



Santé
Canada

Health
Canada

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation

PRD2022-15

Pyrifluquinazone et insecticide Pyrifluquinazon 20SC

(also available in English)

Le 30 novembre 2022

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
pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca

Canada 

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

Numéro de catalogue : H113-9/2022-15F (publication imprimée)
H113-9/2022-15F-PDF (version PDF)

© **Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de Santé Canada, 2022**

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 pyrifluquinazone et l'insecticide	
Pyrifluquinazon 20SC.....	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
Qu'est-ce que la pyrifluquinazone?	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations relatives à l'environnement	5
Considérations relatives à la valeur	6
Mesures de réduction des risques	6
Prochaines étapes.....	7
Autres renseignements.....	7
Évaluation scientifique.....	8
Pyrifluquinazone et insecticide Pyrifluquinazon 20SC	8
1.1 Identité du principe actif.....	8
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale	8
1.3 Mode d'emploi	10
1.4 Mode d'action.....	10
2.0 Méthodes d'analyse	10
2.1 Méthodes d'analyse du principe actif.....	10
2.2 Méthode d'analyse de la préparation.....	11
2.3 Méthodes d'analyse des résidus	11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	11
3.1 Évaluation des risques	11
3.1.1 Sommaire toxicologique	11
3.1.2 Caractérisation des risques selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	18
3.2 Valeurs toxicologiques de référence.....	19
3.2.1 Voies et durées d'exposition.....	19
3.2.2 Valeurs toxicologiques de référence professionnelles.....	19
3.2.3 Dose aiguë de référence (DARf).....	20
3.2.5 Évaluation des risques de cancer	22
3.2.6 Valeurs toxicologiques de référence globales.....	22
3.3 Absorption cutanée	22
3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle	22
3.4.1 Dangers aigus liés à la préparation commerciale et mesures d'atténuation.....	22
3.4.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes	23
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes	24
3.4.4 Évaluation de l'exposition occasionnelle et des risques connexes	24
3.5 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes	24
3.5.1 Exposition aux résidus dans les aliments d'origine végétale.....	24
3.5.2 Exposition aux résidus dans l'eau potable	25
3.5.3 Évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire	25
3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes.....	26
3.7 Évaluation de l'exposition cumulative	26
3.8 Limites maximales de résidus.....	26

Tableau 3.8.1 Limites maximales de résidus recommandées	26
3.9 Déclarations d'incident concernant la santé	27
4.0 Effets sur l'environnement.....	27
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	27
4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	28
4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement.....	30
5.0 Valeur.....	31
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires	31
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques	31
6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	32
7.0 Projet de décision d'homologation	32
Liste des abréviations.....	34
Annexe I Tableaux et figures	39
Tableau 1 Analyse des résidus (milieux environnementaux)	39
Tableau 2 Analyse des résidus (denrées d'origine végétale).....	39
Tableau 3 Identification de certains métabolites de la pyrifluquinazone	39
Tableau 4 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques de la pyrifluquinazone pour la santé	40
Tableau 5 Profil de toxicité de la pyrifluquinazone de qualité technique	41
Tableau 6 Profil de toxicité de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC contenant de la pyrifluquinazone	56
Tableau 7 Profil de toxicité des métabolites et des impuretés de la pyrifluquinazone.....	57
Tableau 8 Étude d'absorption cutanée chez le rat (in vivo) : quantité de ¹⁴ C-NNI-0101 (pyrifluquinazone radiomarkée) dans chaque matrice aux heures indiquées après l'administration de 0,001 mg/cm ² par voie cutanée chez le rat	59
Tableau 9 Estimations de l'exposition unitaire selon l'AHETF et la PHED pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application qui manipulent l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC (µg/kg p.a. manipulé)	59
Tableau 10 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes.....	60
Tableau 11 Estimations de l'exposition à la pyrifluquinazone et des risques connexes au jour 0 après la dernière application	61
Tableau 12 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans des aliments.....	61
Tableau 14 Devenir et comportement dans l'environnement.....	76
Tableau 15 Produits de transformation formés dans l'environnement.....	79
Tableau 16 Effets de la pyrifluquinazone sur les espèces non ciblées	83
Tableau 17 Critères d'effet et facteurs d'incertitude utilisés pour établir les paramètres d'effet dans le cadre de l'évaluation des risques.....	84
Tableau 18 Risques pour les abeilles et les autres arthropodes utiles déterminés par l'évaluation préliminaire	85
Tableau 19 Considérations relatives à la <i>Politique de gestion des substances toxiques</i> – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de la PGST.....	85
Annexe II Renseignements supplémentaires relatifs aux limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales	87
Références.....	88

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la pyrifluquinazone et l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC

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 de la pyrifluquinazone de qualité technique et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, contenant le principe actif de qualité technique pyrifluquinazone, pour la lutte contre les pucerons et les aleurodes sur les légumes de serre ainsi que sur les plantes ornementales herbacées et les plantes ornementales ligneuses à feuilles caduques de serre.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits antiparasitaires sont acceptables, tant sur le plan des risques pour la santé et l'environnement que sur celui de la valeur.

La section Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de la pyrifluquinazone et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables¹ s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La *Loi* exige aussi que les produits aient une valeur² lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des

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. »

risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à l'adresse : santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la pyrifluquinazone et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, 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 sur la pyrifluquinazone et l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans la section Aperçu, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la pyrifluquinazone?

La pyrifluquinazone est un insecticide qui agit sur le système nerveux des insectes. Elle permet de lutter contre les insectes grâce à son activité antiappétante qui perturbe l'alimentation des insectes phytosuceurs. Elle entraîne l'inanition et la mort, car les insectes ne peuvent plus pénétrer dans les plantes à l'aide de leurs pièces buccales.

La pyrifluquinazone présente un mouvement translaminaire (systémique local), c'est-à-dire que, lorsqu'elle est appliquée sur le feuillage, elle pénètre d'un côté de la feuille et se déplace vers l'autre côté de la feuille. La pyrifluquinazone est le principe actif de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC qui permet de lutter contre les pucerons et les aleurodes sur les laitues, les concombres, les tomates, les aubergines et les piments de serre ainsi que sur les plantes ornementales herbacées et les plantes ornementales ligneuses à feuilles caduques de serre.

Considérations relatives à la santé

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

Il est peu probable que l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, contenant de la pyrifluquinazone, nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à la pyrifluquinazone par l'alimentation (aliments), lors de la manipulation ou de l'application de la préparation commerciale, ou lorsqu'elle entre en contact avec des surfaces traitées. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple les enfants et les mères qui allaitent). Ainsi, le sexe et le genre sont pris en considération dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien

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*.

inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont considérées comme acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les 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 sur la santé constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les êtres 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 pyrifluquinazone présentait une toxicité aiguë modérée par voie orale; par conséquent, le mot indicateur et la mention de danger « AVERTISSEMENT – POISON » doivent figurer sur l'étiquette. La pyrifluquinazone présentait une faible toxicité aiguë par voie cutanée et une légère toxicité aiguë après exposition par inhalation. Elle a causé une irritation oculaire minime, mais aucune irritation cutanée. Elle a toutefois provoqué une réaction allergique cutanée. Par conséquent, la mention de danger « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doit figurer sur l'étiquette.

La préparation commerciale insecticide Pyrifluquinazon 20SC, contenant de la pyrifluquinazone, présentait une légère toxicité aiguë par voie orale; par conséquent, le mot indicateur et la mention de danger « ATTENTION – POISON » doivent figurer sur l'étiquette. L'insecticide Pyrifluquinazon 20SC présentait une faible toxicité aiguë par voie cutanée et par inhalation. Il a causé une irritation minime des yeux et de la peau, mais a provoqué une réaction allergique cutanée. Par conséquent, la mention de danger « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doit figurer sur l'étiquette.

Les résultats des études de toxicité à court et à long terme (toute la durée de vie) chez les animaux fournis par le titulaire, ainsi que les renseignements tirés de publications scientifiques ont été évalués afin de déterminer si la pyrifluquinazone pose des risques de neurotoxicité, d'immunotoxicité, de toxicité chronique, de cancer, de toxicité pour la reproduction et le développement, de même que d'autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles utilisés pour l'évaluation des risques étaient les effets sur les fosses nasales, l'altération du développement fœtal et la mortalité. Selon les données recueillies, rien n'indique que la pyrifluquinazone a le potentiel d'endommager le matériel génétique. La pyrifluquinazone a toutefois entraîné la formation de tumeurs testiculaires chez les rats et les souris mâles. Une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires bénignes observée chez les rats mâles n'a pas pu être attribuée de façon évidente au traitement par la pyrifluquinazone. Les données indiquent que, chez les animaux, les jeunes sont plus sensibles que les adultes. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets et contre tout autre effet possible en faisant en sorte que l'exposition des humains soit largement inférieure à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans l'eau potable et les aliments

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

L'exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments seulement) a été estimée à moins de 54 % de la dose aiguë de référence tant dans la population générale que dans l'ensemble des sous-groupes de la population, y compris chez les femmes de 13 à 49 ans, si bien qu'elle n'est pas préoccupante pour la santé.

Les estimations de l'exposition chronique par le régime alimentaire (aliments seulement) (risques cancérogènes et non cancérogènes) indiquent que la population générale et tous les sous-groupes de la population sont exposés à moins de 15 % de la dose journalière admissible. Les risques associés à cette exposition ne sont pas préoccupants pour la santé.

La Loi sur les aliments et drogues interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des concentrations de résidus d'un pesticide supérieures à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR des pesticides sont établies aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues* dans le cadre de l'évaluation des données scientifiques exigée par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Étant donné que les risques associés à la consommation d'aliments sont jugés acceptables lorsque la pyrifluquinazone est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, des LMR sont proposées à la suite de cette évaluation.

Les LMR pour la pyrifluquinazone ont été déterminées à partir des essais sur les résidus acceptables menés au Canada sur les tomates, les piments, les laitues et les concombres de serre, des essais sur les résidus acceptables menés aux États-Unis sur les légumes-tubercules, les légumes-cormes, les légumes-feuilles, les légumes du genre *Brassica*, les légumes-fruits, les cucurbitacées, les fruits à pépins, les fruits à noyau, les agrumes, les petits fruits de plantes grimpantes (sauf le kiwi), les noix au sens large (arachides exclues), les légumes-pétiotes et le coton, et des essais sur les résidus acceptables menés au Japon sur le thé.

Risques professionnels liés à la manipulation de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui mélangent, chargent ou appliquent l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC ainsi que les travailleurs qui entrent dans des serres récemment traitées peuvent être exposés aux résidus de pyrifluquinazone par contact cutané direct et par inhalation. Par conséquent, l'étiquette précise que quiconque mélange, charge et applique l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures. L'étiquette indique également que les travailleurs ne doivent pas pénétrer ni être autorisés à pénétrer dans les zones traitées pendant le délai de sécurité (DS) de 12 heures. Compte tenu des énoncés figurant sur l'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition des personnes qui manipulent le

produit et des travailleurs qui retournent dans des lieux traités, les risques ne sont pas préoccupants pour la santé de ces personnes.

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

Les risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

Les applications de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC se feront uniquement dans des serres commerciales. Par conséquent, les risques pour la santé en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels ne sont pas préoccupants.

Risques pour la santé des non-utilisateurs

Les risques pour les non-utilisateurs ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette.

Les applications de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC se feront uniquement dans des serres. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

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

Lorsque la pyrfluquinazone est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, les risques pour l'environnement sont acceptables.

L'insecticide Pyrfluquinazon 20SC, contenant de la pyrfluquinazone, ne sera pas rejeté directement dans l'environnement lorsqu'il sera appliqué sur des cultures vivrières et des plantes ornementales de serre. Si de la pyrfluquinazone pénètre dans l'environnement, elle devrait se décomposer rapidement dans le sol et dans l'eau. La pyrfluquinazone présente une faible mobilité dans le sol, et elle est peu susceptible d'être lessivée à travers le sol et d'ainsi atteindre les eaux souterraines.

Lorsque la pyrfluquinazone est appliquée par pulvérisation foliaire pour lutter contre les organismes nuisibles sur les cultures vivrières et les plantes ornementales de serre, il est possible que les arthropodes utiles et les abeilles, qui peuvent être utilisés pour la lutte contre les organismes nuisibles et la pollinisation en serre, soient exposés à des gouttelettes de pulvérisation ou à des résidus par contact ou par voie orale. La pyrfluquinazone n'est pas toxique pour les arthropodes utiles, mais il existe un risque potentiel pour les abeilles. Ainsi, pour éviter l'exposition des abeilles pouvant être utilisées dans la production en serre, l'étiquette doit comporter un énoncé indiquant d'éviter d'appliquer le produit lorsque des abeilles sont dans la zone de traitement.

La pyrifluquinazone est toxique pour certaines espèces d'invertébrés aquatiques; par conséquent, l'étiquette doit comporter des énoncés interdisant le rejet d'effluents de serres dans les milieux aquatiques.

Lorsque la pyrifluquinazone est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette et que les mesures de réduction des risques nécessaires sont appliquées, le risque pour l'environnement est acceptable.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC?

L'insecticide Pyrifluquinazon 20SC est un nouveau principe actif qui permet de lutter contre les pucerons et les aleurodes sur les laitues, les tomates, les aubergines, les concombres et les piments de serre ainsi que sur les plantes ornementales herbacées et ligneuses de serre. Les pucerons et les aleurodes sont des organismes nuisibles répandus et importants des cultures en serre.

L'insecticide Pyrifluquinazon 20SC peut faciliter la gestion de la résistance des pucerons et des aleurodes lorsqu'il est utilisé en rotation avec d'autres insecticides dans des programmes de lutte intégrée. Comme la pyrifluquinazone empêche les insectes de se nourrir, elle peut également contribuer à réduire la transmission des virus végétaux par les insectes vecteurs.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à **protéger la santé humaine et l'environnement**. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de la pyrifluquinazone de qualité technique et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Pour réduire le risque d'exposition des travailleurs à la pyrifluquinazone par contact cutané direct ou par inhalation des embruns de pulvérisation, les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC et les travailleurs qui effectuent des activités de nettoyage et de réparation doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures. L'étiquette indique également que les travailleurs ne doivent pas pénétrer ni être autorisés à pénétrer dans les serres traitées pendant le délai de sécurité de 12 heures. En outre, l'étiquette comporte un énoncé interdisant l'utilisation de pulvérisateurs pneumatiques, de nébulisateurs et de brumisateurs portatifs.

Environnement

Les risques sont considérés comme acceptables si les mesures de réduction des risques suivantes sont prises :

- Énoncés sur l'étiquette indiquant d'éviter d'appliquer le produit lorsque des abeilles se trouvent dans les zones de traitement.
- Énoncés sur l'étiquette interdisant le rejet d'effluents de serres dans les milieux aquatiques.
- Énoncé sur l'étiquette indiquant que le produit est toxique pour les organismes aquatiques.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de la pyrifluquinazone et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, 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 à compter de la date de publication du document. Il convient de noter que, pour respecter les obligations du Canada en matière de commerce international, l'ARLA mènera aussi une consultation internationale sur les LMR proposées par envoi d'un avis à l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'il aura pris sa décision concernant l'homologation de la pyrifluquinazone et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, Santé Canada publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA. Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le [Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA](#).

Évaluation scientifique

Pyrifluquinazone et insecticide Pyrifluquinazon 20SC

1.1 Identité du principe actif

Substance active Pyrifluquinazone

Fonction Insecticide

Nom chimique

1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) 1-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one

2. Chemical Abstracts Service (CAS) 1-acétyl-3,4-dihydro-3-[(3-pyridinylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-2(1*H*)-quinazolinone

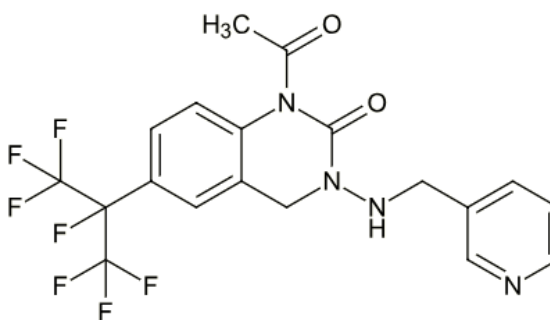
3. Nom IUPAC en anglais 1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-[(3-pyridylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]quinazolin-2-one

Numéro CAS 337458-27-2

Formule moléculaire C₁₉H₁₅F₇N₄O₂

Masse moléculaire 464,34

Formule développée



Pureté du principe actif 98,4 %

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

Produit technique – Pyrifluquinazone de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre blanc cassé
Odeur	Aucune odeur perceptible
Plage de fusion	138 – 139 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet

Propriété	Résultat		
Densité	1,50 – 1,53 à 20,0 °C		
Pression de vapeur à 20 °C	5 × 10 ⁻⁸ Pa		
Spectre d’absorption ultraviolet (UV)-visible	Milieu	λ_{max} (nm)	ε (L* ^{mol} ⁻¹ *cm ⁻¹)
	Neutre	206,4	23 297
		241,0	11 021
	Acide	205,8	24 755
		241,4	11 483
	Basique	219,9	11 259
	261,0	13 248	
Solubilité dans l’eau à 20 °C	12,1 mg/L (pH 5,78 – 6,11)		
Solubilité dans des solvants organiques à 20 °C	Solvant	Solubilité (g/L)	
	<i>n</i> -heptane	0,215	
	xylène	20,2	
	méthanol	111	
	acétate d’éthyle	170	
	dichlorométhane	≥ 343	
	acétone	≥ 272	
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (<i>K</i> _{oe})	log <i>K</i> _{oe} = 3,12		
Constante de dissociation (p <i>K</i> _a)	5,8 (valeur calculée à l’aide d’un modèle informatique)		
Stabilité (température, métaux)	Stable au contact de l’aluminium, de l’acétate d’aluminium, du fer, du zinc et de l’acétate de zinc, mais instable au contact de l’acétate de fer, à 54 °C pendant 14 jours.		

Préparation commerciale – Insecticide Pyrfluquinazon 20SC

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Inodore
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension
Concentration indiquée sur l'étiquette	224 g/L
Description du contenant	Bouteille, bidon ou bac-citerne en polyéthylène haute densité (PEHD)
Densité	1,12 à 20 °C
pH en dispersion aqueuse à 1 %	6,5
Pouvoir oxydant ou réducteur	Compatible avec le phosphate de monoammonium, le zinc, le permanganate de potassium et l'eau

Propriété	Résultat
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an lorsqu'il est entreposé dans les conditions d'un entrepôt commercial à la température ambiante.
Caractéristiques de corrosion	Aucun signe de corrosion de l'emballage commercial n'a été observé après une période d'entreposage d'un an à la température ambiante.
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

Laitues de serre, et plantes ornementales herbacées et ligneuses à feuilles caduques de serre (non cultivées pour en faire des fleurs coupées) : Pour la lutte contre les aleurodes, appliquer l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC par pulvérisation foliaire de manière à couvrir complètement le feuillage, à raison de 125 à 250 mL de produit par 1 000 L d'eau. Pour la lutte contre les pucerons, appliquer l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC par pulvérisation foliaire de manière à couvrir complètement le feuillage, à raison de 187 à 250 mL de produit par 1 000 L d'eau. Jusqu'à deux applications sont permises par cycle de culture, avec un délai d'attente d'au moins 10 jours entre les traitements.

Concombres, piments, tomates et aubergines de serre : Pour la lutte contre les aleurodes et les pucerons, appliquer l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC par pulvérisation foliaire de manière à couvrir complètement le feuillage, à raison de 125 à 164 mL de produit par 1 000 L d'eau. Une seule application est permise par cycle de culture.

1.4 Mode d'action

La pyrfluquinazone fait partie du groupe de mode d'action 9B (modulateurs des canaux TRPV des organes chordotonaux, dérivés azométhaniques de la pyridine) de l'Insecticide Resistance Action Committee (IRAC). Elle agit sur les nerfs des insectes en ciblant le complexe de canaux ioniques TRP (« Transient Receptor Potential ») présent dans les mécanorécepteurs des insectes. La pyrfluquinazone présente un mouvement translaminaire lorsqu'elle est appliquée sur le feuillage. Elle a une activité antiappétante qui perturbe l'alimentation des insectes phytosuceurs. Les insectes cessent de s'alimenter, ce qui entraîne l'inanition et la mort, car ils ne peuvent plus pénétrer dans les plantes à l'aide de leurs pièces buccales.

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 présentes dans le produit technique ont été validées et elles sont jugées acceptables.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

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

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

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

Une méthode d'analyse par chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM; méthode Meth-188 dans les matrices végétales) a été mise au point et proposée aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi. La méthode satisfait aux exigences en matière de spécificité, d'exactitude et de précision aux limites de quantification respectives des méthodes. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales. La méthode proposée aux fins de l'application de la loi pour les matrices végétales a été validée par un laboratoire indépendant. Les solvants d'extraction utilisés dans le cadre de la méthode étaient semblables à ceux utilisés dans les études sur le métabolisme. L'ARLA n'a donc pas exigé de démonstration supplémentaire de l'efficacité de l'extraction dans les végétaux radiomarqués pour ce qui est de la méthode proposée aux fins de l'application de la loi. Les méthodes d'analyse des résidus dans les denrées d'origine végétale sont résumées dans le tableau 2 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Évaluation des risques

3.1.1 Sommaire toxicologique

La pyrifluquinazone, également connue sous le nom de NNI-0101, est un insecticide de type quinazoline. Son mode d'action pesticide consiste à moduler le canal TRPV (« Transient Receptor Potential Vanilloid ») de l'organe chordotonal, ce qui entraîne une réduction du comportement alimentaire chez les insectes.

L'ARLA a effectué un examen approfondi de la base de données toxicologiques concernant la pyrifluquinazone. La base de données est complète et comprend toutes les études de toxicité actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. D'autres études ont été menées, soit des études mécanistes visant à appuyer un mode d'action proposé pour la formation de tumeurs des cellules interstitielles testiculaires, lesquelles études ont également évalué divers critères d'effet liés au système endocrinien, des études évaluant les effets de l'exposition à la pyrifluquinazone sur la fonction thyroïdienne chez le rat, des études de toxicité aiguë par voie orale et de génotoxicité portant sur plusieurs métabolites de la pyrifluquinazone et des études de

génotoxicité portant sur plusieurs impuretés de la pyrifluquinazone. Les études requises ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. L'évaluation des risques pour la santé humaine a également pris en compte toutes les données pertinentes trouvées dans la littérature publiée. La qualité scientifique des données est acceptable, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser les risques potentiels pour la santé associés à la pyrifluquinazone.

Le métabolisme et la toxicocinétique de la pyrifluquinazone chez le rat ont été étudiés après l'administration d'une dose orale unique de pyrifluquinazone radiomarquée sur le cycle quinazolinonephénylique ou sur le cycle pyridine. Des études menées sur des rats chez qui on avait réalisé une canulation biliaire et sur des rats chez qui on n'avait pas réalisé de telle canulation ont montré que la pyrifluquinazone était rapidement et fortement absorbée après l'administration d'une dose orale unique faible ou élevée. L'absorption de la pyrifluquinazone 72 heures après l'administration d'une dose orale a été estimée à environ 63 % de la dose administrée (DA), d'après la somme de la radioactivité quantifiée dans la bile, l'urine, les tissus et la carcasse. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale était de 1 à 3 heures après l'administration de la dose faible et de 9 à 12 heures après l'administration de la dose élevée de pyrifluquinazone radiomarquée sur le cycle quinazolinonephénylique. Pour la pyrifluquinazone radiomarquée sur le cycle pyridine, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale était de 1 heure après l'administration de la dose faible et de 3 à 9 heures après l'administration de la dose élevée. La pyrifluquinazone était largement distribuée, les quantités les plus élevées de résidus se trouvant dans le foie, les reins, le tractus gastro-intestinal (TGI) et les glandes surrénales. Le profil de distribution tissulaire était similaire pour les deux doses; toutefois, le temps nécessaire pour atteindre la concentration tissulaire maximale variait, les concentrations maximales étant atteintes 3 heures après l'administration de la dose faible et 9 heures après l'administration de la dose élevée. L'élimination de la pyrifluquinazone administrée par voie orale était biphasique, environ 80 % de la dose étant éliminée 48 heures après l'administration de la dose faible et environ 90 % de la dose étant éliminée 144 heures après l'administration de la dose élevée. Chez les rats intacts, 168 heures après l'administration de la dose de pyrifluquinazone radiomarquée sur le cycle quinazolinonephénylique, les principales voies d'excrétion étaient les matières fécales, représentant jusqu'à 80 % de la DA, suivies de l'urine, avec 15 % à 20 % de la DA. Pour le cycle pyridine, les principales voies d'excrétion étaient l'urine (42 % à 48 % de la DA), les matières fécales (45 % à 61 % de la DA) et l'air expiré (6 % à 9 % de la DA). Chez les rats ayant subi une canulation biliaire, 72 heures après l'administration de pyrifluquinazone radiomarquée sur le cycle pyridine, la bile était la principale voie d'excrétion, représentant 35 % de la DA; 12 % et 5 % de la DA ont été détectés dans l'urine et les matières fécales, respectivement. Les profils d'excrétion étaient similaires pour les deux sexes.

La pyrifluquinazone a été largement métabolisée chez le rat. Aucune trace de pyrifluquinazone inchangée n'a été trouvée dans l'urine ou la bile, et seules de faibles concentrations de pyrifluquinazone ont été observées dans les matières fécales. La présence de métabolites dans le TGI de rats ayant subi une canulation biliaire semble indiquer que la pyrifluquinazone est instable et facilement dégradée dans les conditions naturelles du TGI. Les principales réactions en jeu dans le métabolisme de la pyrifluquinazone comprennent une première désacétylation de l'atome d'azote en position 1 du cycle quinazoline, une hydroxylation en position 4 du cycle quinazoline suivie d'une conjugaison à l'acide glucuronique, une oxydation en position 1 du

cycle pyridine, une déshydrogénation du groupement amine, une hydroxylation en position 8 du cycle quinazoline, un clivage de la liaison azote-carbone, un clivage du cycle quinazoline suivi d'une conjugaison à l'acide glucuronique, un clivage de la liaison azote-carbone suivi de l'ajout de vitamine aqueuse et une méthylation de l'atome d'azote du cycle pyridine. Dans l'urine, les principaux métabolites étaient les suivants : IV-04, glucuronide de IV-303, glucuronide de IV-211 et IV-405. Dans la bile, les principaux métabolites étaient les suivants : glucuronide de IV-27, glucuronide de IV-211, IV-208 et IV-303. Dans les matières fécales et le contenu gastro-intestinal, les principaux métabolites étaient les suivants : IV-01, IV-02, IV-211 et IV-203. Les métabolites trouvés dans la bile étaient semblables à ceux détectés dans les matières fécales prélevées chez les rats intacts. Dans le sang, le foie, le cerveau et le cœur, les principaux métabolites étaient les suivants : IV-402, IV-404 et IV-403. Enfin, dans le plasma, les principaux métabolites étaient les suivants : IV-01, IV-02, IV-203 et IV-208.

L'ARLA disposait également d'une étude in vitro complémentaire pour évaluer les différences potentielles liées à l'espèce dans le métabolisme de la pyrifluquinazone par les microsomes hépatiques de rats, de chiens et d'humains, ainsi que dans le métabolisme de la pyrifluquinazone par les microsomes de la muqueuse nasale de rats et de chiens non exposés ainsi que de chiens ayant reçu une dose orale de pyrifluquinazone pendant un an. Aucune différence majeure liée à l'espèce n'a été notée dans le métabolisme de la pyrifluquinazone par les microsomes hépatiques ou nasaux. Des différences mineures ont toutefois été observées; en effet, on a constaté une proportion plus élevée de métabolites mineurs et des concentrations plus faibles du métabolite IV-01 provenant de microsomes hépatiques d'humains par rapport à ceux de rats et de chiens, et des concentrations légèrement plus élevées du métabolite IV-01 provenant de microsomes de la muqueuse nasale de chiens traités par rapport à ceux de chiens et de rats témoins.

Des études de toxicité aiguë ont montré que le principe actif de qualité technique pyrifluquinazone est modérément toxique par voie orale, faiblement toxique par voie cutanée et légèrement toxique par inhalation chez le rat. Chez le lapin, il a causé une irritation oculaire minime et aucune irritation cutanée. Les résultats d'un test de maximisation chez le cobaye (GPMT) ont montré que la pyrifluquinazone est un sensibilisant cutané.

La préparation commerciale, l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, a présenté une toxicité aiguë légère par voie orale et une toxicité aiguë faible par voie cutanée et par inhalation chez le rat. Chez le lapin, elle n'a provoqué qu'une irritation minime des yeux et de la peau. Les résultats d'un essai sur des ganglions lymphatiques locaux (EGLL) de souris ont également montré qu'elle est un sensibilisant cutané.

Des études de toxicité à doses répétées par le régime alimentaire menées avec la pyrifluquinazone étaient disponibles chez la souris et le rat, et de la pyrifluquinazone a été administrée par capsules dans des études de toxicité par voie orale à doses répétées chez le chien. Les études de toxicité par voie orale à long terme chez le chien comprenaient deux études d'un an, dont l'une comportait une phase de récupération de six mois. Dans l'ensemble de la base de données sur la pyrifluquinazone, des effets ont été rapportés pour de nombreux organes et tissus chez les rongeurs et les chiens, mais ce sont le foie, la thyroïde, les glandes surrénales et le système hématopoïétique qui ont été identifiés comme les cibles toxicologiques à la suite d'une exposition répétée à la pyrifluquinazone par voie orale. Les effets observés sur le foie chez la

souris, le rat et le chien comprenaient une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie hépatocellulaire, une altération des paramètres biochimiques, une élévation des enzymes hépatiques, un foie foncé, une nécrose, une infiltration cellulaire, une stéatose et une vacuolisation. Les effets observés sur la thyroïde comprenaient une augmentation du poids de l'organe, une hypertrophie des cellules folliculaires, une hypertrophie de la thyroïde et une augmentation du nombre de follicules thyroïdiens. Des perturbations des concentrations d'hormones thyroïdiennes ont également été relevées dans plusieurs études mécanistes de toxicité par voie orale à court terme chez le rat. Les effets sur les hormones thyroïdiennes les plus courants étaient des changements dans les taux de triiodothyronine (T₃) et une augmentation des taux de thyroïdostimuline (TSH) et de thyroxine (T₄). On a également constaté une hypertrophie et des changements histopathologiques touchant les glandes surrénales et l'hypophyse, accompagnés d'un changement du poids des organes. En outre, des effets sur les organes reproducteurs, principalement les épидидymes, les testicules, la prostate et l'utérus, ont été notés dans plusieurs études et comprenaient des changements du poids des organes et des changements histopathologiques comme une atrophie et, dans certains cas, une hyperplasie. Une toxicité des fosses nasales a été observée à la suite d'une administration chronique par voie orale chez le rat, la souris et le chien, mais cette toxicité n'était pas présente chez le rat après 28 jours d'exposition à la pyrifluquinazone par inhalation.

En ce qui concerne les différences de sensibilité liées à l'espèce, seul un nombre limité de tissus ont été touchés par des effets toxiques chez le chien, tandis qu'un grand nombre de tissus, d'organes et de systèmes ont été touchés par des effets toxiques chez le rat. Toutefois, les points de départ les plus faibles ont été observés chez le chien, les fosses nasales étant la principale cible toxicologique; en effet, une infiltration de cellules mononucléaires dans la région olfactive de la cavité nasale était évidente chez les deux sexes après un an d'administration. Il a été démontré que cet effet critique était réversible après une période de récupération de six mois. D'autres études immunologiques menées chez le chien ont indiqué que la pyrifluquinazone n'induisait pas de réponse à médiation immunitaire; par conséquent, la pathogenèse de ces lésions n'est pas claire. Une étude exigée d'immunotoxicité par le régime alimentaire de 28 jours chez le rat a également démontré que la pyrifluquinazone ne dérègle pas le système immunitaire.

La base de données renfermait des données indiquant que la toxicité augmente en fonction de la durée de l'exposition. Des lésions nasales ont été observées chez le chien (infiltration cellulaire mononucléaire de l'épithélium olfactif des fosses nasales), le rat (rhinite des fosses nasales) et la souris (corps éosinophiles intracytoplasmiques dans les cellules olfactives) après une administration de longue durée uniquement.

Après une exposition répétée de courte durée (28 jours) par voie cutanée à la pyrifluquinazone chez le rat, aucun effet cutané ni aucun signe de toxicité générale n'a été observé à des doses allant jusqu'à la dose limite d'essai chez les mâles ou les femelles. Le demandeur a fourni des renseignements pour démontrer que les critères liés à l'exigence conditionnelle d'une étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours ont été respectés. Le demandeur a cité l'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours acceptable menée avec la pyrifluquinazone, ainsi que la faible toxicité aiguë par voie cutanée de la préparation commerciale.

L'exposition (par le nez seulement) répétée de courte durée (28 jours) par inhalation à la pyrifluquinazone chez le rat a entraîné des effets au point d'entrée caractérisés par une

inflammation des voies respiratoires terminales dans les poumons des mâles. Cet effet a été observé chez le rat à une dose systémique équivalente qui était supérieure à la dose orale ayant causé des lésions de la région olfactive des fosses nasales dans les études de toxicité avec capsules par voie orale d'un an chez le chien, l'espèce la plus sensible aux effets toxiques de la pyrfluquinazone. Les effets systémiques observés chez un des deux sexes ou chez les deux sexes de rats dans l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours consistaient en des signes cliniques de toxicité : fermeture palpébrale, marche avec les pattes écartées, léthargie, posture voûtée, ataxie, lenteur, effets oculaires et mortalité. Le demandeur a fourni des renseignements pour démontrer que les critères liés à l'exigence conditionnelle d'une étude de toxicité par inhalation de 90 jours ont été respectés. Le demandeur a cité l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours acceptable menée avec la pyrfluquinazone, la faible toxicité aiguë par inhalation de la préparation commerciale et la faible volatilité de la pyrfluquinazone.

Dans l'ensemble, il a été conclu que la pyrfluquinazone ne présentait aucun signe de génotoxicité. Des résultats négatifs ont été obtenus dans une batterie d'études de génotoxicité in vitro et in vivo, qui comprenaient un essai de mutation inverse sur bactéries, un essai de mutation génétique sur des cellules de lymphome de souris, un essai d'aberration chromosomique in vitro sur des cellules pulmonaires de hamster chinois et un essai de micronoyaux in vivo chez la souris.

Dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 18 mois chez la souris, on a constaté une incidence accrue des tumeurs à cellules de Leydig dans les testicules des mâles à la dose maximale d'essai. Des tumeurs à cellules de Leydig ont également été observées chez les mâles ayant reçu une dose moyenne et une dose élevée dans l'étude de cancérogénicité par le régime alimentaire de deux ans menée chez le rat. Chez les deux espèces, une comparaison par paire avec les témoins a révélé une augmentation statistiquement significative de l'incidence de ces tumeurs. Un mode d'action lié à l'antagonisme des récepteurs des androgènes (RA) a été proposé pour l'induction des tumeurs. Le demandeur a fourni plusieurs études mécanistes à l'appui du mode d'action proposé. Une description des événements clés a été présentée, avec des données démontrant des corrélations à la fois avec la dose et le temps pour les événements clés. Selon le mode d'action proposé, les effets antiandrogéniques produits par la suppression de l'activité transcriptionnelle et de la signalisation (perturbation de la régulation par rétroaction négative) dans le récepteur des androgènes du rat (RAR) conduiraient à une augmentation soutenue de l'hormone lutéinisante (LH) en circulation, entraînant ainsi une surstimulation des cellules de Leydig. Les données mécanistes fournies comprenaient des essais in vitro évaluant les éléments suivants : l'antagonisme et l'agonisme d'un gène rapporteur androgène dans une lignée cellulaire humaine de cancer du sein; l'affinité de liaison avec le RA chez le rat mâle castré; la transactivation indépendante des androgènes dans des cellules rénales humaines; l'expression de la protéine du RA dans des cellules humaines de cancer du sein; la localisation nucléaire du RA sur des lignées cellulaires humaines de rein, de cancer du sein et de cancer de la prostate; l'expression forcée du RAR dans des lignées cellulaires humaines de rein et de cancer du sein; la liaison au récepteur des œstrogènes (RE) dans le sang humain. En outre, les études in vivo suivantes ont été fournies : un essai utérutrophique mené chez des rats femelles, deux bioessais de Hershberger menés chez des rats mâles castrés, un essai d'exposition aiguë par voie orale visant à évaluer le RA prostatique chez les rats mâles, des études d'exposition par le régime alimentaire de 90 jours visant à évaluer les concentrations de LH chez la souris et le rat, et des

études d'exposition par le régime alimentaire de 14 jours et de 56 jours visant à évaluer les hormones thyroïdiennes chez les rats mâles.

La pyrifluquinazone a présenté une activité antiandrogénique dans les deux bioessais de Hershberger menés chez le rat. Les études in vitro ont également confirmé le potentiel antiandrogénique, qui est probablement attribuable à la perturbation de la voie de signalisation induite par le RA par suite de la diminution de l'expression de la protéine intracellulaire, plutôt qu'au mécanisme plus commun d'inhibition compétitive de la liaison aux androgènes. Dans l'étude mécaniste d'exposition par le régime alimentaire de 90 jours menée chez des souris mâles, on a observé une augmentation de la LH, de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT), une diminution du poids absolu et relatif des épидидymes, et une hypertrophie des cellules interstitielles testiculaires. Chez les rats mâles, on a constaté une augmentation de la LH et de la testostérone, une incidence accrue de l'atrophie des tubes séminifères testiculaires, une vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires des épидидymes, des débris de cellules germinales dans les épидидymes ainsi qu'une diminution du poids de la prostate, des vésicules séminales avec glandes coagulantes et des épидидymes après 90 jours d'administration de pyrifluquinazone par le régime alimentaire. Il convient de noter que, bien que les tumeurs à cellules de Leydig observées chez le rat dans l'étude de cancérogénicité par le régime alimentaire de deux ans semblent s'être manifestées à des doses inférieures à celles ayant causé une augmentation de la LH, il a été déterminé que cet écart était probablement lié à l'absence de dosage hormonal après une administration chronique.

De plus, dans l'étude de cancérogénicité par le régime alimentaire de deux ans menée chez le rat, on a noté une légère augmentation de l'incidence des fibroadénomes mammaires bénins chez les mâles des groupes ayant reçu une dose moyenne et une dose élevée par rapport aux témoins. Cette lésion n'a été observée que chez les rats mâles et, bien que la relation dose-réponse ait atteint le seuil de signification statistique lors de l'utilisation du test de tendance linéaire de Cochran-Armitage, il n'y avait pas de différence statistiquement significative par rapport aux témoins à n'importe quelle dose lors de l'utilisation de la méthode exacte de Fisher pour la comparaison par paire, et aucun signe de génotoxicité n'a été relevé dans la base de données. Par conséquent, on a considéré que l'augmentation légère de l'incidence des fibroadénomes mammaires chez les rats mâles ayant reçu une dose moyenne et une dose élevée était un signe équivoque de tumorigénicité, et une approche par seuil de formation des tumeurs mammaires a été appliquée pour l'évaluation des risques, étant donné qu'il a été conclu qu'une approche par extrapolation linéaire aux faibles doses (ERU) pour l'évaluation des risques de cancer serait trop prudente.

La pyrifluquinazone a présenté des signes de sensibilité prénatale accrue chez le rat. Dans l'étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat, des effets maternels, caractérisés par une diminution du poids corporel et du poids moyen de l'utérus gravide, ont été observés à une dose supérieure à celle à laquelle des effets fœtaux, qui comprenaient une diminution de la distance anogénitale (DAG) chez les mâles et une augmentation de l'incidence des côtes surnuméraires chez les deux sexes, ont été signalés. Dans l'étude de toxicité pour le développement par voie orale menée chez le lapin, aucun effet nocif n'a été observé chez les mères ou les fœtus jusqu'à la dose maximale d'essai, qui était équivalente à la dose ayant entraîné une diminution du gain de poids corporel chez les mères et qui correspondait à la dose

immédiatement inférieure à la dose à laquelle des avortements se sont produits chez les mères dans l'étude de détermination des doses par voie orale chez le lapin.

Aucun signe de sensibilité accrue des jeunes n'a été noté dans l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations chez le rat. Les effets observés chez les parents étaient cohérents avec ceux observés chez le rat dans l'ensemble de la base de données, et ils se sont produits aux mêmes doses que celles ayant produit des effets sur la progéniture et la reproduction. Les effets sur la reproduction comprenaient une augmentation de la durée de la gestation, une réduction du nombre de descendants vivants, une réduction de la motilité des spermatozoïdes, une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux et une augmentation du poids des organes (testicules et utérus). Les effets sur la progéniture comprenaient une diminution du poids corporel et une diminution du poids de la rate et du thymus et, chez les mâles uniquement, des effets compatibles avec une activité antiandrogénique, soit un hypospadias, une diminution de la DAG, une rétention des mamelons et un retard de la séparation du prépuce. Dans une étude complémentaire de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire et de détermination des doses sur deux générations chez le rat, des effets semblables à ceux de l'étude principale ont été observés chez les parents et les petits, et d'autres effets sur la reproduction, à savoir une réduction des indices d'accouplement, de gestation et de fertilité, ont été relevés à des doses dépassant les doses d'essai de l'étude principale.

Dans une étude complémentaire trouvée dans les publications scientifiques au cours de laquelle des rates gravides ont reçu de la pyrifluquinazone par gavage, des effets sur le développement et la progéniture se sont produits à des doses orales équivalentes ou inférieures à celles qui ont entraîné une diminution du gain de poids corporel chez les mères; ces effets comprenaient une rétention des mamelons, un hypospadias, une diminution de la DAG et des anomalies de l'appareil génital et reproducteur.

Le potentiel neurotoxique de la pyrifluquinazone a été étudié chez le rat après l'administration de doses aiguës par gavage et l'administration de doses par le régime alimentaire pendant 90 jours. Des signes cliniques de toxicité, une perte de poids corporel et une mortalité étaient évidents peu après l'administration des doses dans l'étude de neurotoxicité aiguë; cependant, on a considéré que ces effets étaient le résultat d'une toxicité générale et non un signe de neurotoxicité sélective, car les signes ont disparu en quelques jours, et il n'y a pas eu de neuropathologie liée au traitement. De plus, aucun signe de neurotoxicité n'a été observé dans l'étude de neurotoxicité de 90 jours. Le demandeur a fourni des renseignements pour démontrer que les critères liés aux exigences conditionnelles d'une étude de neurotoxicité aiguë différée et d'une étude de neurotoxicité pour le développement ont été respectés. La pyrifluquinazone ne contient pas de groupement organophosphoré et n'est pas structurellement apparentée à d'autres substances susceptibles de provoquer une neurotoxicité aiguë différée. Dans l'ensemble, d'après la valeur probante de la preuve, il n'est pas nécessaire d'évaluer le potentiel de neurotoxicité pour le développement de la pyrifluquinazone, étant donné qu'aucun signe de neurotoxicité sélective n'a été observé dans d'autres études de la base de données. Des perturbations hormonales ont été relevées dans la base de données, mais on considère que les valeurs de référence sélectionnées assurent une protection contre ces effets, et on ne s'attend pas à ce que la pyrifluquinazone provoque d'autres types d'atteintes du système nerveux à l'étape du développement.

Des études de toxicité supplémentaires, mais limitées, ont été menées avec plusieurs métabolites et impuretés de la pyrifluquinazone. Il a été déterminé que les métabolites IV-01, IV-02, IV-15, IV-27, IV-28 et IV-203 présentaient une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat. On a étudié l'expression du gène rapporteur androgène, l'affinité de liaison avec le RA et l'affinité de liaison avec le RE dans le cadre d'essais in vitro réalisés avec les métabolites IV-01, IV-02, IV-203 et IV-208. En outre, on a étudié la localisation nucléaire du RA dans des cellules humaines dans le cadre d'essais menés avec le métabolite IV-01. Pour le métabolite IV-01, l'essai d'expression du gène rapporteur androgène a mis en évidence une augmentation proportionnelle à la concentration de l'activité de la luciférase en présence de DHT, ce qui témoigne d'un léger agonisme, tandis que l'essai d'affinité de liaison avec le RA a fait ressortir une faible affinité de liaison. À des concentrations élevées, il a été déterminé que le métabolite IV-208 présentait une affinité de liaison potentielle pour les RE- α et RE- β . Dans des études de génotoxicité, le métabolite IV-203 et les impuretés 1 à 7 ont donné des résultats négatifs à l'essai de mutation inverse sur bactéries.

L'identité de certains métabolites est présentée dans le tableau 3 de l'annexe I. Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées dans le tableau 4 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec la pyrifluquinazone, la préparation commerciale connexe ainsi que les métabolites et les impuretés pertinents figurent dans les tableaux 5, 6 et 7, respectivement, de l'annexe I.

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

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré de complétude des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables⁵.

La base de données toxicologiques réunit tous les renseignements requis sur la toxicité de la pyrifluquinazone pour les nourrissons et les enfants, notamment des études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin et une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations chez le rat. Des études de toxicité pour le développement et de détermination des doses par voie orale chez le rat et le lapin, une étude de toxicité pour la reproduction et de détermination des doses sur deux générations chez le rat, ainsi qu'une étude publiée de toxicité pour le développement chez le rat étaient également disponibles.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, aucun signe de sensibilité n'a été relevé chez les jeunes lapins. Dans la principale étude de toxicité pour le développement par voie orale menée chez le lapin, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les mères ou les fœtus à la dose maximale d'essai. Cette dose est la même que celle ayant entraîné une diminution du gain de poids corporel chez les mères dans l'étude de toxicité pour le développement et de détermination des doses par voie orale chez le lapin. À la dose d'essai supérieure suivante dans

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

l'étude de détermination des doses, des avortements se sont produits, et une diminution de la consommation alimentaire a été observée chez les mères. Chez le rat, des signes de sensibilité des jeunes ont été notés dans l'étude de toxicité pour le développement, comme en témoignent l'incidence accrue d'une variation du développement (côte surnuméraire) et une altération du développement de l'appareil reproducteur (diminution de la DAG chez les mâles) chez les fœtus, en l'absence de toxicité maternelle. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, des effets sur la progéniture ont été observés en présence d'effets sur la thyroïde chez les mères. Les effets sur la progéniture des deux sexes dans l'étude de toxicité pour la reproduction comprenaient une diminution du poids corporel et une diminution du poids de la rate et du thymus, tandis que des effets observés uniquement chez les jeunes mâles étaient généralement compatibles avec une activité antiandrogénique et comprenaient un hypospadias, une rétention des mamelons, une diminution de la DAG et un retard de la séparation du prépuce. Les préoccupations à ce sujet ont été atténuées par la présence d'une toxicité maternelle à la même dose.

Dans l'ensemble, la base de données est suffisante pour déterminer la sensibilité des jeunes. La toxicité prénatale et la sensibilité des jeunes sont préoccupantes, compte tenu de la gravité du critère d'effet (diminution de la DAG) relevé en l'absence de toxicité maternelle dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat. Par conséquent, le facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu en entier pour les scénarios dans lesquels le critère d'effet de diminution de la DAG chez le rat a été utilisé pour établir le point de départ de l'évaluation des risques pour les femmes en âge de procréer. Pour les scénarios d'exposition portant sur d'autres sous-populations, notamment les enfants, le risque a été considéré comme bien caractérisé, et le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1.

3.2 Valeurs toxicologiques de référence

3.2.1 Voies et durées d'exposition

Il est possible d'être exposé à la pyrifluquinazone par le régime alimentaire (aliments). On s'attend également à ce que les travailleurs soient exposés à la pyrifluquinazone par voie cutanée pendant de courtes, de moyennes et de longues durées, et qu'ils y soient exposés par inhalation pendant de courtes et de moyennes durées.

Pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A), l'exposition professionnelle à l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC est considérée comme étant de courte durée et se produit principalement par voie cutanée et par inhalation. Pour les travailleurs qui retournent dans des lieux traités, l'exposition professionnelle à l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC est considérée comme étant de durée moyenne à longue et se produit principalement par voie cutanée.

3.2.2 Valeurs toxicologiques de référence professionnelles

Exposition par voie cutanée et par inhalation de courte et de moyenne durée

La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement de 5 mg/kg p.c./jour, qui a été établie dans l'étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat, a été choisie

pour l'évaluation des risques associés à une exposition professionnelle de courte et de moyenne durée par voie cutanée et par inhalation. À la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) pour le développement de 10 mg/kg p.c./jour, on a constaté une toxicité dans cette étude sous la forme d'une altération du développement de l'appareil reproducteur chez les mâles et d'une incidence accrue d'une variation du développement (côtes surnuméraires) chez les deux sexes. Ces effets ont été observés en l'absence de toxicité maternelle. Comme les populations de travailleurs peuvent inclure des femmes enceintes, ces critères d'effet ont été considérés comme étant appropriés pour l'évaluation des risques professionnels. Les études de toxicité par voie cutanée et par inhalation de 28 jours disponibles n'ont pas évalué les critères d'effet pertinents (c'est-à-dire les effets sur le développement à la suite d'une exposition prénatale), ce qui a rendu nécessaire l'utilisation d'une étude de toxicité par voie orale aux fins de l'évaluation des risques.

La marge d'exposition (ME) cible de ces scénarios, qui est de 1 000, intègre les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, de même qu'un facteur de 10 adopté pour les raisons indiquées dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

Exposition par voie cutanée de longue durée

La DSENO de 0,5 mg/kg p.c./jour provenant des résultats combinés des deux études de toxicité par voie orale d'un an chez le chien a été choisie pour l'évaluation des risques associés à une exposition professionnelle de longue durée par voie cutanée. À la DMENO de 1,5 mg/kg p.c./jour, on a observé des lésions de la cavité nasale caractérisées par une infiltration cellulaire mononucléaire de l'épithélium olfactif. L'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours disponible n'a pas évalué l'espèce la plus sensible (le chien), et sa durée était insuffisante pour l'évaluation de scénarios d'exposition par voie cutanée de longue durée, d'où la nécessité d'utiliser des études de toxicité par voie orale chez le chien aux fins de l'évaluation des risques.

La ME cible de ce scénario, qui est de 100, intègre les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variation intraspécifique. On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

3.2.3 Dose aiguë de référence (DARf)

Femmes de 13 à 49 ans

Pour estimer les risques associés à une exposition aiguë par le régime alimentaire chez les femmes de 13 à 49 ans, on a retenu l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, dans laquelle la DSENO pour le développement était de 5 mg/kg p.c./jour, aux fins de l'évaluation des risques. À la DMENO pour le développement de 10 mg/kg p.c./jour, on a observé une incidence accrue de côtes surnuméraires (une variation) et une diminution de la DAG en l'absence de toxicité maternelle. Ces effets peuvent résulter d'une exposition unique et sont donc pertinents pour l'évaluation des risques associés à une exposition aiguë. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité

intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, on a retenu le facteur de 10 prescrit par la *Loi*. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc égal à 1 000.

La DARf est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DARf (femmes de 13 à 49 ans)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{5 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\,000} = 0,005 \text{ mg/kg p.c. de pyrifluquinazone}$$

Population générale (excluant les femmes de 13 à 49 ans)

Pour estimer les risques associés à une exposition aiguë par le régime alimentaire dans la population générale, on a retenu la DSENO de 100 mg/kg p.c. provenant de l'étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat aux fins de l'évaluation des risques. À la DMENO de 300 mg/kg p.c., on a observé une mortalité et des signes cliniques de toxicité. Ces effets ont été produits par une seule exposition et sont donc pertinents pour l'évaluation des risques associés à une exposition aiguë. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, on a ramené à 1 le facteur prescrit par la *Loi*. Le FEG est donc égal à 100.

La DARf est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DARf (population générale)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{100 \text{ mg/kg p.c.}}{100} = 1,0 \text{ mg/kg p.c. de pyrifluquinazone}$$

3.2.4 Dose journalière admissible (DJA)

Pour estimer le risque après une exposition répétée par le régime alimentaire, on a pris en compte les résultats des deux études de toxicité par voie orale d'un an chez le chien et on a retenu la DSENO combinée de 0,5 mg/kg p.c./jour. À la DMENO de 1,5 mg/kg p.c./jour, on a observé des lésions de l'épithélium olfactif nasal. Ces études présentent la DSENO la plus faible de toute la base de données. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, on a ramené à 1 le facteur prescrit par la *Loi*. Le FEG est donc égal à 100.

La DJA est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{0,5 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,005 \text{ mg/kg p.c./jour de pyrifluquinazone}$$

La DJA procure une marge de 700 par rapport à la DSENO pour l'augmentation équivoque des fibroadénomes mammaires et des tumeurs des cellules interstitielles testiculaires chez les rats mâles, de 5 400 par rapport à la DSENO pour les tumeurs des cellules interstitielles testiculaires chez les souris mâles, de 1 000 par rapport à la DSENO pour les effets sur le développement chez le rat et de 460 par rapport à la DSENO pour les effets chez les jeunes rats.

3.2.5 Évaluation des risques de cancer

Une incidence accrue des tumeurs des cellules interstitielles testiculaires a été observée chez les souris et les rats mâles après une administration chronique par le régime alimentaire. Un mode d'action lié à l'antagonisme des récepteurs des androgènes a été proposé pour l'induction des tumeurs. Le mode d'action proposé a été jugé plausible, malgré certaines réserves, et l'ensemble des éléments probants a été jugé suffisant pour conclure qu'une approche par extrapolation linéaire des faibles doses (ERU) pour l'évaluation des risques de cancer est peut-être trop prudente. C'est pourquoi une approche par seuil de formation des tumeurs des cellules interstitielles testiculaires a été adoptée aux fins de l'évaluation des risques de cancer. Une augmentation de l'incidence des fibroadénomes mammaires bénins a été observée chez les rats mâles dans l'étude de cancérogénicité de deux ans menée avec la pyrifluquinazone. Le lien entre le traitement et ce type de tumeur a été jugé équivoque compte tenu du poids de la preuve. Dans l'ensemble, les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'évaluation des risques autres que les risques de cancer confèrent une protection adéquate en regard de toute autre préoccupation concernant le potentiel cancérogène de la pyrifluquinazone.

3.2.6 Valeurs toxicologiques de référence globales

L'exposition globale s'entend de l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable au régime alimentaire (aliments et eau potable), aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). Pour la pyrifluquinazone, une évaluation globale n'est pas nécessaire étant donné qu'aucune exposition par l'eau potable ou en milieu résidentiel n'est prévue, les utilisations proposées étant limitées aux serres.

3.3 Absorption cutanée

Une étude d'absorption cutanée in vivo chez le rat a été examinée. D'après les données présentées dans l'étude, une valeur d'absorption cutanée de 19 % a été retenue aux fins de l'évaluation des risques associés à la pyrifluquinazone (tableau 8 de l'annexe I).

3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle

3.4.1 Dangers aigus liés à la préparation commerciale et mesures d'atténuation

3.4.1.1 Insecticide Pyrifluquinazon 20SC

L'évaluation des dangers aigus a révélé que l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC présente une légère toxicité par voie orale et une faible toxicité par inhalation et par voie cutanée chez le rat, qu'il est peu irritant pour les yeux et la peau du lapin et qu'il est un sensibilisant cutané chez la souris (essai des ganglions lymphatiques locaux). Compte tenu de ces dangers aigus, les travailleurs doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et les réparations.

3.4.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

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

Les travailleurs peuvent être exposés à la pyrfluquinazone pendant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et les réparations. Des estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été générées à partir de la base de données de l'Agricultural Handlers Exposure Task Force (AHETF) et de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED, v1.1) pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC qui utilisent de l'équipement automatisé ou manuel pour traiter les légumes et les plantes ornementales cultivés en serre. Les valeurs d'exposition unitaire utilisées dans l'évaluation des risques sont calculées pour des préposés qui portent un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures (tableau 9 de l'annexe I).

On a estimé l'exposition par voie cutanée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulé par jour et la valeur d'absorption cutanée de 19 %. Pour estimer l'exposition par inhalation, on a combiné les valeurs de l'exposition unitaire avec la quantité de produit manipulé par jour et un facteur d'absorption par inhalation de 100 %. Les valeurs de l'exposition ont été normalisées en mg/kg p.c./jour pour un adulte pesant 80 kg.

On a comparé les estimations de l'exposition à la valeur toxicologique de référence sélectionnée pour obtenir la ME. La ME cible est de 1 000. Étant donné que les valeurs de référence pour l'exposition par voie cutanée et l'exposition par inhalation reposent sur les mêmes effets toxicologiques, les ME par voie cutanée et par inhalation ont été combinées. Les ME calculées sont supérieures à la ME cible de 1 000 pour tous les scénarios de manipulation du produit chimique et ne sont donc pas préoccupantes pour la santé (tableau 10 de l'annexe I).

3.4.2.2 Évaluation de l'exposition après l'application et des risques connexes

Il existe un risque d'exposition pour les travailleurs qui pénètrent dans les zones traitées avec l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC pour y effectuer des tâches comme la récolte manuelle. Compte tenu de la nature des activités effectuées, l'exposition devrait se faire principalement par voie cutanée lors du contact avec le feuillage traité. Aucune exposition par inhalation n'est prévue, car la pyrfluquinazone est considérée comme non volatile, sa pression de vapeur étant de $5,0 \times 10^{-11}$ kPa (à 25 °C), soit une valeur inférieure au critère de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) pour un produit non volatil destiné à une utilisation à l'intérieur, soit 1×10^{-5} kPa entre 20 et 30 °C. Par conséquent, aucune évaluation quantitative des risques associés à l'exposition par inhalation après l'application n'est requise. Le risque lié à l'exposition par inhalation après traitement n'est pas préoccupant pour la santé des travailleurs, étant donné que la pyrfluquinazone est considérée comme non volatile et que le délai de sécurité de 12 heures permettra aux résidus de sécher, aux particules en suspension de se déposer et aux vapeurs de se dissiper.

On a estimé l'exposition par voie cutanée des travailleurs pénétrant dans les zones traitées en combinant les valeurs des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) avec les coefficients de

transfert (CT) propres à l'activité. Les CT propres à l'activité reposent sur les données de l'Agricultural Re-entry Task Force (ARTF). Comme les données sur les RFFA propres au produit chimique n'ont pas été soumises, une valeur de RFFA par défaut équivalant à 25 % de la dose d'application et une valeur de dissipation quotidienne des résidus de 2 % ont été utilisées aux fins de l'évaluation de l'exposition.

On a comparé les estimations de l'exposition à la valeur toxicologique de référence sélectionnée pour obtenir la ME. La ME cible est de 100. Seuls les expositions et les risques liés aux activités ayant les CT les plus élevés sont présentés, car les ME de ces activités dépassent la ME cible de 100 et ne sont donc pas préoccupantes pour la santé (tableau 11 de l'annexe I). Pour toutes les activités après traitement, le délai de sécurité de 12 heures est suffisant.

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

3.4.3.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent le produit et des risques connexes

L'insecticide Pyrifluquinazon 20SC n'est pas un produit à usage domestique, et son utilisation n'est pas autorisée en milieu résidentiel; par conséquent, aucune évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent le produit en milieu résidentiel n'est requise.

3.4.3.2 Évaluation de l'exposition après l'application et des risques connexes

L'insecticide Pyrifluquinazon 20SC n'est pas un produit à usage domestique, et son utilisation n'est pas autorisée en milieu résidentiel; par conséquent, aucune évaluation de l'exposition après l'application en milieu résidentiel n'est requise.

3.4.4 Évaluation de l'exposition occasionnelle et des risques connexes

L'exposition occasionnelle est considérée comme négligeable étant donné que l'application est limitée aux serres, où le risque de dérive au-delà de la zone de traitement est faible. Par conséquent, l'exposition occasionnelle et les risques qui en découlent ne sont pas préoccupants pour la santé, car la possibilité qu'il y ait dérive de pulvérisation est minime.

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

3.5.1 Exposition aux résidus dans les aliments d'origine végétale

Aux fins de l'évaluation des risques, le résidu dans les plantes est défini comme étant la pyrifluquinazone et le métabolite IV-01 (exprimé en équivalents du composé d'origine) et, aux fins de l'application de la loi, le résidu dans les plantes est défini comme étant la pyrifluquinazone. La méthode d'analyse aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi est valide pour la quantification des résidus de pyrifluquinazone et de métabolite IV-01 dans les produits végétaux issus de l'agriculture. Les résidus de pyrifluquinazone sont stables dans les cultures à teneur élevée en amidon pendant 12 mois, dans les cultures à teneur élevée en eau pendant 2 à 12 mois, dans les cultures à teneur élevée en acide pendant 5 à 6 mois et dans les cultures à teneur élevée en huile pendant 5 à 12 mois lorsque celles-ci sont entreposées dans un congélateur à environ -20 °C. Les produits agricoles bruts que sont les pommes, le coton, les

raisins, les oranges, les prunes, les pommes de terre et les tomates ont été traités, et les résidus de pyrifluquinazone étaient concentrés dans les produits transformés suivants : huile d'agrumes (94 fois) et pruneaux (1,4 fois). Les essais sur les cultures au champ menés au Canada, aux États-Unis et au Japon avec des préparations commerciales à base de pyrifluquinazone appliquées à des doses exagérées dans ou sur les légumes-tubercules, les légumes-cornes, les légumes-feuilles, les légumes du genre *Brassica*, les légumes-fruits, les cucurbitacées, les fruits à pépins, les fruits à noyau, les agrumes, les petits fruits de plantes grimpantes (sauf le kiwi), les noix au sens large (arachides exclues), les légumes-pétiotes, le coton et le thé ont donné des résultats suffisants pour justifier les LMR proposées.

3.5.2 Exposition aux résidus dans l'eau potable

Étant donné que les utilisations appuyées au Canada concernent uniquement les légumes et les plantes ornementales de serre, on ne s'attend pas à trouver de résidus de pyrifluquinazone dans l'eau potable.

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

L'évaluation des risques liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire (risques de cancer et risques autres que les risques de cancer) a été réalisée à l'aide du Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID™, version 4.02, 05-10-c), qui renferme des données sur la consommation d'aliments tirées de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey/What We Eat in America (NHANES/WWEIA) pour les années 2005 à 2010.

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

Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour l'analyse approfondie des risques liés à l'exposition aiguë à la pyrifluquinazone : 100 % des cultures traitées, facteurs de transformation expérimentaux et par défaut (s'il y a lieu), et résidus dans ou sur les cultures en fonction de la moyenne la plus élevée des essais sur le terrain (MPEET). Selon l'analyse approfondie, l'exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments seulement) découlant de toutes les utilisations appuyées de la pyrifluquinazone sur les aliments, y compris les produits importés, est estimée à 53,5 % (0,003 mg/kg p.c./jour) de la DARf pour les femmes de 13 à 49 ans (95^e centile, valeur déterministe) et à moins de 1 % de la DARf pour tous les autres sous-groupes de la population.

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

Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour l'analyse approfondie des risques de cancer et des risques autres que les risques de cancer liés à l'exposition chronique à la pyrifluquinazone : 100 % des cultures traitées, facteurs de transformation expérimentaux et par défaut (s'il y a lieu), et résidus dans ou sur les cultures en fonction de la médiane des résidus en essais contrôlés (MREC). Selon l'analyse approfondie, l'exposition chronique par le régime alimentaire (aliments seulement) découlant de toutes les utilisations appuyées de la pyrifluquinazone sur les aliments, y compris les produits importés, correspond à moins de 15 % de la DJA pour l'ensemble de la population, notamment les nourrissons, les enfants et tous les sous-groupes représentatifs de la population. L'ARLA estime que l'exposition chronique par le régime alimentaire à la

pyrifluquinazone présente dans les aliments représente 8,0 % (0,0004 mg/kg p.c./jour) de la DJA pour la population générale. La plus forte exposition et le risque estimé le plus élevé concernent les enfants de 1 à 2 ans; cette exposition correspond à 14,1 % (0,0007 mg/kg p.c./jour) de la DJA.

3.6 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Pour la pyrifluquinazone, aucune évaluation de l'exposition globale n'est requise étant donné qu'on ne s'attend pas à une exposition en milieu résidentiel et dans l'eau potable.

3.7 Évaluation de l'exposition cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'Agence qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme commun de toxicité. Par conséquent, l'évaluation d'un éventuel mécanisme commun de toxicité avec d'autres pesticides a été entreprise pour la pyrifluquinazone. La pyrifluquinazone, ainsi que le pesticide homologué pymétrozine, est classée comme un dérivé azométhinique de la pyridine dont le mode d'action pesticide consiste à moduler le canal TRPV de l'organe chordotonal. L'examen des renseignements disponibles sur la toxicité n'a révélé aucun mécanisme commun de toxicité entre la pyrifluquinazone et la pymétrozine. La pyrifluquinazone est également classée, sur la base de sa structure, comme un insecticide de type quinazoline. Actuellement, aucun autre insecticide de type quinazoline n'est homologué au Canada. La pyrifluquinazone et les autres insecticides de type quinazoline auxquels les Canadiens et Canadiennes peuvent être exposés par l'intermédiaire de produits alimentaires importés (par exemple fénazaquin et fluquinconazole) présentent des modes d'action pesticides et des profils toxicologiques différents; ainsi, ces insecticides ne sont pas considérés comme ayant un mécanisme de toxicité commun avec la pyrifluquinazone. Par conséquent, aucune évaluation des risques cumulatifs pour la santé n'est requise à l'heure actuelle.

3.8 Limites maximales de résidus

Les risques alimentaires liés à la consommation des produits alimentaires énumérés dans le tableau 3.8.1 sont jugés acceptables lorsque la pyrifluquinazone est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Par conséquent, les aliments qui contiennent des résidus de pyrifluquinazone à ces concentrations sont propres à la consommation, et l'ARLA recommande de fixer les LMR suivantes pour les résidus de pyrifluquinazone.

Tableau 3.8.1 Limites maximales de résidus recommandées

LMR (ppm)	Produit alimentaire
30	Huile d'agrumes
20	Thé (feuilles séchées)
5,0	Légumes-feuilles (groupe de cultures 4-13)
1,5	Légumes-pétiotes (sous-groupe de cultures 22B)
0,70	Agrumes (groupe de cultures 10; révisé)
0,60	Légumes-tiges et légumes-fleurs du genre <i>Brassica</i> (groupe de cultures 5-13)

LMR (ppm)	Produit alimentaire
0,30	Légumes-fruits (groupe de cultures 8-09); cerises (sous-groupe de cultures 12-09A); petits fruits de plantes grimpantes, sauf le kiwi (sous-groupe de cultures 13-07F); graines de coton non délintées
0,07	Cucurbitacées (groupe de cultures 9), fruits à pépins (groupe de cultures 11-09)
0,04	Pêches (sous-groupe de cultures 12-09B)
0,02	Légumes-tubercules et légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C); prunes (sous-groupe de cultures 12-09C); noix au sens large, arachides exclues (groupe de cultures 14-11)

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 et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les LMR dans le contexte international et sur leurs incidences commerciales, 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 estimations des risques associés à une exposition aiguë et à une exposition chronique par le régime alimentaire, veuillez consulter les tableaux 2, 12 et 13 de l'annexe I.

3.9 Déclarations d'incident concernant la santé

La pyrifluquinazone est un nouveau principe actif en attente d'homologation au Canada. En date du 25 avril 2022, aucune déclaration d'incident n'avait été soumise à l'ARLA.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les données sur le devenir de la pyrifluquinazone et de ses produits de transformation dans les milieux terrestres et aquatiques sont présentées dans les tableaux 14 et 15, respectivement, de l'annexe 1.

La pyrifluquinazone est soluble dans l'eau. Étant donné sa faible pression de vapeur (5×10^{-8} Pa) et sa constante de la loi de Henry de $1,894 \times 10^{-11}$ atm m³/mol, on ne s'attend pas à ce qu'elle se volatilise à partir de la surface de sols humides ou de l'eau. La pyrifluquinazone ne devrait pas être transportée sur de longues distances dans l'atmosphère. L'hydrolyse est rapide dans des conditions basiques et plus lente dans des conditions acides. À tous les pH mesurés, la pyrifluquinazone s'est hydrolysée et a formé le principal produit de transformation IV-01.

Dans les milieux terrestres, la pyrifluquinazone est non persistante dans le sol, dans des conditions aérobies. Les principaux produits de transformation (IV-01, IV-02, IV-15, IV-27, IV-28 et IV-203) ont été identifiés dans les essais de biotransformation en sol aérobie menés en laboratoire. On estime que ces produits de transformation sont non persistants à modérément persistants dans des conditions de sol aérobies.

La pyrifluquinazone devrait être modérément mobile à immobile dans une variété de types de sols selon le schéma de classification de la mobilité de McCall *et al.* (1981). Les produits de transformation IV-01, IV-02 et IV-15 ont le potentiel d'être immobiles, tandis que le produit de transformation IV-27 est peu mobile. En tenant compte des critères de Cohen *et al.* (1984) et de l'indice d'ubiquité dans les eaux souterraines de Gustafson (1989), il a été déterminé qu'il était peu probable que la pyrifluquinazone atteigne les eaux souterraines par lessivage. En tenant compte de l'indice d'ubiquité dans les eaux souterraines, il a été déterminé qu'il était peu probable que les produits de transformation IV-01, IV-02, IV-15 et IV-27 atteignent les eaux souterraines par lessivage.

ans les milieux aquatiques, la pyrifluquinazone est non persistante dans les systèmes eau-sédiments, dans des conditions aérobies et anaérobies. Dans des conditions aérobies, la pyrifluquinazone s'est dissipée avec une demi-vie de 1,72 à 2,38 jours. Dans des conditions aquatiques anaérobies, la pyrifluquinazone s'est transformée rapidement, avec une demi-vie de moins de trois jours. Il n'y avait plus de trace de pyrifluquinazone après sept jours. Le principal produit de transformation IV-01 semble persistant dans des conditions aquatiques anaérobies, avec une demi-vie de 233 à 305 jours. Il ne devrait pas y avoir de bioaccumulation de la pyrifluquinazone dans les organismes aquatiques.

4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement

La caractérisation des risques pour l'environnement s'applique à l'utilisation de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC sur les cultures vivrières et les plantes ornementales de serre. Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques pour l'environnement les données sur l'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) dans divers milieux environnementaux (aliments, eau, sol et air) aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les CEE sont déterminées à l'aide de modèles standard qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques de la substance et des propriétés 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 paramètres d'effet utilisés sont les critères d'effet toxicologique qui ont été modifiés selon un facteur d'incertitude pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que de divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou de l'individu). Un résumé des critères d'effet disponibles pour les organismes terrestres et les organismes aquatiques ainsi que des paramètres d'effets utilisés dans l'évaluation des risques est présenté dans les tableaux 16 et 17, respectivement, de l'annexe I.

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés ainsi que pour repérer les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. On calcule le quotient de risque (QR) en divisant la CEE par le paramètre d'effet approprié, puis on le compare au niveau préoccupant (NP) (tableau 17 de l'annexe I). Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables, et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques en utilisant des scénarios d'exposition et des paramètres d'effets plus réalistes.

En ce qui concerne l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, on s'attend à une exposition environnementale résultant de l'utilisation du produit sur les cultures vivrières et les plantes ornementales de serre pour les abeilles et les arthropodes utiles utilisés en serre. Une évaluation des risques comprenant le calcul de quotients de risque en fonction des concentrations d'exposition et des critères d'effet toxicologiques a été réalisée. L'évaluation préliminaire des risques pour la pyrifluquinazone est résumée dans le tableau 18 de l'annexe I.

Risques pour les arthropodes utiles vivant sur le feuillage

La principale voie d'exposition à la pyrifluquinazone pour les arthropodes utiles vivant sur le feuillage est le contact avec les résidus à la surface des plantes à la suite d'une application par pulvérisation. Pour la pulvérisation hors cible directe à la surface des plantes en serre, on a utilisé la dose maximale d'application par cycle de culture ($56 \times 2 = 112$ g p.a./ha).

On a comparé les paramètres d'effets à la CEE foliaire de 112 g p.a./ha établie à l'évaluation préliminaire. Les QR ne dépassaient pas le NP pour la préparation commerciale, l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC ($QR < 0,112$; tableau 18 de l'annexe I), ce qui indique que les risques pour les arthropodes vivant sur le feuillage sont acceptables lorsque la pyrifluquinazone est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Risques pour les abeilles

Les abeilles butineuses pourraient être exposées directement à la pyrifluquinazone par des gouttelettes de pulvérisation lors de l'application, par des résidus à la surface des feuilles (exposition aiguë par contact) et par l'ingestion de pollen et de nectar contaminés (exposition par voie orale). De plus, le couvain pourrait être exposé à la pyrifluquinazone par le pollen et le nectar contaminés que les abeilles butineuses rapportent à la ruche. Les utilisations proposées ne concernent que les serres, et l'on ne s'attend donc pas à une exposition environnementale des abeilles. Il est possible que l'on ait recours à des services de pollinisation par des abeilles domestiques pour la production en serre; en général, les producteurs en serre ne conservent pas les colonies d'abeilles à la suite de ces services.

D'après les analyses en laboratoire, la pyrifluquinazone n'était pas toxique pour les abeilles domestiques adultes lorsqu'elle était appliquée directement sur les abeilles ou ingérée par l'entremise de l'alimentation. Après une exposition chronique par voie orale, on a observé un effet sur la mortalité des abeilles à des doses $\geq 1,2 \mu\text{g p.a./abeille/jour}$, et des effets sublétaux se sont produits de façon précoce et à des doses de seulement $0,0039 \mu\text{g p.a./abeille/jour}$.

Sur la base des effets aigus (mortalité), l'évaluation préliminaire n'a révélé aucun dépassement du NP pour les abeilles adultes et les larves. D'après les effets sublétaux, le NP a été dépassé pour les abeilles adultes (QR = 134,4 à 162,4), mais pas pour les larves (QR = 0,048) (tableau 18 de l'annexe I). Le NP a également été dépassé pour les abeilles adultes soumises à une exposition chronique par pulvérisation foliaire (QR = 1,35 à $> 416,4$) (tableau 18 de l'annexe I). Dans tous les essais de toxicité aiguë et chronique, les abeilles ont présenté des effets sublétaux, notamment une hyperactivité, une perte d'équilibre, une léthargie et une immobilité, et elles n'ont pas récupéré de ces effets pendant la période d'essai. Pour cette utilisation en serre, on ne s'attend pas à une vaste exposition environnementale, mais un énoncé avisant les producteurs en serre d'éviter l'application du produit lorsque les abeilles butinent dans les zones de traitement doit figurer sur l'étiquette.

Dans l'ensemble, il existe un risque potentiel pour les pollinisateurs utilisés dans la production en serre qui butinent les cultures traitées à la pyrifluquinazone. Afin d'aviser les producteurs en serre des risques pour les abeilles utilisées dans la production en serre, il est nécessaire d'apposer sur l'étiquette des énoncés indiquant que l'insecticide peut nuire aux abeilles et qu'il faut éviter d'appliquer le produit lorsque des abeilles se trouvent dans les zones de traitement. Les risques sont considérés comme acceptables si les énoncés proposés figurent sur l'étiquette.

Risques pour les organismes aquatiques

Les critères d'effet toxicologique pour les organismes aquatiques sont présentés dans le tableau 16 de l'annexe I. La pyrifluquinazone est considérée comme modérément à fortement toxique pour les organismes aquatiques. Une évaluation quantitative des risques n'a pas été réalisée, car ce composé n'est pas persistant dans les milieux aquatiques, et on ne s'attend pas à une exposition environnementale liée à l'utilisation de serres fermées. Il faudra apposer sur l'étiquette des énoncés informant l'utilisateur de la toxicité de la pyrifluquinazone pour les organismes aquatiques et interdisant le rejet d'effluents des serres dans les milieux aquatiques.

Conclusion générale sur les risques potentiels pour l'environnement

L'utilisation de la pyrifluquinazone sur les cultures vivrières et les plantes ornementales de serre ne devrait pas entraîner de rejets de pyrifluquinazone directement dans l'environnement si le produit est utilisé conformément au mode d'emploi approuvé sur l'étiquette. Les risques liés à l'utilisation de la pyrifluquinazone en serre sont jugés acceptables.

4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement

La pyrifluquinazone est un nouveau principe actif en attente d'homologation au Canada. En date du 25 avril 2022, aucune déclaration d'incident n'avait été soumise à l'ARLA.

5.0 Valeur

Les renseignements sur la valeur examinés à l'appui de l'allégation de lutte contre les pucerons étaient constitués de données provenant de dix essais d'efficacité. Ces essais comprenaient des essais en serre et au champ, et visaient à évaluer l'efficacité de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC contre plusieurs espèces différentes de pucerons. Parmi ces essais, deux portaient sur des piments de serre, trois sur des plantes ornementales de serre (chrysanthème, rosier sétigère et chrysanthème belge), sept sur des laitues romaines ou pommées cultivées en plein champ et un sur des piments cultivés en plein champ. Les renseignements sur la valeur examinés à l'appui de l'allégation de lutte contre les aleurodes étaient constitués de données provenant de cinq essais d'efficacité en serre. Parmi ces essais, un portait sur la laitue, un sur la tomate, un sur la verveine, un sur le chou frisé ornemental et un sur le poinsettia.

Outre les essais d'efficacité, le demandeur a fourni les résultats de 127 essais d'innocuité menés avec diverses cultures ornementales herbacées et à feuilles caduques. Tant dans les essais d'efficacité que dans les essais d'innocuité, aucun effet nocif préoccupant n'a été signalé pour les cultures traitées.

Les résultats des essais d'efficacité appuient l'utilisation de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC sur les laitues de serre et sur les plantes ornementales herbacées et les plantes ornementales ligneuses à feuilles caduques de serre pour lutter contre les aleurodes, à raison de 125 à 250 mL de produit par 1 000 L d'eau, et pour lutter contre les pucerons, à raison de 187 à 250 mL de produit par 1 000 L d'eau. Les renseignements sur la valeur appuient également l'utilisation de deux applications sur ces cultures, de manière à couvrir complètement le feuillage, avec un délai d'attente de 10 jours entre les traitements. De plus, les renseignements sur la valeur appuient l'utilisation d'une application de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC, à raison de 125 à 164 mL de produit par 1 000 L d'eau, pour lutter à la fois contre les pucerons et les aleurodes sur les concombres, les piments, les tomates et les aubergines de serre.

L'insecticide Pyrfluquinazon 20SC a de la valeur en tant que nouveau principe actif qui permet de lutter contre les pucerons et les aleurodes sur les laitues, les tomates, les aubergines, les concombres et les piments de serre, ainsi que sur les plantes ornementales herbacées et les plantes ornementales ligneuses de serre. Les pucerons et les aleurodes sont des organismes nuisibles répandus et importants des cultures en serre. L'insecticide Pyrfluquinazon 20SC peut faciliter la gestion de la résistance des pucerons et des aleurodes lorsqu'il est utilisé en rotation avec d'autres insecticides dans des programmes de lutte intégrée. Comme la pyrfluquinazone empêche les insectes de se nourrir, elle peut également contribuer à réduire la transmission des virus végétaux par les insectes vecteurs.

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* (PGST) est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont

persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la PGST soit respectée lors de l'évaluation des risques d'un produit.

Dans le cadre de l'examen, la pyrifluquinazone et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03⁶ de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a conclu que la pyrifluquinazone et ses produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST. Voir le tableau 19 de l'annexe I pour une comparaison avec les critères qui définissent les substances de la voie 1.

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

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le principe actif et les formulants ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans les parties 1 et 3 de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*⁷. Cette liste, utilisée conformément au document de principes SPN2020-01 de l'ARLA⁸, 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 formulation*⁹, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone et les halocarbures de remplacement* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (substances désignées par le Protocole de Montréal).

L'ARLA a conclu que la pyrifluquinazone de qualité technique et sa préparation commerciale, l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, ne contiennent aucun des formulants ou contaminants figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

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 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation de la pyrifluquinazone de qualité technique et de l'insecticide Pyrifluquinazon 20SC, contenant le principe actif de qualité technique pyrifluquinazone, pour la lutte contre les pucerons et les aleurodes sur les légumes de serre ainsi

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

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

⁸ Document de principes SPN2020-01, *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 nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

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

que sur les plantes ornementales herbacées et les plantes ornementales ligneuses à feuilles caduques de serre.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits antiparasitaires sont acceptables, tant sur le plan des risques pour la santé et l'environnement que sur celui de la valeur.

Renseignements additionnels requis

Comme le produit technique est fabriqué seulement à l'échelle préindustrielle avant son homologation, le demandeur doit fournir des données sur cinq lots représentant la production à l'échelle commerciale, à titre de renseignement après la commercialisation à la suite de l'homologation.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
°C	degré Celsius
µg	microgramme
µM	micromolaire
♀	femelle
♂	mâle
4-NP	4-nitrophénol
A/G	rapport albumine/globuline
abs.	absolu
ADN	acide désoxyribonucléique
AHETF	Agricultural Handlers Exposure Task Force
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ARTF	Agricultural Reentry Task Force
ASC	aire sous la courbe
AST	aspartate aminotransférase
atm	atmosphère
AUS	azote uréique sanguin
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CCM	chromatographie sur couche mince
CE ₃	concentration nécessaire pour produire une réponse positive minimale
dans	le cadre d'un essai de sensibilisation (IS = 3)
CE ₅₀	concentration efficace sur 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CI ₅₀	concentration de compétiteur nécessaire pour déplacer 50 % de la liaison du ligand
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration estimée létale pour 50 % de la population exposée
CLHP-SM	chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse
CLHP-SM/SM	chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem
CL-SM/SM	chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem
cm	centimètre
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
CMM	cote moyenne maximale
CO	teneur en carbone organique
CO ₂	dioxyde de carbone
CPA	cellule productrice d'anticorps
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé

CSPO	cinétique simple de premier ordre
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAG	distance anogénitale
DAL ₅₀	dose d'application létale à 50 %
DAP	délai avant la plantation
DARf	dose aiguë de référence
DAT	délai d'attente entre les traitements
DHT	dihydrotestostérone
DIR	directive d'homologation
DJA	dose journalière admissible
DJE ₅₀	dose journalière efficace à 50 %
DJL ₅₀	dose journalière létale à 50 %
DJMEO	dose journalière minimale entraînant un effet observé
DJSEO	dose journalière sans effet observé
DL(E) ₅₀	dose létale (ou efficace) à 50 %
DL ₅₀	dose estimée létale pour 50 % de la population exposée
DLL-RA	domaine de liaison du ligand du récepteur des androgènes
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EGLL	essai des ganglions lymphatiques locaux
EPI	équipement de protection individuelle
ERU	excès de risque unitaire
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé; T_R = demi-vie représentative
F1	descendants de la première génération
F2	descendants de la deuxième génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FEG	facteur d'évaluation global
FI	facteur d'incertitude
g	gramme
GB	globule blanc
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase
GPMT	test de maximisation chez le cobaye
GPT	glutamate pyruvate transaminase
GR	récepteur des glucocorticoïdes
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite
i.p.	intrapéritonéal
IgE	immunoglobuline E
IgG	immunoglobuline G
IgM	immunoglobuline M
IRAC	Insecticide Resistance Action Committee

IS	indice de stimulation
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
IV-01	1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one
IV-02	1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one
IV-15	1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2,4-dione
IV-203	1,2,3,4-tétrahydro-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2,4-dione
IV-27	1,2,3,4-tétrahydro-4-hydroxy-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one
IV-28	4-hydroxy-3-[(pyridin-3-ylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -quinazolin-2-one
j	jour
JG	jour de gestation
JPN	jour post-natal
K _{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
K _d	coefficient de partage sol-eau
kg	kilogramme
K _i	constante d'inhibition
km	kilomètre
K _{oe}	coefficient de partage n-octanol-eau
kPa	kilopascal
L	litre
LAD	<i>Loi sur les aliments et drogues</i>
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LH	hormone lutéinisante
LMR	limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
LQ	limite de quantification
M/C/A	préposé au mélange, au chargement et à l'application
m ³	mètre cube
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
MMTV	virus de la tumeur mammaire de la souris
mol	mole
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MPFET	moyenne la plus faible des essais sur le terrain
MRAMBC	muscle releveur de l'anus et muscle bulbo-caverneux
MREC	médiane des résidus en essais contrôlés
NP	niveau préoccupant
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
p/p	rapport en poids
Pa	pascal

PA	phosphatase alcaline
PAB	produit agricole brut
PAQT	principe actif de qualité technique
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pKa	constante de dissociation
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
PRO	projet de directive
Py	pyridine
Qn	quinazolinone-phényle
QR	quotient de risque
RA	récepteur des androgènes
RAch	récepteur des androgènes de chimpanzé
RAh	récepteur des androgènes humain
RAr	récepteur des androgènes de rat
RAT	radioactivité appliquée totale
RE	récepteur des œstrogènes
rel.	relatif
RE- α	récepteur des œstrogènes α
RE- β	récepteur des œstrogènes β
RFFA	résidu foliaire à faible adhérence
RNE	résidu non extrait
RRT	résidu radioactif total
s.o.	sans objet
SC	suspension concentrée
SM	spectrométrie de masse
SP	séparation du prépuce
SPN	document de principes
STJ	superficie traitée par jour
T	testostérone
$t_{1/2}$	demi-vie
T ₃	triiodothyronine
T ₄	thyroxine
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TD ₉₀	temps de dissipation à 90 % (temps requis pour observer une diminution de 90 % de la concentration)
TGI	tractus gastro-intestinal
T _{max}	temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale
TRP	transient receptor potential
TRPV	transient receptor potential (vanilloid)
TSH	thyroestimuline
UDP-GT	uridine diphosphate-glucuronyltransférase
EPA	Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet

v/v	dilution en volume par volume
VGM	volume globulaire moyen
VLI	validation par un laboratoire indépendant

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus (milieux environnementaux)

Matrice	Analyte	Type de méthode	LQ	Référence
Sol/sédiments	Principe actif	CLHP-SM	0,01 ppm	N ^{os} de l'ARLA 3042129 et 3042127
	Métabolites (IV-01, IV-02, IV-15, IV-27, IV-28 et IV-203)		0,01 ppm	N ^{os} de l'ARLA 3042129 et 3042127
Eau	Principe actif		0,50 ppb	N ^o de l'ARLA 3042128
	Métabolites (IV-01, IV-02, IV-15, IV-27, IV-28 et IV-203)		0,50 ppb	N ^o de l'ARLA 3042128

Tableau 2 Analyse des résidus (denrées d'origine végétale)

Méthode d'analyse	Matrice	Analyte	Numéro et type de méthode	LQ	Référence
Denrées d'origine végétale					
Méthode aux fins de l'application de la loi	Produits bruts et transformés	Pyrifluquinazone	Meth-188, révision n ^o 4/CL-SM/SM	0,01 ppm	N ^o de l'ARLA 3333822
Méthode aux fins de la collecte de données		Pyrifluquinazone et IV-01	Meth-188, révisions n ^{os} 2, 3 et 4/CL-SM/SM	0,01 ppm par analyte dans toutes les matrices	N ^{os} de l'ARLA 3043973 et 3333822
VLI de la méthode aux fins de l'application de la loi	Graines de coton non délintées	Pyrifluquinazone	Meth-188, révision n ^o 4/CL-SM/SM	0,01 ppm	N ^o de l'ARLA 3333823
Radiovalidation	Les solvants d'extraction utilisés dans les études sur le métabolisme sont très semblables à ceux utilisés dans la méthode proposée aux fins de l'application de la loi; on considère donc que l'efficacité d'extraction de la méthode a été démontrée de façon adéquate.				

Tableau 3 Identification de certains métabolites de la pyrifluquinazone

Code	Synonymes; nom chimique (IUPAC)	Matrices
IV-01	NNI-0101-1H; 3-[(pyridin-3-ylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Rat, chèvre, sol, eau et plantes
IV-02	NNI-0101-1H-imino; 3-[(pyridin-3-ylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Rat, sol et eau
IV-03	NNI-0101-1H-oxide; 3-[(1-oxo-pyridin-3-ylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Rat, chien, chèvre et volaille
IV-04	NNI-0101-1H-imino-oxide; 3-[(1-oxo-pyridin-3-ylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Rat et chèvre
IV-15	NNI-0101-1H-4-oxo; 3-[(pyridin-3-ylméthyl)amino]-6-	Chèvre, volaille, sol et eau

Code	Synonymes; nom chimique (IUPAC)	Matrices
	[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-1H-quinazoline-2,4-dione	
IV-27	NNI-0101-1H-4-OH; 4-hydroxy-3-[(pyridin-3-ylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Rat, sol et eau
IV-28	NNI-0101-1H-imino-4-OH; 4-hydroxy-3-[(pyridin-3-ylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Sol et eau
IV-203	NNI-0101-quinazolinédione; 6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-1H-quinazoline-2,4-dione	Rat, chèvre, volaille, sol, eau et plantes
IV-206	NNI-0101-quinazolinone; 6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one	Rat, chien et plantes
IV-208	NNI-0101-aminoquinazolinone-N-Ac; N-[2-oxo-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]acétamide	Rat, chèvre et volaille
IV-211	NNI-0101-8-OH-quinazolinédione, métabolite polaire biliaire B2; 8-hydroxy-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-1H-quinazoline-2,4-dione	Rat et chèvre
IV-212	NNI-0101-aminoquinazolinone-N-Ac-4-OH; N-[4-hydroxy-2-oxo-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]acétamide	Rat
IV-303	NNI-0101-acide anthranilique; acide 2-amino-5-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]benzoïque	Rat, chèvre, volaille et eau
IV-402	NNI-0101-nicotinaldéhyde; pyridine-3-aldéhyde	Rat
IV-403	Acide nicotinique; acide pyridine-3-carboxylique	Rat, chèvre et volaille
IV-404	Nicotinamide; pyridine-3-carboxamide	Rat, chèvre et volaille
IV-405	NNI-0101-méthylnicotinamide; chlorure de 3-carbamoyl-1-méthylpyridinium	Rat et chèvre

Tableau 4 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques de la pyrifluquinazone pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire, population générale	Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat	DSENO = 100 mg/kg p.c. Signes cliniques de toxicité et mortalité	100
DARf (population générale) = 1,0 mg/kg p.c.			
Exposition aiguë par le régime alimentaire, femmes de 13 à 49 ans	Étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat	DSENO = 5 mg/kg p.c./jour Incidence accrue de côtes surnuméraires (variation) et diminution de la DAG en l'absence de toxicité maternelle	1 000
DARf (femmes de 13 à 49 ans) = 0,005 mg/kg p.c.			
Exposition répétée (chronique) par le régime alimentaire	Résultats combinés des deux études de toxicité par voie orale d'un an chez le chien	DSENO = 0,5 mg/kg p.c./jour Lésions de l'épithélium olfactif nasal	100
DJA = 0,005 mg/kg p.c./jour			
Exposition par voie cutanée ² et par inhalation ³ de courte à moyenne durée	Étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat	DSENO = 5 mg/kg p.c./jour Incidence accrue de côtes surnuméraires (variation) et diminution de la DAG en l'absence de toxicité maternelle	1 000

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ¹ ou ME cible
Exposition par voie cutanée de longue durée ²	Résultats combinés des deux études de toxicité par voie orale d'un an chez le chien	DSENO = 0,5 mg/kg p.c./jour Lésions de l'épithélium olfactif nasal	100
Cancer	Des tumeurs des cellules interstitielles testiculaires ont été observées chez les rats et les souris mâles, et des signes équivoques de tumeurs mammaires ont été observés chez les rats mâles; une approche par seuil a été jugée appropriée pour l'évaluation des risques de cancer, et les critères d'effet choisis pour l'évaluation des risques autres que les risques de cancer assurent une protection contre ces effets pour tous les types de tumeurs.		

¹ Le FEG (facteur d'évaluation global) correspond au total des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour l'évaluation des risques associés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME (marge d'exposition) désigne la ME cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.

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

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

Tableau 5 Profil de toxicité de la pyrifluquinazone de qualité technique

Les effets observés chez les deux sexes sont présentés en premier, suivis des effets observés chez les mâles, puis chez les femelles (séparés par un point-virgule). Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, et ce, par souci de concision.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicocinétique	
Études sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination et la pharmacocinétique à la suite de l'administration de doses uniques par gavage (doses faibles et doses élevées)	Administration par gavage d'une dose unique de 1 ou 100 mg/kg p.c. de pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique ou de pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine à des rats intacts pour évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination et la pharmacocinétique de la substance.
Rat Fischer	Administration par gavage d'une dose unique de 1 mg/kg p.c. de pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique à des rats ayant subi une canulation biliaire (♂ seulement).
Nos de l'ARLA 3042114, 3042115 et 3042116	Absorption : Pour l'étude sur l'excrétion biliaire, l'absorption de la pyrifluquinazone, exprimée comme la somme de la radioactivité dans la bile, l'urine et la carcasse, était de 63 % de la DA. Pharmacocinétique : Dans le sang et le plasma des animaux ayant reçu une dose unique de pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴C sur le cycle quinazolinonephénylique, le T_{max} était de 1 à 3 heures à la dose faible et de 9 à 12 heures à la dose élevée. Dans le sang et le plasma des animaux ayant reçu une dose unique de pyrifluquinazone marquée au ¹⁴C en position 2,6 du cycle pyridine, le T_{max} était de 1 heure à la dose faible et de 3 à 9 heures à la dose élevée. Dans le sang des animaux ayant reçu une dose unique de pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴C sur le cycle quinazolinonephénylique, la demi-vie d'élimination était de 0,6 à 4,8 heures à la dose faible et de 0,8 à 1,7 heure à la dose élevée. Dans le plasma des animaux ayant reçu une dose unique de

pyrifluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique, la demi-vie d'élimination était de 0,6 à 2,9 heures à la dose faible et de 0,9 à 1,4 heure à la dose élevée. Dans le sang des animaux ayant reçu une dose unique de pyrifluquinazone marquée au ^{14}C en position 2,6 du cycle pyridine, la demi-vie d'élimination était de 2,6 à 6,6 heures à la dose faible et de 1,9 à 11,5 heures à la dose élevée. Dans le plasma des animaux ayant reçu une dose unique de pyrifluquinazone marquée au ^{14}C en position 2,6 du cycle pyridine, la demi-vie d'élimination était de 1,0 à 4,4 heures à la dose faible et de 0,9 à 3,7 heures à la dose élevée. Pour les deux marqueurs radioactifs chez les deux sexes, les ASC du groupe ayant reçu la dose élevée étaient presque 100 fois plus élevées que celles du groupe ayant reçu la dose faible, ce qui donne à penser que la biodisponibilité de la pyrifluquinazone était à peu près la même pour les deux doses. Distribution : Dans les expériences à dose unique utilisant la pyrifluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique, la concentration de radioactivité était la plus élevée dans le TGI 3 heures après l'administration de la dose faible et 9 heures après l'administration de la dose élevée chez les deux sexes. Toujours chez les deux sexes, la concentration de radioactivité avait diminué de manière importante dans tous les tissus 168 heures après l'administration de la dose, les concentrations les plus élevées étant retenues dans le foie, les reins et les glandes surrénales. Dans les expériences à dose unique utilisant la pyrifluquinazone marquée au ^{14}C en position 2,6 du cycle pyridine, la concentration de radioactivité totale était la plus élevée dans le foie 3 heures après l'administration de la dose faible et 9 heures après l'administration de la dose élevée. Chez les deux sexes, une radioactivité importante a été détectée dans le cerveau, le cœur et le foie 168 heures après l'administration de la dose, ainsi que dans les reins et les glandes surrénales. Excrétion : Chez les rats ayant reçu une dose de pyrifluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique, l'excrétion était plus importante dans les matières fécales (75 % à 80 % de la DA) que dans l'urine (14 % à 20 % de la DA) 168 heures après l'administration de la dose. Après l'administration de la pyrifluquinazone marquée au ^{14}C en position 2,6 du cycle pyridine, l'excrétion s'est effectuée assez rapidement dans l'urine (16 % de la DA), les matières fécales (22 % de la DA) et l'air expiré (2 % de la DA) dans les 24 heures suivant l'administration. De 24 à 168 heures, l'excrétion s'est produite plus lentement dans l'urine (26 % à 32 % de la DA), les matières fécales (23 % à 39 % de la DA) et l'air expiré (4 % à 7 % de la DA). La radioactivité demeurée dans la carcasse chez les ♂ ayant reçu la dose faible et la dose élevée et chez les ♀ ayant reçu la dose faible a atteint 27 %, 18 % et 31 % de la DA, respectivement, à 168 heures. Chez les rats ♂ ayant subi une canulation biliaire, l'excrétion biliaire était la principale voie d'excrétion, représentant 35 % de la DA à 72 heures. L'excrétion urinaire et fécale a également atteint 12 % et 4,7 % de la DA, respectivement, au bout de 72 heures. Métabolisme : Les principaux métabolites trouvés dans les matières fécales après l'administration d'une dose unique faible de pyrifluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique étaient les suivants : IV-02, IV-211, glucuronide de IV-27 et conjugué de IV-212. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, la pyrifluquinazone inchangée (11 % de la DA) était le principal métabolite trouvé dans les matières fécales. Dans le groupe ayant reçu la dose faible et le groupe ayant reçu la dose élevée, les principaux métabolites
--

	trouvés dans l'urine étaient les suivants : IV-04, glucuronide de IV-303 et glucuronide de IV-211. Les principaux métabolites identifiés dans le plasma 9 heures après l'administration d'une dose de 100 mg/kg p.c. étaient IV-01, IV-02, IV-203 et IV-208. Après l'administration d'une dose unique faible ou élevée de pyrfluquinazone marquée au ^{14}C en position 2,6 du cycle pyridine, IV-405 était le seul métabolite trouvé dans l'urine (18 à 21 % de la DA). Les métabolites les plus abondants dans les matières fécales étaient IV-02 et IV-27. Pour les ♂ ayant reçu la dose élevée, de la pyrfluquinazone inchangée (2 % de la DA) a été trouvée dans les matières fécales. Dans le sang, le foie, le cerveau et le cœur, les principaux métabolites étaient IV-402, IV-403 et IV-404. Les principaux métabolites détectés dans la bile après l'administration d'une dose unique faible de pyrfluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique étaient les suivants : IV-212, glucuronide de IV-27 et glucuronide de IV-211. Les principaux métabolites trouvés dans l'urine ont été identifiés comme étant IV-04 et un métabolite polaire (point de départ de la CCM). Les principaux métabolites présents dans les matières fécales et le contenu gastro-intestinal étaient IV-01, IV-02 et IV-203. De la pyrfluquinazone inchangée a également été identifiée dans le contenu du TGI. Les métabolites trouvés dans la bile étaient semblables à ceux détectés dans les matières fécales prélevées des rats intacts. Les métabolites présents dans les matières fécales et le TGI des rats ayant subi une canulation biliaire laissent croire que la pyrfluquinazone est instable et facilement désacétylée dans les conditions naturelles du TGI. Les principales réactions en jeu dans le métabolisme de la pyrfluquinazone comprennent une désacétylation de l'atome d'azote (position 1) du cycle quinazolinone, une hydroxylation de l'atome de carbone en position 4 du cycle quinazolinone suivie d'une conjugaison à l'acide glucuronique, une oxydation en position 1 du cycle pyridine, une déshydrogénation du groupement amine, une hydroxylation de l'atome de carbone en position 8 du cycle quinazolinone, un clivage de la liaison azote-carbone, un clivage du cycle quinazolinone suivi d'une conjugaison à l'acide glucuronique, un clivage de la liaison azote-carbone suivi de l'ajout de vitamine aqueuse et une méthylation de l'atome d'azote du cycle pyridine.
Métabolisme in vitro	Étude complémentaire – étude non exigée et données limitées déclarées
Microsomes de foie de rat Fischer (♂)	Des microsomes de foie et de muqueuse nasale ont été exposés à la pyrfluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique sous forme de mélange à 1,0 % v/v dans de l'acétonitrile.
Microsomes de muqueuse nasale de rat Sprague-Dawley (♂)	Aucune différence majeure liée à l'espèce, au sexe ou à la source du microsome n'a été observée, si ce n'est qu'une proportion plus élevée de métabolites mineurs et des concentrations plus faibles du métabolite IV-01 ont été obtenues à partir des microsomes hépatiques humains par rapport à ceux de rats et de chiens.
Microsomes de foie et de muqueuse nasale de chien Beagle (♂)	Le NNI-0101 a été complètement et rapidement métabolisé en IV-01, IV-02, IV-03, IV-04 et IV-27 dans les microsomes hépatiques et nasaux. D'autres métabolites tels que IV-206 et IV-303 ont également été identifiés comme métabolites mineurs.
Microsomes de foie humain (♀)	
Microsomes de muqueuse nasale de chien Beagle préparés à partir de chiens (des deux sexes) du groupe témoin et du groupe à dose élevée d'une étude de toxicité par voie orale d'un an (n°	Aucune différence qualitative majeure n'a été observée dans les métabolites des microsomes de muqueuse nasale de chien entre le groupe traité avec une dose élevée et le groupe témoin, ce qui donne à penser que l'administration de pyrfluquinazone au chien n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme. Des concentrations légèrement plus élevées d'IV-01 ont été obtenues à partir des

de l'ARLA 3042070)	microsomes nasaux de chiens précédemment traités par rapport à ceux de chiens et de rats témoins.
N° de l'ARLA 3042097	
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë)	300 mg/kg p.c. < DL ₅₀ < 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Fischer	Les signes cliniques de toxicité comprenaient un état moribond, une position couchée, latérale ou accroupie, une diminution ou une perte de l'activité locomotrice, une démarche anormale, une bradypnée, une hypothermie, une horripilation et un larmolement.
N° de l'ARLA 3042049	Toxicité aiguë modérée par voie orale
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL ₅₀ = 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Sprague-Dawley	Les signes cliniques de toxicité comprenaient une diminution ou une perte de l'activité locomotrice, une fourrure tachée, des tremblements, une position couchée, latérale ou accroupie, une démarche anormale (chancelante), une baisse de la température corporelle, un larmolement et une urine colorée.
N° de l'ARLA 3042056	Toxicité aiguë légère par voie orale
Toxicité aiguë par voie cutanée	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♂/♀)
Rat Sprague-Dawley	Aucun signe clinique de toxicité ni aucun effet cutané n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042057	Toxicité aiguë faible par voie cutanée
Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement)	1,2 mg/L < CL ₅₀ < 2,4 mg/L (♂/♀)
Rat Fischer	Les signes cliniques de toxicité comprenaient une posture aplatie ou voûtée, un corps maigre, une respiration lente ou laborieuse, une léthargie, une peau pâle, une horripilation, une hypothermie, un décubitus, un ptosis, des mouvements non coordonnés et des spasmes cliniques.
N° de l'ARLA 3042058	Toxicité aiguë légère par inhalation
Irritation oculaire	Yeux non lavés CIM = 2,7/110 (1 heure) CMM = 0,4/110
Lapin blanc japonais	Yeux lavés CIM = 2,0/110 (1 heure) CMM = 0,2/110
N° de l'ARLA 3042059	Irritation oculaire minime
Irritation cutanée	CIM = 0/8 (à tous les moments) CMM = 0/8
Lapin blanc japonais	Aucune irritation cutanée
N° de l'ARLA 3042060	
Sensibilisation (test de maximalisation)	Réaction positive chez 20 % des animaux soumis au test de provocation
Cobaye Hartley	Sensibilisant cutané potentiel
N° de l'ARLA 3042061	
Études de toxicité à court terme	
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire)	DSENO = 7,6/9,1 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 102/119 mg/kg p.c./jour (♂/♀)

Souris CD-1 N° de l'ARLA 3042064	Effets à la DMENO : ↑ poids du foie, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (♂/♀); ↓ GB, ↓ lymphocytes, ↑ AST, ↑ ALT, ↓ protéines totales, ↓ albumine, ↓ globuline, ↓ calcium, ↑ poids de la thyroïde, ↓ poids des épидидymes, foie foncé (♂); ↓ Ht, ↓ Hb (♀)
Toxicité par voie orale, 28 jours (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3316795	DSENO = 50/50 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 247/234 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ activité spontanée, écoulement oculaire rouge, ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↑ numération des réticulocytes, ↓ Ht, ↓ Hb, ↓ nombre d'éosinophiles, ↑ bilirubine, hypertrophie de la thyroïde, ↑ poids de la thyroïde, ↑ poids du foie, ↓ poids abs. du thymus, ↓ poids abs. du cerveau, hypertrophie diffuse des hépatocytes, hypertrophie des cellules épithéliales folliculaires de la thyroïde, ↑ follicules de la thyroïde (♂/♀); bas-ventre souillé d'urine, ↓ leucocytes, ↓ VGM, ↓ TCMH, ↓ numération lymphocytaire, ↑ PA, ↓ cholestérol, ↓ triglycérides, ↓ poids des épидидymes, ↑ poids rel. des glandes surrénales, ↑ poids rel. des testicules, ↑ vacuolisation hépatocellulaire périportale (♂); larmoiement, ↓ érythrocytes, ↓ plaquettes, ↑ AST, ↑ ALT, ↑ GGT, ↑ phosphore inorganique, ↓ rapport A/G, ↓ poids de l'hypophyse, ↓ poids des ovaires, ↓ poids abs. des glandes surrénales, mitose des hépatocytes, nécrose unicellulaire des hépatocytes, hématopoïèse extramédullaire (rate), ↓ graisse de la moelle osseuse, nécrose unicellulaire des cellules acineuses (pancréas) (♀)
Toxicité par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat Fischer N° de l'ARLA 3042063	DSENO = 5,7/6,4 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 29/33 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↑ poids du foie (♂/♀); ↑ réticulocytes, ↓ AUS, ↑ poids rel. des reins (♂); ↑ cholestérol (♀)
Toxicité par voie orale, 90 jours (capsules) Chien Beagle N° de l'ARLA 3042066	DSENO = 5 mg/kg p.c./jour (♀/♂) DMENO = 30 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↑ PA, ↑ GPT, ↓ albumine, ↓ rapport A/G, ↑ poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (♂/♀); ↓ calcium sérique, atrophie de la prostate, ↓ poids de la prostate (♂); ↑ poids de la thyroïde (♀)
Toxicité par voie orale, 1 an (capsules) Chien Beagle N° de l'ARLA 3042067	DSENO non établie DMENO = 1,5 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : infiltration de cellules mononucléaires dans la cavité nasale (région olfactive) (♂/♀)
Toxicité par voie orale, 1 an avec période de récupération de 6 mois (capsules) Chien Beagle N° de l'ARLA 3042070, 3042078	DSENO = 0,5 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 5 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : infiltration de cellules mononucléaires dans l'épithélium olfactif de la cavité nasale, ↑ PA (♂/♀); ↓ prise de p.c., ↓ cholestérol total, ↓ phospholipides, ↑ créatine kinase, ↓ protéines totales (♂); ↓ triglycérides, ↓ calcium (♀) Groupe de récupération : aucun effet lié au traitement. Évaluation immunologique : dans cette étude, on n'a observé aucun effet lié au traitement dans l'analyse des sous-ensembles de lymphocytes dans le sang périphérique ou les ganglions lymphatiques submandibulaires, ou sur les taux d'IgE, d'IgM et d'IgG dans le sang périphérique.
Toxicité par voie cutanée, 28 jours	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./jour (♀/♂) DMENO non établie

Rat Sprague-Dawley	Aucun effet indésirable lié au traitement.
N° de l'ARLA 3042072	
Toxicité par voie cutanée, 90 jours – demande d'exemption	La demande d'exemption relative à l'exigence conditionnelle d'une étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours est approuvée, car une étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours acceptable a été soumise pour répondre à l'obligation de fournir des données sur l'exposition de courte durée à des doses répétées par voie cutanée pour les utilisations en serre au Canada. En outre, l'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours disponible établit une DSENO de 1 000 mg/kg p.c./jour, et la toxicité aiguë par voie cutanée de la préparation commerciale est faible.
N° de l'ARLA 3042071	
Toxicité par inhalation, 28 jours (nez seulement)	CSENO = 0,042/0,16 mg/L (équivalent à 11/41 mg/kg p.c./jour) (♂/♀) CMENO = 0,16/0,56 mg/L (équivalent à 41/147 mg/kg p.c./jour) (♂/♀)
Rat Sprague-Dawley	Effets à la CMENO : horripilation, ↓ prise de p.c., ↑ hypertrophie centrolobulaire (♂/♀); ↑ poids abs. des poumons, inflammation des voies respiratoires terminales (♂)
N° de l'ARLA 3042074	
Toxicité par inhalation, 90 jours – demande d'exemption	La demande d'exemption relative à l'exigence conditionnelle d'une étude de toxicité par inhalation de 90 jours est approuvée, car une étude de toxicité par inhalation de 28 jours acceptable a été soumise pour répondre à l'obligation de fournir des données sur l'exposition de courte durée à des doses répétées par inhalation pour les utilisations en serre au Canada. En outre, l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours disponible établit une CSENO de 0,042 mg/L (soit environ 11 mg/kg p.c./jour) chez les rats mâles, la toxicité aiguë par inhalation de la préparation commerciale est faible, et la pyrifluquinazone répond à la définition de l'ARLA d'un composé non volatil (c'est-à-dire dont la pression de vapeur est inférieure à 1×10^{-5} kPa entre 20 et 30 °C).
N° de l'ARLA 3042073	
Études de toxicité chronique et d'oncogénicité	
Oncogénicité par voie orale, 18 mois (78 semaines) (régime alimentaire)	DSENO = 6,3/5,8 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 27/25 mg/kg p.c./jour (♂/♀)
Souris CD-1	Effets à la DMENO : ↓ p.c., perte de poils tactiles, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, hyperplasie des cellules sous-capsulaires surrénaliennes (♂); hyperplasie de l'endomètre de la corne utérine (♀)
N° de l'ARLA 3042077	Incidence des tumeurs des cellules interstitielles testiculaires (en %) : 0, 0, 0, 23 Signes de tumorigénicité
Toxicité par voie orale, 1 an (régime alimentaire)	DSENO = 4,1/5,0 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 14/18 mg/kg p.c./jour (♂/♀)
Rat Fischer	Effets à la DMENO : ↑ poids rel. du foie, ↑ poids rel. des reins (♂/♀); ↑ nombre de cellules nucléées dans la moelle osseuse, ↑ basophiles avec dégénérescence hydropique (hypophyse) (♂); ↑ poids abs. du foie, ↑ poids abs. des reins, ↑ poids rel. du cœur, ↑ poids de la thyroïde, ↑ pH urinaire, hyperplasie des canaux biliaires (♀)
N° de l'ARLA 3042075	
Cancérogénicité par voie orale, 2 ans (régime alimentaire)	DSENO = 3,5/4,5 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 12/16 mg/kg p.c./jour (♂/♀)
Rat Fischer	Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↑ atrophie de la rétine (♂/♀); ↑ opacité oculaire, ↑ cataractes, ↓ ramollissement des testicules, ↑ ramollissement des épидидymes, ↑ masses dans les testicules, ↑ atrophie des épидидymes, ↑ atrophie des testicules, ↑ atrophie des vésicules séminales, ↑ atrophie des glandes coagulantes, ↑ atrophie de la prostate, ↓ poids des épидидymes, ↑ poids rel. des reins, ↑ poids rel. du foie (♂); ↓ poids abs. des glandes surrénales, ↓ poids abs. de la rate, ↑ hématopoïèse dans la rate, ↑ hyperplasie des canaux biliaires, ↑ changements des
N° de l'ARLA 3042076	

	basophiles des tubules rénaux, ↑ diminution des granules de zymogène dans le pancréas, ↑ atrophie focale des cellules acineuses dans le pancréas, ↑ dilatation de la lumière des glandes endométriales de la corne utérine (♀) Incidence des tumeurs (en %) Tumeurs des cellules interstitielles testiculaires : 82, 76, 98, 96 (plage des données historiques se rapportant aux témoins : 68 % à 86 %) Fibroadénomes mammaires (♂) : 2,1, 4, 6,3, 10 (plage des données historiques se rapportant aux témoins : 0 % à 4 %) Signes de tumorigénicité (tumeurs des cellules interstitielles testiculaires) Signes équivoques de tumorigénicité (fibroadénomes mammaires chez les ♂)
Études de toxicité pour le développement et la reproduction	
Toxicité pour la reproduction sur deux générations (régime alimentaire) (étude de détermination des doses) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3042098	Étude complémentaire – étude de détermination des doses La DSENO et la DMENO chez les parents n'ont pas été établies. Effets à ≥ 7,6 mg/kg p.c./jour : ↑ poids de la thyroïde (P) (♀) Effets à ≥ 37 mg/kg p.c./jour : ↑ poids rel. du foie (P), ↑ poids rel. des reins (P), hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (P) (♀) Effets à ≥ 84/81 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. (P), ↓ prise de p.c. (P), ↓ CA (P) (♂/♀); hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (P) (♂); hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (P) (♀) Effets à 128 mg/kg p.c./jour : fourrure souillée dans la région nasale rostrale (P) (♀) La DSENO et la DMENO chez les petits n'ont pas été établies. Effets à ≥ 37 mg/kg p.c./jour : retard de la SP (F1), ↓ p.c. (F1), ↑ poids du foie (F1), ↓ poids de la rate (F1), rétention des mamelons (F1; JPN 8 à 14), ↓ DAG (F2) (♂) Effets à ≥ 84/81 mg/kg p.c./jour : hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (F1) (♂/♀); hypospadias (F1) (JPN 15 à 21) (♂) La DSENO et la DMENO pour la reproduction n'ont pas été établies. Effets à ≥ 7,0/7,6 mg/kg p.c./jour : ↓ nombre de naissances F2, ↓ nombre de sites d'implantation (F1) Effets à 84/81 mg/kg p.c./jour : ↓ indice de gestation, aucune mise bas pour la moitié des portées (P) Effets à 145/128 mg/kg p.c./jour : ↓ indice d'accouplement (P; 4/8 ♀ accouplées avec succès), ↓ indice de fertilité (P; 0/4 ♀ accouplées devenue gestante)
Toxicité pour la reproduction sur deux générations (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3042099	DSENO chez les parents = 10/2,3 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO chez les parents = 52/12 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (P, F1), ↑ poids rel. des glandes surrénales (F1), ↑ poids rel. du foie (P), ↑ poids rel. des reins (P), ↑ poids rel. de la thyroïde (P), ↓ poids abs. du cerveau (♂); hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (F1; légère), ↑ poids de la thyroïde (F1) (♀) DSENO chez les petits = 2,3 mg/kg p.c./jour

	DMENO chez les petits = 12 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : léger retard de la SP (F1; 1,4 jour), ↑ p.c. après la SP (F1) (♂); ↓ p.c. aux JPN 7 à 21 (F2) (♀) DSENO pour la reproduction = 10/12 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO pour la reproduction = 52/59 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ nombre de petits mis au monde (P, F1) (♂/♀); ↑ spermatozoïdes anormaux (P, F1), ↓ motilité des spermatozoïdes (P, F1), ↑ poids abs. des testicules (P), ↑ poids rel. des testicules (P, F1) (♂); ↑ durée de la gestation (P, F1), ↑ poids de l'utérus (F1) (♀) Aucun signe de sensibilité chez les jeunes.
Toxicité pour le développement (gavage) (étude de détermination des doses) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3042105	Étude complémentaire – étude de détermination des doses DSENO chez les mères non établie Effets à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. aux JG 6 à 9 et 6 à 18, ↓ CA Effets à 100 mg/kg p.c./jour : fourrure souillée, écoulement oculaire, ↓ activité locomotrice, position couchée ou latérale, 2 rates mères trouvées mortes, les 5 autres portées n'ont donné lieu qu'à des résorptions embryonnaires et à des morts fœtales (aucun fœtus vivant n'a été obtenu) DSENO pour le développement non établie Effets à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : ↓ poids moyen du fœtus, ↓ poids du placenta Effets à 100 mg/kg p.c./jour : résorptions, morts fœtales
Toxicité pour le développement (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3042106	DSENO chez les mères = 10 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères = 50 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., perte de p.c. aux JG 6 à 9 et 6 à 12, ↓ CA aux JG 6 à 12, ↓ poids de l'utérus gravide DSENO pour le développement = 5 mg/kg p.c./jour DMENO pour le développement = 10 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↑ côte surnuméraire, ↓ DAG (♂ seulement; abs. et rel. par rapport au p.c.^{1/3}) Signes de sensibilité accrue chez les jeunes. Aucune malformation liée au traitement.
Toxicité pour le développement (gavage) (étude de détermination des doses) Lapin blanc japonais N° de l'ARLA 3042107	Étude complémentaire – étude de détermination des doses DSENO chez les mères non établie Effets à ≥ 20 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c. au JG 21 et par la suite Effets à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : ↓ CA aux JG 18 à 21, 3/8 ♀ ont avorté entre les JG 18 et 24 Effets à 100 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. au JG 15 et par la suite, signes cliniques (fourrure souillée, congestion sclérale, écoulement nasal, salivation, absence de matières fécales, écoulement rouge/brun sur le plateau, émaciation, ou position couchée ou latérale), 6/8 ♀ décédées entre les JG 15 et 23, 2/8 ♀ ont avorté au

	JG 17 (aucun fœtus vivant), ↑ incidence des changements pathologiques observables à l'œil nu (contenu durci dans le cæcum, hémorragie sous-cutanée dans la région abdominale, boule de poils dans l'estomac, distension causée par des aliments dans l'estomac, hémorragie de la muqueuse du cæcum, distension du cæcum, foie jaune, présence de taches sur le foie, rein de couleur pâle, distension de la lumière de l'utérus et du vagin) DSENO pour le développement non établie (les évaluations n'incluaient pas d'examen des viscères ou du squelette) Effets à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : avortements
Toxicité pour le développement (gavage) Lapin blanc japonais N° de l'ARLA 3042108	DSENO chez les mères = 20 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères non établie Aucune observation liée au traitement. DSENO pour le développement = 20 mg/kg p.c./jour DMENO pour le développement non établie Aucune observation liée au traitement. Aucun signe de sensibilité accrue chez les jeunes. Aucune malformation liée au traitement.
Études de génotoxicité	
Essai de mutation inverse sur bactéries Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d'<i>E. coli</i> N° de l'ARLA 3042109	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique. Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Essai de mutation directe sur cellules de mammifères Cellules de lymphome de souris L5178Y N° de l'ARLA 3042112	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique. Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Essai d'aberration chromosomique in vitro Cellules CHL/IU N° de l'ARLA 3042110	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique. Aucune induction d'aberrations chromosomiques structurales, possibilité de formation d'aberrations chromosomiques numériques sans activation métabolique. Pour l'exposition de 6 heures seulement : augmentation importante des aberrations numériques (cellules polyploïdes) comparativement aux cultures du groupe témoin négatif sans activation. Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
Essai de micronoyaux (gavage) Souris CD-1 N° de l'ARLA 3042113	Résultat négatif. Essai mené jusqu'à des doses entraînant une légère toxicité pour les cellules de la moelle osseuse. Les signes cliniques comprenaient une respiration irrégulière, une absence de réaction, une posture aplatie et voûtée, une hyperactivité, une hypoactivité, une

	démarche anormale, une horripilation, une posture prostrée et une fermeture partielle des paupières.
Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité aiguë différée – demande d’exemption N° de l’ARLA 3042100	La demande d’exemption relative à l’exigence conditionnelle d’une étude de neurotoxicité aiguë différée est approuvée, car la pyrifluquinazone ne contient pas de groupement organophosphoré, n’est pas un carbamate et n’est pas structuellement apparentée à d’autres substances susceptibles de provoquer une neurotoxicité différée.
Neurotoxicité aiguë (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l’ARLA 3042101, 3042102	DSENO = 100 mg/kg p.c. (♂/♀) DMENO = 300 mg/kg p.c. (♂/♀) Effets à la DMENO : sacrifice non prévu (1 à 2 jours après l’administration de la dose), état moribond, déshydratation, diminution de l’activité motrice, prostration, ataxie, hyporéactivité, matières fécales peu abondantes ou absentes, posture voûtée, perte du réflexe de redressement, froideur au toucher, larmolement, bradypnée, ptosis, horripilation, perte de p.c. (jours 1 à 3), ↓ CA (jours 1 à 4), anomalies à la BOF (posture inhabituelle, démarche anormale, respiration anormale, température corporelle plus basse), ↓ activité motrice (mouvement total, temps passé en mouvement) (♂/♀); anomalies à la BOF (larmolement, ↓ réaction visuelle) (♂); anomalies à la BOF (↓ force de préhension des membres antérieurs) (♀) Aucun signe de neurotoxicité sélective
Neurotoxicité, 90 jours (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l’ARLA 3042103	DSENO = 47/2,2 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = non établie/11 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. (♀) Aucun signe de neurotoxicité
Neurotoxicité pour le développement – demande d’exemption N° de l’ARLA 3042104	La demande d’exemption relative à l’exigence conditionnelle d’une étude de neurotoxicité pour le développement est approuvée, car la pyrifluquinazone n’affecte pas l’activité de la cholinestérase et qu’aucun signe de neurotoxicité sélective n’a été observé dans d’autres études de la base de données. En outre, aucun signe de neuropathologie chez les animaux adultes n’a été signalé dans les études, et la pyrifluquinazone ne devrait pas provoquer d’autres types d’atteintes du système nerveux au stade du développement. Des perturbations hormonales ont été relevées dans la base de données, mais les valeurs de référence sélectionnées assurent une protection contre ces effets.
Autres études	
Immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l’ARLA 3042119	DSENO = 12/13 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 62/63 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA (♂/♀) Aucun effet sur la réponse immunologique (essai CPA). Aucun signe de dérèglement du système immunitaire.
Essai in vitro de gène rapporteur des androgènes Lignée de cellules humaines de cancer du sein (MDA-MB-453-kb2) ayant subi une transfection stable de la construction du gène rapporteur de la luciférase N° de l’ARLA 3042079	Les cellules ont été exposées à la pyrifluquinazone et aux métabolites IV-01, IV-02, IV-203 et IV-208. Une augmentation de l’activité de la luciférase proportionnelle à la concentration a été observée avec le métabolite IV-01, atteignant 138 % et 150 % de la valeur témoin à 10 et 30 µM en présence de DHT, ce qui témoigne d’un léger agonisme. On ne sait pas si cette augmentation est attribuable aux RA ou aux GR. Aucune hausse significative, sur le plan biologique, de l’activité de la luciférase n’a été observée avec la pyrifluquinazone ou les métabolites restants, quelle que soit la concentration d’essai. La cytotoxicité de la pyrifluquinazone et du métabolite IV-01 à 100 µM n’a pas été établie.

Affinité de liaison avec le récepteur des androgènes Domaine de liaison du ligand du récepteur des androgènes recombinant (DLL-RA) Prostate de rat castré (rat Sprague-Dawley) N° de l'ARLA 3042080	Étude complémentaire – données limitées déclarées Pour la pyrifluquinazone et les métabolites IV-01, IV-02, IV-203 et IV-208, on a évalué la liaison compétitive de la ^3H-méthyltriénolone par rapport à celle de l'hydroxyflutamide et de la DHT. L'essai de liaison compétitive faisant appel au DLL-RA et au RA provenant de cellules de prostate de rat a montré que la pyrifluquinazone et le métabolite IV-01 ont une faible affinité avec le RA. La pyrifluquinazone et le métabolite IV-01 avaient une affinité plus faible avec le RA provenant de cellules de prostate de rat qu'avec le DLL-RA. Une comparaison des valeurs de K_d pour la liaison de la ^3H-méthyltriénolone en présence et en l'absence d'IV-01 a également révélé que celui-ci était un ligand compétitif faible avec le RA provenant de cellules de prostate de rat. Les métabolites IV-02, IV-203 et IV-208 n'ont montré aucune affinité avec le DLL-RA ou le RA provenant de cellules de prostate de rat.
Essai utérothrophique in vivo (gavage) Rat Sprague-Dawley ♀ N° de l'ARLA 3042089	Faible activité anti-œstrogénique. La diminution du poids humide absolu de l'utérus à 200 mg/kg p.c./jour de pyrifluquinazone lors d'une co-exposition au 17-α-éthynylestradiol témoigne d'une faible activité anti-œstrogénique.
Bioessai de Hershberger (gavage) Rat Sprague-Dawley ♂ castré N° de l'ARLA 3316794	Résultat positif pour l'activité antiandrogénique. Expérience 1 (rats ayant reçu de la pyrifluquinazone et du propionate de testostérone) : Effets à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : ↓ poids des MRAMBC Effets à ≥ 100 mg/kg p.c./jour : ↓ poids de la prostate ventrale, ↓ poids des vésicules séminales avec glandes coagulantes Effets à 200 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. Expérience 2 (rats ayant reçu de la pyrifluquinazone et de la DHT) : Effets à ≥ 100 mg/kg p.c./jour : ↓ poids de la prostate ventrale, ↓ poids des MRAMBC, ↓ poids des vésicules séminales avec glandes coagulantes
Bioessai de Hershberger (gavage) Rat Sprague-Dawley ♂ castré N° de l'ARLA 3042082	Résultat positif pour l'activité antiandrogénique. Rats ayant reçu de la pyrifluquinazone et du propionate de testostérone. Effets à 200 mg/kg p.c./jour : ↓ poids de la prostate ventrale, ↓ poids des vésicules séminales avec glandes coagulantes, ↓ poids des MRAMBC, ↓ protéine du RA
Effets de l'exposition aiguë par voie orale sur le RA prostatique (gavage) Rat Sprague-Dawley ♂ N° de l'ARLA 3042087	On a sacrifié les rats 6, 12 ou 24 heures après l'administration d'une dose unique de pyrifluquinazone en vue d'extraire les protéines et l'ARN de la prostate ventrale et de mesurer les concentrations de RA. Diminution liée au traitement des protéines du RA dans la prostate ventrale après l'administration d'une dose unique de 100 ou 200 mg/kg p.c. Diminution relevée pour les deux doses à 6 heures, observable jusqu'à 12 heures à 100 mg/kg p.c. et ≥ 24 heures à 200 mg/kg p.c. Diminution confirmée par coloration immunohistochimique après 12 heures de traitement. Aucun effet observé sur les concentrations d'ARNm du RA, ce qui tend à indiquer un effet post-transcriptionnel.

	Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le poids de la prostate ventrale dans les groupes, ce qui donne à penser que les effets sur les concentrations de RA précèdent la diminution du poids de la prostate observée dans d'autres études mécanistes menées avec la pyrifluquinazone.
Transactivation indépendante des androgènes Cellules rénales humaines (HEK293) N° de l'ARLA 3042083	Cellules ayant subi une transfection de vecteur d'expression du RAr ou de RAr muté (domaine de liaison du ligand manquant) et de vecteur du gène rapporteur de la luciférase (pGL4.14-ARE2-TATA-Luc) avec exposition à la pyrifluquinazone ou à la DHT. La pyrifluquinazone a inhibé la transactivation induite par le RAr muté (domaine de liaison du ligand manquant) à un niveau comparable à celui du RAr non muté.
Dosage des récepteurs des androgènes humains Lignée de cellules humaines de cancer du sein (MDA-kb2) N° de l'ARLA 3042084	Étude complémentaire – données et rapports limités Les taux de protéines du RA humain étaient très variables à toutes les concentrations. Les taux ont ↑ jusqu'à atteindre environ 130 % de celui des témoins à 10 µM, puis ont ↓ jusqu'à atteindre environ 65 % de celui des témoins à 30 µM. Aucun changement n'a atteint le seuil de signification statistique. Aucune donnée brute n'a été fournie, et aucune expérience de confirmation indépendante n'a été effectuée. Les résultats n'étaient pas concluants.
Localisation nucléaire du RA dans les cellules Cellules rénales humaines (HEK293) Cellules humaines de cancer du sein (MDA-MC-453-kb2) Cellules humaines de cancer de la prostate (LNCaP) N° de l'ARLA 3042085	Cellules exposées à la pyrifluquinazone ou au métabolite IV-01 <u>Avant le traitement</u> Sans DHT, le RAr et le RAh ont été trouvés à la fois dans le cytoplasme et le noyau. Avec la DHT, le RAr et le RAh avaient une localisation nucléaire. <u>Après le traitement</u> Inhibition sélective de la translocation nucléaire du RAr, mais aucune inhibition pour le RAh. Effets à 25 µM : localisation partielle du RAr dans le cytoplasme (avec la DHT), aucun effet de localisation cytoplasmique pour le RAh. Avec Emodin (inhibiteur du transport nucléaire du RA), ↑ localisation cytoplasmique pour le RAr et le RAh. Effets implicites propres à l'espèce sur l'inhibition de la localisation nucléaire.
Expression forcée du RA de rat Cellules rénales humaines (HEK293) ayant subi une cotransfection de vecteur d'expression du RAr et de vecteur du gène rapporteur de la luciférase (pGL4.14-ARE2-TATA-Luc) Cellules humaines de cancer du sein (MDA-kb2) N° de l'ARLA 3042086	Mesure par transfert Western des taux de protéines du RAr et du RAh dans les cellules exposées à la pyrifluquinazone. Examen microscopique des anomalies morphologiques des cellules 24 heures après l'exposition. Dans le cas du RAr exprimé de manière forcée, suppression de l'activité de la luciférase ($CI_{50} = 7,2 \mu M$) proportionnelle à la dose en présence de DHT. Après le traitement, ↓ des taux de protéines pour le RAr, mais pas pour le RAh. Aucune anomalie morphologique des cellules, quelle que soit la concentration. Effets implicites propres à l'espèce sur la suppression de l'activité de la luciférase, attribuables à une diminution des protéines du RA, en fonction de la présence de DHT.
Essai de liaison aux récepteurs des œstrogènes	Étude complémentaire Cellules exposées à la pyrifluquinazone ou aux métabolites IV-01, IV-02, IV-203

RE recombinant humain purifié	et IV-208. Évaluation de la liaison compétitive avec le ligand des œstrogènes.
N° de l'ARLA 3042088	Selon les valeurs de CI_{50} , seul le métabolite IV-208 à une concentration élevée pourrait avoir une affinité de liaison avec le RE- α ($1,4 \times 10^{-4}$ M) et le RE- β ($8,8 \times 10^{-5}$ M).
Étude de 90 jours – dosage de l'hormone lutéinisante (régime alimentaire)	Étude complémentaire
Souris CD-1 ♂	Effets à ≥ 33 mg/kg p.c./jour : $\uparrow$ poids du foie, $\uparrow$ LH (semaine 8)
N° de l'ARLA 3302149	Effets à ≥ 71 mg/kg p.c./jour : $\uparrow$ LH (semaines 4 et 13)
	Effets à 136 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ poids des épидидymes, $\uparrow$ DHT, hypertrophie des cellules interstitielles testiculaires
	Les valeurs de la testostérone étaient très variables et n'étaient pas associées à une relation dose-réponse, mais elles étaient élevées par rapport à celles des témoins, et ce à toutes les doses.
	Les résultats de l'étude appuient la conclusion selon laquelle le traitement par la pyrifluquinazone altère la fonction ou la signalisation du RA chez les souris CD-1 ♂, comme en témoignent les changements des taux de LH, de T et de DHT, la diminution du poids des épидидymes (poids absolu et relatif) et l'augmentation de l'hypertrophie des cellules interstitielles dans les testicules. Les résultats de l'étude donnent à penser que l'administration répétée de pyrifluquinazone à 71 mg/kg p.c./jour et plus provoque une augmentation de la LH qui pourrait stimuler la prolifération des cellules interstitielles dans les testicules des souris.
Étude de 90 jours – dosage de l'hormone lutéinisante (régime alimentaire)	Résultat positif pour l'activité antiandrogénique.
Rat Fischer ♂	Effets antiandrogéniques évidents en réponse au traitement à 77 mg/kg p.c./jour et plus. Les effets comprennent une augmentation de la LH (qui persiste à la dose élevée seulement), de la T totale, de la T libre et de la DHT, ainsi qu'une diminution du poids des organes sensibles aux androgènes.
N° de l'ARLA 3042081	Effets à ≥ 77 mg/kg p.c./jour : $\uparrow$ poids rel. des testicules, $\downarrow$ poids de la prostate ventrale, $\downarrow$ poids des épидидymes, $\uparrow$ incidence et gravité de l'atrophie de la prostate et des tubules séminifères, changement dégénératif (débris de cellules germinales) dans les épидидymes, $\uparrow$ LH (semaine 8), $\uparrow$ T totale, $\uparrow$ T libre, $\uparrow$ DHT
	Effets à 145 mg/kg p.c./jour : fourrure souillée, larmolement, $\downarrow$ p.c., $\downarrow$ CA, $\downarrow$ poids des vésicules séminales, $\uparrow$ poids rel. des testicules, $\uparrow$ poids rel. de l'hypophyse
Dosage des hormones thyroïdiennes, 14 jours (régime alimentaire)	Étude complémentaire
Rat Fischer ♂	Effets à ≥ 32 mg/kg p.c./jour : légère $\downarrow$ p.c., $\downarrow$ T ₃ sérique (jour 7), $\uparrow$ T ₃ sérique (jour 14)
N° de l'ARLA 3334520	Effets à 117 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ CA (semaine 1), $\uparrow$ poids rel. de la thyroïde, $\uparrow$ poids rel. du foie, hypertrophie des cellules folliculaires, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, $\uparrow$ activité de l'UDP-GT vis-à-vis du <i>p</i> -nitrophénol et de l'androstérone, $\uparrow$ T ₄ (jour 14), $\uparrow$ TSH (jour 14)
Dosage des hormones thyroïdiennes, 56 jours (régime alimentaire)	Étude complémentaire
Rat Fischer ♂	Effets à ≥ 28 mg/kg p.c./jour : $\uparrow$ activité de l'UDP-GT vis-à-vis du 4-NP (substrat de la T ₄), $\downarrow$ T ₄ après la semaine 2
N° de l'ARLA 3334519	Effets à ≥ 103 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ p.c., $\downarrow$ CA, fourrure souillée, $\uparrow$ poids du foie, $\uparrow$ poids de la thyroïde, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, follicules thyroïdiens de petite taille,

	↑ TSH après la semaine 2, ↑ T₃ libre (♂) Effets à 179 mg/kg p.c./jour : larmolement, décoloration du globe oculaire, ↓ poids abs. de l'hypophyse, ↑ poids rel. de l'hypophyse, hypertrophie diffuse des hépatocytes centrolobulaires, modification de la vacuolisation hépatocellulaire périportale, ↑ T₃ totale après la semaine 2, hépatomégalie, atrophie des vésicules séminales, atrophie des glandes coagulantes, atrophie de la prostate (♂)
Étude pharmacologique aiguë Rat Fischer ♀ Souris CD-1 ♀ N° de l'ARLA 3333814	Étude complémentaire – étude non exigée <u>Conditions générales (BOF)</u> Effets à ≥ 50 mg/kg p.c. : horripilation, ↓ mobilité (activité motrice spontanée), ↓ tonus musculaire dans l'abdomen et les membres Effets à 500 mg/kg p.c. : position couchée ou latérale, posture voûtée, insuffisance respiratoire, facilité de manipulation et ↓ réactivité, fermeture palpébrale, larmolement, faible température corporelle, démarche anormale, ↓ mouvements, ↓ éveil, perte de réponse (approche, toucher, son, douleur), perte du réflexe de Preyer, réflexe de redressement anormal, ↓ force de préhension moyenne des membres antérieurs et postérieurs, incontinence urinaire, urine rouge pâle, cyanose, ↓ p.c. (de 24 heures au jour 3), 2 rats trouvés morts (jours 3 et 4) <u>Effets sur le système nerveux central</u> Effets à ≥ 50 mg/kg p.c. : ↓ activité motrice <u>Effets sur le sommeil induit par l'hexobarbital</u> (souris; administration d'hexobarbital par injection i.p. 1 heure après l'administration de la dose) Effets à ≥ 50 mg/kg p.c. : ↑ temps de sommeil moyen <u>Effets sur le système cardiovasculaire</u> Effets à 500 mg/kg p.c. : ↓ pression artérielle, ↓ fréquence cardiaque <u>Effets sur la fonction rénale</u> Aucune observation liée au traitement.
Toxicité pour le développement (gavage) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3379388	Étude complémentaire – étude issue de la littérature publiée dans laquelle 5 ♀ gravides par groupe ont reçu une dose aux JG 14 à 18 et ont mis bas de façon naturelle. Chez les petits, on a évalué la DAG (JPN 2), la rétention des mamelons et les malformations génitales (JPN 13), et la maturation sexuelle (♂ seulement). On a sacrifié les petits à 6 mois (♀) ou 9 mois (♂), et on a évalué les éléments suivants : poids des organes reproducteurs, mesures du ligament gubernaculaire, rétention des mamelons, hydronéphrose, calculs vésicaux et malformations de l'appareil reproducteur chez les ♂; poids des ovaires, anomalies externes et malformations reproductives chez les ♀. <u>Toxicité pour les mères</u> 100 mg/kg p.c./jour : ↓ prise de p.c. chez les mères <u>Toxicité pour le développement et les petits</u> ≥ 12,5 mg/kg p.c./jour : ↑ rétention des mamelons (♂) ≥ 25 mg/kg p.c./jour : ↓ DAG, ↑ anomalies de l'appareil reproducteur au total

	(variations ou malformations) (♂) ≥ 50 mg/kg p.c./jour : anomalies génitales, malformations majeures de l'appareil reproducteur (agénésie ou aplasie d'un tissu reproducteur), ↓ poids de la prostate ventrale, ↓ poids des glandes de Cowper, ↑ nombre de ♂ avec mamelons permanents, ↑ pourcentage de ♂ avec mamelons, hypospadias, rétention des mamelons (♂) 100 mg/kg p.c./jour : ↓ poids des petits jusqu'au JPN 13 (♂/♀); ↓ poids des vésicules séminales, ↓ poids des testicules appariés, ↓ poids des épидидymes appariés, ↓ poids de la queue des épидидymes, testicules non descendus, malformation des épидидymes, malformation de la prostate ventrale, testicules ectopiques, malformation des testicules, poche vaginale (♂) L'étude n'a fait ressortir aucun effet sur la SP; données non présentées.
Essais in vitro visant à évaluer l'agonisme des RA Cellules rénales de singe (CV-1) N° de l'ARLA 3379388	Étude complémentaire – étude de la littérature publiée visant à évaluer l'activité antiandrogénique de la pyrifluquinazone dans des cellules CV-1 de chimpanzé. Quatre expériences in vitro distinctes ont été menées aux fins d'évaluation des éléments suivants : 1) la capacité de la pyrifluquinazone à agir comme ligand du RA dans un essai de liaison compétitive réalisé avec le RA du chimpanzé (RAch); 2) la capacité de la pyrifluquinazone à agir comme agoniste de l'activation transcriptionnelle du RA dans des cellules CV-1 ayant subi une transfection du RAr ou du RAh et de la construction promoteur-rapporteur MMTV-luciférase; 3) l'activité antiandrogénique de la pyrifluquinazone dans des cellules CV-1 transduites par adénovirus avec le RAch et la construction promoteur-rapporteur MMTV-luciférase; 4) la capacité de la pyrifluquinazone et de trois autres composés à agir comme antagonistes de l'activation transcriptionnelle du RA dans des cellules CV-1 transduites par adénovirus avec le RAch et la construction promoteur-rapporteur MMTV-luciférase. La pyrifluquinazone a démontré une activité antagoniste des androgènes à des concentrations élevées et cytotoxiques, près de la limite de solubilité. La pyrifluquinazone s'est liée au RA et a inhibé l'expression de la luciférase induite par les androgènes dans les cellules avec RAh, RAch et RAr. Lorsque la concentration de DHT était réduite, la CE₅₀ de la pyrifluquinazone diminuait, ce qui concorde avec l'activité d'un antagoniste du RA. La pyrifluquinazone n'a pas interagi différemment avec le RAr ou le RAh, et elle n'a pas présenté d'activité androgénique dans les cellules avec RAch. Le log K_i du RAch lié à la pyrifluquinazone était environ six fois supérieur à celui du témoin positif, la métribolone. Parmi les quatre composés évalués, la pyrifluquinazone était l'antagoniste du RA le plus faible, avec un log₁₀ K_i de -5,0 lors de l'essai sur les antagonistes du RAch.

Tableau 6 Profil de toxicité de l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC contenant de la pyrfluquinazone

Les effets sont connus pour se produire ou sont présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3045552	DL ₅₀ = 2 000 mg/kg p.c. (♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient une posture anormale, une horripilation, une hypoactivité, une démarche anormale, une réduction du volume fécal et une respiration irrégulière. Toxicité aiguë légère par voie orale
Toxicité aiguë par voie cutanée Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3045553	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♂/♀) Aucun signe clinique de toxicité observé. Toxicité aiguë faible par voie cutanée
Toxicité aiguë par inhalation (nez seulement) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3045554	CL ₅₀ > 2,1 mg/L (♂/♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient une respiration anormale. Toxicité aiguë faible par inhalation
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 3045555	CIM = 7,3/110 (1 heure) CMM = 1,1/110 Irritation oculaire minimale
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 3045556	CIM = 1,7/8 (1 heure) CMM = 0,1/8 Irritation cutanée minimale
Sensibilisation (EGLL) Souris CBA/J N° de l'ARLA 3045557	Résultat positif IS = 1,45, 2,17 et 3,77 à 50 %, 75 % et 100 %, respectivement CE ₃ = 88,0 % Sensibilisant cutané potentiel

Tableau 7 Profil de toxicité des métabolites et des impuretés de la pyrifluquinazone

Les effets sont connus pour se produire ou sont présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Impureté 1	
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042090	
Impureté 2	
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042091	
Impureté 3	
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042092	
Impureté 4	
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042093	
Impureté 5	
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042094	
Impureté 6	
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042095	
Impureté 7	

Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042096	
Métabolite IV-01	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Sprague-Dawley	Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042051	Faible toxicité aiguë par voie orale
Métabolite IV-02	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Sprague-Dawley	Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042052	Faible toxicité aiguë par voie orale
Métabolite IV-15	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Sprague-Dawley	Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042053	Faible toxicité aiguë par voie orale
Métabolite IV-27	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Sprague-Dawley	Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042054	Faible toxicité aiguë par voie orale
Métabolite IV-28	
Toxicité aiguë par voie orale (méthode de l'ajustement des doses)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Sprague-Dawley	Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042055	Faible toxicité aiguë par voie orale
Métabolite IV-203	
Toxicité aiguë par voie orale (classe de toxicité aiguë)	DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀)
Rat Wistar	Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé.
N° de l'ARLA 3042050	Faible toxicité aiguë par voie orale
Essai de mutation inverse sur bactéries	Résultat négatif avec ou sans activation métabolique.
Souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de <i>S. typhimurium</i> et souche WP2 uvrA d' <i>E. coli</i>	Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques ou jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.
N° de l'ARLA 3042111	

Tableau 8 Étude d'absorption cutanée chez le rat (in vivo) : quantité de ^{14}C -NNI-0101 (pyrfluquinazone radiomarquée) dans chaque matrice aux heures indiquées après l'administration de 0,001 mg/cm² par voie cutanée chez le rat

Matrice analysée	Résidus dans la matrice (% de la dose appliquée) ^a					
	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4 h	10 h	24 h
Urine	0	0,01 ± 0,01	0	0,03 ± 0,02	0,18 ± 0,04	0,70 ± 0,27
Matières fécales	0	0	0	0	0,06 ± 0,11	2,62 ± 0,47
Eaux de rinçage de la cage (ACN)	0	0	0	0	0	0,19 ± 0,14
Enceinte	0,09 ± 0,18	0,19 ± 0,22	0,28 ± 0,28	0,19 ± 0,13	0,34 ± 0,33	0,21 ± 0,14
Timbre non occlusif	0,08 ± 0,09	0,17 ± 0,08	0,15 ± 0,05	0,11 ± 0,08	0,10 ± 0,07	0,08 ± 0,09
Eaux de lavage de la peau	83,70 ± 4,15	82,60 ± 2,52	76,20 ± 8,11	75,10 ± 6,29	79,20 ± 2,49	74,30 ± 1,93
Cerveau	0	0	0	0	0,02 ± 0,01	0
Carcasse (résiduelle)	0	0	0	0	4,23 ± 0,81	2,84 ± 0,59
Tissus adipeux (organes reproducteurs)	0	0	0	0	0,00 ± 0,01	0
Cœur	0	0	0	0	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Rein(s)	0	0	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,01
Foie	0	0,05 ± 0,09	0,26 ± 0,11	0,13 ± 0,15	0,59 ± 0,16	0,32 ± 0,08
Poumons	0	0	0	0	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Pancréas	0	0	0	0	0,01 ± 0,02	0
Peau (site d'application cutanée)	6,45 ± 2,27	7,91 ± 1,64	11,20 ± 5,37	14,40 ± 7,12	7,64 ± 0,91	12,00 ± 0,69
Testicule(s)	0	0	0	0	0,03 ± 0,02	0
Total partiel	6,45 ± 2,27	7,95 ± 1,65	11,50 ± 5,37	14,50 ± 7,07	12,70 ± 1,27	15,20 ± 1,29
Total – dose récupérée (%)	90,30 ± 3,51	90,90 ± 1,60	88,10 ± 4,43	89,90 ± 0,66	92,50 ± 3,84	93,20 ± 3,61
Total – dose absorbée ^b (%)	6,45 ± 2,27	7,96 ± 1,65	11,50 ± 5,37	14,50 ± 7,04	12,90 ± 1,19	18,70 ± 1,94

ACN = acétonitrile

^a % moyen ± É.-T. pour quatre rats par groupe.

^b La dose totale absorbée (en pourcentage) comprend l'urine, les matières fécales, les eaux de rinçage des cages, les frottis des cages et tous les tissus, y compris le site d'application cutanée.

Tableau 9 Estimations de l'exposition unitaire selon l'AHETF et la PHED pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application qui manipulent l'insecticide Pyrfluquinazon 20SC (µg/kg p.a. manipulé)

Scénario d'exposition et EPI		Voie cutanée	Absorption cutanée ¹	Inhalation ²	Exposition unitaire totale ³
EPI : une seule couche de vêtements et gants résistants aux produits chimiques					
Estimations selon l'AHETF pour les préposés au mélange et au chargement					
A	AHETF : Mélange et chargement à découvert de liquide	58,5	11,115	0,63	11,75

Scénario d'exposition et EPI		Voie cutanée	Absorption cutanée ¹	Inhalation ²	Exposition unitaire totale ³
Estimations selon la PHED pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application					
B	PHED : Liquide, versement ouvert, pulvérisateur à main à pression manuelle (préposés M/C/A) (scénario 21a)	943,37	179,2403	45,2	224,44
C	PHED : Liquide, versement ouvert, pulvérisateur à dos (préposés M/C/A) (scénario 23a)	5 445,85	1 034,7115	62,1	1 096,81
D	PHED : Liquide, versement ouvert, pistolet de pulvérisation à compression mécanique (préposés M/C/A) (scénario 24a)	5 585,49	1 061,2431	151	1 212,24

¹ Valeur ajustée en fonction d'un facteur d'absorption cutanée de 19 %.

² Faible taux d'inhalation pour l'ensemble des scénarios, sauf pour l'application au moyen d'un pulvérisateur à dos, pour lequel on présume un taux d'inhalation modéré.

³ Exposition unitaire totale = exposition par voie cutanée + exposition par inhalation.

Tableau 10 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Scénario d'exposition	Exposition unitaire	STJ (ha/jour ou L/jour) ²	Dose	Exposition quotidienne (mg/kg p.c./jour) ³	ME ⁴
	(µg/kg p.a. manipulé) ¹		(kg p.a./ha ou kg p.a./L)		
EPI : une seule couche de vêtements et gants résistant aux produits chimiques					
A – Équipement automatisé	11,75	3,6	0,114	$6,03 \times 10^{-5}$	82 985
B – Pulvérisateur à main à compression manuelle	224,44	150	$5,60 \times 10^{-5}$	$2,36 \times 10^{-5}$	212 168
C – Pulvérisateur à dos	1 096,81	150	$5,60 \times 10^{-5}$	$1,15 \times 10^{-4}$	43 416
D – Pulvérisateur à main à compression mécanique	1 212,24	3 800	$5,60 \times 10^{-5}$	$3,22 \times 10^{-3}$	1 551

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

¹ Exposition unitaire fondée sur les valeurs de l'AHETF et de la PHED.

² Tableau des superficies par défaut traitées par jour (2021-09-14).

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

⁴ Valeur fondée sur une DSENO de 5 mg/kg p.c./jour; ME cible = 1 000.

Tableau 11 Estimations de l'exposition à la pyrifluquinazone et des risques connexes au jour 0 après la dernière application

Activité après traitement	RFFA max. ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ¹	CT (cm^2/h) ²	Exposition par voie cutanée ($\text{mg}/\text{kg p.c.}/\text{jour}$) ³	ME ⁴	DS ⁵ (heures)
Toutes les activités liées aux laitues de serre	0,5179	230	0,0023	221	12
Toutes les activités liées aux concombres, aux tomates, aux piments et aux aubergines	0,1875	1 400	0,0050	100	12
Toutes les activités liées aux plantes ornementales herbacées et aux plantes ornementales ligneuses à feuilles caduques de serre, à l'exception des fleurs coupées	0,5179	230	0,0023	221	12

CT = coefficient de transfert; DS = délai de sécurité; ME = marge d'exposition; RFFA = résidu foliaire à faible adhérence.

¹ Valeur calculée à l'aide de la valeur usuelle de RFFA de 25 % le jour de l'application et d'un taux de dissipation quotidien de 2 % pour les plantes ornementales et les légumes de serre.

² Coefficients de transfert tirés du tableau des coefficients de transfert agricoles de l'ARLA (2022-03-28).

³ Exposition = (RFFA max. [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] $\times$ CT [cm^2/h] $\times$ 8 heures $\times$ 19 % d'absorption cutanée) / (80 kg p.c. $\times$ 1 000 $\mu\text{g}/\text{mg}$).

⁴ Valeur fondée sur une DSENO de 0,5 mg/kg p.c./jour; ME cible = 100.

⁵ Un DS d'au moins 12 heures est nécessaire pour permettre aux résidus de sécher, aux particules en suspension de se déposer et aux vapeurs de se dissiper.

Tableau 12 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans des aliments

NATURE DES RÉSIDUS DANS LE RADIS		N° de l'ARLA 3119297	
Position du marqueur radioactif	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique (activité spécifique : 2,55 à 2,85 MBq/mg) et pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine (activité spécifique : 2,79 à 2,86 MBq/mg)		
Traitement			
Lieu de l'essai	En pots individuels dans une serre		
Traitement	Traitement foliaire en postlevée avec un DAT de 7 jours		
Dose totale	Marqueur Qn : 3 × 60,6 à 102,8 g p.a./ha; dose totale de 262 g p.a./ha Marqueur Pyr : 3 × 88,0 à 97,8 g p.a./ha; dose totale de 274 g p.a./ha		
Formulation	Formulation en granulés mouillables (WG) à base de pyrifluquinazone avec un adjuvant appelé « My-Lino » (garantie : 50 mg p.a./L)		
Récolte	Des échantillons de plants de radis à maturité et non à maturité ont été récoltés 0, 1, 7 et 14 jours après la dernière application.		
Solvants d'extraction	Les feuilles de radis ont été rincées avec un mélange d'ACN et d'eau (4:1, v/v) avant l'homogénéisation aux fins d'extraction et d'analyse.		
	Les échantillons homogénéisés ont été soumis à trois extractions avec de l'ACN.		
Matrice	DAAR (jours)	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine
		RRT (ppm)	
Racines	0	0,113	0,158
	1	0,128	0,174

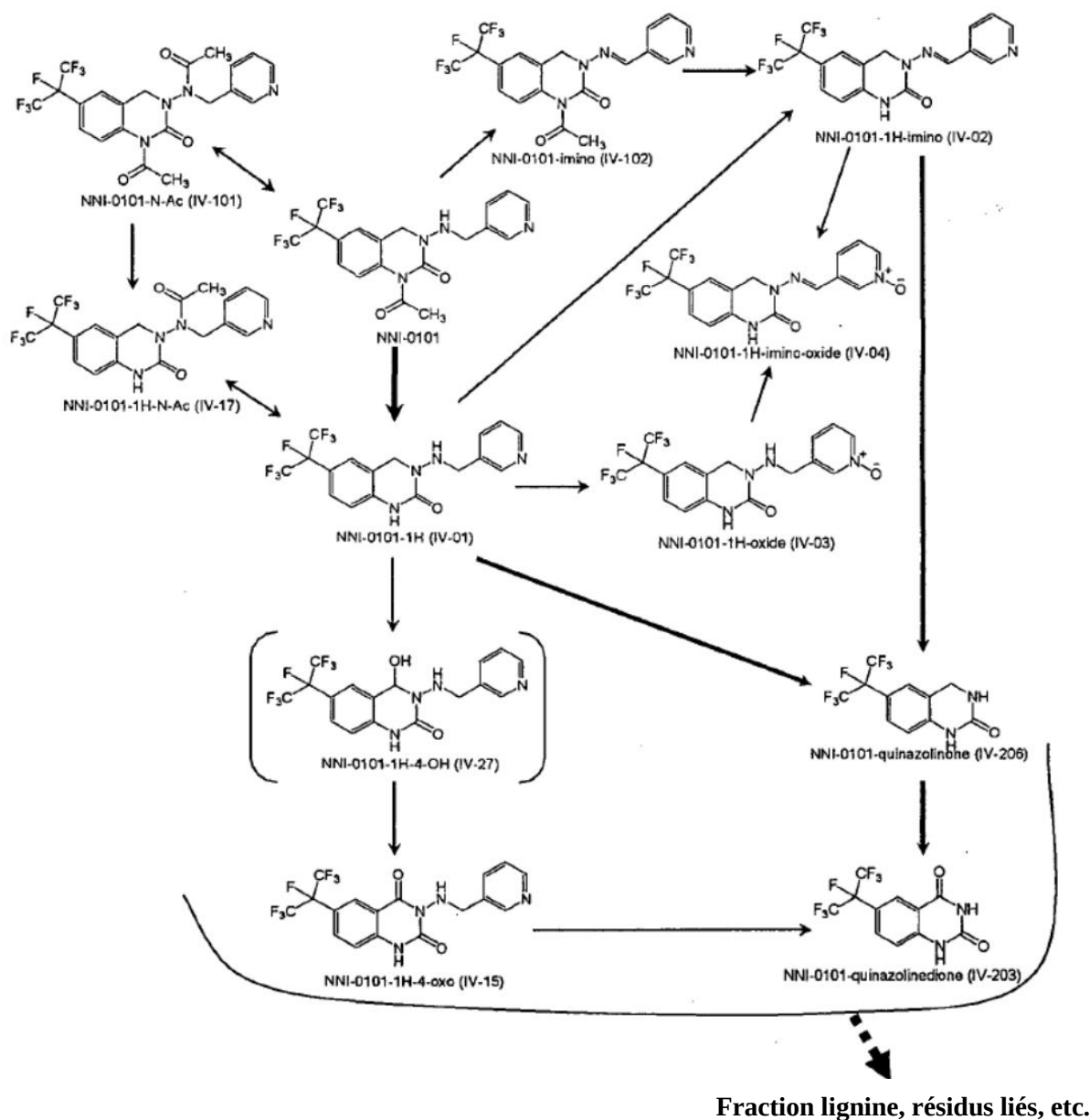
	7	0,094	0,128
	14	0,058	0,076
Feuilles	0	14,382	10,750
	1	14,798	10,896
	7	10,933	5,844
	14	5,856	3,641
Résumé des principaux métabolites identifiés dans les matrices végétales			
Position du marqueur radioactif	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique et pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine		
Métabolites identifiés	Principaux métabolites		
Feuilles de radis (DAAR de 0 et 1 jour)	Pyrifluquinazone IV-01		
Feuilles de radis (DAAR de 7 et 14 jours)	Pyrifluquinazone		
Racines de radis (DAAR de 0 et 1 jour)	Pyrifluquinazone IV-01		
Racines de radis (DAAR de 7 et 14 jours)	Pyrifluquinazone		
NATURE DES RÉSIDUS DANS LA LAITUE		N° de l'ARLA 3119295	
Position du marqueur radioactif	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique (activité spécifique : 0,48 à 0,53 MBq/mg) et pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine (activité spécifique : 0,49 à 0,50 MBq/mg)		
Traitement			
Lieu de l'essai	En pots individuels dans une serre		
Traitement	Première application 12 jours après la semence; deuxième et troisième applications avec un DAT de 7 jours.		
Dose totale	Marqueur Qn : 3 × 190 à 248 g p.a./ha; dose totale de 639 g p.a./ha Marqueur Pyr : 3 × 172 à 187 g p.a./ha; dose totale de 545 g p.a./ha		
Formulation	Formulation en granulés mouillables (WG) à base de pyrifluquinazone avec un adjuvant appelé « My-Lino » (garantie : 67 mg p.a./L)		
Récolte	Les plants à maturité (pommes de laitue et feuilles extérieures) ont été récoltés après un DAAR de 0, 1, 7 et 14 jours après 3 applications. Les tiges et les racines ont été prélevées après un DAAR de 14 jours, également après 3 applications.		
Solvants d'extraction	Les plants de laitue et les feuilles extérieures ont été rincés avec un mélange d'ACN et d'eau (4:1, v/v) avant l'homogénéisation aux fins d'extraction et d'analyse. Les pommes de laitue et les feuilles extérieures rincées ont été soumises à trois extractions avec de l'ACN.		
Matrice	DAAR (jours)	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine
		RRT (ppm)	
Pommes de laitue	0	2,927	1,821
	1	0,590	2,323
	7	0,555	0,867
	14	1,419	0,568
Feuilles extérieures	0	21,372	19,167
	1	23,740	24,037
	7	24,910	17,216
	14	24,067	16,848

Tiges	14	0,304	0,233
Racines		0,103	0,063
Résumé des principaux métabolites identifiés dans les matrices végétales			
Position du marqueur radioactif	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique et pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine		
Métabolites identifiés	Principaux métabolites		
Pommes de laitue (DAAR de 0 et 1 jour)	Pyrifluquinazone IV-01		
Pommes de laitue (DAAR de 7 jours)	IV-01		
Pommes de laitue (DAAR de 14 jours)	Pyrifluquinazone IV-01		
Feuilles extérieures (DAAR de 0 et 1 jour)	Pyrifluquinazone		
Feuilles extérieures (DAAR de 7 et 14 jours)	Pyrifluquinazone IV-01		
Tiges	Pyrifluquinazone IV-01		
Racines	Aucun		
NATURE DES RÉSIDUS DANS LA TOMATE CERISE			N° de l'ARLA 3119296
Position du marqueur radioactif	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique (activité spécifique : 2,71 à 2,73 MBq/mg) et pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine (activité spécifique : 2,02 à 2,04 MBq/mg)		
Traitement			
Lieu de l'essai	En pots individuels dans une serre		
Traitement	Première application 102 jours après la semence; deuxième et troisième applications avec un DAT de 7 jours.		
Dose totale	Marqueur Qn : 3 × 25,8 à 29,3 g p.a./ha; dose totale de 81 g p.a./ha Marqueur Pyr : 3 × 21,0 à 21,9 g p.a./ha; dose totale de 64 g p.a./ha		
Formulation	Formulation en granulés mouillables (WG) à base de pyrifluquinazone avec un adjuvant appelé « My-Lino » (garantie : 50 mg p.a./L)		
Récolte	Des échantillons de fruits et de feuilles de tomates ont été récoltés à maturité (DAAR de 0, 1, 7 et 14 jours) après la dernière application. Des échantillons de tiges et de racines ont été prélevés après un DAAR de 14 jours.		
Solvants d'extraction	Les échantillons de tomates, de feuilles et de tiges ont été rincés avec un mélange d'ACN et d'eau (4:1, v/v) avant l'homogénéisation aux fins d'extraction et d'analyse. Les fruits et les tiges rincés ont été soumis à trois extractions avec de l'ACN.		
Matrice	DAAR (jours)	Pyrifluquinazone marquée uniformément au ¹⁴ C sur le cycle quinazolinonephénylique	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C en position 2,6 du cycle pyridine
		RRT (ppm)	
Tomates	0	0,608	0,346
	1	0,763	0,628
	7	0,612	0,411
	14	0,514	0,650
Feuilles	0	14,355	13,278
	1	17,144	17,944
	7	15,980	13,523
	14	20,665	13,060

Tiges	14	1,295	0,670
Racines		0,160	0,051

Résumé des principaux métabolites identifiés dans les matrices végétales

Position du marqueur radioactif	Pyrfluquinazone marquée uniformément au ^{14}C sur le cycle quinazolinonephénylique et pyrfluquinazone marquée au ^{14}C en position 2,6 du cycle pyridine		
Métabolites identifiés	Principaux métabolites		
Tomates	Pyrfluquinazone		
Feuilles			
Tiges			
Racines			

Voies métaboliques proposées dans les végétaux


STABILITÉ DANS LES MATRICES VÉGÉTALES PENDANT L'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR						N° de l'ARLA 3043980					
Matrice d'essai	Analyte	Durées d'essai (jours)		Température (°C)		Catégorie					
Pomme	Pyrifluquinazone	0, 66, 157		≤ -20		Forte teneur en eau					
Chou-fleur		0, 7, 14, 21, 31, 70, 102									
Concombre		0, 31, 62, 90									
Pêche		0, 64, 377									
Tomate		0, 30, 61, 93, 170, 223									
Laitue pommée		0, 30, 61, 93, 170		≤ -20		Forte teneur en amidon					
Tubercule de pomme de terre		0, 33, 93, 183, 365									
Amande écalée		0, 63, 163							Forte teneur en huile		
Graine de coton		0, 30, 93, 182, 366									
Raisin		0, 63, 194									
Orange	0, 64, 158		Forte teneur en acide								
Denrées transformées											
Sous-produits de l'égrenage du coton	Pyrifluquinazone	0, 14, 64, 393		≤ -20		Forte teneur en huile					
Huile de graine de coton raffinée		0, 35, 106, 182, 365									
Pulpe d'orange déshydratée		0, 35, 95, 184, 367				Forte teneur en acide					
Jus d'orange		0, 31, 94, 181, 365									
Pâte de tomate		0, 32, 94, 195, 368, 546				Forte teneur en eau					
ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Légumes-tubercules et légumes-cormes (pomme de terre)						N° de l'ARLA 3043995					
À l'appui d'une demande de LMR pour les légumes-tubercules et les légumes-cormes importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2009 aux États-Unis ont été évalués. Au total, 16 essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines suivantes : 1 (2 essais), 2 (1 essai) 3 (1 essai), 5 (4 essais), 9 (1 essai), 10 (1 essai) et 11 (6 essais). Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 100 g p.a./ha/application à intervalles de 14 jours, pour une dose d'application saisonnière de 300 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ 14 jours avant la récolte.											
Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur les pommes de terre à tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée. La dissipation des résidus de pyrifluquinazone dans ou sur les tubercules de pomme de terre n'a pas pu être évaluée, car les résidus étaient inférieurs à la LQ dans tous les échantillons. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.											
Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)							
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.		
Tubercule de pomme de terre	299 – 310	13 – 14	Pyrifluquinazone	16	< 0,01	< 0,01	0,01	0,01	0		
n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.											
ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Légumes-feuilles (laitue pommée, laitue frisée, épinard et feuilles de moutarde)						N°s de l'ARLA 3043981 et 3043982					
À l'appui d'une demande de LMR pour les légumes-feuilles importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2008-2009 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 1 (2 essais), 3 (1 essai) et 10 (4 essais), pour un total de 7 essais sur la laitue pommée, dans les zones de culture											

nord-américaines 2 (1 essai), 3 (1 essai) et 10 (5 essais), pour un total de 7 essais sur la laitue frisée, dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 2 (1 essai), 6 (1 essai), 9 (1 essai) et 10 (3 essais), pour un total de 7 essais sur l'épinard, et dans les zones de culture nord-américaines 2 (1 essai), 4 (1 essai), 5 (1 essai), 6 (1 essai) et 10 (1 essai), pour un total de 5 essais sur les feuilles de moutarde. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 50 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 150 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus de pyrifluquinazone dans ou sur la laitue pommée montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Laitue pommée	148 – 165	1	Pyrifluquinazone	7	< 0,01	0,422	0,113	0,165	0,159
Laitue frisée	148 – 152	1		7	0,017	0,982	0,327	0,370	0,313
Épinard	148 – 156	1		7	< 0,01	1,84	0,758	0,898	0,620
Feuilles de moutarde	149 – 155	1		5	0,352	1,64	0,594	0,858	0,538

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Laitue de serre	N° de l'ARLA 3043986
--	-----------------------------

À l'appui de l'homologation au Canada pour une utilisation sur la laitue de serre, deux essais en serre ont été menés en 2011 au Canada. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée deux fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose réelle de 68 à 75 g p.a./ha/application à intervalles de 10 à 11 jours, pour une dose d'application de 139 à 143 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais en serre. Le nombre d'essais était conforme à la directive d'homologation DIR2010-05. La dissipation des résidus dans ou sur la laitue frisée cultivée en serre montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Laitue frisée de serre	139 – 144	1	Pyrifluquinazone	2	0,213	0,969	0,591	0,591	s.o.

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type; s.o. = sans objet.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Légumes-tiges et légumes-fleurs du genre <i>Brassica</i> (chou-fleur et chou)	N° de l'ARLA 3043981
--	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les légumes du genre *Brassica* importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2008-2009 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 5 (1 essai), 10 (3 essais) et 12 (1 essai) pour un total de 6 essais sur le chou-fleur, et dans les zones de culture nord-américaines 1 (2 essais), 2 (2 essais), 3 (1 essai), 5 (1 essai), 6 (1 essai) et 10 (1 essai), pour un total de 8 essais sur le chou. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 50 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 150 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur le chou-fleur montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour divers types de cultures pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Chou	149 – 156	1	Pyrifluquinazone	8	< 0,01	0,153	0,072	0,075	0,056
Chou-fleur	148 – 152	1		6	< 0,01	0,041	0,011	0,018	0,013

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Légumes-fruits (tomates, poivrons et piments autres que les poivrons)

N^{os} de l'ARLA 3043984 et 3043989

À l'appui d'une demande de LMR pour les légumes-fruits importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2008 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 2 (1 essai), 3 (2 essais), 5 (1 essai), 6 (1 essai) et 10 (3 essais), pour un total de 8 essais sur les poivrons, dans les zones de culture nord-américaines 8 (1 essai) et 10 (3 essais), pour un total de 4 essais sur les piments autres que les poivrons, et dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 2 (1 essai), 3 (3 essais), 5 (1 essai) et 10 (8 essais), pour un total de 14 essais sur les tomates. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 100 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 300 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur les tomates montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Pour les poivrons, la dissipation des résidus n'a pas pu être évaluée, car les résidus de pyrifluquinazone étaient inférieurs à la LQ dans tous les échantillons. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Poivrons	299 – 306	1	Pyrifluquinazone	8	< 0,01	0,070	0,020	0,030	0,023
Piments autres que les poivrons	300 – 305	1		4	< 0,01	0,140	0,051	0,063	0,057
Tomates	300 – 312	1		14	< 0,01	0,141	0,041	0,052	0,039

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Piments de serre

N^o de l'ARLA 3043987

À l'appui de l'homologation au Canada pour une utilisation sur les piments de serre, quatre essais en serre ont été réalisés en 2011-2012 au Canada et aux États-Unis sur des piments autres que les poivrons. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée deux fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose réelle de 106 à 116 g p.a./ha/application à intervalles de 6 à 7 jours, pour une dose d'application de 213 à 227 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais en serre. Le nombre d'essais était conforme à la directive d'homologation DIR2010-05. La dissipation des résidus dans ou sur les piments cultivés en serre montre que les résidus

de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Les données sur les piments de serre ont été extrapolées aux aubergines de serre pour appuyer l'homologation au Canada de la substance pour une utilisation sur celles-ci.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Piments de serre (données extrapolées aux aubergines de serre)	213 – 227	1	Pyrifluquinazone	4	0,011	0,154	0,102	0,092	0,073

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Tomates de serre	N° de l'ARLA 3043988
---	-----------------------------

À l'appui de l'homologation au Canada pour une utilisation sur les tomates de serre, quatre essais en serre ont été menés en 2010 au Canada et aux États-Unis. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée deux fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose réelle de 50 à 51 g p.a./ha/application à intervalles de 9 à 11 jours, pour une dose d'application de 99 à 102 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais en serre. Le nombre d'essais était conforme à la directive d'homologation DIR2010-05. La dissipation des résidus dans ou sur les tomates cultivées en serre montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Tomate de serre (y compris les variétés de petites tomates)	99 – 102	1	Pyrifluquinazone	4	0,012	0,095	0,050	0,052	0,038

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Cucurbitacées (concombre, melon véritable et courge d'été)	N° de l'ARLA 3043983
---	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les cucurbitacées importées, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2010 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 2 (2 essais), 3 (1 essai), 5 (2 essais) et 6 (1 essai), pour un total de 6 essais sur le concombre, dans les zones de culture nord-américaines 2 (1 essai), 5 (1 essai), 6 (1 essai) et 10 (3 essais), pour un total de 6 essais sur le melon véritable, et dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 2 (1 essai), 3 (1 essai), 5 (1 essai) et 10 (1 essai), pour un total de 5 essais sur la courge d'été. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 100 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 300 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur les concombres, les melons véritables et les courges d'été montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec

l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Concombre	299 – 305	1	Pyrifluquinazone	6	< 0,01	0,049	0,024	0,024	0,014
Melon véritable	302 – 308	1		6	0,011	0,053	0,025	0,029	0,016
Courge d'été	302 – 306	1		5	< 0,01	0,026	0,012	0,015	0,007

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Concombres de serre

N° de l'ARLA 3043985

À l'appui de l'homologation au Canada pour une utilisation sur les concombres de serre, quatre essais en serre ont été réalisés en 2012-2013 au Canada. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée deux fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose réelle de 104 à 114 g p.a./ha/application à intervalles de 9 à 11 jours, pour une dose d'application de 212 à 223 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais en serre. Le nombre d'essais était conforme à la directive d'homologation DIR2010-05. La dissipation des résidus dans ou sur les concombres cultivés en serre montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Concombre de serre	212 – 223	1	Pyrifluquinazone	4	< 0,01	0,044	0,019	0,023	0,015

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Agrumes (pamplemousse, citron et orange)

N° de l'ARLA 3043993

À l'appui d'une demande de LMR pour les agrumes importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2008-2009 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 3 (3 essais), 6 (1 essai) et 10 (2 essais), pour un total de 6 essais sur le pamplemousse, dans les zones de culture nord-américaines 3 (1 essai) et 10 (4 essais), pour un total de 5 essais sur le citron, et dans les zones de culture nord-américaines 3 (7 essais), 6 (1 essai) et 10 (3 essais), pour un total de 11 essais sur l'orange. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 150 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 450 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur les pamplemousses, les citrons et les oranges montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Pamplemousse	453 – 460	1	Pyrifluquinazone	6	0,028	0,085	0,043	0,049	0,021

Citron	451 – 455	1		5	0,070	0,304	0,072	0,132	0,101
Orange	447 – 457	1		11	0,023	0,132	0,067	0,077	0,037

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Fruits à pépins (pomme et poire)	N° de l'ARLA 3043991
---	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les fruits à pépins importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2009 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 1 (3 essais), 2 (1 essai), 5 (2 essais), 9 (1 essai), 10 (1 essai) et 11 (4 essais), pour un total de 12 essais sur la pomme et dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 10 (2 essais) et 11 (3 essais), pour un total de 6 essais sur la poire. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 100 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 300 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ 14 jours avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur les pommes et les poires montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Pomme	299 – 306	13 – 14	Pyrifluquinazone	12	< 0,01	0,074	0,010	0,019	0,019
Poire	300 – 306	14		6	< 0,01	0,066	0,015	0,024	0,022

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Fruits à noyau (cerise, pêche et prune)	N° de l'ARLA 3043996
--	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les fruits à noyau importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2010 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 5 (2 essais), 10 (1 essai) et 11 (2 essais), pour un total de 6 essais sur la cerise (douce et acide), dans les zones de culture nord-américaines 1 (1 essai), 2 (3 essais), 5 (1 essai), 6 (1 essai) et 10 (3 essais), pour un total de 9 essais sur la pêche, et dans les zones de culture nord-américaines 5 (1 essai), 10 (4 essais) et 11 (1 essai), pour un total de 6 essais sur la prune. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 50 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 150 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ 7 jours avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur les cerises et les pêches montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. La dissipation des résidus de pyrifluquinazone sur les prunes n'a pas pu être évaluée, car les résidus étaient inférieurs à la LQ dans tous les échantillons. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Cerise	149 – 154	7	Pyrifluquinazone	6	< 0,01	< 0,01	0,01	0,01	0
Pêche	149 – 156	7		9	< 0,01	< 0,01	0,01	0,01	0
Prune	150 – 154	7		6	< 0,01	< 0,01	0,01	0,01	0

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Petits fruits de plantes grimpantes, sauf le kiwi (raisin)	N° de l'ARLA 3043994
---	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les petits fruits de plantes grimpantes importés (sauf le kiwi), des essais sur les cultures au champ réalisés en 2008 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 1 (2 essais), 10 (8 essais) et 11 (2 essais), pour un total de 12 essais sur le raisin. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 50 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 150 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ 3 jours avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour chaque culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur les raisins montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Raisin	150 – 155	3	Pyrifluquinazone	12	< 0,01	0,164	0,024	0,044	0,049

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Noix au sens large, arachides exclues (amandes et pacanes)	N° de l'ARLA 3043997
---	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les noix importées, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2009 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans la zone de culture nord-américaine 10 (5 essais), pour un total de 5 essais sur les amandes, et dans les zones de culture nord-américaines 2 (2 essais), 4 (1 essai), 6 (1 essai) et 8 (1 essai), pour un total de 5 essais sur les pacanes. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 100 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 300 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ 7 jours avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour les cultures représentatives. La dissipation des résidus n'a pas pu être évaluée, car tous les résidus étaient inférieurs à la LQ. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Amande	302 – 304	7	Pyrifluquinazone	5	< 0,01	< 0,01	0,01	0,01	0
Pacane	302 – 308	7	Pyrifluquinazone	5	< 0,01	< 0,01	0,01	0,01	0

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Légumes-pétiotes (céleri)	N° de l'ARLA 3043982
--	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les légumes-pétiotes importés, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2008 et en 2010 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 3 (1 essai), 5 (1 essai) et 10 (6 essais), pour un total de 8 essais sur le céleri. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 50 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 150 g p.a./ha. La dernière

application a été effectuée environ un jour avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour la culture représentative. La dissipation des résidus dans ou sur le céleri n'a pas été évaluée. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Céleri	148 – 151	1	Pyrifluquinazone	8	< 0,01	0,413	0,145	0,172	0,148

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Graines de coton	N° de l'ARLA 3043992
---	-----------------------------

À l'appui d'une demande de LMR pour les graines de coton importées, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2009 aux États-Unis ont été évalués. Les essais ont été réalisés dans les zones de culture nord-américaines 2 (1 essai), 4 (3 essais), 6 (1 essai), 8 (4 essais) et 10 (2 essais), pour un total de 11 essais sur le coton. Une formulation SC contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée trois fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 50 g p.a./ha/application à intervalles de 7 jours, pour une dose d'application saisonnière de 150 g p.a./ha. La dernière application a été effectuée environ 7 jours avant la récolte.

Des adjuvants ont été utilisés dans ou sur tous les sites d'essais au champ. Le nombre d'essais et la distribution géographique de ceux-ci étaient généralement conformes aux lignes directrices OPPTS 860 1500 de l'EPA des États-Unis. L'indépendance des essais a été évaluée pour le coton. La dissipation des résidus dans ou sur les graines de coton montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Graines de coton non délintées	150 – 155	6 – 9	Pyrifluquinazone	11	< 0,01	0,178	0,01	0,037	0,050

n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.

ESSAIS SUR LES CULTURES AU CHAMP ET DISSIPATION DES RÉSIDUS – Thé	N°s de l'ARLA 3044000, 3044001, 3044002, 3044003 et 3044004
--	--

À l'appui d'une demande de LMR pour le thé importé, des essais sur les cultures au champ réalisés en 2004-2006 au Japon ont été évalués. Une formulation WDG contenant 20 % de pyrifluquinazone a été appliquée deux fois par pulvérisation foliaire généralisée à une dose nominale de 134 à 1 000 g p.a./ha/application à intervalles de 6 à 9 jours, pour une dose d'application saisonnière de 804 à 1 200 g p.a./ha. Les dernières applications ont été effectuées environ 7 et 14 jours avant la récolte.

Aucun adjuvant n'a été utilisé dans les sites d'essais au champ. La dissipation des résidus dans ou sur le thé montre que les résidus de pyrifluquinazone diminuent avec l'augmentation du DAAR. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des essais sur les cultures au champ. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.

Culture	Dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentrations de pyrifluquinazone (ppm)					
				n	MPFET	MPEET	Médiane	Moyenne	É.-T.
Thé	1 200	7	Pyrifluquinazone	4	0,65	9,15	1,63	3,26	3,96

			e					
n = nombre d'essais indépendants; MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; É.-T. = écart-type.								
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Pomme						N° de l'ARLA 3043991		
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 1 540 g p.a./ha (20 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur des fruits à pépins. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. 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 pyrifluquinazone		Résidus attendus de pyrifluquinazone (ppm)			
Pomme	Jus de pomme	0,074	0,1 x		0,007			
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Coton						N° de l'ARLA 3043992		
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 769 g p.a./ha (10 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur du coton. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. 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 pyrifluquinazone		Résidus attendus de pyrifluquinazone (ppm)			
Graines de coton non délintées	Huile raffinée	0,178	0,4 x		0,07			
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Raisin						N° de l'ARLA 3043994		
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 768 g p.a./ha (10 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur des raisins. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. 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 pyrifluquinazone		Résidus attendus de pyrifluquinazone (ppm)			
Raisin	Jus	0,164	0,7 x		0,12			
	Raisins secs		0,3 x		0,05			
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Orange						N° de l'ARLA 3043993		
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 2 290 g p.a./ha (environ 10 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur des agrumes. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. 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 pyrifluquinazone		Résidus attendus de pyrifluquinazone (ppm)			
Orange	Jus	0,304 (citron)	0,02 x		0,006			
	Huile		94 x		28,58			
ALIMENTS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Prune						N° de l'ARLA 3043996		
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 753 g p.a./ha (10 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur des fruits à noyau. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. 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 pyrifluquinazone	Résidus attendus de pyrifluquinazone (ppm)
Prune	Pruneau	< 0,01	1,4 x	< 0,014
PRODUITS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Pomme de terre			N° de l'ARLA 3043995	
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 1 520 g p.a./ha (15 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur des légumes-tubercules et des légumes-cormes. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'une méthode d'analyse validée.				
Les résidus de pyrifluquinazone étaient tous inférieurs à la LQ (< 0,01 ppm) dans les tubercules de pomme de terre et dans tous les produits transformés (flocons de pomme de terre, croustilles et pelures humides). Les facteurs de transformation de la pyrifluquinazone n'ont pas pu être calculés dans les fractions transformées de la pomme de terre.				
PRODUITS TRANSFORMÉS DESTINÉS À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE – Tomate			N° de l'ARLA 3043989	
Des études de transformation ont été réalisées dans une zone de culture nord-américaine distincte à l'aide d'une formulation SC 20 % appliquée à raison de 1 510 g p.a./ha (19 fois la dose d'utilisation saisonnière maximale) dans ou sur des tomates. Des données appropriées sur la stabilité pendant l'entreposage sont disponibles pour appuyer les intervalles de conservation des aliments transformés. 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 pyrifluquinazone	Résidus attendus de pyrifluquinazone (ppm)
Tomate	Pâte	0,141	0,8 x	0,11
	Purée		0,4 x	0,06

Tableau 13 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments selon 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 (radis, laitue et tomate cerise)	Pyrifluquinazone	
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Cultures principales	Pyrifluquinazone, y compris le métabolite IV-01 (exprimé en équivalents du composé d'origine)	
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES	Similaire dans le radis (légume-racine), la laitue (légume-feuille) et la tomate cerise (légume-fruit)	
RISQUE D'EXPOSITION PAR LE RÉGIME ALIMENTAIRE		
Évaluation approfondie des risques associés à l'exposition aiguë par le régime alimentaire, 95 ^e centile	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)
		Aliments seulement
	Tous les nourrissons de moins de 1 an	0,3
	Enfants de 1 à 2 ans	0,6
	Enfants de 3 à 5 ans	0,5
DARf = 0,005 mg/kg p.c. (femmes de 13 à 49 ans)		
DARf = 1,0 mg/kg p.c. (population générale, à l'exception des femmes)		

de 13 à 49 ans)	Enfants de 6 à 12 ans	0,3
	Hommes de 13 à 19 ans	0,2
	Hommes de 20 à 49 ans	0,2
	Adultes de 50 ans et plus	0,3
	Femmes de 13 à 49 ans	53,5
Évaluation approfondie des risques chroniques (risques de cancer et risques autres que les risques de cancer) associés à l'exposition par le régime alimentaire DJA = 0,005 mg/kg p.c./jour	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)
		Aliments seulement
	Tous les nourrissons de moins de 1 an	6,5
	Enfants de 1 à 2 ans	14,1
	Enfants de 3 à 5 ans	10,9
	Enfants de 6 à 12 ans	7,0
	Jeunes de 13 à 19 ans	5,5
	Adultes de 20 à 49 ans	7,5
	Adultes de 50 ans et plus	8,9
	Femmes de 13 à 49 ans	7,8
	Population totale	8,0

Tableau 14 Devenir et comportement dans l'environnement

Propriété	Substance à l’essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de l’ARLA
Transformation abiotique					
Hydrolyse à 25 ± 1 °C	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C	pH 5 : TD ₅₀ : 89,3 j; TD ₉₀ : 297 j (CSPO)	<u>Majeurs</u> IV-01 <u>Mineurs (pH 9)</u> D-1, non identifié	Peut être une voie de dissipation dans des conditions neutres à alcalines, uniquement.	3042131
		pH 7 : TD ₅₀ : 25,2 j; TD ₉₀ : 83,6 j (CSPO)			
		pH 9 : TD ₅₀ : 1 j; TD ₉₀ : 3,3 j (CSPO)			
		pH 9 : TD ₅₀ : 0,63 j; TD ₉₀ : 2,1 j (CSPO)			3042132
Phototransformation sur le sol	Non requis pour l’utilisation en serre				
Phototransformation dans l’eau	Non requis pour l’utilisation en serre				
Phototransformation dans l’air	Non requis pour l’utilisation en serre	La pyrifluquinazone ne devrait pas être volatile en champ, compte tenu de sa faible pression de vapeur.			
Biotransformation					
Biotransformation en sol aérobie	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C (marqueur Qn)	<u>Dakota du Nord, sol de loam sableux</u> (pH 7,5, CO 1,57 %, 25 °C) : TD ₅₀ : 0,35 j; TD ₉₀ : 1,17 j (CSPO) (marqueur combiné)	<u>Majeurs</u> <i>Marqueur Qn</i> : IV-01, IV-02, IV-15, IV-28, IV-203, RNE <i>Marqueur Py</i> : IV-01, IV-02, IV-27, IV-28, DP-1, CO ₂ , RNE <u>Mineurs</u> <i>Marqueur Qn</i> : IV-27, IV-303, DQ-1, DQ-2, DQ-3, CO ₂ <i>Marqueur Py</i> : IV-15, DP-2, DP-3, DP-4	La pyrifluquinazone est non persistante. Les principaux produits de transformation sont non persistants à modérément persistants.	3042133 3042022
	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C (marqueur Py)	IV-01 (TD ₅₀ : 2,6 – 3,2 j; TD ₉₀ : 8,7 – 10,7 j [CSPO]) IV-02 (TD ₅₀ : 21,4 j; TD ₉₀ : 71,2 j [CSPO]) IV-28 (TD ₅₀ : 16,5 – 20,1 j; TD ₉₀ : 79,8 – 90,7 j [CSPO]) IV-15 (TD ₅₀ : 108 j; TD ₉₀ : 361 j [CSPO]) IV-27 (TD ₅₀ : 8 j; TD ₉₀ : 30 j [CSPO]) IV-203 (TD ₅₀ : 119 j; TD ₉₀ : 5 802 j [CSPO])			

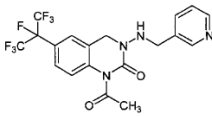
Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
	Pyrifluquinazone (non marquée)	<u>Californie, sol de loam sableux</u> (pH 7,6, CO 0,23 %, 25 °C) : TD₅₀ : 0,62 j; TD₉₀ : 2,1 j (CSPO) <u>Mutchler, sol de loam sableux</u> (pH 6,7, CO 2 %, 25 °C) : TD₅₀ : 1,9 j; TD₉₀ : 6,2 j (CSPO) <u>Ostlie East, sol de loam argileux</u> (pH 7,8, CO 3,2 %, 25 °C) : TD₅₀ : 0,79 j; TD₉₀ : 24 j (EVOI) t_{1/2} lente = 7,3 j IV-01 (TD₅₀ : 2,2 – 43,3 j; TD₉₀ : 7,2 – 144 j [CSPO]) IV-02 (TD₅₀ : 27,7 – 77 j; TD₉₀ : 92 – 256 j [CSPO]) IV-27 (TD₅₀ : 16,9 j; TD₉₀ : 56,1 j [CSPO]) IV-28 (TD₅₀ : 25,7 j; TD₉₀ : 85 j [CSPO])	<u>Majeurs</u> <i>Sol de Californie</i> : IV-01, IV-02, IV-27, IV-28 <i>Sol de Mutchler</i> : IV-01, IV-02, IV-27, IV-28 <i>Sol d'Ostlie East</i> : IV-01, IV-02, IV-27, IV-28 <u>Mineurs</u> IV-15, IV-203	La pyrifluquinazone est non persistante. Les principaux produits de transformation sont non persistants à modérément persistants.	3042134 3042022
	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴C (marqueur Qn) Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴C (marqueur Py)	Sol de loam sableux (à l'aide de solvants non polaires et de solvants moins polaires pour l'extraction). Aucune radioactivité n'a été détectée dans les extraits de <i>n</i>-hexane, et seule une faible quantité de radioactivité (≤ 1,9 %) de la radioactivité totale appliquée a été détectée dans les extraits d'acétate d'éthyle.	Non déterminés	Confirme le niveau de radioactivité dans le résidu lié.	3042135

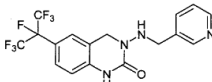
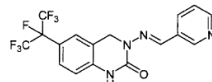
Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
Biotransformation dans des systèmes eau-sédiments en conditions aérobies	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C (marqueur Qn) Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C (marqueur Py)	<u>Georgia Pond, eau-sédiments sableux</u> (pH de l'eau 6,4, 7,2 °C) TD ₅₀ : 2,38 j; TD ₉₀ : 7,9 j (CSPO) (marqueur combiné) <u>California Pond, eau-sédiments de sable loameux</u> (pH de l'eau 7,8, 7,2 °C) TD ₅₀ : 1,72 j; TD ₉₀ : 5,72 j (CSPO) (marqueur combiné)	<u>Majeurs</u> IV-01, IV-27, CO ₂ , RNE <u>Mineurs</u> IV-02, IV-15, IV-28, IV-203, DQ-1, DP-1, DP-2, autres produits non identifiés <u>Majeurs</u> IV-01, IV-02, CO ₂ , RNE <u>Mineurs</u> IV-15, IV-27, IV-28, IV-203, DQ-1, DP-1, DP-2, autres produits non identifiés	La pyrifluquinazone est non persistante.	3089078
Biotransformation dans des systèmes eau-sédiments en conditions anaérobies	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C (marqueur Qn) Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C (marqueur Py)	<u>Georgia Pond, eau-sédiments sableux</u> (pH 6,4, 7,2 °C) TD ₅₀ < 3 j; TD ₉₀ < 7 j (qualitatif) (marqueur combiné) IV-01 (TD ₅₀ : 305 j; TD ₉₀ : 1 014 j [CSPO]) <u>California Pond, eau-sédiments de sable loameux</u> (pH 7,8, 7,2 °C) TD ₅₀ < 3 j; TD ₉₀ < 7 j (qualitatif) (marqueur combiné) IV-01 (TD ₅₀ : 233 j; TD ₉₀ : 773 j [CSPO])	<u>Majeurs</u> IV-01 <u>Mineurs</u> IV-02, IV-203, CO ₂ , RNE, autres produits non identifiés <u>Majeurs</u> IV-01, RNE <u>Mineurs</u> IV-02, IV-203, CO ₂ , autres produits non identifiés	La pyrifluquinazone est non persistante. IV-1 est persistant.	3089079
Mobilité					
Adsorption/désorption dans le sol	Pyrifluquinazone marquée au ¹⁴ C	K _d = 34,54 mL/g (moyenne) K _{co} = 1 320 mL/g (moyenne)		Faible mobilité*	3042136

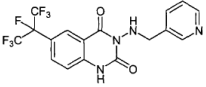
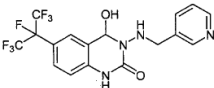
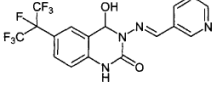
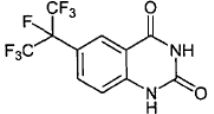
Propriété	Substance à l'essai	Valeur	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
(5 sols)	(marqueur Qn)				
Adsorption/désorption dans le sol (5 sols)	Produits de transformation de la pyrifluquinazone : IV-01	$K_d = 213,7 \text{ mL/g}$ (moyenne) $K_{co} = 8\,126,8 \text{ mL/g}$ (moyenne)		Immobile	3042137
	IV-15	$K_d = 109,6 \text{ mL/g}$ (moyenne) $K_{co} = 4\,020 \text{ mL/g}$ (moyenne)		Immobile	
	IV-27	$K_d = 35,6 \text{ mL/g}$ (moyenne) $K_{co} = 1\,500,4 \text{ mL/g}$ (moyenne)		Faible mobilité	
	IV-28	$K_d = 2\,318,9 \text{ mL/g}$ (moyenne) $K_{co} = 68\,445 \text{ mL/g}$ (moyenne)		Immobile (non fiable)	
	IV-203	$K_d = 7,14 \text{ mL/g}$ (moyenne) $K_{co} = 491,6 \text{ mL/g}$ (moyenne)		Mobilité modérée (non fiable)	
Adsorption/désorption dans le sol (4 sols + 1 sédiment)	IV-02 (marqueur Py)	$K_d = 230,5 \text{ mL/g}$ (moyenne) $K_{co} = 8\,232 \text{ mL/g}$ (moyenne)		Immobile	3042138
Volatilisation	Non requis. La pyrifluquinazone ne devrait pas être volatile en champ, compte tenu de sa faible pression de vapeur.				

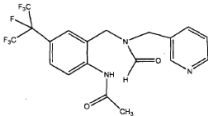
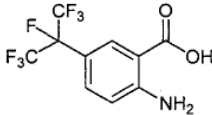
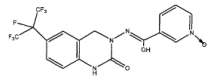
* Selon le K_{co} d'adsorption et le schéma de classification de McCall *et al.* (1981); RNE : résidu non extrait.

Tableau 15 Produits de transformation formés dans l'environnement

Nom, code ou synonyme	Nom chimique	Structure chimique	Étude	% de la RA max. (jour)	% de la RA à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)	Références (n° de l'ARLA)
COMPOSÉ D'ORIGINE						
Pyrifluquinazone	Nom IUPAC : 1-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one Nom CAS : 1-acétyl-3,4-dihydro-3-[(3-pyridinylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-2(1H)-quinazolinone Numéro CAS : 337458-27-2 Formule : $C_{19}H_{15}F_7N_4O_2$ Masse moléculaire : 464,3 g/mol Code SMILES : <chem>c1ccncc1C(=O)N(Cc2ccccc2)C(=O)C(F)(F)C(F)(F)F</chem>		Hydrolyse à pH 5	103 (3)	84,3 (31)	3042131
			Hydrolyse à pH 7	103,8 (0)	41,6 (31)	3042131
			Hydrolyse à pH 9	91,4 (0) 98,4 (0)	40,6 (1,04) 6,2 (2,6)	3042131 3042132
			Milieu aquatique aérobie	92,2 (0) 92,3 (0)	3,9 (106) 0,7 (106)	3089078
			Milieu aquatique anaérobie	87,11 (0) 91,24 (0)	0 (112) 0 (112)	3089079

Nom, code ou synonyme	Nom chimique	Structure chimique	Étude	% de la RA max. (jour)	% de la RA à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)	Références (n° de l'ARLA)
			Sol aérobie	95,0 (0)	0 (84)	3042133
			Sol aérobie	89 (0) 104,1 (0) 112,8 (0)	0 (56) 1,66 (83) 0 (83)	3042134
PRINCIPAUX PRODUITS DE TRANSFORMATION (> 10 %)						
NNI-0101-IH (IV-01)	Nom IUPAC : 1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one Formule : C ₁₇ H ₁₃ F ₇ N ₄ O Masse moléculaire : 422,3 g/mol Code SMILES : C1=CC(=CN=C1)CNN3CC2=CC(=CC=C2NC3=O)C(C(F)(F)F)(C(F)(F)F)F		Hydrolyse à pH 5	18,7 (31)	18,71 (31)	3042131
			Hydrolyse à pH 7	57,5 (31)	57,5 (31)	3042131
			Hydrolyse à pH 9	48,4 (1,04)	48,4 (1,04)	3042131
				88,3 (2,6)	88,3 (2,6)	3042132
			Milieu aquatique aérobie	65,2 (7)	8,8 (106)	3089078
				83,5 (7)	22,4 (106)	3089079
			Milieu aquatique anaérobie	83,23 (3) 86,28 (14)	74,81 (101) 71,33 (101)	3089079
NNI-0101-1H-imino (IV-02)	Nom IUPAC : 1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]quinazolin-2-one Formule : C ₁₇ H ₁₁ F ₇ N ₄ O Masse moléculaire : 420,3 g/mol Code SMILES : C(F)(F)(F)C(F)(F)C(c1cc2c(cc1)NC(=O)N(N=C2)C(F)(F)F		Sol aérobie	72,2 (1)	0,7 (84)	3042133
			Sol aérobie	56,7 (3) 24,2 (3) 55,3 (1)	0 (56) 0 (83) 10,0 (83)	3042134
			Milieu aquatique aérobie	8,8 (14) 11,6 (30)	5,0 (106) 11,1 (106)	3089078
				4,28 (112) 4,11 (60)	4,281 (112) 3,35 (101)	3089079
NNI-0101-1H-4-oxo (IV-15)	Nom IUPAC : 1,2,3,4-tétrahydro-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]		Sol aérobie	18,7 (7)	2,1 (84)	3042133
			Sol aérobie	14,7 (7) 14,9 (27) 13,0 (55)	3,2 (56) 1 (83) 9,9 (83)	3042134
			Milieu aquatique aérobie	6,8 (106) 2,8 (106)	6,8 (106) 2,8 (106)	3089078
				Sol aérobie	13,4 (3)	7,6 (84)

Nom, code ou synonyme	Nom chimique	Structure chimique	Étude	% de la RA max. (jour)	% de la RA à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)	Références (n° de l'ARLA)
	quinazoline-2,4-dione Formule : C ₁₇ H ₁₁ F ₇ N ₄ O ₂ Masse moléculaire : 436,3 g/mol Code SMILES : <chem>C(F)(F)(F)C(F)(c1cc2C(=O)N(NC(=O)N(Cc3cccnc3)C(=O)Nc2cc1)C(F)(F)F</chem>		Sol aérobie	2,4 (14) 1,9 (7) 1,4 (83)	0 (56) 1,0 (83) 1,4 (83)	3042134
NNI-0101-1H-4-OH (IV-27)	Nom IUPAC : 1,2,3,4-tétrahydro-4-hydroxy-3-[(3-pyridylméthyl)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl] quinazolin-2-one Formule : C ₁₇ H ₁₃ F ₇ N ₄ O ₂ Masse moléculaire : 438,3 g/mol Code SMILES : <chem>C(F)(F)(F)C(F)(c1cc2c(cc1)NC(=O)N(NC(=O)Nc3cccnc3)C2O)C(F)(F)F</chem>		Milieu aquatique aérobie	13,7 (14) 7,6 (14)	1 (106) 2,3 (106)	3089078
			Sol aérobie	13,3 (7)	0,4 (84)	3042133
			Sol aérobie	16,8 (3) 20,6 (3) 8,3 (55)	0 (56) 0 (83) 6,0 (83)	3042134
NNI-0101-1H-imino-4-OH (IV-28)	Nom IUPAC : 4-hydroxy-3-[(pyridine-3-ylméthylène)amino]-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-one Formule : C ₁₇ H ₁₁ F ₇ N ₄ O ₂ Masse moléculaire : 436,3 g/mol Code SMILES : <chem>C(F)(F)(F)C(F)(c1cc2c(cc1)NC(=O)N(N=Cc3cccnc3)C2O)C(F)(F)F</chem>		Milieu aquatique aérobie	6,1 (30) 2,6 (14)	5,3 (106) 0,7 (106)	3089078
			Sol aérobie	19,8 (14)	4,8 (84)	3042133
			Sol aérobie	16,0 (14) 16,8 (14) 14,2 (83)	0 (56) 1,5 (83) 14,2 (83)	3042134
NNI-0101-quinazolinodione (IV-203)	Nom IUPAC : 1,2,3,4-tétrahydro-6-[1,2,2,2-tétrafluoro-1-(trifluorométhyl)éthyl] qunazoline-2,4-dione Formule : C ₁₁ H ₅ F ₇ N ₂ O ₂ Masse moléculaire : 330,2 g/mol Code SMILES : <chem>C(F)(F)(F)C(F)(c1cc2C(=O)NC(=O)Nc2cc1)C(F)(F)F</chem>		Milieu aquatique aérobie	5,0 (106) 2,4 (106)	5,0 (106) 2,4 (106)	3089078
			Milieu aquatique anaérobie	2,11 (28) 0,52 (101)	0 (101) 0,52 (101)	3089079
			Sol aérobie	10,3 (28)	7,9 (84)	3042133
			Sol aérobie	4,9 (28) 1,1 (55) 4,4 (7)	3,5 (56) 0 (83) 1,7 (83)	3042134
DP-1 produit de dégradation non identifié	s.o.	s.o.	Milieu aquatique aérobie	5,6 (106) 3,5 (106)	5,6 (106) 3,5 (106)	3089078
			Sol aérobie	36,1 (42)	5,2 (84)	3042133
Résidus non extraits	s.o.	s.o.	Milieu aquatique aérobie	38,2 (106) 51,8 (106)	38,2 (106) 51,8 (106)	3089078

Nom, code ou synonyme	Nom chimique	Structure chimique	Étude	% de la RA max. (jour)	% de la RA à la fin de l'étude (durée de l'étude, jour)	Références (n° de l'ARLA)
			Sol aérobie	40,8 (84)	40,8 (84)	3042133
PRODUITS DE TRANSFORMATION MINEURS (< 10 %)						
D-1 produit de dégradation non identifié	Masse moléculaire : 451 g/mol	Structure proposée 	Hydrolyse à pH 9	7,7 (0,63)	7,7 (1,04)	3042131
NNI-0101-acide anthranilique (IV-303)	Formule : C ₁₀ H ₆ F ₇ NO ₂ Masse moléculaire : 305,15 g/mol		Sol aérobie	1,8 (28)	0 (84)	3042133
DQ-1 produit de dégradation non identifié	s.o.	s.o.	Milieu aquatique aérobie	1,5 (14) 1,6 (30)	0,4 (106) 0,9 (106)	3089078
			Sol aérobie	8,6 (3)	0 (84)	3042133
DQ-2/DP-3 produit de dégradation non identifié	Masse moléculaire : 452 g/mol	Structure proposée 	Sol aérobie	7,9 (14)	1,2 (84)	3042133
DQ-3 produit de dégradation non identifié	s.o.	s.o.	Sol aérobie	5,9 (84)	5,9 (84)	3042133
DP-2 produit de dégradation non identifié	s.o.	s.o.	Sol aérobie	6,5 (3)	0 (84)	3042133

s.o. = sans objet; RA : radioactivité appliquée.

Tableau 16 Effets de la pyrifluquinazone sur les espèces non ciblées

Organisme	Exposition		Valeur du critère d'effet	Degré de toxicité ^a	N° de l'ARLA
Invertébrés					
Abeille Abeille domestique, <i>Apis mellifera</i>	Aiguë, orale, 96 h		DL ₅₀ 48 h : 34,2 µg p.a./abeille DSEO 48 h : 0,01 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	Quasi non toxique	3089080
	Aiguë, contact, 96 h		DL ₅₀ 48 h : > 100 µg p.a./abeille CSEO 48 h : 0,01 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	Quasi non toxique	
	Aiguë, orale, 48 h		DL ₅₀ 48 h : > 100 µg p.a./abeille DSEO 48 h : 0,01 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	Quasi non toxique	3089081
	Aiguë, contact, 48 h		DL ₅₀ 48 h : > 100 µg p.a./abeille DSEO 48 h : 0,01 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	Quasi non toxique	
	Aiguë, larves, 72 h		DL ₅₀ 72 h : 21 µg p.a./larve DSEO 72 h : 14 µg p.a./larve (effets sublétaux)	Quasi non toxique	3089082
	Chronique, larves	Survie des larves de 3 à 8 jours	DSEO/DL(E) ₅₀ : 13/23 µg p.a./larve	s.o.	3089083
		Survie des pupes de 8 à 22 jours	DSEO/DL(E) ₅₀ : 13/16 µg p.a./larve		
		Émergence des adultes de 3 à 22 jours	DSEO/DL(E) ₅₀ : 6,7/14 µg p.a./larve		
		Poids des adultes à l'émergence	DSEO/DL(E) ₅₀ : 6,7/> 25 µg p.a./larve		
	Chronique, orale, 10 j	Pourcentage de survie	DJSEO/DJMEO/DJL ₅₀ : 1,2/3,1/3,6 µg p.a./abeille/jour	s.o.	3089084
		Chronique, orale, 10 j	Effets sublétaux		
Abeille domestique, <i>Apis mellifera</i>	Contact, 96 h		DL ₅₀ 96 h : > 100 µg p.a./abeille DSEO : 0,001 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	Quasi non toxique	3042140
Ver à soie, <i>Bombyx mori</i>	Contact, 8 j		DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	s.o.	
Acarien prédateur, <i>Amblyseius californicus</i>	Contact, 3 j		DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	s.o.	
Coccinelle à sept points, <i>Coccinella septempunctata bruckii</i>	Contact, 3 j		DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	s.o.	
Acarien prédateur, <i>Phytoseiulus persimilis</i>	Contact, 3 j		DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	s.o.	

^a Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles domestiques et classification de l'EPA des États-Unis pour les autres, s'il y a lieu; s.o. : sans objet.

Tableau 17 Critères d'effet et facteurs d'incertitude utilisés pour établir les paramètres d'effet dans le cadre de l'évaluation des risques

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Valeur du critère d'effet	FI appliqué ¹	Paramètre d'effet	NP ²
Invertébrés terrestres						
Ver à soie, <i>Bombyx mori</i>	Contact, 8 j	Pyrifluquinazone de qualité technique	DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	1	> 1 000 g p.a./ha	1,0
Acarien prédateur, <i>Amblyseius californicus</i>	Contact, 3 j	Pyrifluquinazone de qualité technique	DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	1	> 1 000 g p.a./ha	1,0
Coccinelle à sept points, <i>Coccinella septempunctata bruckii</i>	Contact, 3 j	Pyrifluquinazone de qualité technique	DAL ₅₀ : > 1 000 g p.a./ha	1	> 1 000 g p.a./ha	1,0
Abeille adulte, <i>Apis mellifera</i>	Contact, 48 h	Pyrifluquinazone (PAQT; pureté : 99,24 % p/p)	DL ₅₀ : > 100 µg p.a./abeille	1	> 100 µg p.a./abeille	0,4
	Orale, 96 h	NNI-0101 SC (pureté : 20 % p/p)	DL ₅₀ 48 h : 34,2 µg p.a./abeille	1	34,2 µg p.a./abeille	0,4
			DSEO 48 h : 0,01 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	1	0,01 µg p.a./abeille	1,0
	Contact, 96 h	Pyrifluquinazone de qualité technique	DSEO : 0,001 µg p.a./abeille (effet sublétaux)	1	0,001 µg p.a./abeille	1,0
	Chronique, orale, 10 j	Pyrifluquinazone (PAQT; pureté : 97,45 % p/p)	DJSEO : 1,2 µg p.a./abeille/jour (survie)	1	1,2 µg p.a./abeille/jour	1,0
			DJSEO : < 0,0039 µg p.a./abeille/jour (effets sublétaux)	1	< 0,0039 µg p.a./abeille/jour	1,0
Larve d'abeille, <i>Apis mellifera</i>	Aiguë, larves, 72 h	Pyrifluquinazone (PAQT; pureté : 97,45 % p/p)	DL ₅₀ : 21 µg p.a./larve	1	21 µg p.a./larve	0,4
			DSEO : 14 µg p.a./larve (effets sublétaux)	1	14 µg p.a./larve	1,0
	Chronique, 8 j (survie)		DSEO : 13 µg p.a./abeille/jour	1	13 µg p.a./abeille/jour	1,0
	Chronique, 22 j (survie des pupes)		DSEO : 13 µg p.a./abeille/jour	1	13 µg p.a./abeille/jour	1,0
	Chronique, 22 j (émergence des adultes)		DSEO : 6,7 µg p.a./larve/jour	1	6,7 µg p.a./abeille/jour	1,0

¹ FI : facteur d'incertitude; selon le Guide d'orientation; ² NP : niveau préoccupant.

Tableau 18 Risques pour les abeilles et les autres arthropodes utiles déterminés par l'évaluation préliminaire

Organisme	Exposition	Valeur du critère d'effet	Paramètre d'effet	CEE ^a	QR	NP dépassé?
Invertébrés						
Abeille adulte, <i>Apis mellifera</i>	Contact, 48 h	DL ₅₀ : > 100 µg p.a./abeille	> 100 µg p.a./abeille	0,1344 µg p.a./abeille	< 0,001	Non
	Orale, 96 h	DL ₅₀ 48 h : 34,2 µg p.a./abeille	34,2 µg p.a./abeille	1,624 µg p.a./abeille	0,04	Non
		DSEO 48 h : 0,01 µg p.a./abeille (effet sublétaux)	0,01 µg p.a./abeille		162,4	Oui
	Contact, 96 h	DSEO : 0,001 µg p.a./abeille (effets sublétaux)	0,001 µg p.a./abeille	0,1344 µg p.a./abeille	134,4	Oui
	Chronique, orale, 10 j	DJSEO : 1,2 µg p.a./abeille/jour (survie)	1,2 µg p.a./abeille/jour	1,624 µg p.a./abeille	1,35	Oui
		DJSEO : < 0,0039 µg p.a./abeille/jour (effets sublétaux)	< 0,0039 µg p.a./abeille/jour	1,624 µg p.a./abeille	> 416,4	Oui
Larve d'abeille, <i>Apis mellifera</i>	Aiguë, larves, 72 h	DL ₅₀ : 21 µg p.a./larve DSEO : 14 µg p.a./larve (effets sublétaux)	21 µg p.a./larve 14 µg p.a./larve	0,672 µg p.a./abeille	0,03 0,048	Non
	Chronique, 8 j (survie)	DSEO : 13 µg p.a./abeille/jour	13 µg p.a./abeille/jour	0,672 µg p.a./abeille	0,05	Non
	Chronique, 22 j (survie des pupes)	DSEO : 13 µg p.a./abeille/jour	13 µg p.a./abeille/jour	0,672 µg p.a./abeille	0,05	Non
	Chronique, 22 j (émergence des adultes)	DSEO : 6,7 µg p.a./larve/jour	6,7 µg p.a./abeille/jour	0,672 µg p.a./abeille	0,10	Non
^a Les CEE des pollinisateurs ont été calculées à l'aide de la dose unique maximale d'application de 56 g p.a./ha comme suit : Estimation de l'exposition par contact = 2,4 µg p.a./abeille × 0,056 kg p.a./ha Estimation de l'exposition par le régime alimentaire = 29 µg p.a./abeille × 0,056 kg p.a./ha Estimation de l'exposition du couvain = 12 µg p.a./abeille × 0,056 kg p.a./ha						

Tableau 19 Considérations relatives à la *Politique de gestion des substances toxiques* – Évaluation en fonction des critères de la voie 1 de la PGST

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Critères d'effet relatifs au principe actif	Critères d'effet relatifs aux produits de transformation
Toxique au sens de la LCPE ou l'équivalent ¹	Oui		Oui	Oui
Principalement anthropique ²	Oui		Oui	Oui
Persistance ³	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	Études en laboratoire : TD ₅₀ de 0,35 à 1,9 jour en sol aérobie	IV-01, IV-02, IV-15, IV-27, IV-28 et IV-203 : 0,1 à 119 jours
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	Les valeurs de TD ₅₀ vont de 1,9 à 2,6 jours dans les couches d'eau aérobies.	Non disponible
	Système complet (eau + sédiments)	Demi-vie ≥ 365 jours	Les valeurs de TD ₅₀ du système complet vont de 1,72 à 2,38 jours dans les systèmes eau-sédiments en conditions aérobies et moins de 3 jours dans les systèmes eau-	Les valeurs de TD ₅₀ du système complet vont de 233 à 305 jours pour IV-01 dans les systèmes eau-sédiments en conditions

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Critères d'effet relatifs au principe actif	Critères d'effet relatifs aux produits de transformation
			sédiments en conditions anaérobies.	anaérobies.
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours ou signes de transport sur de longues distances	La volatilisation ne constitue pas une voie de dissipation importante, et il est donc peu probable que la substance soit transportée dans l'atmosphère sur de longues distances si l'on en juge par les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry (5×10^{-8} Pa et $1,894 \times 10^{-11}$ atm m ³ /mol à 20 °C, respectivement).	Non disponible
Bioaccumulation ⁴	Log K _{oe} ≥ 5		Non : 3,12	IV-01, IV-02, IV-15, IV-27, IV-28 et IV-203 : 3,3 – 4,17
	FBC ≥ 5 000		Non : 195 – 198	Non disponible
	FBA ≥ 5 000		Non disponible	Non disponible
Le produit est-il une substance de la voie 1 (doit répondre aux quatre critères)?			Non, ce produit ne répond pas à tous les critères de la voie 1 de la PGST.	
1 Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides au regard des critères de la PGST, l'ARLA considère que tous les pesticides sont toxiques au sens de la LCPE ou l'équivalent. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité définis par la LCPE peut être approfondie (si la substance répond à tous les autres critères). ² Aux ter.m.es de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est attribuable en grande partie à l'activité humaine plutôt qu'à des sources ou des rejets naturels. ³ Si un pesticide et/ou un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de la persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), alors l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance. ⁴ L'ARLA préfère les données obtenues sur le terrain (par exemple, FBA) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, FBC), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (par exemple, log K_{oe}).				

Annexe II Renseignements supplémentaires relatifs aux limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales

Les LMR proposées pour la pyrifluquinazone au Canada correspondent aux tolérances fixées aux États-Unis.

Les tolérances fixées par les États-Unis pour la pyrifluquinazone sont affichées par pesticide dans l'[Electronic Code of Federal Regulations](#), 40 CFR Part 180 (en anglais seulement).

Actuellement, aucune LMR concernant la pyrifluquinazone pouvant être présente sur ou dans quelque denrée que ce soit ne figure sur le site Web [Index des pesticides](#) du Codex Alimentarius¹⁰.

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

Références

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

1.0 Chimie	
N° de document de l'ARLA	Référence
3042023	2019, Product Chemistry for Pyrfluquinazon Technical, DACO: 2.1, 2.2, 2.3, 2.3.1
3042024	2019, Product Chemistry for Pyrfluquinazon Technical, DACO: 2.1, 2.2, 2.3, 2.3.1 CBI
3042025	2017, Pyrfluquinazon Technical Grade Active Ingredient (TGAI) Produced by [Private Information Removed]: 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 CBI
3042026	2010, NNI-0101 (pyrfluquinazon): Technical Active Ingredient (TGAI) Product Properties, Group A-Product Identity, Composition, and Analysis, 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, 2.13.4, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 CBI
3042027	2013, Analytical Profile of Five Representative Batches of Pyrfluquinazon Technical (Produced by [Private Information Removed]), DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4 CBI
3042028	2006, The analytical profile of five batches of NNI-0101 technical (Produced by [Private Information Removed]), DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4 CBI
3042029	2013, Method for Determining the Concentration of Pyrfluquinazon in Technical Pyrfluquinazon and a 20% SC Formulation, DACO: 2.13.1, 3.4
3042030	2013, Determination of the Pyrfluquinazon (AI) Concentration in Pyrfluquinazon 20SC (Lot #10-01) Formulation, DACO: 2.13.1, 3.4, 3.4.1
3042031	2014, Determination of the Percent Pyrfluquinazon Active Ingredient in Pyrfluquinazon Technical Grade, Lot No. 512802, DACO: 2.13.3 CBI
3042032	2010, Pyrfluquinazon (NNI-0101) Technical (TGAI) Product Properties, Group B-Physical/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, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.9, 2.16
3042033	2005, Determination of the Partition Coefficient (n-octanol/water) of NNI-0101, DACO: 2.14.11
3042034	2009, n-Octanol/Water Partition Coefficients of Metabolites of Pyrfluquinazon, [CBI Removed], DACO: 2.14.11
3042035	2003, Ultraviolet/visible absorption spectrum of NNI-0101, DACO: 2.14.12
3042036	2006, Mass, Nuclear Magnetic Resonance and Infrared Absorption Spectra of NNI-0101, DACO: 2.14.12, 2.7
3042037	2011, Pyrfluquinazon Technical Grade Storage Stability, DACO: 2.14.14
3042038	2003, Determination of Water Solubility of NNI-0101, DACO: 2.14.7
3042039	2012, Solubility of [CBI Removed] in Distilled Water, DACO: 2.14.7
3042040	2005, Determination of the solubility of NNI-0101 PAI in 6 organic solvents, DACO: 2.14.8
3134734	2006, Validation of the analytical method to determine the active ingredient in NNI-0101 technical-grade active ingredient (TGAI), DACO: 2.13.1, 2.13.2 CBI

3134735	2018, Validation of analytical methods for impurities in Pyrifluquinazon technical, DACO: 2.13.1, 2.13.2 CBI
3134736	2018, Validation of analytical methods for impurities in Pyrifluquinazon technical - Amendment 1, DACO: 2.13.1, 2.13.2 CBI
3134738	2020, Deficiency Response for Pyrifluquinazon Technical, Submission Number: 2019-5828, DACO: 2.11.3, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.15 CBI
3134739	2007, Mass, Nuclear Magnetic Resonance, Infrared absorption, and Ultraviolet/visible absorption spectra of [CBI Removed], DACO: 2.13.1, 2.13.2 CBI
3134740	2007, Mass, Nuclear Magnetic Resonance, Infrared absorption, and Ultraviolet/visible absorption spectra of [CBI Removed], DACO: 2.13.1, 2.13.2 CBI
3134743	2018, Content analysis of Pyrifluquinazon technical (commercially produced by [Private Information Removed]), DACO: 2.13.2, 2.13.3 CBI
3134744	2018, Identification of Active Ingredient in Pyrifluquinazon Technicals (Lot No. 17302, Lot No. 17304, Lot No. 17401, Lot No. 17405 and Lot No. 17501), DACO: 2.13.2, 2.13.3 CBI
3134745	2008, Structure Confirmation, Purity Analysis and Stability Study of Analytical Standards of NNI-0101 Related Compounds ([CBI Removed]), DACO: 2.13.2 CBI
3134746	2008, Structure Confirmation, Purity Analysis and Stability Study of Analytical Standards of NNI-0101 Related Compounds ([CBI Removed]), DACO: 2.13.2 CBI
3134747	2011, Structure Confirmation, Purity Analysis and Stability Study of NNI-0101 related substance standard ([CBI Removed]), DACO: 2.13.2 CBI
3134750	2010, Structure Confirmation, Purity Analysis and Stability Study of Analytical Standards of NNI-0101 Related Compounds ([CBI Removed]), DACO: 2.13.2 CBI
3134755	2017, Revised - Confidential Attachment for Pyrifluquinazon Technical Grade Active Ingredient (TGAI) Produced by [Private Information Removed]: 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 CBI
3134756	2020, Pyrifluquinazon Technical Grade Active Ingredient (TGAI) Produced by [Private Information Removed]: Proposed Certified Limits, DACO: 2.12.1 CBI
3262877	2021, Content analysis of [CBI Removed] in Pyrifluquinazon technical (commercially produced by [Private Information Removed]), DACO: 2.13.3, 2.13.4 CBI
3262879	2021, Validation of analytical method for [CBI Removed] in Pyrifluquinazon technical, DACO: 2.13.1 CBI
3348521	Content Analysis of NNI-0101 technical product [Private Information Removed], DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4 CBI
3042127	2013, Pyrifluquinazon and Metabolites - Independent Laboratory Validation of Morse Laboratories Method Meth-2013 Entitled "Determination of Pyrifluquinazon and Relevant Metabolites in Soil", DACO: 8.2.2.1
3042128	2013, Pyrifluquinazon and Metabolites - Independent Laboratory Validation of Hunting Life Sciences Analytical Procedure LMS/0075-01R "Analytical Method for the Determination of Pyrifluquinazon and Metabolites in Water",

	DACO: 8.2.2.1
3042129	2017, Environmental Chemistry Method for the Determination of Pyriproxyfen and Relevant Metabolites in Soil, DACO: 8.2.2.1
3045545	2019, Additional Product Chemistry for Pyriproxyfen 20SC Insecticide, DACO: 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.5.13, 3.5.15, 3.5.4, 3.5.5
3045547	2010, NNI-0101 (Pyriproxyfen) 20%SC (End Use Product) Product Properties, Group A-Product Identity, Composition, and Analysis, DACO: 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1 CBI
3045548	2009, NNI-0101 20%SC Physico-Chemical Properties, DACO: 3.5.1, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9, 3.7
3045549	2009, NNI-0101 20%SC Storage Stability, DACO: 3.5.10, 3.5.14 CBI
3045550	2009, NNI-0101 20%SC Characterisation of Test Substance, DACO: 3.7
3145609	2020, Validation of analytical methods for Pyriproxyfen 20SC, DACO: 3.4.1

2.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	Référence
3042045	2013, Pyriproxyfen Acute and Chronic Exposure and Risk Assessment, DACO: 4.1
3042046	2010, Mode of Action of Pyriproxyfen and Its Related Toxicological Effects, DACO: 4.8
3042047	2010, Mode of Action of Pyriproxyfen and Its Related Toxicological Effects, DACO: 4.8
3042048	2019, Pyriproxyfen: IPCS Framework for the Analysis of the Relevance of a Cancer Mode of Action (MoA) for Humans, DACO: 4.1, 4.8
3042049	2006, Acute oral toxicity study of NNI-0101 in rats, DACO: 4.2.1
3042050	2011, Rat acute oral toxicity study of NNI-0101-quinazolinone, a metabolite of Pyriproxyfen, DACO: 4.2.1
3042051	2013, Acute Oral Toxicity Study NNI-0101-1H (IV-01) in Albino Rats (Up-and-Down Procedure), DACO: 4.2.1
3042052	2013, Acute Oral Toxicity Study NNI-0101-1H-imino (IV-02) in Albino Rats (Up-and-Down Procedure), DACO: 4.2.1
3042053	2013, Acute Oral Toxicity Study NNI-0101-1H-4-oxo (IV-15) in Albino Rats (Up-and-Down Procedure), DACO: 4.2.1
3042054	2013, Acute Oral Toxicity Study NNI-0101-1H-4-OH (IV-27) in Albino Rats (Up-and-Down Procedure), DACO: 4.2.1
3042055	2013, Acute Oral Toxicity Study NNI-0101-1H-imino-4-OH (IV-28) in Albino Rats (Up-and-Down Procedure), DACO: 4.2.1
3042056	2013, Pyriproxyfen: Acute oral toxicity study in rats (up and down procedure), DACO: 4.2.1
3042057	2006, Acute dermal toxicity study of NNI-0101 in rats, DACO: 4.2.2
3042058	2005, Assessment of acute inhalatory toxicity with NNI-0101 technical grade in the rat, DACO: 4.2.3
3042059	2006, Eye irritation study of NNI-0101 in rabbits, DACO: 4.2.4
3042060	2006, Skin irritation study of NNI-0101 in rabbits, DACO: 4.2.5
3042061	2006, Skin sensitization study of NNI-0101 in guinea pigs, DACO: 4.2.6

3042062	2009, Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice, DACO: 4.2.6
3042063	2004, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1
3042064	2005, NNI -0101: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice (Dose Range-Finding Study for an 18-Month Carcinogenicity Study), DACO: 4.3.1
3042065	2017, IET Historical Control Data on Incidence of Mononuclear Cell Infiltration in Nasal Cavity in Control Beagle Dogs NNI-0101: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs (IET 03-0068), DACO: 4.3.2
3042066	2005, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.2
3042067	2006, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.2
3042068	2006, NNI-0101: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.2
3042069	2007, Supplement 1 to NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs (T-29022), DACO: 4.3.2
3042070	2008, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study and 6-Month Recovery Study in Dogs, DACO: 4.3.2
3042071	2010, Pyrfluquinazon: Waiver Request for 90-Day Dermal Rat Study, DACO: 4.3.4
3042072	2010, A 28-Day Percutaneous Toxicity Study of NNI-0101 in Rats, DACO: 4.3.5
3042073	2010, Pyrfluquinazon: Waiver Request for 90-Day Rat Inhalation Study, DACO: 4.3.6
3042074	2009, NNI-0101, 28 Day Inhalation (Nose-only) Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.3.7
3042075	2006, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.4.1
3042076	2006, NNI-0101 Technical: Carcinogenicity Study in Rats, DACO: 4.4.2
3042077	2006, NNI-0101 Technical: Carcinogenicity Study in Mice, DACO: 4.4.3
3042078	2008, NNI-0101 Technical: One Year Repeated Oral Dose Toxicity Study and 6-Month Recovery Study in Dogs (Immunological Study), DACO: 4.3.2, 4.5.15
3042079	2005, Androgen Reporter Gene Assay of NNI-0101 and its metabolites, DACO: 4.8
3042080	2008, Binding affinity of pyrfluquinazon and its metabolites to androgen receptor, DACO: 4.8
3042081	2010, Effect of dietary administration of NNI-0101 on the concentration of luteinizing hormone in the serum of Fischer rats., DACO: 4.8
3042082	2008, Effect of NNI-0101 technical administration on the androgen receptor protein amount in the rat prostate; Evaluation in the Hershberger assay model animals, DACO: 4.8
3042083	2010, Effect of pyrfluquinazon on androgen-independent transactivation, DACO: 4.8
3042084	2010, Effect of pyrfluquinazon on human AR protein, DACO: 4.8
3042085	2010, Effect of pyrfluquinazon on nuclear localization of androgen receptor in cultured cell system, DACO: 4.8
3042086	2008, Effect of pyrfluquinazon on the forcedly expressed rat AR, DACO: 4.8
3042087	2008, Effect of single oral administration of pyrfluquinazon on rat prostatic

	AR, DACO: 4.8
3042088	2007, Estrogen receptor binding assay of NNI-0101 and its metabolites in the blood, DACO: 4.8
3042089	2008, Immature rat uterotrophic assay of NNI-0101 technical, DACO: 4.8
3042090	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 1 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042091	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 2 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042092	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 3 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042093	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 4 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042094	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 5 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042095	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 6 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042096	2006, A Reverse Mutation Test of Impurity 7 Using Bacteria, DACO: 4.8, 4.5.4
3042097	2008, In Vitro Metabolism Study of NNI-0101, DACO: 4.8, 4.5.9
3042098	2005, NNI-0101 Technical: Reproductive Toxicity Study in Rats A Dose Range-Finding Study, DACO: 4.5.1
3042099	2006, NNI-0101 Technical: Reproductive Toxicity Study in Rats, DACO: 4.5.1
3042100	2010, Pyrfluquinazon: Waiver Request for Delayed Neurotoxicity (Acute)-Hen Study, DACO: 4.5.10
3042101	2006, Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of NNI-0101 Technical in Rats, DACO: 4.5.12
3042102	2006, Range-Finding Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of NNI-0101 Technical in Rats, DACO: 4.5.12
3042103	2009, Oral (Diet) Subchronic Neurotoxicity Study of NNI-0101 Technical in Rats, DACO: 4.5.13
3042104	2010, Pyrfluquinazon: Waiver Request for Developmental Neurotoxicity Study, DACO: 4.5.14
3042105	2004, NNI-0101 Technical: Teratogenicity Study in Rats A Dose Range-Finding Study, DACO: 4.5.2
3042106	2006, NNI-0101 Technical: Teratogenicity Study in Rats, DACO: 4.5.2
3042107	2005, NNI-0101 Technical: Teratogenicity Study in Rabbits A Dose Range-Finding Study, DACO: 4.5.3
3042108	2005, NNI-0101 Technical: Teratogenicity Study in Rabbits, DACO: 4.5.3
3042109	2005, Bacterial Reverse Mutation Test of NNI-0101, DACO: 4.5.4
3042110	2006, NNI-0101: In vitro chromosome aberration test in cultured Chinese hamster cells, DACO: 4.5.6
3042111	2011, A Bacterial Reverse Mutation Test of NNI-0101-Quinazolinedione, DACO: 4.5.4
3042112	2015, Pyrfluquinazon Technical: In Vitro Mutation Test Using Mouse Lymphoma L5178Y Cells, DACO: 4.5.5
3042113	2005, NNI-0101 Mouse Micronucleus Test (report amendments 1 and 2), DACO: 4.5.7
3042114	2006, Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [Quinazolinonephenyl ring _14C(U)] NNI-0101 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats, DACO: 4.5.9
3042115	2006, Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [Pyridine ring-2-6-14C] NNI-0101 Following a Single Oral Administration to Male and Female Rats, DACO: 4.5.9
3042116	2006, Biliary Excretion Study of [Quinazolinone-phenyl ring-14C(U)] NNI-0101 Following a Single Oral Administration to Male Rats, DACO: 4.5.9

-
- 3042118 Ryoko Yasunaga , Junko Ikuta , Yohei Murata , Kazuyoshi Inoue , Hiroyasu Koga , Takao Masaka, Hiroto Tamura, 2012, Ligand-independent androgen receptor antagonism caused by the newly developed pesticide pyrifluquinazon (PFQ), [Reproductive Toxicology 35 \(2013\) 1–6](#) DACO: 4.8
- 3042119 2009, 4-Week Dietary T Cell-Dependent Antibody Assay with NNI-0101 in Rats, DACO: 4.5.15
- 3302149 2011, Effect of dietary administration of NNI-0101 on the concentration of luteinizing hormone in the serum of mice., DACO: 4.8
- 3316794 2006, Evaluation of an anti-androgenic effect of NNI-0101 technical in the Hershberger assay, DACO: 4.8
- 3316795 2004, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.3
- 3325780 2022, Supplementary data for the study report T-29039, DACO: 4.8
- 3333814 2010, Safety Pharmacology Study of NNI-0101 Technical Grade, DACO: 4.2.9
- 3334519 2009, Effect of dietary administration of NNI-0101 on the concentration of thyroid related hormones in the serum of Fischer rats, DACO: 4.8
- 3334520 2006, Effects of 14-day repeated dietary administration of NNI-0101 on hepatic drug-metabolizing enzymes and thyroid hormones in rats, DACO: 4.8
- 3342520 2006, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats: Historical control data for all hematology and blood biochemistry parameters at the 13 week examination periods, DACO: 4.4.1
- 3342521 2006, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats: Historical control data for all hematology and blood biochemistry parameters at the 26 week examination periods, DACO: 4.4.1
- 3342522 2006, NNI-0101 Technical: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats: Historical control data for all hematology and blood biochemistry parameters at the 52 week examination periods, DACO: 4.4.1
- 3343264 2006, NNI-0101 Technical: Carcinogenicity Study in Rats - Historical control data for seminiferous tubule atrophy (in males) and luminal dilatation of the endometrial glands in the uterine horn (in females), DACO: 4.4.2
- 3343265 2006, NNI-0101 Technical: Carcinogenicity Study in Rats - Historical control data for seminiferous tubule atrophy (in males) and luminal dilatation of the endometrial glands in the uterine horn (in females), DACO: 4.4.2
- 3045552 2009, Acute Oral Toxicity Up And Down Procedure In Rats, DACO: 4.6.1
- 3045553 2009, Acute Dermal Toxicity Study In Rats - Limit Test, DACO: 4.6.2
- 3045554 2009, Acute Inhalation Toxicity Study In Rats - Limit Test, DACO: 4.6.3
- 3045555 2009, Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4
- 3045556 2009, Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5
- 3045557 2009, Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice, DACO: 4.6.6
- 3043973 2009, Determination of Pyrifluquinazon and its Metabolite (NNI-0101-1H) in Crops (Raw Agricultural and Processed Commodities) Analytical Method# Meth-188, Revision # 3, DACO: 7.2.1,7.2.5
- 3043980 2012, Stability of Residues of Pyrifluquinazon and its Metabolite (NNI-0101-1H) During Frozen Storage in Several Raw Agricultural and Processed Commodities, DACO: 7.3
- 3043981 2011, Pyrifluquinazon Residues on Brassica (Cole) Leafy Vegetables (Cauliflower, Cabbage and Mustard Greens) from Trials Conducted in the United States in 2008 and 2009, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
-

-
- 3043982 2011, Pyrifluquinazon Residues on Leafy Vegetables (Leaf Lettuce, Head Lettuce, Celery and Spinach) from Trials Conducted in the United States in 2008, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043983 2011, Magnitude of the Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Cucurbit Raw Agricultural Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2010, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043984 2012, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Fruiting Vegetable Raw Agricultural Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2011, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043985 2013, Pyrifluquinazon: Magnitude of the Residue on Cucumber, Greenhouse, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043986 2012, Pyrifluquinazon: Magnitude of the Residue on Lettuce, Greenhouse, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043987 2012, Pyrifluquinazon: Magnitude of the Residue on pepper, Greenhouse, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043988 2013, Pyrifluquinazon: Magnitude of the Residue on Tomato, Greenhouse, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2
- 3043989 2009, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Fruiting Vegetable Raw Agricultural and Processed Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2008, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043991 2010, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Pome Fruit Raw Agricultural and Processed Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2009, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043992 2010, Pyrifluquinazon Residues on Cotton and Cotton Processed Commodities from Trials Conducted in the United States in 2009, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043993 2010, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Citrus Raw Agricultural and Processed Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2008, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043994 2009, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Grape Raw Agricultural and Processed Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2008, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043995 2010, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Potato Raw Agricultural and Processed Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2009, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043996 2011, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Stone Fruit Raw Agricultural and Processed Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide;2010, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3043997 2010, Magnitude of the Residue of Pyrifluquinazon and its Metabolite in or on Tree Nuts Raw Agricultural Commodities Following Three Foliar Applications of NNI-0101 Insecticide--2009, DACO: 7.3,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 3044000 2006, Determination of Residues of Pyrifluquinazon and its Deacetylated Product in Green Tea Processed from Tea Leaves Treated with 20% WDG (Water Dispersible Granule) Pyrifluquinazon in Shizuoka and Kagoshima (IET), DACO: 7.2.1,7.4.5
-

3044001	2006, Determination of Residues of Pyriproxyfen and its Deacetylated Product in Green Tea Processed from Tea Leaves Treated with 20% WDG (Water Dispersible Granule) Pyriproxyfen in Shizuoka and Kagoshima (Japan Ecotech), DACO: 7.2.1,7.4.5
3044002	2005, Determination of Residues of Pyriproxyfen and its Deacetylated Product in Green Tea Processed from Tea Leaves Treated with 20% WDG* Pyriproxyfen in Kyoto and Kochi, DACO: 7.2.1,7.4.5
3044003	2007, Determination of Residues of Pyriproxyfen and its Deacetylated Product in the Green Tea Processed from Tea Leaves Treated with 20% WDG (Water Dispersible Granule) Pyriproxyfen, DACO: 7.2.1,7.4.5
3044004	2006, Determination of Residues of Pyriproxyfen and its Deacetylated Product in the Infusion of Green Tea Processed from Tea Leaves Treated with 20% WDG (Water Dispersible Granule) Pyriproxyfen in Shizuoka and Kagoshima, DACO: 7.2.1,7.4.5
3333822	2017, Validation of the Residue Analytical Method: "Determination of Pyriproxyfen and its Metabolite (NNI-0101-1H) in Crops (Raw Agricultural and Processed Commodities)", DACO: 7.2.1
3333823	2017, Independent Laboratory Validation of Morse Laboratories, Inc. Analytical Method Determination of Pyriproxyfen and its Metabolite (NNI-0101-1H) in Crops (Raw Agricultural and Processed Commodities) (Analytical Method # Meth-188, Revision #2), DACO: DACO 7.2.1
3119295	2017, Metabolism Study of NNI-0101 in Lettuce - Amended Report, DACO: 6.3
3119296	2017, Metabolism Study of NNI-0101 in Cherry Tomato - Amended Report, DACO: 6.3
3119297	2017, Metabolism Study of NNI-0101 in Radish - Amended Report, DACO: 6.3
3045563	2010, Absorption, Distribution and Excretion of ¹⁴ C-NNI-0101 Following Dermal Application to Male Rats, DACO: 5.8
3045543	2011, DER for Dermal Absorption Study for Pyriproxyfen 20SC Insecticide, DACO: 12.5.5

3.0. Environnement

N° de document de l'ARLA	Référence
3042021	2014, Evaluation Report Pyriproxyfen (3rd Edition), DACO: 12.5.4,12.5.5,12.5.6,12.5.7,12.5.8
3042022	2013, Summary and Overview of the Data Supporting the Food-Use Registration of Pyriproxyfen and End-Use Formulations, DACO: 12.7
3042126	2013, Pyriproxyfen: PRZM/EXAMS, T-REX, AND KABAM Modeling To Support First Food Crop Use Registrations, DACO: 8.1,8.2.3.1,8.2.4.1,9.1
3042127	2013, Pyriproxyfen and Metabolites - Independent Laboratory Validation of Morse Laboratories Method Meth-2013 Entitled "Determination of Pyriproxyfen and Relevant Metabolites in Soil", DACO: 8.2.2.1
3042128	2013, Pyriproxyfen and Metabolites - Independent Laboratory Validation of Hunting Life Sciences Analytical Procedure LMS/0075-01R "Analytical

	Method for the Determination of Pyriproxyfen and Metabolites in Water", DACO: 8.2.2.1
3042129	2017, Environmental Chemistry Method for the Determination of Pyriproxyfen and Relevant Metabolites in Soil, DACO: 8.2.2.1
3042130	2013, Pyriproxyfen (NNI-0101): Request for Waiver of Independent Laboratory Validations for Environmental Chemistry Methods For Soil and Water, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.3
3042131	2009, Hydrolysis of [¹⁴ C]Pyriproxyfen at pH 5, 7 and 9, DACO: 8.2.3.2
3042132	2014, Hydrolysis of Pyriproxyfen at pH 9, DACO: 8.2.3.2
3042133	2010, Aerobic Soil Metabolism of [¹⁴ C]Pyriproxyfen, DACO: 8.2.3.4.2
3042134	2010, Rate of Degradation of Pyriproxyfen in 3 Aerobic Soils, DACO: 8.2.3.4.2
3042135	2016, Aerobic Soil Metabolism of Pyriproxyfen in US Soil (Additional Extraction with Non-polar Solvents), DACO: 8.2.3.4.2
3042136	2010, Soil Adsorption/Desorption of [¹⁴ C] Pyriproxyfen by the Batch Equilibrium Method, DACO: 8.2.4.2
3042137	2012, Soil Adsorption/Desorption of Pyriproxyfen Metabolites by the Batch Equilibrium Method, DACO: 8.2.4.2
3042138	2012, Soil Adsorption/Desorption of [¹⁴ C]IV-02 by the Batch Equilibrium Method, DACO: 8.2.4.2
3042139	2019, Storage, Disposal and Decontamination (TGAI and EP), DACO: 8.4.1
3042140	2007, Evaluation of Beneficial Insects to Pyriproxyfen Technical In the Laboratory, DACO: 9.2.4.1,9.2.5,9.2.6,9.2.7
3089078	2010, Aerobic Aquatic Soil Metabolism of [¹⁴ C]Pyriproxyfen, DACO: 8.2.3.5.4
3089079	2010, Anaerobic Aquatic Soil Metabolism of [¹⁴ C]Pyriproxyfen, DACO: 8.2.3.5.6
3089080	2009, Pyriproxyfen: An acute oral and contact toxicity study with the honey bee, DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2
3089081	2016, Acute Contact and Oral Toxicity to Honeybees <i>Apis mellifera</i> , DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2
3089082	2017, Pyriproxyfen - Acute Survival of Honey Bee Larvae, <i>Apis mellifera</i> L., during an In Vitro Exposure, DACO: 9.2.4.3
3089083	2017, Pyriproxyfen: Honey Bee (<i>Apis mellifera</i>) Larval Toxicity Test, Repeat Exposure, DACO: 9.2.4.3
3089084	2018, Pyriproxyfen - 10-Day Oral Toxicity Test with the Adult Honey Bee (<i>Apis mellifera</i>), DACO: 9.2.4.4
3089085	2014, Pyriproxyfen: A 48-hour static-renewal acute toxicity test with the Cladoceran (<i>Daphnia magna</i>), DACO: 9.3.2
3089086	2005, Acute immobilization test of NNI-0101 technical on <i>Daphnia magna</i> , DACO: 9.3.2
3089087	2009, Pyriproxyfen TGAI: A 96-hour flow-through acute toxicity test with the rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), DACO: 9.5.2.1

4.0 Valeur

N° de
document Référence

de l'ARLA

- 3045535 2018, Summary of Value for Pyriproxyfen 20SC Insecticide for Control of Whiteflies and Aphids for Greenhouse Use on Lettuce, Tomato, Eggplant, Pepper, Cucumber and Ornamental Plants, DACO: 10.1,10.2.1,10.2.2,10.2.3.1,10.2.3.3(D),10.3.1,10.4,10.5.1,10.5.2,10.5.3,10.5.4
- 3045536 2013, Efficacy of Several Products and Rotations for Managing Whitefly, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3045537 2013, Whitefly Efficacy (*Bemisia* Q and B, *Trialeurodes*), DACO: 10.2.3.3(D)
- 3045538 2008, Efficacy of insecticides against the B strain of *Bemisia* whitefly, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3045539 2018, Excel Table for Summary of Value for Pyriproxyfen 20SC Insecticide for Control of Whiteflies and Aphids for Greenhouse Use on Lettuce, Tomato, Eggplant, Pepper, Cucumber and Ornamental Plants, DACO: 10.2.3.1,10.3.1
- 3045540 2016, IR-4 Ornamental Horticulture Program Pyriproxyfen Crop Safety, DACO: 10.3.1, 10.3.2(B)
- 3111940 2012, Selective Feeding Blockers: Pymetrozine, Flonicamid, and Pyriproxyfen, DACO: 10.2.1
- 3111941 Alexandre Nesterov et al., 2015, TRP Channels in Insect Stretch Receptors as Insecticide Targets, *Neuron* 86, 665–671 , DACO: 10.2.1
- 3111942 2003, Insecticidal activity against cotton aphid of NNI-0101 by contact application / insect dipping, DACO: 10.2.1
- 3111943 2003, Insecticidal activity against cotton aphid of NNI-0101 by oral administration, DACO: 10.2.1
- 3111944 2011, Insecticidal activity against green peach aphid of Pyriproxyfen via translaminar in Chinese cabbage leaves / Test in laboratory condition, DACO: 10.2.1
- 3111945 2006, Effect of insecticides in controlling the green peach aphid, *Myzus persicae* (Sulzer) under greenhouse conditions PY2006, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111946 2011, Efficacy of NNI-0101 20SC for Control of Lettuce Aphid (*Nasonovia ribis-nigri*) in Romaine Lettuce, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111947 2020, Efficacy of IRAC Group 9 insecticides in the management of potato aphid and chrysanthemum aphid on ornamental plants grown in greenhouse, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111948 2011, Efficacy testing of NNI-0101 against lettuce aphid, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111949 2018, Evaluate the efficacy of PQZ on aphids in lettuce, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111950 2018, NNI-0101 aphid efficacy in lettuce report Palumbo 2008, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111951 2009, Evaluate the efficacy of NNI-0101 and NAI-2302 for aphids in lettuce, DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111952 2010, Efficacy of Nitenpyr Materials Against Aphids in Bell Peppers., DACO: 10.2.3.3(D)
- 3111953 2020, Response to Deficiencies for Pyriproxyfen 20SC Insecticide,
- 3111954 2020, Excel Summary Table - Response to Deficiencies for Pyriproxyfen 20SC Insecticide, Sub. No. 2019-5942, DACO: 10.2.3, 10.2.3.1

B. Autres renseignements examinés

i) Renseignements publiés**1.0 Santé humaine et animale**

N° de document de l'ARLA	Référence
3379388	Gray Jr., et.al., 2019, A Conflicted Tale of Two Novel AR Antagonists In Vitro and In Vivo: Pyrfluquinazon Versus Bisphenol C. DACO: 4.5.2, 4.8