1932082 MRID 47746838	Détermination des doses, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents ≥ 400 mg/kg p.c./j : un sujet moribond sacrifié aux doses intermédiaires et élevées, ↓ prise de p.c., CA, défécation, poids de l'utérus grvide, ↑ poids du foie avec hypertrophie et vacuolisation hépatocellulaires, ↑ GGT sérique 1 000 mg/kg p.c./j : ↑ résorptions et pertes post-implantation précoces Toxicité pour le développement 1 000 mg/kg p.c./j : ↑ résorptions et pertes post-implantation précoces, ↓ poids du fœtus, microphthalmie (5 fœtus, 2 portées contre 1 et 1 dans le groupe témoin), tache hémorragique en cercle autour de l'iris et/ou yeux rouges ou taches rouge foncé dans l'œil, vésicules biliaires absentes ou petites
Toxicité pour le développement (par gavage) Lapins NZB ARLA 1932081 MRID 47746840	Toxicité pour les parents DSENO = 150 mg/kg p.c./j 500 mg/kg p.c./j : ↓ CA, un cas de mortalité, ↑ poids du foie accompagnée d'hypertrophie et de vacuolisation Toxicité pour le développement DSENO = 150 mg/kg p.c./j 500 mg/kg p.c./j : un seul cas de microphthalmie Effet sérieux en présence de toxicité maternelle.
Toxicité pour le développement (par gavage) Lapins	Détermination des doses, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ CA Toxicité pour le développement

himalayens ARLA 1932083 MRID 47746841	≥ 600 mg/kg p.c./j : $\uparrow$ œil petit (variations) et microphthalmie
Toxicité pour le développement (par gavage) Lapins himalayens ARLA 1932087 MRID 47746842	Détermination des doses, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents 400 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ CA Toxicité pour le développement 400 mg/kg p.c./j : $\uparrow$ œil petit (variations)
Neurotoxicité aiguë Rats Wistar ARLA 1932116 MRID 47746866	DSENO = 30 mg/kg p.c./j 250 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ activité 1 h après l'administration; $\downarrow$ prise de p.c., CA (première semaine), apparence de faiblesse ♀
Neurotoxicité à court terme Rats Wistar ARLA 1932117 MRID 47746865	DSENO = 98 mg/kg p.c./j 382 mg/kg p.c./j : $\downarrow$ prise de p.c.; $\downarrow$ CA ♀
Essai de mutation inverse ARLA 1932090 MRID 47746854	Négatif
Essai de mutation inverse ARLA 1932092 MRID 47746855	Négatif

Essai in vitro de clastogénicité dans des cellules de mammifères ARLA 1932097 MRID 47746859	Négatif
Essai in vitro de clastogénicité dans des cellules de mammifères ARLA 1932098 MRID 47746858	Négatif
Test d'aberrations chromosomiques in vitro ARLA 1932101 MRID 47746863	Négatif
Test d'aberrations chromosomiques in vitro ARLA 1932104 MRID 47746862	Négatif
Essai in vivo de clastogénicité dans des cellules de mammifères ARLA 1932105 MRID 47746864	Négatif
Synthèse non programmée d'ADN in vivo ARLA 1932106 MRID s.o.	Négatif
CSCD465008 Toxicité aiguë par voie orale (par gavage) Rats Wistar ARLA 1932043	DL ₅₀ > 2000 mg/kg p.c. 2000 mg/kg p.c.: poils ébouriffés, sédation, posture voûtée
CSCD459488 Toxicité aiguë par voie orale (par gavage) Rats Wistar	DL ₅₀ > 2000 mg/kg p.c. Aucune toxicité

ARLA 1932044	
CSCD465008 Toxicité par voie orale sur 14 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932065	Étude complémentaire, DSENO non déterminée Aucun effet nocif observé
CSCD465008 Toxicité par voie orale sur 28 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932060 MRID 47746827	Étude complémentaire, DSENO non déterminée Aucun effet nocif observé
CSCD459488 Toxicité par voie orale sur 28 jours (par le régime alimentaire) Rats Wistar ARLA 1932061 MRID 47746828	Étude complémentaire, DSENO non déterminée ≥ 27 mg/kg p.c./j : ↑ EROD; ↑ PROD ♀ ≥ 370 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires; ↑ cyt P ₄₅₀ total hépatique, ↑ PROD, hypertrophie minime des cellules folliculaires (thyroïde) ♂
CSCD459488 Toxicité pour le développement (par gavage) Lapins NZB ARLA 1932085 MRID 47746837	Étude complémentaire, DSENO non déterminée Toxicité pour les parents ≥ 150 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie Aucun signe de sensibilité chez les jeunes
CSCD465008 R958945 Essai de mutation inverse ARLA 1932094	Négatif

MRID 47746852	
CSCD459488 SYN545364 Essai de mutation inverse ARLA 1932096 MRID 47746853	Négatif
CSCD465008 Essai in vitro de clastogénicité dans des cellules de mammifères ARLA 1932099 MRID 47746856	Négatif
CSCD459488 SYN545364 Essai in vitro de clastogénicité dans des cellules de mammifères ARLA 1932100 MRID 47746857	Négatif
CSCD465008 Test d'aberrations chromosomiques in vitro ARLA 1932102 MRID 47746860	Négatif
CSCD459488 SYN545364 Test d'aberrations chromosomiques in vitro ARLA 1932103 MRID 47746861	Négatif

Tableau 2 Critères d'effet toxicologique déterminés aux fins de l'évaluation des risques associés à l'isopyrazame pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG ¹
Exposition aiguë par le régime alimentaire Population générale	Toxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 20 mg/kg p.c. Diminution de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments, chez les mères, après l'administration de la première dose	100
	DARf = 0,2 mg/kg p.c.		
Exposition répétée par le régime alimentaire	Exposition chronique/oncogénicité chez le rat	DSENO = 5,5 mg/kg p.c./j Diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel, augmentation du poids du foie accompagnée de taches pâles et/ou masses, augmentation dans les paramètres biochimiques et modifications dans l'hématologie	100
	DJA = 0,06 mg/kg p.c./j		
ERU	$7,36 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$		

¹ Le FG (facteur global) se rapporte à la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques associés à l'exposition par le régime alimentaire

Tableau 3 Résumé sur l'analyse des résidus

Matrice	Méthode	Analyte	Type de méthode	LQ		Référence
Végétaux	GRM006.01B Méthode réglementaire	Isopyrazame sous la forme des isomères SYN534968 (<i>anti</i>) et SYN534969 (<i>syn</i>)	CPL-SM/SM (chromatographie en phase liquide couplée à la	0,005 ppm par analyte	Orge (grain, fourrage, paille), pomme, carotte, épinards, pomme de terre, graines de canola, lentilles, tomate, son, pain, bière	ARLA 1932127, 1932132
	GRM006.03A	Métabolites CSCD459489 (<i>anti</i>) et CSCD459488 (<i>syn</i>)	spectrométrie de masse en tandem)	0,005 ppm par analyte	Orge (grain, fourrage, paille), lentilles; épinard, pomme de terre, tomate, graine de canola, pomme	ARLA 1932131

Tableau 4 **Résumé intégré sur les caractéristiques chimiques des résidus dans ou sur les aliments**

NATURE DES RÉSIDUS DANS LE BLÉ				ARLA 1932119
Position du marqueur radioactif	[¹⁴ C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 96:4)		[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 96:4)	[¹⁴ C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)
Endroit de l'essai	Plants de blé cultivés et traités en pots dans du sol limoneux-sableux dans des conditions serricoles			
Traitement	Applications généralisées par pulvérisation foliaire à BBCH 31, 39 et 69			
Dose	3 applications de 125 g m.a./ha, pour une dose saisonnière totale de 375 g m.a./ha			
Préparation commerciale	EC100 (AC14421C) : concentré émulsifiable			
Délai d'attente avant la récolte (DAAR)	Fourrage : 13 jours après la deuxième application (BBCH 55-59) Paille et grains : 46 à 48 jours après la troisième application (à maturité).			
Matrice	DAAR (jours)	[14C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 96:4)	[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 96:4)	[14C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)
		RRT (ppm)	RRT (ppm)	RRT (ppm)
Fourrage	13 (après la 2 ^e application)	7,088	6,175	4,749
Paille (y compris la balle)	46-48	20,844	20,189	14,083
Grains	46-48	0,058	0,059	0,031
Métabolites décelés	Métabolites principaux (> 10 % RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du marqueur radioactif	[¹⁴ C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 96:4)			
Forage	Isopyrazame		CSCD459488, CSCD563692, CSCD563691, CSCD539372, dihydroxy-isopyrazame	
Paille	Isopyrazame		CSCD459488, CSCD563692, CSCD563691, CSCD539372, CSCD539391, dihydroxy-isopyrazame	
Grains	Isopyrazame		CSCD459488	
	[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 96:4)			
Fourrage	Isopyrazame		CSCD459488, CSCD563692, CSCD563691, CSAA798670, CSCC230729, dihydroxy-isopyrazame	
Paille	Isopyrazame		CSCD459488, CSCD563692, CSCD563691, CSAA798670, CSCC230729, dihydroxy-isopyrazame	
Grains	Isopyrazame		CSCD459488, CSCD563692, dihydroxy-isopyrazame	

	[14C-U-phényle] (isomères syn et anti, 70:30)		
Fourrage	Isopyrazame (64 % SYN534969 [syn], 27 % SYN534968 [anti])	CSCD459488, CSCD563692, CSCD563691, CSCD539372, CSCD539391, dihydroxy-isopyrazame	
Paille	Isopyrazame	CSCD459488, CSCD563692, CSCD563691, CSCD539372, CSCC230729, dihydroxy-isopyrazame	
Grains	Isopyrazame	CSCD459488, CSCD563692	
Les résidus extractibles représentaient > 95 % des RRT dans le fourrage et la paille (y compris la balle) du blé, et 79 % à 89 % des RRT dans les grains de blé. Tous les échantillons ont été analysés au moyen d'un compteur à scintillation liquide (CSL) après la combustion. Les résidus des échantillons ont été extraits selon une séquence établie avec de l'acétonitrile, une solution d'acétonitrile et d'eau, de l'eau et de l'acétone. Les résidus extraits ont été analysés par CSL, CCM, CPLHP et CPL-SM/SM. Les matières non extractibles ont été soumises à une combustion et analysées par CSL. La structure de certains métabolites a été confirmée par RMN.			
Aucune différence importante n'a été constatée entre les profils métaboliques obtenus dans les trois expériences effectuées avec des radiomarqueurs. Les voies métaboliques proposées pour l'isopyrazame dans le blé font appel à l'hydroxylation du groupement isopropyle ou de la structure bicyclique (figure 1). Dans cette étude, on a relevé des concentrations à l'état de trace d'une moitié de la molécule, l'acide pyrazole (CSAA798670), ce qui indique une rupture de la liaison amide entre les deux noyaux aromatiques.			
Pour examiner les possibilités de racémisation, le ratio des isomères syn et anti a été déterminé dans les échantillons de fourrage de l'étude réalisée avec le phényle (isomères syn et anti, 70:30). Le ratio des isomères syn et anti n'a pas changé, demeurant à 70:30, 13 jours après la deuxième application sur le blé.			
NATURE DES RÉSIDUS DANS LE RAISIN		ARLA 1932120	
Position du marqueur radioactif	[14C-U-phényle] (isomères syn et anti, 70:30)	[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères syn et anti, 70:30)	
Endroit de l'essai	Étude sur le terrain, vignes établies au Royaume-Uni		
Traitement	Pulvérisation foliaire		
Dose	1 × 400 g m.a./ha		
Préparation commerciale	SC 250 (A15309E) : concentré fluidifiable		
Délai d'attente avant la récolte (DAAR)	21 jours		
Matrice	DAAR (jours)	[¹⁴ C-U-phényle] (isomères syn et anti, 70:30)	[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères syn et anti, 70:30)
		RRT (ppm)	RRT (ppm)
Raisin	21	0,156	0,147
Feuillage	21	10,973	3,768

Métabolites décelés		Métabolites principaux (> 10 % RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du marqueur radioactif		[¹⁴ C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)	[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)	[¹⁴ C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)	[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)
Raisin		Isopyrazame	Isopyrazame	CSCD459488, CSCD563692, CSCD610195	CSCD459488, CSCD563692/610195, CSCD465008, CSAA798670
Feuillage		Isopyrazame	Isopyrazame	CSCD459488, CSCD459489, CSCD563692, CSCD610195, CSCD539391/539372, CSCD656800	CSCD459488, CSCD459489, CSCD563692/610195, CSCD539391/539372, CSCD656800, CSCD465008
Les résidus extractibles représentaient > 98 % des RRT dans le raisin et les feuilles. Tous les échantillons ont été analysés par CSL après la combustion. Les résidus des échantillons ont également été extraits selon une séquence établie avec de l'acétonitrile (feuilles uniquement), une solution d'acétonitrile et d'eau, ainsi que de l'eau (feuilles uniquement). Les extraits obtenus ont été analysés par CSL, CCM et CPLHP. Les matières non extractibles ont été soumises à une combustion et analysées par CSL. Les voies métaboliques proposées pour l'isopyrazame dans le raisin et les feuilles des vignes font appel à l'hydroxylation du groupement isopropyle ou de la structure bicyclique (figure 1). Une transformation métabolique peu importante a été constatée; il s'agit d'une <i>N</i>-déméthylation du noyau pyrazole. Pour examiner les possibilités de racémisation, le ratio des isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> a été déterminé dans les échantillons de raisin et de feuilles de vigne des études réalisées avec le pyrazole et le phényle (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30). Le ratio d'isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> n'a pas changé de façon significative, étant à 72:28 dans le raisin, et à 71:29 dans les feuilles, 21 jours après l'application sur les vignes.					
NATURE DES RÉSIDUS DANS LA LAITUE				ARLA 1932124	
Position du marqueur radioactif		[¹⁴ C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)		[Pyrazole-5- ¹⁴ C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i> , 70:30)	
Endroit de l'essai		Plants de laitue, cultivés dans du loam argileux dans des conditions de sericulture pendant 14 jours, puis mis en terre à l'extérieur dans des parcelles d'essai.			
Traitement		Pulvérisation foliaire à BBCH < 40, 42 et 46			
Dose		3 applications de 125 g m.a./ha, pour une dose saisonnière totale de 375 g m.a./ha			
Préparation commerciale		EC100 (AC14421D) : concentré émulsifiable			
Délai d'attente		3 et 14 jours			

avant la récolte (DAAR)				
Matrice	DAAR (jours)	[¹⁴C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30)	[Pyrazole-5-¹⁴C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30)	
		RRT (ppm)	RRT (ppm)	
Laitue	3	1,555	1,538	
Laitue	14	0,311	0,221	
Métabolites décelés	Métabolites principaux (> 10 % RRT)		Métabolites secondaires (< 10 % des RRT)	
Position du marqueur radioactif	[¹⁴C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30)	[Pyrazole-5-¹⁴C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30)	[¹⁴C-U-phényle] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30)	[Pyrazole-5-¹⁴C] (isomères <i>syn</i> et <i>anti</i>, 70:30)
Laitue (DAAR = 3 j)	Isopyrazame	Isopyrazame	CSCD459488, CSCD610195/563692, CSCD539372, dihydroxy-isopyrazame	CSCD459488, CSCD610195/563692, CSCD539372, CSCD465008, dihydroxy-isopyrazame
Laitue (DAAR = 14 j)	Isopyrazame, CSCD459488	Isopyrazame, CSCD459488	CSCD610195/563692, CSCD573363, CSCD539372, CSCD120604, dihydroxy-isopyrazame	CSCD610195/563692, CSCD573363, CSCD539372, CSCD120604, CSCD465008, CSAA798670, dihydroxy-isopyrazame
Les résidus extractibles représentaient > 85 % des RRT dans les feuilles des plants immatures et matures. Tous les échantillons ont été analysés par CSL après l'étape de la combustion. Les résidus des échantillons ont été extraits selon une séquence établie avec de l'acétonitrile et une solution d'acétonitrile et d'eau. Les extraits obtenus ont été analysés par CSL, CCM et CPLHP. Les matières non extractibles ont été soumises à une combustion et analysées par CSL, à l'exception de celles de l'échantillon de feuilles de plants de laitue matures de l'étude réalisée avec le pyrazole radiomarké, lesquelles ont été soumises plus tard à une extraction par hydrolyse acide, suivie d'une combustion, puis ont été analysées par CSL. Les voies métaboliques proposées pour l'isopyrazame dans les feuilles de laitue font appel à l'hydroxylation du groupement isopropyle ou de la structure bicyclique (figure 1). Des transformations métaboliques peu importantes ont été constatées; il s'agit d'une <i>N</i>-déméthylation du noyau pyrazole et d'une rupture de la liaison amide.				
Métabolisme proposé dans les végétaux Les études sur le blé, la vigne et la laitue ont révélé que les voies métaboliques étaient comparables. Le métabolisme de l'isopyrazame dans les végétaux qui est proposé fait appel principalement à l'hydroxylation du groupement isopropyle et à l'hydroxylation de la structure bicyclique. Des variations peu importantes ont été constatées dans le métabolisme; il s'agit d'une <i>N</i>-déméthylation du noyau pyrazole et d'une rupture de la liaison amide.				

Le métabolisme de l'isopyrazame dans les végétaux a été adéquatement établi. **Les voies métaboliques sont similaires dans trois cultures différentes (blé, vigne, laitue).** Le résidu défini dans les denrées d'origine végétale aux fins de l'application de la loi est l'isopyrazame; l'isopyrazame et le métabolite CSCD459488 sont les résidus définis aux fins de l'évaluation des risques.

ACCUMULATION DANS LES CULTURES DE ROTATION EN MILIEU ISOLÉ

Non requis, car les bananes ne sont pas des cultures de rotation.

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LES ANIMAUX

Non requis, car aucun aliment destiné aux animaux d'élevage ne contient de banane traitée par le pesticide.

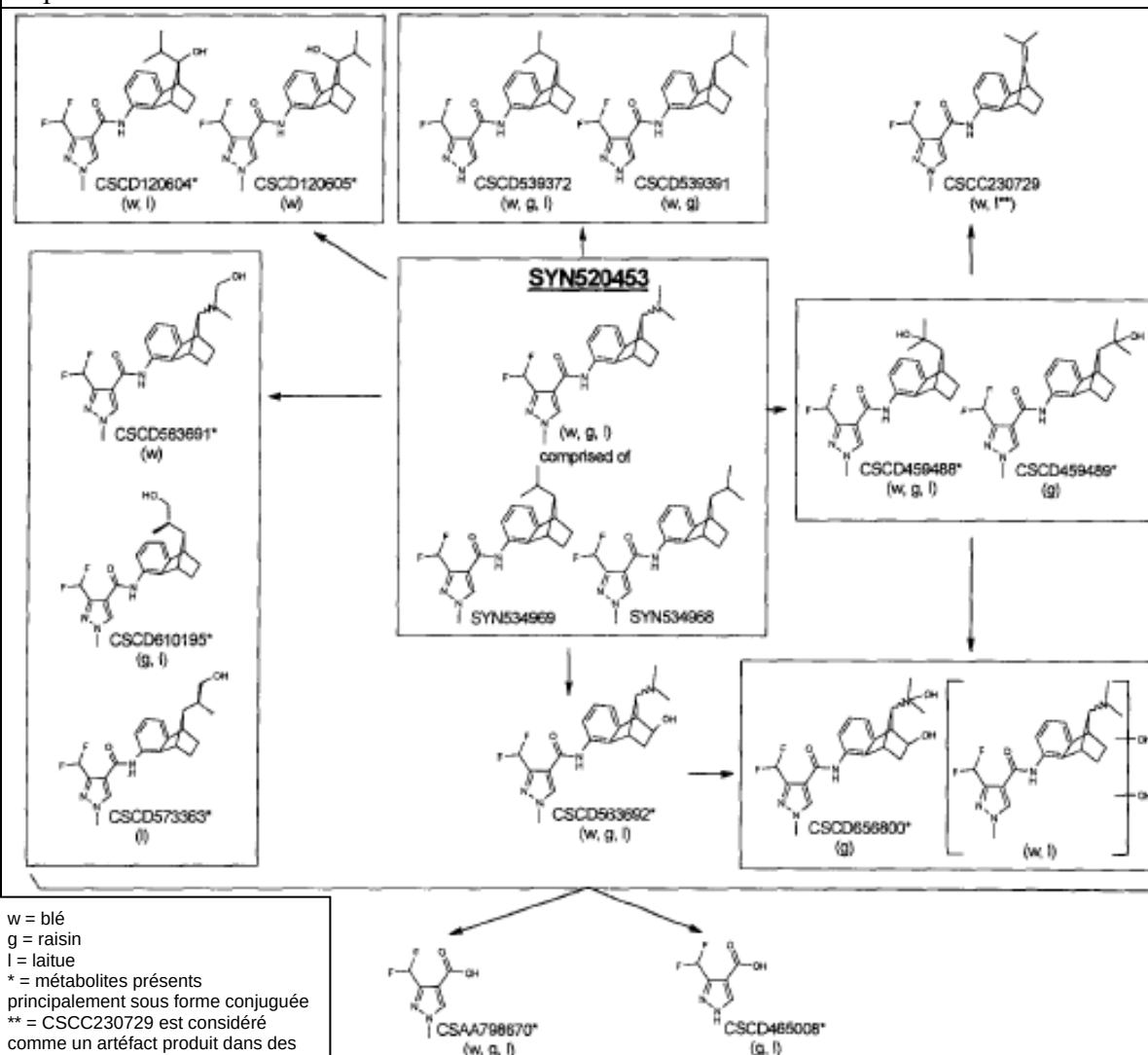


Figure 1. Voies métaboliques proposées pour l'isopyrazame (SYN520453) dans les végétaux

STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR				ARLA 1932133, 1932135, 1973848					
Les résidus d'isopirazame (SYN520453; sous la forme des isomères SYN534968 et SYN534969) se sont révélés stables à l'entreposage à une température de -18 °C ou plus froid, pour une période allant jusqu'à 8 mois dans les épinards, 13 mois dans les tomates et les pommes de terre, 14 mois dans les lentilles, 15 mois dans les grains d'orge, la paille d'orge et le ray-grass, et 16 mois dans le colza.									
Les résidus de CSCD459488 et de CSCD459489 se sont révélés stables à une température de -18 °C ou plus froide pour une période allant jusqu'à 11 mois dans les grains et la paille de blé (paille d'orge pour CSCD459489), le colza, les pommes, les lentilles, les oranges, les épinards et les racines de carottes.									
L'isopirazame et les métabolites CSCD459488 et CSCD459489 se sont révélés stables eux aussi dans les bananes, dans des conditions où les échantillons ont été entreposés au cours des essais sur le terrain à la température ambiante (à ~ 35 °C) pendant 7 jours, puis à la température de réfrigération (~ 5 °C) pendant 14 jours.									
ESSAIS CONTRÔLÉS SUR LE TERRAIN : BANANES				ARLA 1932136					
Douze essais sur le terrain ont été réalisés sur des bananes en Amérique latine en 2008 : Costa Rica (4 essais), Équateur (3 essais), Guatemala (2 essais), Colombie (2 essais) et Honduras (1 essai).									
Les parcelles expérimentales ont reçu cinq applications foliaires généralisées de concentré émulsifiable à 125 g m.a./L (SYN520543 125EC) à une dose d'application de 75 g m.a./ha/application, pour une dose saisonnière totale de 375 g m.a./ha. (Dans un essai, il y a eu six applications, pour une dose totale de 450 g m.a./ha.) Les intervalles entre les applications étaient de 10 jours ± 2 jours. Les traitements ont été appliqués en volumes de pulvérisation de 29 à 32 L/ha. Le mélange utilisé pour toutes les pulvérisations comprenait de l'huile pour pulvérisation et un émulsifiant. Les bananes ont été récoltées après un DAAR de 0 jour, après le temps nécessaire pour que le produit sèche.									
Denrée	Dose d'application totale (g m.a./ha)	DAAR (jours)	Concentration des résidus (ppm)						
			Analyte	n	Min.	Max.	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	E.-T.
Bananes entières déballées	365-447	0	SYN 534968	12	< 0,005	0,0136	0,0050	0,0061	0,0025
			SYN 534969	12	< 0,005	0,0264	0,0081	0,0096	0,0061
			Isopirazame total	12	< 0,010	0,0400	0,0133	0,0157	0,0085
			CSCD 459489	12	< 0,005	< 0,005	< 0,005	< 0,005	s.o.
			CSCD 459488	12	< 0,005	0,0126	0,005	0,0070	0,0027
* Indiquées pour chaque analyte.									
ÉTUDE SUR LA DISSIPATION DES RÉSIDUS DANS LES BANANES				ARLA 1932136					
Dans deux lieux d'essai, des échantillons de bananes ont été prélevés pour l'évaluation de la dissipation des résidus à 0, 1 et 3 jours après la dernière application. Dans un essai, les concentrations de résidus d'isopirazame dans/sur les fruits entiers déballés ont diminué légèrement, passant de 0.015 ppm au jour 0 à 0.014 ppm au jour 1, puis ont été les plus élevées									

au jour 3 (0,034 ppm). Dans l'autre essai, les concentrations des résidus d'isopyrazame ont atteint leur maximum au jour 1 (0,011 ppm) et ont diminué jusque sous la LQ au jour 3.
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE
Non requis, car aucun aliment transformé ne contient de banane traitée par le pesticide.
ALIMENTATION DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE
Non requis, car aucun aliment destiné aux animaux d'élevage ne contient de banane traitée par le pesticide.

Tableau 5 Caractéristiques chimiques des résidus dans et sur les aliments : aperçu des études sur le métabolisme et de l'évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX		
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales Cultures de rotation		Isopyrazame S.O..
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Cultures principales Cultures de rotation		Isopyrazame et métabolite CSCD459488 S.O.
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES		Profil similaire dans le blé, le raisin et la laitue
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX		
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI		S.O.
DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES		S.O.
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX		S.O.
RÉSIDU LIPOSOLUBLE		S.O.
RISQUES LIÉS À LA CONSOMMATION DE NOURRITURE ET D'EAU		
Risques non cancérogènes associés à une exposition chronique par le régime alimentaire, déterminés par l'évaluation élémentaire DJA = 0,06 mg/kg p.c./j	POPULATION	RISQUES ESTIMÉS EN % DE LA DOSE JOURNALIÈRE ACCEPTABLE (DJA)
		Par les aliments uniquement
	Tous les nourrissons (< 1 an)	0,1

Concentration estimée dans l'eau potable pour une exposition chronique = s.o.	Enfants de 1 et 2 ans	0,2
	Enfants de 3 à 5 ans	0,1
	Enfants de 6 à 12 ans	< 0,1
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 0,1
	Adultes de 20 à 49 ans	< 0,1
	Adultes de 50 ans et plus	< 0,1
	Femmes de 13 à 49 ans	< 0,1
	Ensemble de la population	< 0,1

Analyse élémentaire de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, 95 ^e percentile DARf = 0,2 mg/kg p.c. Concentration estimée dans l'eau potable pour une exposition aiguë = s.o.	POPULATION	RISQUES ESTIMÉS EN % DE LA DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)
		Par les aliments uniquement
	Tous les nourrissons (< 1 an)	0,24
	Enfants de 1 et 2 ans	0,24
	Enfants de 3 à 5 ans	0,17
	Enfants de 6 à 12 ans	< 0,1
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 0,1
	Adultes de 20 à 49 ans	< 0,1
	Adultes de 50 ans et plus	< 0,1
	Femmes de 13 à 49 ans	< 0,1
	Ensemble de la population	< 0,1
Risques cancérogènes associés à une exposition par le régime alimentaire, déterminés par l'évaluation élémentaire ERU = $7,36 \times 10^{-3}$ (mg/kg p.c./j)⁻¹ Concentration estimée dans l'eau potable pour une exposition chronique = s.o.	POPULATION	RISQUES ESTIMÉS
		Par les aliments uniquement
	Ensemble de la population	$1,3 \times 10^{-7}$

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

Les LMR adoptées au Canada sont les mêmes que celles établies aux États-Unis. Les LMR Codex n'ont pas été établies.

Tableau 1 Comparaisons des LMR adoptées au Canada avec celles établies ailleurs

Denrée	Canada LMR (ppm)	États- UnisLMR (ppm)	Codex* LMR (ppm)
Bananes	0,05	0,05	Non déterminées par la Commission du <i>Codex Alimentarius</i>

* La Commission du *Codex Alimentarius* est un organisme international sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies. Elle établit des normes internationales en matière d'alimentation, notamment des LMR.

Les LMR d'un pesticide peuvent varier d'un pays à un autre en raison d'un certain nombre de différences, notamment dans les profils d'emploi et la situation géographique des essais sur le terrain qui ont généré les données d'analyse chimique des résidus considérées. Pour les denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent être dus à des différences sur le plan du régime alimentaire des animaux d'élevage et des pratiques agricoles.

Références

1.0 Caractéristiques chimiques

PMRA Document Number	Reference
1932031	2009, Isopyrazam Technical (SYN520453) - Manufacturing Process Description and Supporting Data, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.12.2, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 CBI
1932032	2010, SYN520453 Technical – Analysis of [CBI Removed] in Five Representative Batches Produced at Munchwilen AG, DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3 CBI
1932033	2010, SYN520453 Technical – Analysis of [CBI Removed] in Five Representative Batches Produced at Munchwilen AG, DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3 CBI
1932034	2009, Isopyrazam Technical (SYN520453) - Physical and Chemical Properties, DACO: 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9 CBI
1932035	2009, A15149W SYN520453 125 g/L EC Document M-III, Section 1 Identity, Physical and Chemical Properties, Further Information and Proposed Classification, DACO: 2.1, 2.2, 2.3, 2.3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
1973842	2010, Isopyrazam (SYN520453) - Manufacturing Process Description and Supporting Data, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.4 CBI
1973845	2008, Confirmation of structures of by-products for isopyrazam (SYN520453) by mass spectroscopy, DACO: 2.13.2 CBI
1973847	2008, Confirmation of the structure of the by-product SYN546208 for isopyrazam (SYN520453) by mass spectroscopy, DACO: 2.13.2 CBI
2051521	2011, 2.11.3-1 Manufacturing Process (Detailed) SYN520453 - ISOPYRAZAM, DACO: 2.11.3 CBI
2051522	2011, 2.11.4-1 Statement - Isopyrazam – [CBI Removed] Content, DACO: 2.11.4 CBI
2051524	2011, 2.13.1-1 Isopyrazam (SYN520453) Statement on Linearity for the Validation of SA-39/1, DACO: 2.13.1 CBI
2051525	2011, 2.13.1-2 Isopyrazam (SYN520453) Statement on Linearity for the Validation of SB-39/2, DACO: 2.13.1 CBI
2051526	2011, 2.13.1-3 Addendum to Study TK0011956 - SYN520453 Technical Analysis of [CBI Removed] in Five Representative Batches Produced at Munchwilen AG, DACO: 2.13.1 CBI
2051527	1999, Validation of Analytical Method AG-1229, DACO: 2.13.1 CBI
2051528	2008, 2.13.2-1 SYN534968 AND SYN534969 Spectra FINAL REPORT, DACO: 2.13.2 CBI

2051529	2011, 2.13.2-2 Isopyrazam (SYN520452) Statement on configuration of <i>syn</i> - and <i>anti</i> -epimers, DACO: 2.13.2 CBI
2051530	2006, 2.13.2-3 Isopyrazam - Certificate of Analyses (USA and Switzerland), DACO: 2.13.2 CBI
2118654	2011, 2.11.4 – [CBI Removed] - Clarification, DACO: 2.11.4 CBI
2118655	2011, 2.11.4 – [CBI Removed] - Clarification, DACO: 2.11.4 CBI

2.0 Toxicology

PMRA Document Number	Reference
1932042	2006, SYN534969 (Pure <i>Syn</i>), SYN534968 (Pure <i>Anti</i>) and SYN520453 (50 <i>Syn</i> 50 <i>Anti</i>) - Acute Oral Toxicity Study in the Rat - Up and Down Procedure, DACO: 4.2.1
1932043	2008, CSCD465008 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1
1932044	2008, CSCD459488 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1
1932045	2008, SYN520453 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1
1932046	2007, SYN520453 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1
1932047	2007, 90 Day Dietary Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1
1932048	2008, SYN520453 (89.5 <i>Syn</i> 6.9 <i>Anti</i>), SYN520453 (63.3 <i>Syn</i> 27.5 <i>Anti</i>) - 13 Week Comparative Dietary Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1
1932050	2008, 90 Day Preliminary Carcinogenicity Study in the Mouse, DACO: 4.3.1
1932051	2008, SYN520453 - 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog, DACO: 4.3.2
1932053	2007, 90 Day Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.2
1932055	2008, SYN520453 - 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog, DACO: 4.3.2
1932056	2007, 28 Day Dietary Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.3
1932057	2007, 28 Day Dietary Toxicity Study in the Mouse, DACO: 4.3.3
1932058	2008, SYN520453 - 28-Day Dietary Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.3
1932059	2007, SYN520453 (49.5 <i>Syn</i> 48.7 <i>Anti</i>) and SYN534968 - 28 Day Comparative Study in the Rat, DACO: 4.3.3
1932060	2008, CSCD465008 - A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rats, DACO: 4.3.3
1932061	2009, CSCD459488 (Metabolite of SYN520453) - 28-Day Rat Dietary Toxicity Study, DACO: 4.3.3
1932062	2008, SYN520453 - 4-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog, DACO: 4.3.3
1932063	2007, SYN520453 - Preliminary Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.8
1932065	2008, CSCD465008 - A 14-Day Oral (Dietary) Range-Finding Study in Wistar Rats, DACO: 4.3.8

1932067	2008, SYN520453 - 80 Week Dietary Carcinogenicity Study in the Mouse, DACO: 4.4.3
1932068	2008, Han Wistar Rat Control Study up to 104 Weeks (Including Histological Extension to Rat Toxicity Study), DACO: 4.4.4
1932069	2008, SYN520453 - 2 Year Dietary Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats, DACO: 4.4.4
1932070	2008, SYN520453 - Multigeneration Reproduction Toxicity Study in Rats, DACO: 4.5.1
1932071	2006, Effects on Post-Natal Survival and Development in the Rat following Dietary Administration, DACO: 4.5.1
1932072	2008, SYN520453 (63.3 <i>Syn</i> 27.5 <i>Anti</i>) - Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat, DACO: 4.5.2
1932075	2007, Preliminary Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.5.2
1932077	2007, Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats, DACO: 4.5.2
1932080	2008, SYN520453 (63.3 <i>Syn</i> 27.5 <i>Anti</i>) - Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat, DACO: 4.5.2
1932081	2008, SYN520453 - A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3
1932082	2008, SYN520453 - A Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3
1932083	2008, SYN520453 - Second Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit, DACO: 4.5.3
1932085	2009, CSCD459488 - A Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits, DACO: 4.5.3
1932087	2008, SYN520453 - Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit, DACO: 4.5.3
1932090	2008, Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay with SYN520453, DACO: 4.5.4
1932092	2006, Bacterial Mutation Assay in S.typhimurium and E.coli, DACO: 4.5.4
1932094	2008, CSCD465008 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4
1932096	2008, CSCD459488 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4
1932097	2008, SYN520453 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells, DACO: 4.5.5
1932098	2006, SYN520453 - L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Mutation Assay, DACO: 4.5.5
1932099	2008, CSCD465008 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells, DACO: 4.5.5
1932100	2008, CSCD459488 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells, DACO: 4.5.5
1932101	2008, Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes in Vitro with SYN520453, DACO: 4.5.6
1932102	2008, CSCD465008 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro, DACO: 4.5.6
1932103	2008, CSCD459488 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro, DACO: 4.5.6

1932104	2006, SYN520453 - In Vitro Cytogenetic Assay in Human Lymphocytes, DACO: 4.5.6
1932105	2006, SYN520453 - Rat Bone Marrow Micronucleus Test, DACO: 4.5.7
1932106	2006, SYN520453 - In Vivo Rat Liver Unscheduled DNA Synthesis Assay, DACO: 4.5.7
1932107	2009, SYN520453 - Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats Following Oral Administration of [14C]SYN520453, DACO: 4.5.9
1932108	2008, SYN520453 - The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of <i>Syn</i> or <i>Anti</i> [14C]-SYN520453 (2 mg/kg and 75 mg/kg), DACO: 4.5.9
1932109	2008, SYN520453 - The Tissue Depletion of [14C]-SYN520453 in the Rat Following a Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg), DACO: 4.5.9
1932110	2007, SYN520453 - Whole Body Autoradiography and Expired Air Study in the Rat, DACO: 4.5.9
1932111	2008, SYN520453 - The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of [14C]-SYN520453 (1mg/kg and 75 mg/kg), DACO: 4.5.9
1932113	2008, SYN520453 - The Tissue Distribution and Elimination of [14C]-SYN520453 in the Rat following Multiple Oral Administration (1 mg/kg/day), DACO: 4.5.9
1932114	2008, SYN520453 - The Excretion and Tissue Distribution of [14C]-SYN520453 in the Rat Following Single Oral Administration (1 mg/kg and 75 mg/kg), DACO: 4.5.9
1932115	2009, SYN520453 - Pharmacokinetics in the Rat Following Single Oral Administration of [14C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg), DACO: 4.5.9
1932116	2009, SYN520453 - Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.5.12
1932117	2009, SYN520453 - 90-Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat, DACO: 4.5.13

3.0 Food Residue

PMRA Document Number	Reference
1932119	2007, SYN520453 - Metabolism in Wheat, DACO: 6.3
1932120	2008, SYN520453 - Metabolism in Grapes, DACO: 6.3
1932124	2008, SYN520453 - Metabolism in Lettuce, DACO: 6.3
1932127	2008, SYN520453 - Analytical Method for the Determination of Residues of SYN534968 and SYN534969 in Crops. Final Determination by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.2.5
1932129	2008, SYN520453 MRMT PAM Test, DACO: 7.2.1,7.2.2,7.2.3,7.2.4,7.2.5
1932131	2008, SYN520453 - Analytical Method for the Determination of Residues of the Metabolites CSCD459488 and CSCD459489 in Crops. Final Determination by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.2.5
1932132	2009, SYN520453 - Independent Laboratory Validation of Method GRM006.01B for Analysis of SYN534968 and SYN534969 isomers of SYN520453, in Crops by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.2.5
1932133	2008, SYN520453 - Storage Stability of Metabolite CSCD459488 Residues in Crops Stored Deep Frozen for up to Two Years, DACO: 7.3

1932134	2008, SYN520453 - Storage Stability in Various Crops Stored Deep Frozen for up to Two Years, DACO: 7.3
1932135	2008, SYN520453 - Storage Stability of Metabolite CSCD459489 Residues in Crops Stored Deep Frozen for up to Two Years, DACO: 7.3
1932136	2009, SYN520453 - Residues in or on Bananas for Import Tolerance, DACO: 7.4.1
1973848	2010, Storage Stability in Banana Under Ambient and Refrigerated Storage Conditions, DACO: 7.3

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2012

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