



Santé  
Canada Health  
Canada

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

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

Projet de décision d'homologation

PRD2010-19

# Acibenzolar-S-méthyle

*(also available in English)*

**Le 8 octobre 2010**

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. 6604-E2  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [pmra.publications@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.publications@hc-sc.gc.ca)  
[santecanada.gc.ca/arla](http://santecanada.gc.ca/arla)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca)

**Canada** 

SC pub : 100425

ISBN : 978-1-100-95476-9 (978-1-100-95477-6)  
Numéro de catalogue : H113-9/2010-19F (H113-9/2010-19F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2010

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 du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

## Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant l'acibenzolar-S-méthyle.....	1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?.....	1
Qu'est-ce que l'acibenzolar-S-méthyle? .....	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 .....	9
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations .....	9
1.1 Description de la matière active.....	9
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale .....	9
1.3 Mode d'emploi.....	11
1.4 Mode d'action .....	11
2.0 Méthodes d'analyse .....	11
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active .....	11
2.2 Méthode d'analyse de la formulation .....	11
2.3 Méthodes d'analyse des résidus.....	11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	12
3.1 Sommaire toxicologique .....	12
3.1.1 Caractérisation des risques selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> .....	20
3.2 Détermination de la dose aiguë de référence .....	22
3.3 Détermination de la dose journalière admissible.....	22
3.4 Évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel .....	23
3.4.1 Critères d'effet toxicologique .....	23
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes.....	24
3.4.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes.....	26
3.4.4 Exposition occasionnelle et risques connexes .....	26
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments.....	26
3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale .....	26
3.5.2 Évaluation du risque alimentaire .....	27
3.5.3 Exposition globale et risques connexes .....	28
3.5.4 Limites maximales de résidus.....	28
4.0 Effets sur l'environnement.....	28
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	28
4.1.1 Sol .....	28
4.1.2 Eau .....	29
4.1.3 Sédiments.....	30
4.1.4 Air.....	30
4.1.5 Biote.....	30

4.2	Caractérisation des risques environnementaux.....	30
4.2.1	Risques pour les organismes terrestres .....	31
4.2.2	Risques pour les organismes aquatiques.....	33
5.0	Valeur.....	35
5.1	Efficacité contre les organismes nuisibles .....	35
5.1.1	Suppression du mildiou ( <i>Peronospora tabacina</i> ) sur le tabac.....	35
5.1.2	Répression de la tache bactérienne ( <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>vescatoria</i> ) sur les tomates.....	35
5.1.3	Répression de la moucheture bactérienne ( <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i> ) sur les tomates.....	35
5.1.4	Suppression ou répression des maladies sur d'autres cultures .....	36
5.2	Phytotoxicité .....	36
5.3	Volet économique .....	36
5.4	Durabilité .....	36
5.4.1	Inventaire des solutions de remplacement .....	36
5.4.2	Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée .....	36
5.4.3	Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance.....	36
5.4.4	Contribution à la réduction des risques et à la durabilité.....	36
6.0	Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires .....	37
6.1	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques .....	37
6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement .....	37
7.0	Résumé.....	38
7.1	Santé et sécurité humaines .....	38
7.2	Risque pour l'environnement.....	39
7.3	Valeur.....	39
7.4	Utilisations rejetées.....	39
8.0	Projet de décision d'homologation .....	39
Annexe I	Tableaux et figures.....	43
Tableau 1	Analyse du résidu.....	43
Tableau 2	Toxicité aiguë de l'acibenzolar-S-méthyle, de son principal métabolite (CGA 210007), d'un isomère (CGA 362020), d'un sous-produit (NOA 419191), d'un métabolite végétal (CGA 323060) et de la préparation commerciale connexe (Actigard 50WG) .....	43
Tableau 3	Profil toxicologique du produit technique Acibenzolar-S-Methyl, toxicité et génotoxicité à court terme de son principal métabolite (CGA 210007), et évaluations de la mutation génique d'un isomère (CGA 362020), d'un sous-produit (NOA 419191) et d'un métabolite végétal (CGA 323060) du produit technique Acibenzolar-S-Methyl .....	45
Tableau 4	Critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour la santé liés à l'acibenzolar-S-méthyle .....	51
Tableau 5	Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments .....	52
Tableau 6	Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments tirée d'études sur le métabolisme et évaluation des risques.....	54
Tableau 7	Principaux produits de transformation dans l'environnement.....	56
Tableau 8	Devenir et comportement dans l'environnement.....	57

Tableau 9	Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées .....	58
Tableau 10	Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées.....	60
Tableau 11	Critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques et facteurs d'incertitude appliqués .....	61
Tableau 12	Valeurs de l'exposition journalière estimée chez les oiseaux et les mammifères obtenues lors de l'évaluation préliminaire des risques liés à l'acibenzolar-S-méthyle.....	62
Tableau 13	Valeurs de l'exposition journalière estimée chez les mammifères obtenues lors de l'évaluation préliminaire des risques liés au CGA 210007 .....	65
Tableau 14	Évaluation préliminaire des risques pour les espèces terrestres non ciblées (à l'exception des oiseaux et des mammifères) .....	66
Tableau 15	Évaluation préliminaire des risques chez les espèces aquatiques non ciblées.....	66
Tableau 16	Considérations liées à la Politique de gestion des substances toxiques.....	67
Tableau 17	Liste des matières actives actuellement homologuées pour utilisation sur les tomates et le tabac.....	68
Tableau 18	Allégations de l'étiquette relatives aux utilisations proposées par le titulaire et commentaires sur leur acceptabilité.....	68
Annexe II	Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidu : conjoncture internationale et répercussions commerciales.....	69
Références	.....	71

## Aperçu

### Projet de décision d'homologation concernant l'acibenzolar-S-méthyle

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, propose l'homologation complète du produit technique Acibenzolar-S-méthyl et de la préparation commerciale Actigard 50WG, tous deux contenant la matière active de qualité technique acibenzolar-S-méthyle, à des fins de vente et d'utilisation pour la suppression et la répression de diverses maladies fongiques dans les cultures de tomates et de tabac.

Une évaluation des renseignements scientifiques disponibles a révélé que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique contient des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation de l'acibenzolar-S-méthyle et d'Actigard 50WG, du point de vue de la santé humaine, de l'environnement et de la valeur de ces produits.

### Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement liés à l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables<sup>1</sup> s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun tort 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 valeur<sup>2</sup> lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout, sur l'étiquette du produit, de mesures de précaution particulières visant à réduire davantage les risques.

---

<sup>1</sup> « Risques acceptables » tels qu'ils sont définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>2</sup> « Valeur », telle qu'elle est 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. »

Pour rendre sa décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Les méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-groupes de population sensibles chez les humains (par exemple, les enfants) et les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Les méthodes et les politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les effets des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire dans le site Web de Santé Canada à [www.santecanada.gc.ca/arla](http://www.santecanada.gc.ca/arla).

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation de l'acibenzolar-S-méthyle, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation<sup>3</sup>. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation<sup>4</sup> sur l'acibenzolar-S-méthyle, dans lequel elle présentera sa décision, les motifs de celle-ci ainsi qu'un sommaire des commentaires reçus sur le projet de décision d'homologation et les réponses qu'elle a apportées à ces commentaires.

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

## **Qu'est-ce que l'acibenzolar-S-méthyle?**

L'acibenzolar-S-méthyle est la matière active contenue dans la préparation commerciale Actigard 50WG, qui se présente sous la forme de granulés mouillables. Ce produit supprime ou réprime les maladies en stimulant les défenses naturelles de la plante hôte. Actigard 50WG est destiné à réprimer la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates ainsi qu'à supprimer le mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac.

## **Considérations relatives à la santé**

### **Les utilisations homologuées de l'acibenzolar-S-méthyle peuvent-elles affecter la santé humaine?**

**Il est peu probable que l'acibenzolar-S-méthyle nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi apposé sur l'étiquette du produit.**

Un risque d'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle est présent par le régime alimentaire (aliments et eau potable) ainsi que par la manipulation ou l'application de cette substance. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés.

<sup>3</sup> « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>4</sup> « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux soumis aux essais en laboratoire sont considérées comme étant acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé en fonction de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent la concentration à laquelle aucun effet nocif n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque des produits contenant de l'acibenzolar-S-méthyle sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Lors d'essais sur des animaux de laboratoire, l'acibenzolar-S-méthyle s'est montré d'une faible toxicité aiguë par voie orale, par contact cutané et par inhalation. Il a causé une irritation oculaire et cutanée minimales, mais il reste qu'il est considéré comme un sensibilisant cutané potentiel, et c'est pourquoi l'énoncé « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » est requis sur l'étiquette du produit. De façon similaire, chez les animaux de laboratoire, la préparation commerciale Actigard 50WG s'est avérée d'une faible toxicité aiguë par voie orale, par contact cutané et par inhalation. Elle a causé une très faible irritation oculaire et une irritation cutanée modérée. Actigard 50WG n'est pas considéré comme un sensibilisant cutané. C'est pourquoi seul l'énoncé « AVERTISSEMENT : IRRITANT CUTANÉ » est requis sur l'étiquette de cette préparation commerciale.

L'acibenzolar-S-méthyle n'a causé aucun cancer ou effet génotoxique chez les animaux soumis à des essais. En outre, aucun effet sur la reproduction n'a été observé. Chez les animaux adultes exposés à des doses quotidiennes de l'acibenzolar-S-méthyle pendant des périodes prolongées, les premiers signes de toxicité ont été observés au niveau de la rate lors d'études sur des souris. À des doses élevées ou à la suite de périodes d'exposition prolongées, le produit a eu des effets toxiques sur le sang, le foie, la rate et la moelle osseuse de souris, de rats et de chiens. Des effets sur le poids corporel ont également été observés chez ces trois espèces, de même que chez le lapin. Rien n'indiquait que l'acibenzolar-S-méthyle ait affecté le système nerveux des animaux adultes. Cependant, son administration à des femelles gravides a entraîné chez les petits des modifications sur le plan du développement du cerveau, de même que des anomalies congénitales, et ce, à des doses non toxiques pour les mères. Les fœtus en développement et les petits aux premiers stades de vie sont potentiellement plus sensibles à l'acibenzolar-S-méthyle que les animaux adultes. Des facteurs additionnels ont donc été appliqués au cours de l'évaluation des risques afin d'abaisser le niveau acceptable d'exposition humaine à l'acibenzolar-S-méthyle. L'évaluation des risques permet de prévenir de tels effets en garantissant que le niveau d'exposition humaine est bien en deçà de la plus petite dose à laquelle ces effets se sont produits au cours d'essais sur des animaux.



## Résidus présents dans les aliments et l'eau potable

### **Les risques d'exposition par le régime alimentaire (aliments et eau potable) ne sont pas préoccupants.**

Les estimations de l'absorption alimentaire globale (aliments et eau potable) ont révélé que l'exposition de la population générale et des nourrissons âgés de moins d'un an (soit le sous-groupe de population susceptible d'ingérer la plus grande quantité d'acibenzolar-S-méthyle proportionnellement au poids corporel des individus qui la composent, devrait être inférieure à 9 % de la dose journalière admissible. D'après ces estimations, le risque d'exposition alimentaire chronique lié à l'acibenzolar-S-méthyle n'est préoccupant pour aucun sous-groupe de la population. L'acibenzolar-S-méthyle n'étant pas cancérigène, il n'y a pas lieu d'effectuer une évaluation du risque de cancer lié à une exposition alimentaire chronique.

On a établi une estimation de l'absorption alimentaire globale (aliments et eau potable) chez le sous-groupe de population le plus exposé (enfants de 1 à 2 ans) à moins de 94 % de la dose de référence aiguë; elle se situe donc en deçà du niveau préoccupant. Il en découle que le risque d'exposition alimentaire aiguë lié à l'acibenzolar-S-méthyle est inférieur au niveau préoccupant pour tous les sous-groupes de population.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des concentrations d'un résidu de pesticide supérieures à la limite maximale de résidu. Les limites maximales de résidu pour les pesticides sont déterminées, aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues*, au moyen de l'évaluation des données scientifiques requises aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments dont la concentration en résidu d'un pesticide est inférieure à la limite maximale de résidu fixée ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé.

Des essais sur les résidus réalisés sur des tomates et du tabac traités avec de l'acibenzolar-S-méthyle en différents endroits aux États-Unis ont été jugés acceptables pour appuyer les utilisations du produit au Canada. Pour l'instant, aucune autre limite maximale de résidu n'est recommandée, puisque des limites ont déjà été fixées pour les résidus dans les tomates et la pâte de tomates importées. Les limites maximales de résidu pour l'acibenzolar-S-méthyle sont présentées à la section de l'évaluation scientifique du présent projet de décision.

### **Risques d'exposition professionnelle liés à la manipulation d'Actigard 50WG**

#### **Les risques d'exposition professionnelle liés à la manipulation d'Actigard 50WG ne sont pas préoccupants, pourvu que le produit soit utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette, laquelle comporte aussi certaines mesures de protection.**

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent ou appliquent Actigard 50WG, ainsi que les travailleurs agricoles qui retournent dans les champs fraîchement traités, peuvent être exposés aux résidus d'Actigard 50WG par contact cutané direct. Voilà pourquoi on précise sur l'étiquette que toute personne qui mélange, charge ou applique

Actigard 50WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures ou des bottes avec des chaussettes, et qu'elle ne peut traiter plus de 100 hectares par jour. De plus, les travailleurs qui mélangent et chargent le produit concentré doivent être munis de gants résistant aux produits chimiques et de lunettes de protection étanches. Il est également précisé sur l'étiquette que les travailleurs doivent respecter un délai de 12 heures après l'application du produit sur des tomates et de huit jours après son application sur du tabac, avant de retourner sur les sites traités. Compte tenu des énoncés figurant sur les étiquettes, du nombre d'applications et de la durée d'exposition prévue des travailleurs et des personnes qui manipulent le produit, le risque encouru par ces personnes n'est pas préoccupant.

Quant à l'exposition occasionnelle, elle devrait être largement inférieure à celle que subissent les travailleurs; on estime donc que ce risque est négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

## **Considérations relatives à l'environnement**

### **Que se passe-t-il lorsque de l'acibenzolar-S-méthyle pénètre dans l'environnement?**

**Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.**

La dégradation de l'acibenzolar-s-méthyl résulte à la fois de réactions chimiques et de l'action des micro-organismes présents dans le sol et l'eau. L'acibenzolar-S-méthyle n'est persistant ni dans le sol ni en milieu aquatique. Sa transformation dans l'eau est accélérée par les rayons solaires, mais ce n'est pas le cas dans le sol. Le principal produit de transformation de l'acibenzolar-S-méthyle, CGA 210007, est mobile dans le sol. Il ressort d'une évaluation du potentiel de lessivage du CGA 210007 que le lessivage de ce métabolite est fonction de nombreux facteurs. D'après les conclusions de cette évaluation, le risque de lessivage du CGA 210007 vers les eaux souterraines est très peu préoccupant. De plus, comme l'acibenzolar-S-méthyle et le CGA 210007 ne sont pas sujets à la bioconcentration, le risque de bioaccumulation est pratiquement nul.

Bien que l'acibenzolar-S-méthyle soit fortement toxique pour les organismes aquatiques, il est improbable que le dépôt de résidus de cette substance attribuable à la dérive de pulvérisation entraîne des effets nocifs sur les organismes des habitats aquatiques adjacents à des sites traités conformément aux doses d'application proposées. Les risques pour l'environnement liés à la dérive de pulvérisation de l'acibenzolar-S-méthyle et de ses produits de transformation vers des aires occupées par des organismes terrestres situées à proximité de sites traités selon les doses d'application proposées ne soulèvent aucune préoccupation.

## Considérations relatives à la valeur

### Quelle est la valeur d'Actigard 50WG?

**L'acibenzolar-S-méthyle, la matière active contenue dans Actigard 50WG, permet de réprimer la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates et de supprimer le mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac.**

On a pu observer que l'acibenzolar-S-méthyle est une matière active d'une grande importance pour les producteurs agricoles canadiens, qui l'utilisent sur diverses cultures, dont les suivantes : artichaut, basilic, brocoli, chou, citrouille, concombre, courge, épinard, fraise, haricot, laitue, poivron, pomme, pomme et tomate.

L'homologation d'Actigard 50WG pour utilisation sur les tomates et le tabac permettrait aux producteurs agricoles d'avoir accès à un produit au mode d'action différent, ce qui faciliterait la gestion des maladies s'attaquant à ces cultures. À l'heure actuelle, on ne compte que deux matières actives homologuées pour la répression de la tache et la moucheture bactériennes sur les tomates et quatre autres pour la suppression du mildiou sur le tabac.

## Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur tout pesticide homologué comprend un mode d'emploi qui précise, notamment, quelles sont les mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures qu'il est proposé d'inscrire sur l'étiquette d'Actigard 50WG pour réduire les risques relevés dans la présente évaluation sont décrites ci-dessous.

### Principales mesures de réduction des risques

#### Santé humaine

La possibilité que les utilisateurs d'Actigard 50WG soient exposés à ce produit par contact cutané direct soulève des préoccupations. C'est pourquoi il est précisé sur l'étiquette que toute personne qui mélange, charge ou applique Actigard 50WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures ou des bottes avec des chaussettes, et qu'elle ne doit pas traiter plus de 100 hectares par jour. De plus, les travailleurs qui mélangent et chargent le produit concentré doivent être munis de gants résistant aux produits chimiques et de lunettes de protection étanches. Il est également précisé sur l'étiquette que les travailleurs doivent respecter un délai de 12 heures après l'application du produit sur des tomates et de huit jours après son application sur du tabac, avant de retourner sur les sites traités. En outre, des mises en garde normalisées ont été ajoutées à l'étiquette d'Actigard 50WG afin de protéger les utilisateurs contre toute exposition résultant de la dérive de pulvérisation lors d'un traitement.

## **Prochaines étapes**

Avant de rendre une décision sur l'homologation de l'acibenzolar-S-méthyle, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réaction au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications (les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document). L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et la réponse de l'ARLA à ces commentaires.

## **Autres renseignements**

Lorsque l'ARLA aura arrêté sa décision concernant l'homologation de l'acibenzolar-S-méthyle, elle publiera un document de décision d'homologation qui s'appuiera sur l'évaluation scientifique du présent document de consultation. De plus, le public pourra, sur demande, consulter les données d'essai citées dans le document de consultation à la salle de lecture de l'ARLA (à Ottawa).

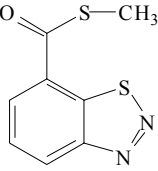


# Évaluation scientifique

## Acibenzolar-S-méthyle

### 1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

#### 1.1 Description de la matière active

<b>Matière active</b>	Acibenzolar-S-méthyle
<b>Utilité</b>	Fongicide, régulateur de croissance végétale
<b>Nom chimique</b>	
<b>1. Union internationale de chimie pure et appliquée</b>	benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carbothioate de <i>S</i> -méthyle
<b>2. Chemical Abstracts Service</b>	benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carbothioate de <i>S</i> -méthyle
<b>Numéro du Chemical Abstracts Service</b>	135158-54-2
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>
<b>Masse moléculaire</b>	210,3
<b>Formule développée</b>	
<b>Pureté nominale de la matière active (m.a.)</b>	99 %

#### 1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale

##### Produit technique – Acibenzolar-S-méthyl

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre beige
Odeur	Légère odeur de brûlé
Point de fusion	132,9 °C
Point d'ébullition	environ 267 °C
Masse volumique à 20 °C	1,54 g/cm <sup>3</sup>

Propriété	Résultat																
Pression de vapeur à 20 °C	0,22 mPa																
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	$\lambda_{\text{max}} = 253, 288 \text{ et } 324 \text{ nanomètres}$ Aucune absorption lorsque la longueur d'onde dépasse 355 nanomètres.																
Solubilité dans l'eau à 25 °C	7,7 mg/L (pH = 7,5 à 7,9)																
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C (g/L)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n-hexane</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>méthanol</td> <td>4,2</td> </tr> <tr> <td>n-octanol</td> <td>5,4</td> </tr> <tr> <td>acétate d'éthyle</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>acétone</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>toluène</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>dichlorométhane</td> <td>160</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité	n-hexane	1,3	méthanol	4,2	n-octanol	5,4	acétate d'éthyle	25	acétone	28	toluène	36	dichlorométhane	160
Solvant	Solubilité																
n-hexane	1,3																
méthanol	4,2																
n-octanol	5,4																
acétate d'éthyle	25																
acétone	28																
toluène	36																
dichlorométhane	160																
Coefficient de partage n-octanol-eau ( $K_{\text{oe}}$ )	$\log K_{\text{oe}} = 3,1 \pm 0,1$																
Constante de dissociation ( $\text{p}K_{\text{a}}$ )	Aucune constante de dissociation dans la plage de pH accessible (pH 1 à 9).																
Stabilité (température, métaux)	Stable à 54 °C pendant 3 mois. La décomposition n'est pas importante en présence d'acier inoxydable, d'acier moulé, de grenaille d'étain et d'aluminium et des cations zinc(II), aluminium(III), cuivre(II) ou fer(II).																

### Préparation commerciale – Actigard 50WG

Propriété	Résultat
Couleur	Brun clair
Odeur	Odeur de soufre plus ou moins prononcée
État physique	Solide
Type de formulation	Granulés mouillables
Garantie	Concentration nominale de 50,0 %
Description du contenant	Bouteilles en plastique de 14 à 212 g
Masse volumique apparente	0,61 g/cm <sup>3</sup>
pH (dispersion aqueuse à 1 %)	8 à 10
Potentiel oxydant ou réducteur	Le produit ne contient pas d'agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Stable à la température ambiante pendant une période allant jusqu'à 3 ans.
Corrosivité	Aucune action corrosive du produit sur l'emballage
Explosibilité	On ne s'attend pas à ce que le produit soit explosif.

### **1.3 Mode d'emploi**

Appliquer une dose de 25 g/ha d'Actigard 50WG pour réprimer la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates. Traiter une fois par semaine, jusqu'à concurrence de huit semaines.

Appliquer une dose de 35 g/ha d'Actigard 50WG pour supprimer le mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac. Traiter jusqu'à concurrence de trois applications, à intervalles de 10 jours entre chaque traitement.

Actigard 50WG doit être appliqué en traitement foliaire préventif, avant la manifestation des premiers signes de la maladie.

### **1.4 Mode d'action**

L'acibenzolar-S-méthyle est un fongicide du groupe P (inducteur des mécanismes de défense des végétaux) classé parmi les benzothiadiazoles. L'acibenzolar-S-méthyle imite la réponse naturelle de résistance systémique acquise observée chez les espèces végétales. Actigard 50WG n'a pas d'action directe sur les agents pathogènes ciblés.

## **2.0 Méthodes d'analyse**

### **2.1 Méthodes d'analyse de la matière active**

Les méthodes fournies pour l'analyse de la m.a. et des impuretés présentes dans l'acibenzolar-S-méthyle de qualité technique ont été validées et jugées acceptables comme méthodes de dosage.

### **2.2 Méthode d'analyse de la formulation**

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

### **2.3 Méthodes d'analyse des résidus**

Une méthode d'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance à détection des ultraviolets (CPLHP-UV) a été mise au point et proposée aux fins de la production de données et de l'application de la loi. Il s'agit d'une méthode courante de détection d'une espèce avec laquelle on analyse la molécule parent et son métabolite CGA 210007 en tant que CGA 210007. Cette méthode satisfait aux exigences de spécificité, d'exactitude et de précision, à sa limite de quantification. Des taux de récupérations acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans des matrices végétales. Le rendement satisfaisant de la méthode d'extraction a été démontré en analysant des échantillons radiomarqués de tomates, de laitue et de tabac à l'aide de la méthode utilisée aux fins de l'application de la loi.



Des méthodes d'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec absorption spécifique des ultraviolets (CPLHP-ASUV) ont été mises au point et proposées à des fins de production de données et d'application de la loi dans le milieu environnemental. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision, à leur limite de quantification respective. Des taux de récupération acceptables (70 à 120 %) ont été obtenus dans le milieu environnemental. Les méthodes d'analyse des résidus sont résumées au tableau 1 de l'annexe I.

### **3.0 Effets sur la santé humaine et animale**

#### **3.1 Sommaire toxicologique**

L'ARLA a examiné minutieusement la base de données toxicologiques sur l'acibenzolar-S-méthyle. Cette base de données, qui contient toutes les études toxicologiques actuellement requises pour évaluer les risques, est complète. De plus, les effets aigus et à court terme, de même que le potentiel génotoxique du principal métabolite chez les rongeurs, un dérivé de l'acide carboxylique (CGA 210007) issu du composé d'origine, ont été caractérisés. Ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est généralement élevée, et la base de données est jugée adéquate pour déterminer la majorité des effets toxiques que pourrait occasionner l'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle.

La toxicité aiguë de l'acibenzolar-S-méthyle est faible par voie orale chez la souris et le rat et faible par voie cutanée et par inhalation chez le rat. Il cause une irritation oculaire et cutanée minime chez le lapin. Ce n'est un sensibilisant cutané chez le cobaye. Le profil de toxicité aiguë du CGA 210007 diffère légèrement de celui du composé d'origine, en ce qu'il est modérément irritant pour les yeux du lapin et qu'il n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye. Chez le rat, la toxicité aiguë de la préparation commerciale Actigard 50WG est faible par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Chez le lapin, ce produit cause une irritation cutanée modérée, mais seulement une irritation oculaire minime. Actigard 50WG n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Le comportement toxicocinétique de l'acibenzolar-S-méthyle administré par voies orale et cutanée a été caractérisé chez le rat. Administré par voie orale, l'acibenzolar-S-méthyle a rapidement été absorbé et éliminé du sang. À la dose la plus faible, comme à la dose la plus élevée, l'acibenzolar-S-méthyle a été complètement absorbé. Après administration de doses répétées, les concentrations dans le sang ont culminé dans un délai d'une heure à la dose la plus faible, et dans un délai de 4 à 8 heures à la dose la plus élevée. Rien n'indiquait qu'il y ait eu saturation de la cinétique d'absorption ou d'élimination à la dose la plus élevée de 100 mg/kg p.c. Toutefois, au cours de l'étude de toxicité sur le plan du développement réalisée chez le rat, une forte augmentation de la toxicité chez les mères et de la toxicité pour le développement a été constatée chez les animaux traités avec de l'acibenzolar-S-méthyle à une dose supérieure ou égale à 400 mg/kg p.c./j. Ces résultats indiquent que l'acibenzolar-S-méthyle peut présenter une cinétique d'élimination d'ordre zéro (saturable) à des doses supérieures à la

dose maximale d'essai examinée dans le cadre de l'étude de toxicocinétique par administration orale.

L'acibenzolar-S-méthyle est métabolisé par hydrolyse et par conjugaison. Le métabolisme est rapide et important, et le devenir métabolique est en grande partie indépendant du sexe, de la dose et du prétraitement. Le composé d'origine intacte a été détecté uniquement dans les matières fécales, et ce, en des proportions ne dépassant pas 1 % de la dose administrée (DA). Le profil de distribution du métabolite est relativement simple; il est constitué de trois fractions seulement, dans les matières fécales (y compris le composé d'origine) comme dans l'urine. Un dérivé de l'acide carboxylique, le CGA 210007, constituait le principal métabolite détecté à la fois dans les matières fécales (3 % de la DA) et dans l'urine (92 % de la DA). Dans l'urine, un composé polaire non identifié et le dérivé de la glycine du CGA 210007 ont été détectés en des proportions de 4,5 et 2,2 % de la DA, respectivement. Le seul autre métabolite détecté dans les matières fécales ne représentait pas plus de 0,4 % de la DA. Il n'y avait aucune indication d'une circulation entérohépatique, et l'air expiré ne contenait que des quantités négligeables du radiomarqueur.

La quantité de résidus de l'acibenzolar-S-méthyle dans les tissus a décliné très rapidement, selon les demi-vies ( $t_{1/2}$ ) d'élimination habituelles spécifiques de chaque organe, soit une période de moins de deux heures à la dose minimale et de moins de cinq heures à la dose maximale (les  $t_{1/2}$  les plus longues ont été observées dans le foie et les os). À la dose la plus élevée, les  $t_{1/2}$  d'élimination spécifiques de chaque organe chez les femelles étaient jusqu'à trois fois supérieures à celles des mâles. En accord avec ces résultats, les concentrations de résidus étaient de deux à trois fois plus élevées chez les femelles que chez les mâles, peu importe la dose. Néanmoins, l'excrétion a été rapide et pratiquement complète dès les premières 24 heures (70 à 90 % de la DA), peu importe la dose. En outre, dans la carcasse et les tissus, les concentrations absolues en résidus étaient extrêmement basses (moins de 1 % de la DA) une semaine après l'administration de la dose, indépendamment du sexe ou de la DA. À la dose minimale, on a détecté des résidus dans la carcasse, le foie et les reins après l'administration d'une dose unique comme après celle de doses répétées. À la dose maximale, on a aussi détecté des résidus dans le plasma, les poumons et la rate. Aucun indice n'a permis de conclure que l'acibenzolar-S-méthyle s'accumulait dans les tissus. Il a été principalement éliminé dans l'urine. La voie et la vitesse d'élimination sont en grande partie indépendantes du sexe, de la dose ou de l'administration d'une dose unique ou de doses répétées.

Le comportement toxicocinétique de l'acibenzolar-S-méthyle administré par voie cutanée a également été caractérisé chez le rat. Administré à la dose inférieure de 0,53 mg/kg p.c., l'acibenzolar-S-méthyle peut demeurer sur la peau jusqu'à 8 heures sans être absorbé, et jusqu'à 24 heures à la dose élevée de 4,51 mg/kg p.c. Ces résultats reflètent à la fois la faible capacité (environ 0,78  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) des processus intervenant dans l'absorption cutanée ainsi que la saturation de ces processus aux doses supérieures comme aux doses inférieures. À la dose la plus faible, l'absorption était apparemment saturée pendant environ 6 heures, tandis qu'à la dose la plus élevée, elle était nettement évidente tout au long de la période d'administration de 24 heures. En conséquence, à la dose la plus élevée, la proportion de la DA ayant pénétré dans la grande circulation (dose interne) n'était que de 16 % après 24 heures. Par contre, après

24 heures d'exposition à la dose inférieure, la dose interne était pratiquement égale à la DA (environ 81 % de la DA). La dose inférieure appliquée (11,7 µg/cm<sup>2</sup>) était considérée comme étant très près de la dose-seuil requise pour une pénétration maximale de l'acibenzolar-S-méthyle. Quelle que soit la dose, les concentrations sanguines ont toutes atteint un sommet dans un délai d'une heure, mais en des concentrations beaucoup plus basses que celles observées lors de l'étude du métabolisme par administration orale. Contrairement aux caractéristiques d'absorption par voie cutanée, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'acibenzolar-S-méthyle se sont révélés être très similaires, tant pour l'exposition par voie orale que pour celle par voie cutanée.

Dans le cadre d'une étude spéciale du métabolisme *in vitro*, on s'est penché sur l'hydrolyse de l'acibenzolar-S-méthyle en CGA 210007 spécifique de tissus hépatiques, cutanés et plasmatiques prélevés sur des rats et des humains. Apparemment, l'hydrolyse de l'acibenzolar-S-méthyle résulterait uniquement de l'activité de la carboxylestérase (aliestérase). L'hydrolyse dans le tissu hépatique humain s'est révélé être six fois plus rapide que celle chez le rat, tandis que, dans le tissu cutané, elle était quatre fois plus rapide chez le rat que chez l'humain. Chez ces deux espèces, l'hydrolyse dans le plasma a été de plusieurs ordres de grandeur plus faible, que ce soit dans le tissu hépatique ou cutané. Ces résultats laissent entendre que la présence de CGA 210007 dans le sang découlerait principalement de l'hydrolyse dans les tissus périphériques. L'étude n'a pas permis de déterminer si la rapidité avec laquelle l'acibenzolar-S-méthyle s'hydrolyse a une incidence sur la capacité maximale d'absorption cutanée, que ce soit chez l'humain ou le rat.

À la suite de l'administration orale de l'acibenzolar-S-méthyle à des souris, des rats et des chiens pendant 28 à 90 jours, on a observé chez ces trois espèces une toxicité générale sous la forme d'une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire. Au cours de ces périodes de durée courte à moyenne pendant lesquelles des doses orales ont été administrées, les principaux organes et tissus affectés par l'acibenzolar-S-méthyle ont été le sang, le foie, la rate et la moelle osseuse. Le premier organe ciblé, le sang et ses cellules constituantes, a présenté des modifications hématologiques caractéristiques d'une anémie régénérative. Parmi les effets sur le sang, on a observé une baisse des paramètres spécifiques des globules rouges (nombre de globules rouges, hémoglobine et hématocrite) et une augmentation du nombre de réticulocytes. Aux doses supérieures, les changements hématologiques comprenaient également une baisse du nombre de globules blancs (basophiles et grands lymphocytes) chez les rongeurs et les chiens. On a observé une hémosidérose accrue dans le foie, la rate et la moelle osseuse de toutes les espèces à l'étude, ce qui concordait avec la destruction d'un nombre supérieur de globules rouges et leur élimination probable de ces sites. L'augmentation de la pigmentation des cellules de Kupffer dans le foie et l'hypercellularité observée dans la moelle osseuse ont été considérées comme étant adaptatives, mais elles confirment également les effets de l'acibenzolar-S-méthyle liés à l'anémie. Les augmentations du poids du foie, du cholestérol plasmatique et des concentrations de bilirubine totale ont été interprétées comme étant l'indice d'une réponse adaptative des xénobiotiques dans le foie. Au niveau de la rate, des changements se sont également produits sous la forme d'une augmentation du poids de cet organe, d'une splénomégalie et d'une hémato-poïèse extramédullaire. Les souris ont semblé être un peu plus sensibles que les rats et les chiens à la

toxicité hématologique induite par l'acibenzolar-S-méthyle. Pour ce qui est de l'exposition chronique, l'étude n'a fait ressortir aucun changement sur le plan de la durée des effets liés à l'anémie.

Une étude spéciale de la toxicité pour le système immunitaire a été réalisée chez le rat afin de déterminer si la formation d'anticorps contre l'acibenzolar-S-méthyle entraîne des effets liés à l'anémie. Après l'administration pendant 25 jours de doses comportant jusqu'à 800 mg/kg p.c./j, on n'a détecté aucun anticorps contre l'acibenzolar-S-méthyle. Ces résultats indiquent qu'il est peu probable que la liaison de l'acibenzolar-S-méthyle aux protéines circulantes du sang induite par le système immunitaire puisse expliquer les effets liés à l'anémie observés chez les animaux de laboratoire.

Chez le rat, l'application de doses topiques pendant une période de 28 jours a entraîné des effets systémiques à la dose maximale d'essai de 1 000 mg/kg p.c./j. Une augmentation du nombre de cas d'hématopoïèse extramédullaire splénique et d'hyperplasie splénique de la pulpe blanche formée par les follicules lymphatiques a été observée chez les femelles uniquement. Aucun effet cutané n'a été constaté au site d'application. La base de données ne comportait aucune étude de toxicité par inhalation de doses répétées.

Globalement, les résultats des études de génotoxicité liée à l'acibenzolar-S-méthyle indiquent que cette substance n'est pas génotoxique. Les résultats des essais de mutation génique ou de la synthèse non programmée de l'acide désoxyribonucléique *in vitro*, de même que des épreuves cytogénétiques *in vivo* chez les mammifères étaient tous négatifs. Le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules de mammifères s'est révélé positif, mais seulement en présence d'une cytotoxicité, ainsi cet effet clastogène n'a pas été considéré comme un effet primaire. Un métabolite végétal, un isomère et un sous-produit de l'acibenzolar-S-méthyle n'ont entraîné aucune mutation génique, sinon à des concentrations de beaucoup supérieures à celles censées être présentes dans le produit technique. Le principal métabolite, CGA 210007, a entraîné une augmentation du nombre de mutations et d'aberrations chromosomiques à des doses qui n'étaient que légèrement cytotoxiques. Cependant, d'un point de vue toxicocinétique, on considère qu'il est peu probable que les concentrations de CGA 210007 ayant induits des effets *in vitro* puissent être atteintes *in vivo*. En revanche, il a été prouvé que l'acibenzolar-S-méthyle bloquait nettement l'activité du cycle cellulaire dans les cellules de mammifères, et ce, en l'absence de toute cytotoxicité.

L'acibenzolar-S-méthyle n'a causé aucun cancer chez les souris et les rats. Les DA au cours des études combinées de la toxicité chronique et de la cancérogénicité ont été jugées adéquates. L'exposition chronique à des doses supérieures aux doses ayant entraîné des effets liés à l'anémie a eu pour résultat d'accroître le nombre de foyers d'altération cellulaire dans le foie des souris et le nombre de cellules alvéolaires spumeuses dans les poumons des deux espèces de rongeurs.

La toxicité potentielle de l'acibenzolar-S-méthyle pour la reproduction a été évaluée dans le cadre d'une étude bigénérationnelle de la toxicité sur le plan de la reproduction réalisée chez le rat. Entre autres effets chez les animaux parents, on a observé une diminution du poids corporel,

du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire à des doses plus élevées ou égale à la dose moyenne de la plage supérieure. À ces mêmes doses, certains effets sur la rate ont été observés, notamment une augmentation de poids, une accentuation de l'hémosidérose et des cas de congestion. Aucun effet sur la reproduction n'est survenu chez les mâles ou les femelles exposées à des doses allant jusqu'à la dose maximale d'essai. La toxicité pour les petits à des doses égales ou plus élevées que la dose moyenne de la plage supérieure se limitait à une diminution du poids corporel vers la fin de la période de lactation, lorsque l'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle peut résulter non seulement de la consommation d'aliments traités mais également de la présence de cette substance dans le lait maternel. À la dose maximale d'essai, on a également observé chez les descendants de la première génération (F<sub>1a</sub>) un léger délai à l'ouverture des yeux. Aucun signe de sensibilité accrue chez les petits n'a été décelé au cours de cette étude.

On a réalisé des études de toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin. Pour ce qui est du rat, on a recensé trois études de référence, une étude de détermination des doses et deux études exploratoires spéciales. Dans l'une des trois études de référence, des rats ont été exposés par voie cutanée. Deux études de toxicité par voie orale sur le plan du développement faisaient intervenir l'exposition de différentes souches de rats. Chez le lapin, on a réalisé une étude de détermination des doses et une étude de référence. À la dose maximale d'essai administrée par voie orale chez le rat, on a observé chez les femelles gravides une diminution de poids corporel et/ou du gain de poids corporel une baisse de la consommation alimentaire et une augmentation considérable des cas d'écoulement périnéaux hémorragiques et de perte de portées entières. On a aussi noté une augmentation correspondante des pertes après l'implantation précoces et une diminution du nombre de fœtus vivants par portée. À la dose la plus élevée, les fœtus survivants accusaient une diminution du poids corporel, une augmentation des variations et anomalies squelettiques, ainsi qu'un nombre accru de malformations viscérales. Des effets toxiques graves chez les mères sont survenus uniquement à la dose la plus élevée. Les doses orales plus faibles n'ont pas affecté la survie des fœtus, mais une augmentation de l'incidence des variations du squelette et des malformations viscérales a été constatée chez les deux souches de rats à l'étude. À la dose maximale d'essai administrée par voie orale, la forte augmentation de la fréquence des effets toxiques graves chez les mères et sur le plan du développement indique qu'il existe un seuil de réponse claire en fonction de la dose, à cette dose ou près de cette dose.

Dans le cadre des deux études de toxicité par voie orale sur le plan du développement réalisées chez le rat, des malformations externes et/ou viscérales chez les rats traités se sont manifestées sous la forme d'un ensemble d'anomalies du développement inusitées, à la dose toxique pour les mères et à une dose inférieure. On estime qu'il est peu probable que le nombre d'incidents singuliers liés à des malformations rarissimes du développement survenus au cours de ces études soit uniquement le fait du hasard. À la dose d'essai la plus faible, des hernies ombilicales ont été observées dans l'une des deux études de référence. On a aussi constaté de telles malformations lors de l'étude de détermination des doses chez le rat. D'autres anomalies du développement liées au traitement (laparoschisis et/ou microphthalmie ou anophthalmie) sont apparues à la dose moyenne. En dépit d'une très faible survie des fœtus à la dose maximale d'essai, on a pu constater un nombre et une diversité relativement considérables d'anomalies du développement chez les jeunes animaux survivants, dont quatre ont été liées à un développement neurologique

anormal (c'est-à-dire craniorachischisis, microphthalmie ou anophthalmie et hydrocéphalie intracérébrale). À la dose la plus élevée, on a également observé une omphalocèle et une aplasie splénique. La hernie ombilicale, le laparoschisis et l'omphalocèle résultent tous d'un défaut de fermeture de la ligne médiane. En théorie, ce sont différentes manifestations d'anomalies communes sous-jacentes au développement. Ces effets cadrent tout à fait avec l'activité de l'acibenzolar-S-méthyle, laquelle entraîne un blocage du cycle cellulaire *in vitro* dans les cellules de mammifères. Toutes les malformations survenues sont considérées comme des événements rarissimes sur le plan du développement. Compte tenu de cela et du petit nombre d'animaux étudiés, ces observations ne pouvaient pas être écartées comme étant attribuables au traitement.

Lors d'une étude spéciale réalisée par le titulaire, on a examiné les malformations viscérales et les résorptions fœtales observées dans le cadre de la première étude de toxicité par voie orale sur le plan du développement réalisée chez des rats en s'appuyant sur des analyses de la dose repère. Les caractéristiques apparentes de la relation dose-réponse pour ces critères d'effet ont été explorées en utilisant une technique de modélisation basée sur le principe du maximum de vraisemblance. Les analyses ont été effectuées en utilisant : i) uniquement les résorptions fœtales, ii) uniquement le défaut de fermeture de la ligne médiane et iii) ces deux derniers types d'effet combinés dans une seule analyse. L'ARLA estime cependant qu'il est inapproprié sur les plans biologique et toxicologique de combiner les données sur les défauts de fermeture de la ligne médiane et les résorptions fœtales dans une seule et même analyse de la dose repère. Ces deux critères d'effet sont considérés comme étant fondamentalement différents, et non comme des résultats substitutifs d'un effet commun sur le développement, tel qu'il a été proposé dans l'étude de la dose repère. D'après l'évaluation de ces analyses, les données sur les malformations fœtales ne se prêtent pas aux techniques de modélisation de la dose repère. Par conséquent, aucun point de départ réglementaire dérivé de la dose repère n'a été établi par l'intermédiaire des analyses effectuées dans cette étude.

Dans le cadre de l'étude de toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, on n'a observé aucune toxicité systémique maternelle ou fœtale ni aucune toxicité manifeste sur le plan du développement chez les animaux exposés à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai). Cependant, si l'on se fie aux données relatives à la cinétique tirées de l'étude du métabolisme par voie cutanée, la dose appliquée est près de deux à trois ordres de grandeur plus élevée que la dose orale équivalente correspondante estimée. Par conséquent, on estime que la dose orale maximale équivalente pour cette étude, à la saturation de la DA par voie cutanée, est d'environ 0,65 mg/kg p.c./j pour tous les groupes traités et toutes les DA. La dose orale équivalente estimée est près de 13 fois inférieure à la plus faible DA par voie orale aux rats au cours des autres études de toxicité sur le plan du développement et dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement (NTD). Il en résulte que l'étude de toxicité par voie orale sur le plan du développement fournit, à toute fin comparative, un aperçu très limité des effets sur le développement liés à une exposition cutanée à l'acibenzolar-S-méthyle.

L'étude de toxicité sur le plan du développement chez le lapin n'a mis en évidence aucun accroissement de la sensibilité fœtale. Les effets chez les mères se sont limités à une diminution du gain de poids corporel et à une baisse de la consommation alimentaire à des doses supérieures ou égales à 300 mg/kg p.c./j. À la dose maximale d'essai, des signes cliniques de toxicité se sont

manifestés, entre autres, par des cas de saignement périnéal et une augmentation de la mortalité. Conformément aux effets sur le développement observés dans les études chez le rat, les effets à la dose élevée comprenaient une hausse de la mortalité après l'implantation et un accroissement des variations squelettiques au niveau des vertèbres chez les fœtus. Une baisse similaire de la viabilité des fœtus s'est produite à la dose de 400 mg/kg p.c./j au cours de l'étude de détermination des doses réalisée chez le lapin. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que l'acibenzolar-S-méthyle n'a pas d'effets tératogènes sur le lapin.

Les effets neurotoxiques de l'acibenzolar-S-méthyle ont été évalués au cours d'une étude de toxicité subchronique (90 jours) et d'une étude de NTD. Dans le cadre de l'étude de toxicité subchronique, aucune preuve de neurotoxicité n'a été relevée. Parmi les manifestations d'une toxicité systémique, on a observé une diminution du poids corporel et du gain de poids corporel chez les mâles, à la dose égale ou supérieure à la dose moyenne, de même que chez les femelles, mais uniquement à la dose élevée. La fréquence des malformations du système nerveux chez le fœtus observées au cours de la première étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat a donné lieu à une étude de NTD.

Cette étude de NTD n'a révélé aucune toxicité systémique chez les mères à des doses allant jusqu'à la dose maximale d'essai. En revanche, à cette dose, les petits présentaient une baisse de p.c. vers la fin de la période de lactation, période où il est possible qu'ils aient consommé la nourriture des animaux adultes. Dans le cadre de l'étude de détermination des doses neurotoxiques réalisées chez le rat, la manifestation précoce de cet effet sur le p.c. des petits indique qu'il peut y avoir exposition à l'acibenzolar-S-méthyle par le biais de la lactation. Chez les rats mâles, on a observé une modification des caractéristiques morphométriques au niveau du cervelet et du cortex dorsal, à une dose supérieure ou égale à la dose d'essai la plus faible. Même si ces modifications morphométriques étaient moins évidentes chez les rats femelles, les données historiques correspondantes chez les animaux témoins laissent entendre que ces changements ont probablement été sous-estimés ou masqués, chez les deux sexes, dans l'étude de NTD en question. À la dose élevée, les rats femelles ont manifesté une réaction de sursaut prononcée aux stimuli acoustiques. Des effets neurodéveloppementaux ont donc été observés chez les deux sexes exposés à une dose inférieure à celle toxique pour les mères.

Chez les rats mâles, des changements morphométriques nets et constants se sont produits à une dose aussi basse que la dose d'essai la plus faible en deux sites de mesures différents de chacune de deux régions distinctes du cerveau qui parviennent à maturité plus tard au cours de la séquence de développement, à savoir dans le cortex dorsal du cerveau et le cervelet. Ces deux régions sont connues pour leurs populations de microneurones à développement tardif (c'est-à-dire à branches axonales courtes ou à cellules granulaires). L'épaisseur du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet ont toutes deux été réduites, à toutes les doses d'essai. L'étiologie de ces changements n'est pas connue, mais la période du développement et les zones affectées indiquent une hypoplasie des microneurones sous-jacente, dont on sait qu'elle peut se produire en l'absence de toute preuve d'une modification cellulaire dégénérative ou d'une neuropathologie. Une comparaison avec les données morphométriques historiques indique que, dans le cervelet, l'épaisseur de la couche granulaire interne et de la couche moléculaire ont été affectées de façon similaire. Ces couches adjacentes se forment en tandem, par

l'intermédiaire de processus de signalisation réciproques du développement qui sont étroitement régulés dans le temps et l'espace. Sachant cela, et compte tenu de l'étendue des éléments structurels cellulaires communs aux deux couches, il est probable que la manifestation simultanée d'effets morphologiques dans ces deux couches résulte de la perturbation du processus de développement normal de l'une ou l'autre de ces couches.

Le type et l'ampleur des changements dans le cervelet ne devraient pas entraîner de lourdes déficiences locomotrices. L'hypoplasie des microneurones est connue pour provoquer une hyperactivité chez le rat, que l'on peut constater par le biais d'évaluations de type course spontanée dans une roue. Mais, cela n'a pas été évalué expressément au cours de l'étude de NTD. Il est en outre concevable que l'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle ait joué un rôle similaire dans la survenue de l'hypoplasie des cellules granulaires de l'hippocampe. Cependant, des documents attestent que, chez le rat, la perte quasi totale de la population de cellules granulaires du gyrus denté de l'hippocampe n'a pratiquement aucune conséquence décelable importante sur les caractéristiques morphométriques. Les effets sur le comportement découlant d'une hypoplasie des cellules granulaires de l'hippocampe comprennent l'hyperactivité, les déficits sensori-moteurs (visuels et tactiles) de l'apprentissage sélectif et une inhibition moindre des réponses apprises à la suite de tâches inversées. Pour que de tels déficits comportementaux puissent être décelables, l'évaluation du comportement doit se faire en fonction de tâches d'un niveau de difficulté élevé à très élevé. Aucune épreuve comportementale faisant intervenir des tâches d'un niveau de difficulté approprié n'a été réalisée au cours de l'étude de NTD en utilisant de l'acibenzolar-S-méthyle.

Chez les ratons femelles, une réaction de sursaut accentuée aux stimuli acoustiques a été observée à la dose élevée uniquement. Cette réponse, principalement induite par le cervelet et le tronc cérébral, a été considérée comme une preuve de la toxicité neurodéveloppementale. Comparée à un ensemble élargi d'études historiques sur la NTD réalisées dans des conditions similaires, la sensibilité de la procédure utilisée dans la présente étude de NTD afin d'évaluer la réaction de sursaut à des stimuli acoustiques était parmi les plus basses. Il est donc possible que l'incidence de la dose sur cet effet chez les petits ait été sous-estimée dans l'étude de NTD. Aucun autre effet sur le comportement attribuable à l'exposition à l'acibenzolar-S-méthyle n'a été décelé au cours de cette étude. Cependant, l'essai avec un labyrinthe en Y utilisé dans cette étude de NTD pour évaluer l'apprentissage et la mémoire constitue une épreuve d'une sensibilité peu élevée pour évaluer les modifications comportementales. Une telle épreuve permet d'obtenir des valeurs comportementales différenciées acceptables, à condition que des tâches d'un niveau de difficulté approprié soient intégrées à l'évaluation de base, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de NTD. En l'absence d'un niveau de difficulté approprié, il est fort probable que la capacité de différenciation de la procédure utilisant le labyrinthe en Y ait été insuffisante pour permettre de détecter les effets sur le comportement attendus liés aux modifications morphométriques cérébrales. Les effets de l'hypoplasie des cellules granulaires sur le comportement passent bien souvent inaperçus, même si l'on fait appel à des tâches d'acquisition-apprentissage d'un niveau de difficulté moyen.



Dans l'ensemble, l'acibenzolar-S-méthyle n'est ni cancérogène, ni génotoxique. La réponse toxicologique systémique liée à l'anémie, y compris la sensibilité à la dose, est comparable pour toutes les espèces soumises à des essais. Des malformations viscérales rarissimes et des modifications neurodéveloppementales au niveau du cerveau sont survenues à la dose d'essai la plus faible chez le rat ainsi qu'à une dose inférieure à celle toxique pour les mères. L'incidence des malformations rarissimes touchant le système nerveux était plus élevée que l'incidence historique dans les deux études de référence sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat. Dans l'étude de NTD, les régions cérébrales affectées étaient apparemment celles qui parviennent à maturité plus tard dans la séquence de développement, mais on n'a pu clairement établir si les modifications observées étaient liées à une exposition prénatale ou postnatale à l'acibenzolar-S-méthyle.

Les tableaux 2, 3 et 4 de l'annexe I présentent un résumé des résultats des essais sur la toxicité aiguë et chronique réalisés avec de l'acibenzolar-S-méthyle et des préparations commerciales contenant de l'acibenzolar-S-méthyle sur des animaux de laboratoire ainsi que les critères d'effet toxicologique à utiliser pour l'évaluation des risques pour la santé humaine.

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

Pour l'évaluation des risques liés à la présence potentielle de résidus dans les aliments ou les produits utilisés à la maison ou à l'école, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 afin de tenir compte de l'exhaustivité des données concernant l'exposition et la toxicité chez les nourrissons et les enfants, ainsi que de la toxicité prénatale et postnatale potentielles. Il se peut qu'un facteur différent soit établi si d'autres données scientifiques fiables sont disponibles.

La base de données toxicologiques contenait des renseignements exhaustifs sur la toxicité de l'acibenzolar-S-méthyle chez les nourrissons et les enfants, dont une étude portant sur deux générations de la toxicité pour la reproduction réalisée chez le rat, des études de toxicité par voies orale et cutanée sur le plan du développement chez le rat, ainsi qu'une étude de toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin. Les malformations au niveau du système nerveux observées lors de la première étude de toxicité sur le plan du développement effectuée sur des rats ont également donné lieu à une étude de NTD.

Certains aspects de cette étude de NTD font qu'elle est d'une qualité moindre que d'autres études de NTD plus récentes. Ce fait est reflété, entre autres, par la très faible sensibilité de l'essai évaluant l'amplitude du sursaut. L'absence d'un lien clair entre le comportement et les modifications affectant le développement du cerveau peut, en partie, être attribuable à la qualité inférieure de la composante comportementale de l'étude de NTD. La rigueur du choix et du plan d'autres épreuves comportementales réalisées dans le cadre de l'étude de NTD en question sont d'autres facteurs ayant probablement limité sa capacité de déceler des modifications comportementales liées au traitement. De plus, l'ampleur des effets morphologiques cérébraux et cérébelleux survenus à la dose d'essai la plus faible peut expliquer que la relation dose-réponse obtenue à une dose inférieure à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) soit très marquée. En l'absence d'une dose sans effet nocif observé (DSENO) clairement établie,

il subsiste des incertitudes en ce qui concerne la relation dose-réponse liée à ces effets cérébraux graves. Une légère augmentation des paramètres d'exposition à la dose peut avoir un effet morphologique maximal dans le contexte d'une plage inférieure de doses étroite. Les caractéristiques de ces relations dose-réponse, conjuguées à la variabilité inhérente à de telles données, ont empêché qu'un point de départ dérivé d'un modèle puisse être établi pour ces changements morphométriques en se fondant sur des analyses de la dose repère réalisées à l'interne.

Pour ce qui est des préoccupations soulevées lors de l'évaluation des risques pour les nourrissons et les enfants, les études de toxicité sur le plan du développement réalisées chez le lapin n'ont fourni aucune indication d'une susceptibilité accrue des fœtus de lapin à la suite de l'exposition des mères à l'acibenzolar-S-méthyle. En outre, l'étude multigénérationnelle sur la reproduction ne fournit aucune indication d'une susceptibilité accrue des petits par rapport à celle des parents. Par opposition, les études de toxicité sur le plan du développement effectuées chez le rat indiquent une susceptibilité accrue des fœtus de rat après une exposition *in utero* à l'acibenzolar-S-méthyle. Des malformations rarissimes (hernies ombilicales) liées au traitement ont été observées à la dose d'essai la plus faible et à une dose inférieure à la dose toxique pour les mères. D'autres malformations rarissimes, notamment des défauts de fermeture de la ligne médiane (omphalocèle et laparoschisis) et des malformations neurodéveloppementales, sont survenues à des doses supérieures. En outre, des malformations et/ou des variations squelettiques liées au traitement ont été observées dans le cadre de deux études de toxicité sur le plan du développement réalisées sur des rats traités à des doses inférieures à la DMENO chez les mères. L'étude de NTD a mis en évidence des changements morphologiques chez les rats mâles survenus en deux endroits distincts de chacune de deux régions cérébrales différentes, le cortex dorsal du cerveau et le cervelet. Chez le rat, ces régions sont connues pour se transformer au sein de leurs populations de cellules granulaires des microneurones au début de la période postnatale. Les régions ainsi affectées ont présenté des modifications liées au traitement à la dose d'essai la plus faible, c'est-à-dire à une dose inférieure à la DMENO chez les mères. Les effets sur le développement du cerveau et les hernies ombilicales constatés lors de l'étude de NTD sont survenus essentiellement à la même dose (la plus faible), ce qui explique que les DMENO établies pour ces deux études soient très similaires. Les études finales de la toxicité sur le plan du développement réalisées chez le rat et l'étude de NTD fournissent des preuves de la susceptibilité potentielle des nourrissons et des enfants à une exposition *in utero* et/ou postnatale précoce à l'acibenzolar-S-méthyle.

Globalement, les incertitudes qui subsistent en ce qui a trait à l'exhaustivité des données sur l'acibenzolar-S-méthyle découlent de la qualité, de la sensibilité et de la rigueur d'ensemble de l'étude sur la NTD. Le facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a donc été retenu dans son intégralité pour pallier ces incertitudes et la gravité des effets sur le développement survenus en l'absence de toute toxicité chez les mères.

### 3.2 Détermination de la dose aiguë de référence

Dans le cas de l'acibenzolar-S-méthyle, la dose aiguë de référence (DARf) recommandée pour la population générale a été établie à 0,0027 mg/kg p.c., d'après la DMENO de 8,2 mg/kg p.c./j déterminée lors de l'étude de NTD réalisée chez le rat. Les effets observés chez les rats mâles à la DMENO comprenaient un amincissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet. Ces deux effets se sont produits à des doses bien en deçà de la dose toxique pour les mères. L'étude n'a pas permis de déterminer si ces modifications étaient le résultat d'une exposition prénatale ou postnatale à l'acibenzolar-S-méthyle. Les facteurs d'incertitude standards ont été appliqués pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique (10×) et de la variabilité intraspécifique (10×). Un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 a été appliqué pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO, en l'absence d'une DSENO. Pour les raisons exposées à la section traitant de la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur de 10 prescrit en vertu de cette loi a été retenu, ce qui se traduit par un facteur global de 3 000. Le choix de ce critère d'effet est considéré comme étant adéquat pour protéger toutes les populations, y compris les femmes en âge de procréer et les nourrissons.

La DARf est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DMENO}}{\text{Facteur global}} = \frac{8,2 \text{ mg/kg p.c.}}{3\,000} = 0,0027 \text{ mg/kg p.c. d'acibenzolar-S-méthyle}$$

Cette valeur de référence permet d'obtenir une marge de sécurité de 3 704 pour les malformations survenues à la DMENO de 10 mg/kg p.c./j dans le cadre des études de toxicité sur le plan du développement.

### 3.3 Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour l'acibenzolar-S-méthyle est de 0,0027 mg/kg p.c./j., d'après la DMENO de 8,2 mg/kg p.c./j établie dans le cadre de l'étude de NTD réalisée chez le rat. Les effets constatés chez les rats mâles à la DMENO consistaient en un amincissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet. Ces deux effets se sont produits à une dose de beaucoup inférieure à celle toxique pour les mères. L'étude n'a pas permis de déterminer si ces changements sont intervenus à la suite d'une exposition prénatale ou postnatale à l'acibenzolar-S-méthyle. Les facteurs d'incertitude standards ont été appliqués pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique (10×) et de la variabilité intraspécifique (10×). Un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO, en l'absence d'une DSENO. Pour les raisons exposées à la section 3.1.1, le facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été retenu, ce qui se traduit par un facteur global de 3 000. Le choix de ce critère d'effet est considéré comme étant adéquat pour protéger toutes les populations, y compris les femmes en âge de procréer et les nourrissons.

La DJA est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DMENO}}{\text{Facteur global}} = \frac{8,2 \text{ mg/kg p.c./j}}{3\,000} = 0,0027 \text{ mg/kg p.c./j d'acibenzolar-S-méthyle}$$

### 3.4 Évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel

#### 3.4.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition professionnelle à Actigard 50WG se caractérise généralement par une exposition d'une durée courte à moyenne, qui se produit principalement par voie cutanée et par inhalation.

Étant donné que les populations de travailleurs peuvent inclure des femmes enceintes, les préoccupations liées à l'évaluation des risques pour les nourrissons et les enfants s'appliquent aussi à l'évaluation des risques d'expositions professionnelle et résidentielle. Pour cette raison, la DMENO de 8,2 mg/kg p.c./j établie d'après les effets observés (amaigrissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet) dans le cadre de l'étude de NTD réalisée chez le rat, a été considérée comme le critère d'effet le plus pertinent pour les évaluations des risques d'exposition professionnelle à court et à moyen terme par contact cutané et par inhalation. Ce critère d'effet est le point de départ minimal pertinent de la base de données toxicologiques. La toxicité de l'acibenzolar-S-méthyle liée à l'exposition par inhalation n'a fait l'objet d'aucune étude. Au nombre des études, on compte une étude de 28 jours de la toxicité par voie cutanée et une autre de la toxicité par voie cutanée sur le plan du développement réalisées chez le rat. Néanmoins, les critères d'effet préoccupants retenus pour évaluer la toxicité sur le plan du développement n'ont pas été évalués dans le cadre de ces études. Les facteurs d'incertitude standards ont été appliqués pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique (10×) et de la variabilité intraspécifique (10×). Un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 a été appliqué pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO, en l'absence d'une DSENO. Compte tenu du niveau de préoccupation élevé concernant la toxicité prénatale et postnatale, comme mentionné à la section traitant de la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué. Il en résulte une marge d'exposition (ME) cible de 3 000 pour ce scénario d'exposition. On estime que le choix de cette étude et de cette ME assure une protection adéquate de toutes les populations, y compris les nourrissons et les enfants à naître des travailleuses exposées.

##### 3.4.1.1 Absorption cutanée

Aucune donnée sur l'absorption cutanée portant spécifiquement sur l'acibenzolar-S-méthyle n'a été fournie. Selon une démarche fondée sur le poids de la preuve, au cours de laquelle les propriétés physico-chimiques de l'acibenzolar-S-méthyle ont été examinées, et d'après les résultats des études du métabolisme par voies orale et cutanée effectuées chez le rat qui ont été soumises en appui à la base de données toxicologiques, on a jugé qu'il était approprié de diminuer de 100 à 50 % la valeur par défaut de l'absorption cutanée pour cette matière active.

### 3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

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

Il existe un risque d'exposition au cours des activités de mélange, de chargement et d'application d'Actigard 50WG. Aucune donnée spécifique au produit chimique n'a été soumise à des fins d'évaluation de l'exposition humaine liée aux opérations de manipulation des pesticides. Par conséquent, les estimations des expositions par voie cutanée et par inhalation pour les travailleurs ont été produites à partir de la Pesticide Handlers Exposure Database (voir le tableau 3.4.1). La version 1.1 de cette base de données est un recueil de données génériques de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent des pesticides. Elle comprend un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition selon des scénarios d'utilisation spécifique. À quelques exceptions près, les estimations fondées sur la Pesticide Handlers Exposure Database satisfont aux critères de qualité, de quantité et de spécificité définis par le Groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain.

**Tableau 3.4.1 Résumé des valeurs d'exposition unitaire tirées de la Pesticide Handlers Exposure Database**

Scénario	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)		
	Par voie cutanée	Par inhalation	Total absorbé <sup>1</sup>
<b>Mélange et chargement de pâte granulée</b>			
Une seule couche de vêtements + gants	163,77	1,02	82,91
<b>Application par rampe d'aspersion au sol</b>			
Une seule couche de vêtements + gants	32,98	0,96	17,45

<sup>1</sup>Exposition unitaire globale = (exposition unitaire par voie cutanée \* 50 %) + exposition par inhalation

On s'attend à ce que les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent et appliquent Actigard 50WG subissent une exposition de durée courte à moyenne, principalement par voie cutanée et par inhalation. Les estimations de l'exposition ont été calculées en fonction de personnes qui mélangent, chargent et appliquent au sol Actigard 50WG sur des tomates et du tabac à l'aide d'une rampe d'aspersion. Ces estimations reposent sur l'hypothèse que ces personnes porteraient un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants.

On a estimé l'exposition par voie cutanée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire à la quantité de produit utilisée par jour et à la valeur de l'absorption cutanée. Quant à l'exposition par inhalation, elle a été estimée en combinant les valeurs de l'exposition unitaire à la quantité de produit manipulé par jour, en fonction d'un taux d'absorption par inhalation de 100 %. La valeur de l'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 70 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées au critère d'effet toxicologique (dose minimale entraînant un effet nocif observé ou DMENO) afin d'obtenir la ME, ce qui donne une ME cible de 3 000.

**Tableau 3.4.2 Estimations de l'exposition et des risques pour les travailleurs liés à la manipulation d'Actigard 50WG**

Scénario	Dose (kg m.a./ha)	Exposition unitaire <sup>1</sup> (µg/kg m.a. manipulée)	Superficie traitée par jour <sup>2</sup> (ha)	Exposition par voie cutanée et par inhalation (µg/kg p.c./j)	ME combinées <sup>3</sup>
<b>Application au sol par rampe d'aspersion (mélange/chargement/application) par une personne vêtue d'une seule couche de vêtements et de gants</b>					
Tomates	0,0125	100,36	26	0,466	17 600
Tabac	0,0175	100,36	107	2,68	3 055

<sup>1</sup> Exposition unitaire globale = (exposition par absorption cutanée \* 50 %) + exposition par inhalation

<sup>2</sup> D'après le tableau sur la superficie traitée par jour, juillet 2009.

<sup>3</sup> D'après une DMENO de 8,2 mg/kg p.c./j.

Les estimations de l'exposition et des risques liés à la manipulation d'Actigard 50WG pour les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent cette préparation commerciale sont présentées au tableau 3.4.2. Les ME pour les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire vêtus de l'équipement de protection individuelle proposé dépassent la ME cible de 3 000. Comme la valeur calculée pour la ME est très près de la ME cible calculée pour le tabac, les travailleurs qui appliquent Actigard 50WG ne doivent pas traiter plus de 100 ha/j.

### 3.4.2.2 Évaluation de l'exposition des travailleurs qui entrent dans des sites traités et des risques connexes

L'exposition des travailleurs qui entrent dans des sites traités avec Actigard 50W devrait être à court et à moyen terme et se produire par voie cutanée.

L'exposition par voie cutanée chez les travailleurs qui entrent dans des sites traités a été calculée le jour de la dernière application, en présumant qu'un nombre maximal de traitements avait été appliqué à la dose la plus élevée et en tenant compte du délai le plus court entre les applications. Étant donné qu'aucune donnée sur les résidus foliaires à faible adhérence n'a été fournie, on a supposé une valeur par défaut pour ce type de résidus de 20 % de la dose d'application, le jour même de l'application, ainsi qu'un taux de dissipation de 10 % par jour. Les valeurs pour les résidus foliaires à faible adhérence ont ensuite été combinées aux coefficients de transfert génériques pour chaque culture proposée, à une journée de travail de 8 heures et à la valeur de l'absorption cutanée. La valeur de l'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 70 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées au critère d'effet toxicologique (DMENO) afin d'obtenir la ME; il en résulte une ME cible de 3 000.

La ME pour les travailleurs qui entrent dans les champs de tomates traitées dépasse la ME cible de 3 000, le jour de la dernière application (tableau 3.4.3). La ME pour les travailleurs qui entrent dans les champs de tabac traités pour y effectuer des activités courantes après le traitement est inférieure à la ME cible le jour de la dernière application; un délai de sécurité de huit jours est requis pour atteindre la ME cible.

**Tableau 3.4.3 Résumé des estimations de l'exposition après le traitement à Actigard 50WG et des risques connexes**

Culture	Dose d'application ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Nombre d'applications	Coefficient de transfert ( $\text{cm}^2/\text{h}$ )	ME le jour de la dernière application <sup>1</sup>	DS requis pour atteindre la ME cible (jours)
Tomates	0,125	8	1 000	3 002	0
Tabac	0,175	3	2 000	1 202	8

<sup>1</sup> D'après une DMENO de 8,2 mg/kg p.c./j.

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

Aucune évaluation des risques en milieu résidentiel n'est requise puisque l'étiquette d'Actigard 50WG ne mentionne aucune utilisation résidentielle.

### 3.4.4 Exposition occasionnelle et risques connexes

L'exposition occasionnelle devrait être négligeable, le risque de dérive étant censé être minime. L'application du produit est limitée aux cultures agricoles uniquement, lorsque le risque de dérive vers des habitations ou des sites d'activités humaines (par exemple, maisons, chalets, écoles et aires de récréation) est faible, compte tenu de la vitesse et de la direction du vent, des zones d'inversion de température, de l'équipement d'application utilisé et des réglages du pulvérisateur.

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

### 3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale

Aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi, le résidu défini dans les denrées d'origine végétale est l'acibenzolar-S-méthyle et le métabolite acide CGA 210007. La définition du résidu aux fins de l'évaluation des risques dans les végétaux est l'acibenzolar-S-méthyle, le CGA 210007 et les métabolites de CGA 210007 hydroxylés en position 4 et 5 (CGA 323060 et CGA 324041). Les méthodes de collecte des données et d'analyse sont valides pour la quantification des résidus d'acibenzolar-S-méthyle et de CGA 210007 dans des matrices végétales. Entreposés au congélateur à -20 °C, les résidus d'acibenzolar-S-méthyle et de CGA 210007 restent stables pendant 22 mois. Les données sur la transformation des tomates montrent que les résidus d'acibenzolar-S-méthyle ne se concentrent pas dans le jus de tomates, mais qu'ils se concentrent dans la pâte de tomates (facteur de concentration de 6,4). Des limites maximales de résidus pour l'acibenzolar-S-méthyle ont déjà été fixées pour plusieurs produits importés, y compris les tomates et la pâte de tomates. Les données d'essais contrôlés sur les

résidus réalisés en divers endroits aux États-Unis avec une préparation commerciale contenant de l'acibenzolar-S-méthyle appliquée à des doses excessives sont suffisantes pour appuyer l'utilisation du produit sur des cultures canadiennes de tomates et de tabac. Étant donné que les tomates et le tabac ne sont pas liés à des utilisations à des fins d'alimentation du bétail, aucune donnée sur le métabolisme dans le bétail ou sur l'alimentation du bétail n'est requise.

### **3.5.2 Évaluation du risque alimentaire**

Des évaluations des risques liés à l'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database<sup>TM</sup> (version 2.14), qui intègre des données à jour sur la consommation d'aliments tirées des Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals du United States Department of Agriculture, de 1994 à 1996 et de 1998.

#### **3.5.2.1 Résultats de l'évaluation de l'exposition chronique par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition**

Les données suivantes, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été utilisées dans le cadre de l'analyse approfondie de l'exposition chronique par le régime alimentaire : valeurs médianes des résidus calculées à partir de données d'essais au champ sur des cultures, facteurs de transformation expérimentaux, données de surveillance et pourcentages de culture traitée. Selon les résultats de cette évaluation, en considérant uniquement toutes les utilisations alimentaires appuyées de l'acibenzolar-S-méthyle, pour l'ensemble de la population, y compris les nourrissons, les enfants et tous les sous-groupes de population représentatifs, cette exposition est égale à 1 % de la DJA. L'exposition globale attribuable aux aliments et à l'eau est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique à l'acibenzolar-S-méthyle liée à l'ingestion d'eau potable et d'aliments équivaut à 3 % de la DJA (0,000084 mg/kg p.c./j) pour la population totale. Les nourrissons (moins de 1 an) représentent le sous-groupe de population dont les estimations de l'exposition correspondent au risque le plus élevé, soit 8 % de la DJA (0,000223 mg/kg p.c./j).

#### **3.5.2.2 Résultats de l'évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition**

Une évaluation probabiliste approfondie de l'exposition aiguë a été réalisée à partir des fichiers de distribution des résidus générés en utilisant les données d'essais contrôlés au champ sur des cultures et les données de surveillance disponibles. Les facteurs de transformation expérimentaux et les données sur le pourcentage de culture traitée ont été intégrés à l'évaluation, lorsque l'on disposait de telles données. L'évaluation approfondie de l'exposition aiguë par le régime alimentaire résultant de l'ingestion d'aliments uniquement, pour toutes les denrées pour lesquelles l'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle est homologuée, est estimée représenter 46,5 % de la DARf pour la population totale (99,9<sup>e</sup> centile, probabiliste).



L'exposition globale liée à l'ingestion d'aliments et d'eau potable est égale à 49,1 % de la DARf (0,001327 mg/kg p.c./j) pour la population totale. Les enfants de 1 à 2 ans représentent le sous-groupe de population dont les estimations de l'exposition correspondent au risque le plus élevé, soit moins de 94 % de la DARf ou 0,002521 mg/kg p.c./j (99,9<sup>e</sup> centile, probabiliste), ce qui est considéré comme acceptable.

### **3.5.3 Exposition globale et risques connexes**

Le risque global lié à l'acibenzolar-S-méthyle tient uniquement compte de l'exposition par les aliments et l'eau potable, ce produit n'étant pas destiné à des utilisations résidentielles. Les risques globaux ont été calculés en fonction des critères d'effet toxicologique aigus et chroniques.

### **3.5.4 Limites maximales de résidus**

Les limites maximales de résidus respectives de 1,0 et 3,0 ppm déjà fixées pour les tomates et la pâte de tomates importées devraient assurer une protection suffisante contre les résidus générés dans et sur les produits à base de tomates en raison des utilisations canadiennes de l'acibenzolar-S-méthyle.

Pour obtenir d'autres renseignements sur la conjoncture internationale en ce qui concerne les limites maximales de résidus et sur les incidences commerciales de ces limites, voir l'annexe II.

La nature des résidus dans des matrices végétale, les méthodes d'analyse, les données tirées des essais sur le terrain et les estimations des risques d'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire sont présentées aux tableaux 1, 5 et 6 de l'annexe I.

## **4.0 Effets sur l'environnement**

### **4.1 Devenir et comportement dans l'environnement**

#### **4.1.1 Sol**

L'acibenzolar-S-méthyle pénètre dans le sol lorsqu'il est utilisé comme régulateur de croissance des végétaux sur diverses cultures de plein champ. En conditions aérobies, la biotransformation est la principale voie de transformation de l'acibenzolar-S-méthyle. Cette substance n'est pas persistante dans le sol, la valeur du temps de dissipation de 50 % (TD<sub>50</sub>) obtenue en laboratoire étant de 0,22 jour. Des valeurs du TD<sub>50</sub> de l'ordre de 0,12 à 7,76 jours dans des conditions présentes sur le terrain ont également été relevées, mais pas pour des écorégions représentatives du Canada.

La biotransformation est aussi une importante voie de transformation du principal métabolite de l'acibenzolar-S-méthyle, CGA 210007, lequel est ensuite minéralisé en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) dans des conditions aérobies. Cependant, on a découvert qu'il était stable dans des conditions anaérobies créées en laboratoire. Dans les conditions présentes sur le terrain, la persistance du CGA 210007 est de nulle à modérée, avec une demi-vie (t<sub>1/2</sub>) de 4,55 à 109 jours.

En sols alcalins, l'hydrolyse de l'acibenzolar-S-méthyle en son produit de transformation principal, CGA 210007, est relativement rapide (t<sub>1/2</sub> = 9,22 heures à pH 9), ce qui explique que l'hydrolyse puisse contribuer de manière importante à la transformation de l'acibenzolar-S-méthyle en sols alcalins. Toutefois, elle n'est pas une voie de transformation importante en milieux neutre (t<sub>1/2</sub> = 79,5 jours) et acide (stable). La photolyse au sol ne constitue pas une voie de transformation importante de l'acibenzolar-S-méthyle dans l'environnement, comme l'indique une t<sub>1/2</sub> relativement longue de 29,90 à 33,13 jours.

La mobilité de l'acibenzolar-S-méthyle est faible dans le sol, et son potentiel d'adhérence au sol n'est nullement fonction de la teneur en carbone organique du sol. Bien que des données de laboratoire indiquent que le CGA 210007 puisse être lessivé, le temps de dissipation au sol, ainsi que les études de dissipation au champ et les résultats de la modélisation fondée sur des hypothèses prudentes indiquent que le lessivage du CGA 210007 devrait être minime. Globalement, le lessivage de l'acibenzolar-S-méthyle ou du CGA 210007 ne devrait pas soulever de préoccupations.

#### **4.1.2 Eau**

L'acibenzolar-S-méthyle et ses produits de transformation pourraient atteindre les eaux de surface par dérive de pulvérisation ou ruissellement. Cela dit, l'acibenzolar-S-méthyle se dissipe rapidement dans l'eau, et de nombreux processus de transformation sont en cause.

La biotransformation est une voie de transformation importante et rapide (t<sub>1/2</sub> < 1 jour) du CGA 210007. Il est ensuite minéralisé en CO<sub>2</sub> dans des conditions aérobies, mais demeure stable en milieu anaérobie.

Le taux de dissipation dans les systèmes aquatiques peut être moins assujéti aux conditions aérobies/anaérobies de l'habitat aquatique et davantage fonction du pH de l'eau, en raison de l'hydrolyse rapide de l'acibenzolar-S-méthyle à des pH supérieurs à 9. Il peut aussi être fonction de la phototransformation rapide, tant de l'acibenzolar-S-méthyle (t<sub>1/2</sub> = 0,27 heure) que du CGA 210007 (t<sub>1/2</sub> = 0,073 jour) dans des plans d'eau peu profonds (moins de 9 centimètres de profondeur).

### 4.1.3 Sédiments

L'acibenzolar-S-méthyle se dissipe rapidement dans les habitats aquatiques et ne devrait donc pas s'accumuler dans les sédiments. Le CGA 210007 devrait être le seul produit de transformation susceptible de s'accumuler dans les sédiments. Dans des conditions anaérobies de sol inondé, le CGA 210007 demeure stable au fil du temps (période d'étude de 360 jours) et atteint 22,06 % de la radioactivité appliquée accumulée dans le sol ou les sédiments. Le CGA 210007 demeure également stable dans les sédiments d'habitats aquatiques aérobies (bassins et rivières), comme l'indiquent le taux de dissipation lent ( $t_{1/2} = 344$  à 488 jours) et la radioactivité appliquée accumulée de 22,96 à 23,29 % (à la fin d'une période d'étude de 350 jours en étang et de 363 jours en rivière).

### 4.1.4 Air

D'après les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi de Henry, l'acibenzolar-S-méthyle ne devrait pas se volatiliser à partir de la surface du sol ou de l'eau. Cette constatation est en accord avec les résultats des études de biotransformation soumises, qui indiquaient qu'aucune trace d'acibenzolar-S-méthyle ou de CGA 210007 n'avait été détectée dans des pièges pour composés organiques volatils.

### 4.1.5 Biote

Les valeurs estimatives des logarithmes des coefficients de partage *n*-octanol-eau ( $\log K_{oe}$ ) de l'acibenzolar-S-méthyle et du CGA 210007 sont de 3,1 et 0,18, respectivement, ce qui indique qu'il est peu probable que ces substances soient sujettes à la bioconcentration ou à la bioaccumulation.

Dans le cadre d'une étude de bioaccumulation réalisée chez le crapet arlequin, aucune accumulation importante de l'acibenzolar-S-méthyle et de son principal produit de transformation, CGA 210007, n'a été observée (facteur de bioconcentration = 118). On a également constaté qu'ils étaient rapidement excrétés par le crapet arlequin, la demi-vie de dépuración étant de moins de 12 heures. Ces résultats concordent avec les  $\log K_{oe}$  estimés.

Le tableau 8 de l'annexe I présente un résumé des données sur le devenir et le comportement dans l'environnement de l'acibenzolar-S-méthyle et de son principal produit de transformation, CGA 210007.

## 4.2 Caractérisation des risques environnementaux

L'évaluation des risques pour l'environnement intègre les données sur l'exposition environnementale et l'écotoxicité afin d'estimer le risque d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. L'intégration de ces données est effectuée en comparant les concentrations d'exposition aux concentrations auxquelles les effets nocifs se produisent. Les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) font référence aux concentrations de pesticide dans diverses composantes de l'environnement, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CPE sont calculées en utilisant

des modèles normalisés qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques et du devenir dans l'environnement, dont les caractéristiques de dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données sur la toxicité aiguë et chronique chez divers organismes ou groupes d'organismes d'habitats terrestres et aquatiques, dont les invertébrés, les vertébrés et les végétaux. Les critères d'effet toxicologique utilisés pour les évaluations du risque peuvent être ajustés pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces et de divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou des personnes).

En premier lieu, une évaluation préliminaire des risques est effectuée afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi précis qui ne posent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour déterminer les groupes d'organismes pour lesquels il y a des risques possibles. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à une dose cumulative maximale) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Un quotient de risque (QR) est calculé en divisant l'exposition prévue par une valeur toxicologique appropriée ( $QR = \text{exposition/toxicité}$ ), et ce QR est ensuite comparé au niveau préoccupant ( $NP = 1$ ). Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est requise. Par contre, si ce QR est égal ou supérieur au NP, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques pour mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et différents critères d'effet toxicologique peuvent être retenus. L'évaluation approfondie peut inclure une caractérisation accrue des risques obtenue à l'aide d'une modélisation de l'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, ou de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut devoir se poursuivre jusqu'à ce qu'on obtienne une caractérisation adéquate des risques ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de l'approfondir davantage.

#### **4.2.1 Risques pour les organismes terrestres**

Les risques que pose l'acibenzolar-S-méthyle pour les organismes terrestres ont été établis d'après l'évaluation des données toxicologiques relatives aux espèces suivantes (ces données toxicologiques sont présentées au tableau 9 de l'annexe I) :

- une espèce de lombrics (exposition aiguë) et une espèce d'abeilles (exposition par voie orale ou par contact) représentatives des invertébrés;
- deux espèces d'oiseaux et deux espèces de mammifères représentatives des vertébrés (exposition aiguë, à court terme ou à long terme);
- dix espèces de cultures représentatives des plantes vasculaires non ciblées.

D'autres données sur la toxicité des principaux produits de transformation dans le sol pour les petits mammifères étaient également disponibles (voir le tableau 9 de l'annexe I).

#### **4.2.1.1 Invertébrés**

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle ne soulève aucune préoccupation en ce qui concerne les effets sur les lombrics ou les abeilles. En présumant 8 applications de cette substance à des intervalles de 7 jours d'une dose de 26,25 g/ha, toutes les valeurs des quotients de risque tirés de l'évaluation préliminaire sont inférieures au NP (voir le tableau 14 de l'annexe I).

#### **4.2.1.2 Oiseaux et petits mammifères sauvages**

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle, dont le principal produit de transformation est le CGA 210007, ne soulève aucune préoccupation en ce qui concerne d'éventuels effets liés à une exposition aiguë chez les oiseaux ou les petits mammifères sauvages.

Dans le cadre d'une étude réalisée chez le colin de Virginie, des effets sur la reproduction ont été observés à la suite de l'exposition chronique de ces oiseaux à l'acibenzolar-S-méthyle, la survie d'oisillons de 14 jours a été considérablement réduite à la suite d'un traitement à la dose la plus élevée (dose sans effet observé ou DSEO de 62,7 mg m.a./kg p.c./j). Des effets sur la reproduction, pertinents d'un point de vue environnemental, ont aussi été constatés chez le rat après une exposition chronique alimentaire à l'acibenzolar-S-méthyle, sous la forme d'une réduction du p.c. (DSEO de 15,3 mg m.a./kg p.c./j).

L'évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux et les petits mammifères sauvages consistait en un examen de l'exposition par le régime alimentaire à l'acibenzolar-S-méthyle à la suite de l'ingestion de nourriture potentiellement présente sur le site traité, immédiatement après 8 applications à intervalles de 7 jours d'une dose de 26,25 g d'acibenzolar-S-méthyle/ha. Aucune des valeurs des QR tirés de l'évaluation préliminaire liés aux effets aigus d'une exposition à court terme et à long terme ne dépassait le NP. Un scénario équivalent, fondé sur l'hypothèse que 100 % de l'acibenzolar-S-méthyle se transformerait en CGA 210007, a également donné pour l'évaluation préliminaire des valeurs de QR en deçà du NP (tableau 12 de l'annexe I).

#### **4.2.1.3 Végétaux non ciblés**

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle et de la préparation commerciale Actigard 50WG ne soulève aucune préoccupation pour les végétaux terrestres non ciblés. La formulation en granulés mouillables de l'acibenzolar-S-méthyle a été testée à une seule concentration nominale de 105 g m.a./ha sur 10 espèces de cultures : haricots, choux, carottes, laitue, soja, tomates, maïs, oignons, ivraie et blé. Les résultats sur le plan de la germination, de la levée et de la vigueur végétative des graines semées indiquent que l'acibenzolar-S-méthyle et la préparation commerciale Actigard 50WG n'ont aucune activité herbicide à cette dose. En supposant 8 traitements à une dose de 26,25 g d'acibenzolar-S-méthyle/ha appliquée à intervalles de 7 jours, on obtient des valeurs en deçà du NP, pour tous les QR de l'évaluation préliminaire (tableau 14 de l'annexe I).

## 4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Les risques soulevés par l'acibenzolar-S-méthyle pour les organismes aquatiques ont été établis d'après l'évaluation des données toxicologiques relatives aux espèces suivantes (ces données toxicologiques sont présentées au tableau 10 de l'annexe I) :

- une espèce d'invertébré d'eau douce et deux espèces d'invertébrés estuariens/marins (exposition aiguë ou chronique);
- deux espèces de poissons d'eau douce et une espèce de poisson estuarien/marin (exposition aiguë ou aux premiers stades de vie);
- une espèce d'algue d'eau douce;
- une espèce de plante vasculaire.

D'autres données sur la toxicité étaient également disponibles pour le principal produit de transformation dans le sol, CGA 210007 (voir le tableau 10 de l'annexe I). Dans l'ensemble, on a observé que la toxicité de l'acibenzolar-S-méthyle est modérée à élevée pour les organismes aquatiques. Bien que la solubilité dans l'eau du CGA 210007 soit supérieure à celle de son composé d'origine, il reste que ce produit de transformation est moins toxique que son composé d'origine.

### 4.2.2.1 Poissons et invertébrés aquatiques d'eau douce

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle (ou de son produit de transformation, CGA 210007) ne soulève aucune préoccupation pour les poissons et les invertébrés des habitats d'eau douce. Les relations dose-réponse ont été observées chez les invertébrés et les poissons d'eau douce exposés à l'acibenzolar-S-méthyle et au CGA 210007. La toxicité aiguë du principal produit de transformation, CGA 210007, a été évaluée chez *Daphnia magna* et la truite arc-en-ciel, et il s'est avéré moins toxique que l'acibenzolar-S-méthyle. À la suite d'une exposition chronique à l'acibenzolar-S-méthyle, on a observé une diminution significative du p.c. chez les deux espèces à l'essai, *Daphnia magna* (CSEO = 0,048 mg m.a./L) et la truite arc-en-ciel (CSEO aux premiers stades de vie = 0,026 mg m.a./L).

En supposant l'application directe de 8 traitements à intervalles de 7 jours d'une dose de 26,25 g d'acibenzolar-S-méthyle/ha dans des habitats aquatiques, toutes les valeurs des QR tirées de l'évaluation préliminaire se situent en deçà du NP. En outre, en supposant que 100 % de l'acibenzolar-S-méthyle se transformerait en CGA 210007, le scénario d'application équivalent donne également des valeurs inférieures au NP pour tous les QR de l'évaluation préliminaire (tableau 15 de l'annexe I).

#### 4.2.2.2 Plantes d'eau douce

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle (ou de son produit de transformation, CGA 210007) ne soulève aucune préoccupation pour les algues ou les plantes vasculaires aquatiques des habitats d'eau douce. Les relations dose-réponse ont été observées chez les algues vertes et la lenticule mineure exposées à l'acibenzolar-S-méthyle. L'examen de la toxicité du CGA 210007 pour les algues vertes *Selenastrum capricornutum* indique que le produit de transformation est moins toxique que son composé d'origine. En supposant l'application directe de 8 traitements, à intervalles de 7 jours, d'une dose de 26,25 g d'acibenzolar-S-méthyle/ha dans un habitat aquatique, toutes les valeurs des QR de l'évaluation préliminaire se situent en deçà du NP. En outre, en supposant que 100 % de l'acibenzolar-S-méthyle se transformerait en CGA 210007, le scénario d'application équivalent donne également des valeurs inférieures au NP pour tous les QR liés aux algues vertes tirés de l'évaluation préliminaire (tableau 15 de l'annexe I).

#### 4.2.2.3 Organismes estuariens et marins

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle ne soulève aucune préoccupation pour les poissons et autres organismes aquatiques des habitats estuariens et marins. Les relations dose-réponse ont été observées chez les organismes estuariens et marins exposés à l'acibenzolar-S-méthyle. En supposant l'application directe de 8 traitements (à intervalles de 7 jours) d'une dose de 26,25 g d'acibenzolar-S-méthyle/ha dans un habitat aquatique, toutes les valeurs des QR tirées de l'évaluation préliminaire se situent en deçà du NP (tableau 15 de l'annexe I).

#### 4.2.2.4 Amphibiens

L'utilisation de l'acibenzolar-S-méthyle (ou de son produit de transformation, CGA 210007) ne soulève aucune préoccupation pour les amphibiens. Les données sur la toxicité aiguë et la toxicité aux premiers stades de vie chez la truite arc-en-ciel ont été utilisées comme données de substitution pour évaluer la toxicité chez les amphibiens. En supposant l'application directe de 8 traitements, à intervalles de 7 jours, d'une dose de 26,25 g d'acibenzolar-S-méthyle/ha dans un plan d'eau saisonnier peu profond, la valeur du QR tirée de l'évaluation préliminaire se situe en deçà du NP. En outre, en supposant que 100 % de l'acibenzolar-S-méthyle se transformerait en CGA 210007, le scénario d'application équivalent donne également une valeur inférieure au NP pour le QR lié aux algues vertes tiré de l'évaluation préliminaire (tableau 15 de l'annexe I).

## **5.0 Valeur**

### **5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles**

#### **5.1.1 Suppression du mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac**

Trois essais d'efficacité effectués aux États-Unis (un en Floride et deux en Caroline du Nord) ont été soumis à des fins d'examen. La dose d'application et le nombre d'applications proposés (3 applications de 35 g de produit/ha) ont été testés dans le cadre de deux des trois essais. Un des essais n'a pas été évalué, la dose d'essai étant supérieure à la dose proposée. Les résultats des essais examinés ont montré que, en présence d'une pression modérée de la maladie, 3 applications de 35 g/ha d'Actigard 50WG (dose proposée) permettaient de supprimer le mildiou (*Peronospora tabacina*) dans des proportions de 89 à 93 %. L'allégation de suppression du mildiou sur le tabac (feuilles et tiges), à raison de 35 g/ha d'Actigard 50WG, est donc appuyée.

#### **5.1.2 Répression de la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vescatoria*) sur les tomates**

Quatre essais d'efficacité réalisés aux États-Unis (en Virginie et en Géorgie) ont été soumis à des fins d'examen. Les résultats de deux essais menés en Virginie ont révélé que, dans des conditions de pression moyenne de la maladie, le taux d'efficacité de 6 à 9 applications d'une dose de 21 g/ha d'Actigard 50WG contre la tache bactérienne sur les tomates se situait entre 33 et 55 %. Les deux autres essais réalisés en Géorgie, dans lesquels on vérifiait l'efficacité d'Actigard 50WG à une plage de doses de 35 à 70 g/ha, ont révélé que le taux d'efficacité d'Actigard 50WG contre la tache bactérienne sur les tomates atteignait jusqu'à 100 %. Ces résultats appuient l'allégation de répression de la tache bactérienne sur les tomates à la dose la plus faible de 25 g de produit/ha. La dose élevée de 52,5 g de produit/ha n'ayant pas été testée, elle n'est pas appuyée.

#### **5.1.3 Répression de la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates**

Trois essais d'efficacité effectués aux États-Unis (New York) ont été soumis à des fins d'examen. Actigard 50WG a été utilisé dans des conditions de pression de la maladie peu élevée, à la dose d'application supérieure proposée de 52,5 g de produit/ha, ainsi qu'à la dose de 23 g de produit/ha. Les résultats des essais ont montré que, 5 à 6 applications d'Actigard 50WG, à la dose de 52,5 g/ha, offre un taux d'efficacité contre la moucheture bactérienne atteignant 92 %. Cependant, l'efficacité d'Actigard 50WG devrait être moindre dans des conditions de pression élevée de la maladie. Par conséquent, l'allégation de répression de la moucheture bactérienne sur les tomates est appuyée à la plage de doses proposée de 25 à 52,5 g de produit/ha. Néanmoins, compte tenu des résultats de l'évaluation des risques professionnels, seule la dose la plus faible (25 g de produit/ha) proposée pour les tomates est appuyée.



#### **5.1.4 Suppression ou répression des maladies sur d'autres cultures**

Vingt-deux essais ont été soumis en appui aux allégations de lutte contre le mildiou (*Peronospora parasitica*) et la nervation noire (*Xanthomonas campestris*) sur les légumes du genre *Brassica*, le mildiou (*Peronospora effusa*) et la rouille blanche (*Albugo occidentalis*) sur les épinards, ainsi que le mildiou (*Bremia lactucae*) sur la laitue. Même si les essais témoignent de l'efficacité du produit, ces utilisations n'ont pas été corroborées du point de vue de la santé humaine.

#### **5.2 Phytotoxicité**

Aucun signe de phytotoxicité n'a été décelé lors des essais.

#### **5.3 Volet économique**

Aucune étude de marché n'a été fournie.

#### **5.4 Durabilité**

##### **5.4.1 Inventaire des solutions de remplacement**

Une liste des solutions de remplacement est présentée au tableau 17 de l'annexe I.

##### **5.4.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée**

Cet aspect n'a pas été évalué.

##### **5.4.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance**

Il n'existe aucun renseignement faisant état d'agents pathogènes ayant acquis une résistance contre l'acibenzolar-S-méthyle.

##### **5.4.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité**

Cet aspect n'a pas été évalué.

## 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 est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle vise la quasi-élimination des substances de la voie 1 (celles qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire la persistance [dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments], la bioaccumulation, l'origine principalement anthropique et la toxicité telle qu'elle est définie dans la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*).

Au cours du processus d'examen, l'acibenzolar-S-méthyle et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*, et selon les critères qui définissent les substances de la voie 1. L'ARLA est parvenue aux conclusions suivantes :

- L'acibenzolar-S-méthyle ne satisfait pas tous les critères de la voie 1 et ne peut donc être considéré comme une substance de la voie 1. Afin de consulter une comparaison avec les critères définissant la voie 1, voir le tableau 16 de l'annexe I.
- L'acibenzolar-S-méthyle ne génère aucun produit de transformation qui réponde à tous les critères définissant les substances de la voie 1.

### 6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Au cours du processus d'examen, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation, ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales, sont comparés à la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*<sup>5</sup>. Cette liste est utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01 de l'ARLA, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*, et est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, dont la directive 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*, et la directive DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en*

---

<sup>5</sup> *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 - *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 - *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 - *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

*œuvre*. En outre, elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). Au terme de ce processus d'examen, l'ARLA est parvenu aux conclusions suivantes :

- Le produit technique Acibenzolar-S-méthyle et la préparation commerciale Actigard 50WG ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement décrits dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

## **7.0 Résumé**

### **7.1 Santé et sécurité humaines**

La base de données toxicologiques soumise au sujet de l'acibenzolar-S-méthyle est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques potentiels de l'exposition à ce produit. Selon des études examinant l'exposition subchronique et chronique réalisées sur des animaux de laboratoire, le produit a pour cibles principales le sang, les tissus et les organes fortement vascularisés, ainsi que les tissus et les organes responsables de la production et de l'élimination des cellules sanguines. La toxicité systémique chez l'animal adulte se manifeste notamment par des changements liés à l'anémie. Aucun signe de cancérogénicité attribuable à une exposition chronique n'a été observé chez le rat ou la souris. Une susceptibilité accrue des rats a cependant été observée dans plusieurs études de toxicité sur le plan du développement chez le rat, mais pas chez le lapin ou dans le cadre de l'étude multigénérationnelle de la reproduction chez le rat. De plus, des malformations rarissimes sont survenues dans le cadre des études sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat. L'acibenzolar-S-méthyle est considéré comme une substance neurotoxique, compte tenu des changements morphologiques décelés au stade postnatal dans le cerveau de rats. L'évaluation des risques permet de prévenir de tels effets en garantissant que le niveau d'exposition humaine est bien en deçà de la dose la plus faible à laquelle ces effets se sont produits chez les animaux soumis à des essais.

Les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent Actigard 50WG et ceux qui entrent dans des sites traités avec ce produit ne devraient pas subir une exposition soulevant des risques inacceptables si Actigard 50WG est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette protège adéquatement les travailleurs.

La nature des résidus dans les produits d'origine végétale est adéquatement caractérisée. Le résidu est défini comme étant l'acibenzolar-S-méthyle et le métabolite CGA 210007. L'utilisation proposée pour l'acibenzolar-S-méthyle sur les tomates et le tabac ne constitue pas un risque inacceptable sur le plan de l'exposition chronique ou aiguë par le régime alimentaire (aliments et eau potable), pour aucun segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Des données suffisantes sur les résidus dans les cultures ont été examinées. Il a été déterminé que les utilisations canadiennes de l'acibenzolar-S-méthyle sur les tomates n'entraîneront aucun dépassement des limites maximales de résidus déjà fixées pour les produits importés à base de tomates.

## **7.2 Risque pour l'environnement**

La dérive de pulvérisation vers des sites adjacents à des sites traités avec de l'acibenzolar-S-méthyle ne soulève aucune préoccupation pour les lombrics, les abeilles, les oiseaux, les mammifères sauvages, les végétaux terrestres non ciblés, les poissons, les amphibiens, les invertébrés aquatiques, les algues ou les plantes vasculaires.

## **7.3 Valeur**

Actigard 50WG offrira aux agriculteurs un mode d'action différent qui contribuera à une gestion améliorée de la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et de la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates et à la suppression du mildiou (*Peronospora tabacina*) sur le tabac.

## **7.4 Utilisations rejetées**

Les allégations rejetées et acceptées (appuyées) sont résumées au tableau 18 de l'annexe I.

## **8.0 Projet de décision d'homologation**

L'ARLA de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, propose l'homologation complète du produit technique Acibenzolar-S-Méthyl et de la préparation commerciale Actigard 50WG, qui contiennent la matière active de qualité technique acibenzolar-S-méthyle, à des fins de vente et d'utilisation pour la suppression ou la répression de diverses maladies fongiques s'attaquant au tabac et aux tomates.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'homologation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.



## Liste des abréviations

$\lambda_{\max}$	lambd-max (longueur d'une onde en nanomètre correspondant à l'intensité spectrale maximale)
%	pourcentage
°C	degré Celsius
µg	microgramme
µm	micromètre
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère
CE <sub>25</sub>	concentration entraînant un effet à 25 % ou concentration efficace à 25 %
CE <sub>50</sub>	concentration entraînant un effet à 50 % ou concentration efficace à 50 %
CL <sub>50</sub>	concentration létale à 50 %
cm <sup>2</sup>	centimètre carré
cm <sup>3</sup>	centimètre cube
CMM	cote moyenne maximale
CO <sub>2</sub>	dioxyde de carbone
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPLHP-ASUV	
( <i>synonyme</i> : CPLHP-UV)	chromatographie en phase liquide à haute performance avec absorption spécifique des ultraviolets
	<i>Synonyme</i> : chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection UV
CPLHP-UV	
( <i>synonyme</i> : CPLHP-ASUV)	chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection des ultraviolets
	<i>Synonyme</i> : chromatographie en phase liquide à haute performance avec absorption spécifique des ultraviolets)
CSEO	concentration sans effet observé
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAL <sub>50</sub>	dose d'application létale entraînant 50 % de mortalité (g, kg ou L/ha)
DAP	délai avant la plantation
DARf	dose aiguë de référence
DE <sub>25</sub>	dose efficace pour 25 % de la population
DD <sub>5</sub>	dose dangereuse pour 5 % d'une population donnée
DE <sub>50</sub>	dose efficace à 50 %
DJA	dose journalière admissible
DL <sub>50</sub>	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
F <sub>1a</sub>	descendants de la première génération
g	gramme
h	heure
ha	hectare

---

IMI	indice maximum d'irritation
j	jour
JPN	jour postnatal
$K_{co}$	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
$K_{oc}$	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre
m.a.	matière active
$m^3$	mètre cube
MdREC	valeur médiane des résidus dans les essais contrôlés
MoREC	valeur moyenne des résidus dans les essais contrôlés
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mPa	millipascal
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
NP	niveau préoccupant
NTD	neurotoxicité sur le plan du développement
p.c.	poids corporel
p.s.	poids sec
pKa	constante de dissociation
ppm	partie par million
pv.	pathovar
QR	quotient de risque
$t_{1/2}$	demi-vie
TD <sub>50</sub>	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour que la concentration diminue de 50 %)
TD <sub>90</sub>	temps de dissipation à 90% (temps requis pour que la concentration diminue de 90 %)
UV	ultraviolet
WG	granulés mouillables

## Annexe I Tableaux et figures

### Tableau 1 Analyse du résidu

Matrice	Numéro de la méthode	Analyte	Méthode d'analyse	Limite de quantification	Référence
Végétale	AG-671A	CGA 210007	CPLHP-UV	0,02	Matrices végétales 1058209, 1058210, 1258217
Animale	Les méthodes pour la viande et les œufs peuvent être utilisées pour le poisson.				
Sol	REM-1702.04	Acibenzolar-S-méthyle	CPLHP-UV	0,02 ppm	1587002, 1587003, 1587004, 1666307, 1741185
	REM 172.08	CGA 210007	CPLHP-UV	0,004 ppm	
	REM 172.03	Acibenzolar-S-méthyle	CPLHP-UV	0,0037 ppm	
Sédiments	À partir du sol				
Eau	REM 172.09	Acibenzolar-S-méthyle	CPLHP-UV	0,05 µg/L	1587005, 1647110
		CGA 210007			

### Tableau 2 Toxicité aiguë de l'acibenzolar-S-méthyle, de son principal métabolite (CGA 210007), d'un isomère (CGA 362020), d'un sous-produit (NOA 419191), d'un métabolite végétal (CGA 323060) et de la préparation commerciale connexe (Actigard 50WG)

Type d'étude	Espèce	Résultat <sup>a,b</sup>	Commentaire	Référence
<b>Toxicité aiguë du produit technique Acibenzolar-S-Methyl</b>				
Orale	Rat	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058252
Orale	Souris	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1586923
Orale	Rat	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1586925
Cutanée	Rat	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058256
Inhalation	Rat	CL <sub>50</sub> > 5,0 mg/L	Toxicité faible	1058257
Irritation cutanée	Lapin	IMI <sub>4h</sub> = 0,2/8 CMM = 0/8	Irritation minime	1058155
Irritation cutanée	Lapin	IMI <sub>24h</sub> = 0,7/8 CMM = 0,2/8	Irritation minime	1586923
Irritation oculaire	Lapin	IMI <sub>1h</sub> = 6,7/110 CMM = 1,8/110	Irritation minime	1058258
Irritation oculaire	Lapin	IMI <sub>1h</sub> = 3,3/110 CMM = 0,22/110	Irritation minime	1586930
Sensibilisation cutanée	Cobaye	Sensibilisant cutané	Sensibilisant cutané potentiel « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL »	1058156
<b>Toxicité aiguë du CGA 210007, principal métabolite du produit technique Acibenzolar-S-Methyl</b>				
Orale	Rat	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1586984
Cutanée	Rat	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1586985
Irritation cutanée	Lapin	IMI <sub>24h</sub> = 0,7/8 CMM = 0,2/8	Irritation minime	1586983
Irritation oculaire	Lapin	IMI <sub>1h</sub> = 38,3/110 CMM = 22,4/110	Irritation modérée	1586986
Sensibilisation cutanée	Cobaye	N'est pas un sensibilisant cutané	N'est pas un sensibilisant cutané	1586982



<b>Toxicité aiguë d'un isomère (CGA 362020), d'un sous-produit (NOA 419191) et d'un métabolite végétal (CGA 323060) de l'acibenzolar-S-méthyle</b>				
Orale (CGA 362020)	Rat	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058253
Orale (NOA 419191)	Rat	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058255
Orale (CGA 323060)	Rat	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058254
<b>Toxicité aiguë de la préparation commerciale Actigard 50WG</b>				
Orale	Rat	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058175
Cutanée	Lapin	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058176
Inhalation	Rat	DL <sub>50</sub> > 2,79 mg/kg p.c.	Toxicité faible	1058177
Irritation cutanée	Lapin	IMI <sub>4h</sub> = 4,5/8 CMM = 2,1/8	Irritation modérée	1058186
Irritation oculaire	Lapin	IMI <sub>1h</sub> = 9,8/110 CMM = 1,3/110 (non lavé)	Irritation minime	1058185
Sensibilisation cutanée	Cobaye	N'est pas un sensibilisant cutané	N'est pas un sensibilisant cutané	1058187

<sup>a</sup> CMM = cote moyenne maximale pour 24, 48 et 72 h; <sup>b</sup> IMI = indice maximum d'irritation

**Tableau 3 Profil toxicologique du produit technique Acibenzolar-S-Methyl, toxicité et génotoxicité à court terme de son principal métabolite (CGA 210007), et évaluations de la mutation génique d'un isomère (CGA 362020), d'un sous-produit (NOA 419191) et d'un métabolite végétal (CGA 323060) du produit technique Acibenzolar-S-Methyl**

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
<b>Produit technique Acibenzolar-S-Methyl</b>			
Toxicité cutanée, 28 jours	Rat	Irritation cutanée : aucun effet lié au traitement n'a été observé, à quelque dose que ce soit. DSENO : 1 000/100 DMENO : non déterminée/1 000, d'après les observations suivantes : augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire et de la pulpe blanche splénique, et hyperplasie des follicules lymphatiques chez les femelles.	1058162
Régime alimentaire, 28 jours	Rat	DSENO : 385/47 DMENO : 984/360, d'après les observations suivantes : diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, baisse des paramètres spécifiques des globules rouges, augmentation de la distribution volumétrique des globules rouges et du nombre de réticulocytes, diminution de la globuline plasmatique et des concentrations en chlorure, augmentation du poids de la rate et splénomégalie chez les mâles. Chez les femelles, la DMENO a été établie d'après l'observation d'une diminution des paramètres hématologiques des globules rouges, une baisse du chlorure plasmatique et une hausse du cholestérol.	1058159
Voie orale (gavage), 28 jours	Rat	DSENO : 100 DMENO : 800, d'après les observations suivantes : diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation alimentaire, de l'efficacité alimentaire et des paramètres hématologiques des globules rouges et des globules blancs (femelles), altération des paramètres chimiques cliniques, diminution du poids du thymus, accentuation de l'hémossidérose en l'absence d'une hématopoïèse extramédullaire splénique et nécrose hépatocytaire.	1058160
Régime alimentaire, 90 jours	Souris	DSENO : non établie DMENO de 30,6/47,4, d'après les changements spléniques observés, notamment une augmentation du poids, une hémossidérose et une hématopoïèse extramédullaire.	1058158
Régime alimentaire, 90 jours	Rat	DSENO : 126/131 DMENO : 516/554, d'après les observations suivantes : diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire, augmentation du poids du foie s'accompagnant d'un dépôt de glycogène, augmentation du poids de la rate et une hémossidérose. L'hémossidérose splénique était toujours présente après quatre semaines de rétablissement.	1058157

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
Capsule, 90 jours	Chien	DSENO : 50 DMENO : 200, d'après les observations suivantes : diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, de la consommation alimentaire chez les femelles, baisse des paramètres hématologiques des globules rouges et des globules blancs, augmentation du nombre de réticulocytes et du volume cellulaire moyen, augmentation du poids de la rate et de l'hémossidérose dans cet organe, augmentation du poids du foie et de la pigmentation des cellules de Kupffer, hausse de l'hypercellularité de la moelle osseuse et baisse des lipides plasmatiques. La diminution du poids corporel observée chez les femelles, de même que la pigmentation des cellules de Kupffer chez les deux sexes, étaient toujours observables après quatre semaines de rétablissement.	1058163
Capsule, 12 mois	Chien	DSENO : 25 DMENO : 200, d'après les observations suivantes : diminution du gain de poids corporel (femelles), et aussi augmentation du poids du foie, cholestase intrahépatocytaire des canalicules biliaires et infiltrat de cellules inflammatoires, diminution des protéines plasmatiques, hausse des lipides plasmatiques, baisse des paramètres hématologiques des globules rouges et des globules blancs, augmentation du nombre de réticulocytes, accentuation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique et de l'hémossidérose, augmentation des cellules de Kupffer et hémossidérose de la moelle osseuse, augmentation des plaquettes avec un temps de prothrombine accéléré, et diminution des concentrations plasmatiques en sodium et en calcium chez les mâles.	1058154
Cancérogénicité (régime alimentaire, 18 mois)	Souris	DSENO : 11,4/10,8 DMENO : 237/234, d'après les observations suivantes : diminution des paramètres hématologiques des globules rouges, augmentation de la distribution volumétrique de la concentration en hémoglobine, augmentation du poids de la rate et du foie, et accentuation de l'atrophie de la glande de Harder chez les femelles; chez les mâles, augmentation de l'hémossidérose dans les cellules de Kupffer, hématopoïèse extramédullaire splénique, accentuation de l'hyperplasie focale du pancréas exocrine et augmentation du dépôt de pigment céroïde des glandes surrénales; une splénomégalie et une accentuation de l'hémossidérose au niveau de la rate et de la moelle osseuse ont également été observées chez les deux sexes.	1058164
Chronique/ cancérogénicité (régime alimentaire, 2 ans)	Rat	DSENO : 97/110 DMENO : 312/388, d'après les observations suivantes : diminution du poids corporel, du gain de poids corporel, augmentation de l'efficacité alimentaire et de l'ingestion d'eau, baisse des paramètres hématologiques des globules rouges, augmentation du nombre de réticulocytes, baisse des protéines plasmatiques, augmentation des concentrations en bilirubine plasmatique, augmentation du poids de la rate et accentuation de l'hémossidérose, augmentation de l'hémossidérose dans les cellules de Kupffer et augmentation des cellules spumeuses dans les alvéoles pulmonaires des femelles.	1057606

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
Reproduction portant sur deux générations	Rat	<p><b>Toxicité pour les parents :</b> DSENO : 15,3/16,2 DMENO : 155/162, d'après les observations suivantes : diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, augmentation du poids, de l'hémosidérose et de la congestion de la rate (femelles).</p> <p><b>Toxicité pour les petits :</b> DSENO : 15,3/16,2 DMENO : 155/162, d'après une diminution du poids corporel observée au cours de la période de lactation.</p> <p><b>Toxicité sur le plan de la reproduction :</b> DSENO : 306/621 DMENO : non déterminée. Aucun effet sur la reproduction lié au traitement n'a été constaté.</p>	1057607, 1057608
Toxicité sur le plan du développement (supplémentaire, détermination des doses)	Rat	<p>Les seuils d'effet n'ont pas été établis pour cette étude, puisqu'elle est considérée comme étant supplémentaire. Les effets liés au traitement observés chez les <b>mères</b> au cours de la gestation consistaient en une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, de même qu'en une augmentation des cas d'écoulement périnéal hémorragique. Les effets sur le plan du <b>développement</b> liés au traitement qui se sont manifestés à la même dose comprenaient une augmentation des cas de résorption complète des portées, une diminution du poids de l'utérus gravide, du poids fœtal et du nombre de fœtus vivants, et une hausse des résorptions et des pertes après l'implantation précoces. De plus, la fréquence des cas de hernie ombilicale a augmenté par rapport au taux d'incidence historique chez les rats exposés à une dose inférieure à celle toxique pour les mères.</p>	1586953
Toxicité sur le plan du développement (gavage)	Rat	<p><b>Mères :</b> DSENO : 200 DMENO : 400, d'après une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, et une augmentation des cas d'écoulement périnéal hémorragique. Les effets maternels et embryofœtaux comprenaient une augmentation de la fréquence des résorptions complètes des portées et des pertes après l'implantation, de même qu'une baisse du nombre de portées/fœtus vivants et une diminution du poids fœtal.</p> <p><b>Développement :</b> DSENO : non établie. DMENO : 10, d'après un taux d'incidence des hernies ombilicales dépassant le taux historique pour la même souche de rats.</p>	1058166
Toxicité sur le plan du développement (gavage)	Rat	<p><b>Mères :</b> DSENO : 350 DMENO : non déterminée. Aucun effet maternel ou embryofœtal toxique n'a été observé.</p> <p><b>Développement :</b> DSENO : 150 DMENO : 350, d'après une augmentation des variations squelettiques fœtales.</p>	1058167 et 600543

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
Toxicité sur le plan du développement	Rat	<b>Mères et développement :</b> DSENO : 500 DMENO : non déterminée. Aucun effet maternel ou embryofœtal toxique n'a été observé.	1058170
Toxicité sur le plan du développement (étude exploratoire supplémentaire, gavage)	Rat	Aucun seuil d'effet n'a été établi pour cette étude exploratoire spéciale, étant donné qu'elle était considérée comme supplémentaire. L'exposition se limitait à l'administration pendant deux jours consécutifs de doses de 400 mg/kg p.c./j, à divers stades de l'organogenèse. Une mortalité liée au traitement et liée à un écoulement périnéal hémorragique a été observée. Des avortements spontanés ont été liés à un écoulement périnéal hémorragique. Des mises à bas prématurées, une augmentation des pertes après l'implantation (résorptions précoces), une diminution du poids du fœtus et de l'utérus gravide ont également été observées. Aucune malformation externe n'a été constatée.	1058169
Toxicité sur le plan du développement (étude exploratoire supplémentaire, gavage)	Rat	Aucun seuil d'effet n'a été établi pour cette étude exploratoire spéciale, étant donné qu'elle était considérée comme supplémentaire. L'exposition se limitait à l'administration pendant deux jours consécutifs de doses de 300 mg/kg p.c./j, à divers stades ou tout au long de l'organogenèse. Un écoulement périnéal hémorragique est survenu au cours de toutes les périodes de traitement, sauf aux jours 14 et 15. Dans le cas de l'exposition tout au long de l'organogenèse, on a noté un cas unique de résorption complète d'une portée, une augmentation des résorptions précoces, ainsi qu'une réduction du poids fœtal moyen et du poids de l'utérus gravide. Aucune malformation externe n'a été observée.	1058168
Toxicité sur le plan du développement (étude supplémentaire, détermination des doses)	Lapin	Aucun seuil d'effet n'a été établi pour cette étude, étant donné qu'elle était considérée comme supplémentaire. Les effets liés au traitement observés chez les <b>mères</b> en cours de gestation consistaient en une diminution du gain de poids corporel. Aucun effet externe lié au traitement n'a été noté sur le plan du <b>développement</b> . Les viscères et le squelette n'ont pas été examinés.	1586957
Toxicité sur le plan du développement	Lapin	<b>Mères :</b> DSENO : 50 DMENO : 300, d'après l'observation d'une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire.  <b>Développement :</b> DSENO : 300 DMENO : 600, d'après une augmentation des pertes après l'implantation et des variations squelettiques.	1058171
Test de mutation inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Négatif	1058172
Mutations <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères	Cellules ovariennes de hamsters chinois	Négatif	1058179
Synthèse non programmée de l'acide désoxyribonucléique <i>in vitro</i>	Hépatocytes primaires de rats	Négatif	1058182
Test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> chez les mammifères	Cellules ovariennes de hamsters chinois	Positif – En même temps et possiblement secondaire à une cytotoxicité, des preuves indiquent la possibilité d'une aneuploidie; un blocage du cycle cellulaire en phase G2-M a été mis en évidence.	1058180

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
Essais cytogénétiques <i>in vivo</i> chez les mammifères	Souris	Négatif	1058181
Neurotoxicité subchronique (régime alimentaire, 90 jours)	Rat	<b>Toxicité systémique :</b> DSENO : 24,4/143 DMENO : 126/628, d'après l'observation d'une diminution du poids corporel et du gain de poids corporel  <b>Neurotoxicité :</b> aucun effet neurotoxique lié au traitement n'a été constaté.	1058273
Neurotoxicité sur le plan du développement (étude supplémentaire, détermination des doses, régime alimentaire)	Rat	Les seuils d'effet n'ont pas été établis pour cette étude, puisqu'elle était considérée comme étant supplémentaire. Les effets sur les <b>mères</b> liés au traitement, qui se sont manifestés à la dose la plus élevée au cours des jours 15 et 16 de la période de gestation, comprenaient une diminution du poids corporel, une augmentation des cas de saignement vaginaux et de résorption fœtale complète. Outre les résultats observés plus tard, le seul autre effet sur le <b>développement</b> comprenait une diminution du poids corporel de la moitié à la fin de la période de lactation, à la dose d'essai la plus faible ou à une dose supérieure. Cet effet semble avoir précédé le passage au régime alimentaire des animaux adultes.	1586974
Neurotoxicité sur le plan du développement	Rat	<b>Mères :</b> DSENO : 326 DMENO : non déterminée. Aucun effet lié au traitement n'a été observé.  <b>Développement (systémique) :</b> DSENO : 82 DMENO : 326, d'après une diminution du poids corporel vers la fin de la période de lactation.  <b>Développement (systémique) :</b> DSENO : non déterminée. DMENO : 8,2, d'après un amincissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet (JPN 63, mâles).	1058274, 1058275

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
Métabolisme	Rat	<p><b>Absorption</b> : l'acibenzolar-S-méthyle a été rapidement absorbé et excrété, sans indication d'une saturation des mécanismes d'absorption à la dose maximale d'essai.</p> <p><b>Distribution</b> : les plus fortes concentrations de résidus ont été détectées dans le foie, les restes de carcasse et les reins, 7 jours après l'administration de la dose. Des concentrations élevées en résidus ont également été décelées dans le sang et les tissus riches en sang (poumons et rate). Moins de 0,25 % de la DA se trouvait encore dans les tissus et la carcasse à la fin de l'étude.</p> <p><b>Excrétion</b> : la substance a principalement été excrétée dans l'urine (70 à 90 % de la DA en 24 h), alors que 3 à 5 % de la DA a été éliminée dans les excréments. La voie et le taux d'excrétion ne sont pas fonction du sexe, de la dose ou du prétraitement avec une matière active non marquée.</p> <p><b>Métabolisme</b> : le profil métabolique, relativement simple, comporte trois fractions principales. Le devenir métabolique s'est révélé être qualitativement et quantitativement indépendant du sexe, de la dose et du prétraitement avec la matière active non marquée. Les données sur le métabolisme n'indiquent aucune circulation entérohépatique significative. Les trois fractions urinaires détectées comprenaient un dérivé de l'acide carboxylique du composé d'origine (78,6 à 92,0 % de la DA), le conjugué de glycine correspondant du CGA 210007 (0,4 à 2,2 % de la DA) et un mélange d'au moins trois composés polaires (1,3 à 4,5 % de la DA). Le composé d'origine n'a pas été détecté dans l'urine. Les résidus radioactifs totaux dans les excréments représentaient moins de 5 % de la DA. Les fractions détectées dans les excréments étaient constituées du composé d'origine (0,1 à 1,0 % de la DA), du CGA 210007 (0,7 à 2,8 % de la DA) et d'un composé polaire non identifié (0,2 à 0,4 % de la DA). Sur le plan du métabolisme, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes de doses.</p>	1058183, 1058184
Analyses des doses repères liées à la toxicité pour le développement (étude non requise par les lignes directrices en vigueur)	Rat	La détermination d'une <b>DSENO/DMENO</b> ne s'applique pas, puisqu'il s'agit d'une étude mécaniste spéciale. Aucun point de départ fondé sur la limite inférieure de la dose repère (avec un intervalle de confiance à 95 %) n'a été établi, les données ne se prêtant pas à une modélisation. Les données sont insuffisantes pour prouver que le fait de combiner les données sur les résorptions fœtales et celles sur les malformations rarissimes en une seule dose repère est acceptable, que ce soit d'un point de vue biologique ou toxicologique.	1058190
Formation d'anticorps contre le CGA 245704 et/ou ses présumés conjugués ou adduits protéiques, <i>in vitro</i> (étude hors normes, acceptable)	Rat	La détermination d'une <b>DSENO/DMENO</b> ne s'applique pas, puisqu'il s'agit d'une étude mécaniste spéciale. Aucune preuve indiquant la formation d'anticorps contre le CGA 245704 et/ou son conjugué d'albumine sérique, soit parce qu'il n'y a pas formation d'un conjugué protéique du CGA 245704, soit parce que, s'il y a effectivement formation d'un tel conjugué, la structure de celui-ci entraîne chez le rat la formation d'anticorps qui ne reconnaissent pas l'antigène synthétique utilisé dans cette étude.	1586975
Stabilité de l'hydrolyse du CGA 245704, <i>in vitro</i> (étude hors normes, acceptable)	Rat, humain	La détermination d'une <b>DSENO/DMENO</b> ne s'applique pas, puisqu'il s'agit d'une étude mécaniste spéciale. L'hydrolyse en CGA 210007 a été confirmée dans les tissus visés chez le rat et l'humain. La vitesse d'hydrolyse dans les tissus suivants a été notée sous la forme d'un pourcentage (%) : homogénats de foie humain (100) > homogénats de foie de rat (16) > homogénats de tissus cutanés de rat (10) > homogénats de tissus cutanés humains (3) >>>> plasma de rat (0,04) >> sérum humain (0,01).	1586979

Type d'étude	Espèce	Résultats <sup>a</sup> (mg/kg/j, mâles et femelles)	Référence
<b>Principal métabolite (CGA 210007) du produit technique Acibenzolar-S-Méthyl</b>			
Par voie orale (gavage), 28 jours	Rat	DSENO : 100 DMENO : 400, d'après les signes cliniques observés chez un animal moribond, soit une diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, une augmentation de l'ingestion d'eau, une baisse des paramètres hématologiques des globules rouges et blancs, et une diminution du poids du thymus.	1586976
Test de mutation inverse	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Positif – Multiplication par deux des révertants de la souche du <i>Salmonella typhimurium</i> chez le témoin TA98 à $\geq 1\ 250$ $\mu\text{g/gélose}$ sans et avec activation.	1586960
Test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> chez les mammifères	Cellules ovariennes de hamsters chinois	Positif à 750 $\mu\text{g/ml}$ avec activation métabolique en la présence d'un léger accroissement (15 %) de la cytotoxicité.	1586987
<b>Un isomère (CGA 362020), un sous-produit (NOA 419191) et un métabolite végétal (CGA 323060) de l'acibenzolar-S-méthyle</b>			
Test de mutation inverse (95,5 %/0,5 % matière active de qualité technique/isomère CGA 362020)	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Négatif (teneur en CGA 362020 de 1,6 à 25 $\mu\text{g/plaque}$ de gélose)	1586959
Test de mutation inverse (isomère CGA 362020)	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Positif – souche du <i>S. typhimurium</i> chez le témoin TA1537, à 277,78 $\mu\text{g/gélose}$ sans activation. Négatif à 5 000 $\mu\text{g/gélose}$ avec activation (mélange S9)	1058173
Test de mutation inverse (sous-produit NOA 419191)	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Négatif	1058178
Test de mutation inverse (métabolite végétal CGA 323060)	Souches de <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Négatif	1058174

<sup>a</sup> Effets observés à la fois chez les mâles et les femelles, à moins d'indication contraire.

**Tableau 4 Critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour la santé liés à l'acibenzolar-S-méthyle**

Scénario d'exposition	Dose (mg/kg p.c./j)	Étude	Critère d'effet	Facteur global <sup>1</sup> ou ME cible <sup>2</sup>
Exposition alimentaire aiguë	DMENO = 8,2	Neurotoxicité sur le plan du développement	Amincissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet	3 000
	<b>DARf = 0,0027 mg/kg p.c./j</b>			
Exposition alimentaire chronique	DMENO = 8,2	Neurotoxicité sur le plan du développement	Amincissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet	3 000
	<b>DJA = 0,0027 mg/kg p.c./j</b>			
Exposition de court à moyen terme par voie cutanée et par inhalation	DMENO = 8,2	Neurotoxicité sur le plan du développement	Amincissement du cortex dorsal du cerveau et de la couche moléculaire du cervelet.	3 000

<sup>1</sup> Scénarios d'exposition alimentaire. <sup>2</sup> Scénarios d'exposition.



Tableau 5 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

NATURE DU RÉSIDU DANS LA LAITUE		N° de l'ARLA : 1058207
Position du radiomarqueur	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle	
Site d'essai	Serre	
Traitement	Traitement foliaire	
Dose	4 applications de 35 g m.a./ha pour une dose saisonnière totale de 140 g m.a./ha	
Préparation commerciale	Formulation en granulés mouillables (WG50)	
DAAR	1 h, 7 jours	
Matrice	DAAR	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle
		Résidus radioactifs totaux (ppm)
Laitues pommées	1 h	1,223
	7 jours	1,104
Métabolites détectés	Métabolites principaux (> 10 % des résidus radioactifs totaux)	Métabolites secondaires (< 10 % des résidus radioactifs totaux)
	Acibenzolar-S-méthyle, CGA 210007, CGA 323060	CGA 324041
NATURE DU RÉSIDU DANS LES TOMATES		N° de l'ARLA : 1058204
Position du radiomarqueur	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle	
Site d'essai	Serre	
Traitement	Traitement foliaire	
Dose	3 applications de 91 g m.a./ha, pour une dose saisonnière totale de 273 g m.a./ha	
Préparation commerciale	Formulation en granulés mouillables (WG50)	
DAAR	1 h, 7 jours, 28 jours (68 jours pour les feuilles)	
Matrice	DAAR	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle
		Résidus radioactifs totaux (ppm)
Tomates (fruits)	1 h	0,759
	7 jours	0,689
	28 jours	0,312
Tomates (feuilles)	1 h	3,846
	7 jours	2,987
	68 jours	0,719
Métabolites détectés	Métabolites principaux (> 10 % des résidus radioactifs totaux)	Métabolites secondaires (< 10 % des résidus radioactifs totaux)
	CGA 210007	Acibenzolar-S-méthyle, CGA 324041, CGA 323060
Tomates (fruits) (DAAR = 28 jours)	CGA 210007	CGA 324041, CGA 323060
Tomates (feuilles) (DAAR = 68 jours)	CGA 210007	CGA 324041, CGA 323060
NATURE DU RÉSIDU DANS LE BLÉ		N° de l'ARLA : 1058203
Position du radiomarqueur	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle	
Site d'essai	Serre (plantule) et champ (tige, épi, paille et grain)	
Traitement	Traitement foliaire	
Dose	1 application de 50 g m.a./ha, pour une dose saisonnière totale de 50 g m.a./ha	
Préparation commerciale	Formulation en granulés mouillables (WG50)	
DAAR	Plantule : 0, 1, 3, 7 et 14 jours Tige et épi : 28 jours Paille et grain : 75 jours	

Matrice	DAAR	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle	
		Résidus radioactifs totaux (ppm)	
Blé, plantule	0 jour	1,601	
	1 jour	1,013	
	3 jours	0,514	
	7 jours	0,312	
	14 jours	0,468	
Blé, tige	28 jours	0,227	
Blé, épi	28 jours	0,183	
Blé, paille	75 jours	0,328	
Blé, grain	75 jours	0,014	
<b>Métabolites détectés</b>	<b>Métabolites principaux (&gt; 10 % des résidus radioactifs totaux)</b>		<b>Métabolites secondaires (&lt; 10 % des résidus radioactifs totaux)</b>
Blé, pousse (DAAR de 14 jours)	CGA 210007		CGA 324041
Blé, tige (DAAR de 28 jours)	CGA 210007		CGA 324041
Blé, épi (DAAR de 28 jours)	CGA 210007		CGA 324041
Blé, paille (DAAR de 75 jours)	CGA 210007		CGA 324041
Blé, grain (DAAR de 75 jours)	CGA 210007		CGA 324041
<b>NATURE DU RÉSIDU DANS LE TABAC</b>			<b>N° de l'ARLA : 1058205</b>
<b>Position du radiomarqueur</b>	<b>[phényl-U-<sup>14</sup>C]acibenzolar-S-méthyle</b>		
<b>Site d'essai</b>	Serre		
<b>Traitement</b>	Traitement foliaire		
<b>Dose</b>	3 applications de 20, 50 et 100 g m.a./ha, pour une dose saisonnière totale de 170 g m.a./ha		
<b>Préparation commerciale</b>	Formulation en granulés mouillables (WG50)		
<b>DAAR</b>	17 à 52 jours après la dernière application		
Matrice	DAAR	[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle	
		Résidus radioactifs totaux (ppm)	
Tabac, feuilles inférieures	17 à 45 jours	1,388	
Tabac, feuilles supérieures	52 jours	0,434	
Tabac jaune, feuilles inférieures	17 à 45 jours	11,63	
Tabac jaune, feuilles supérieures	52 jours	2,719	
<b>Métabolites détectés</b>	<b>Métabolites principaux (&gt; 10 % des résidus radioactifs totaux)</b>		<b>Métabolites secondaires (&lt; 10 % des résidus radioactifs totaux)</b>
Tabac, feuilles inférieures	CGA 210007		CGA 324041, CGA 323060
Tabac, feuilles supérieures	CGA 210007		CGA 324041, CGA 323060
Tabac jaune, feuilles inférieures	CGA 210007		CGA 324041, CGA 323060
Tabac jaune, feuilles supérieures	CGA 210007		CGA 324041, CGA 323060

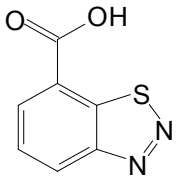
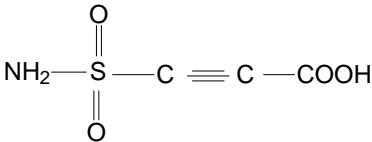
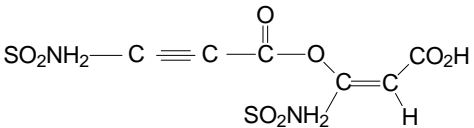
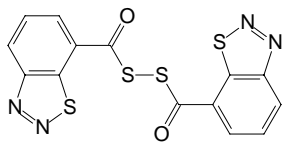
ACCUMULATION DANS LES CULTURES DE ROTATION EN MILIEU CLOS – feuilles de moutarde, radis et blé			N <sup>os</sup> de l'ARLA : 1058203, 1058200, 1058201						
Position du radiomarqueur			[phényl-U- <sup>14</sup> C]acibenzolar-S-méthyle						
Site d'essai			Parcelles d'essai dans une boîte faite de bois et de plastique						
Formulation utilisée pour l'essai			[U- <sup>14</sup> C-phényl] acibenzolar-S-méthyle dilué avec de l'acétonitrile						
Dose et calendrier d'application			421 g m.a./ha; 30, 60 et 210 jours avant la plantation						
Métabolites détectés			Métabolites principaux (> 10 % des résidus radioactifs totaux)				Métabolites secondaires (< 10 % des résidus radioactifs totaux)		
Matrice		DAP (jours)							
Blé, fourrage		30	CGA 210007				CGA 324041/CGA 323060		
Blé, fourrage		60	CGA 210007				CGA 324041/CGA 323060		
Feuilles de moutarde		60	–				CGA 210007, CGA 324041/CGA 323060		
<b>RÉSUMÉ DES DONNÉES SUR LE MÉTABOLISME DES VÉGÉTAUX</b>									
L'acibenzolar-S-méthyle est hydrolysé en acide carboxylique pour former le métabolite CGA 210007. Ce métabolite est ensuite hydrolysé en position 4 et 5 pour former les métabolites secondaires CGA 324041 et CGA 323060. Chacun de ces métabolites acides peut à son tour donner lieu à la formation de conjugués de sucre acylé. Le profil métabolique proposé dans les cultures de rotation est similaire au métabolisme observé dans les cultures principales.									
<b>STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE</b>						N <sup>o</sup> de l'ARLA : 1058225			
Les données sur la stabilité à l'entreposage de l'acibenzolar-S-méthyle et de son métabolite CGA 210007 indiquent que les résidus dans la laitue frisée, les tomates (fruits et pâte de tomates), le blé (grain et paille), le chou, la courge, les racines de navet et le tabac (vert et jaune) restent stables jusqu'à 22 mois au congélateur.									
<b>ESSAIS SUR DES CULTURES DE PLEIN CHAMP – Tomates</b>						N <sup>o</sup> de l'ARLA : 1058222			
Au cours de la saison de croissance de 1996, douze essais sur des tomates ont été réalisés dans les zones 1 (1 essai), 2 (1 essai), 3 (2 essais), 5 (1 essai) et 10 (7 essais). Les plants de tomates ont été traités à raison de 4 applications de 105 g d'acibenzolar-S-méthyle par hectare, pour une dose saisonnière totale de 420 g m.a./ha (soit le double de la dose proposée dans les bonnes pratiques agricoles canadiennes), avec un DAAR de 13 à 15 jours.									
Dénrée	Dose d'application totale (g m.a./ha)	DAAR (jours)	Concentrations de résidus (ppm)						
			Nombre	Minimum	Maximum	MPEET	Médiane (MdREC)	Moyenne (MoREC)	Écart-type
Tomates (fruits)	420	13 à 15	24	0,06	0,61	0,47	0,17	0,19	0,12

**Tableau 6 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments tirée d'études sur le métabolisme et évaluation des risques**

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX	
<b>DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI</b> Cultures principales Cultures de rotation	Acibenzolar-S-méthyle, y compris son métabolite, CGA 210007
<b>DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES</b> Cultures principales Cultures de rotation	Acibenzolar-S-méthyle, CGA 210007 et ses métabolites hydroxylés en position 4 et 5 (CGA 323060 et CGA 324041)
<b>PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES</b>	Similaire

<b>ÉTUDES SUR LES ANIMAUX</b>			
<b>ANIMAUX</b>		<b>Ruminants</b>	
<b>DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS D'APPLICATION DE LA LOI</b>		Sans objet	
<b>DÉFINITION DU RÉSIDU AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES</b>		Sans objet	
<b>PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ L'ANIMAL (chèvre, poule et rat)</b>		Non présentée	
<b>RÉSIDUS LIPOSOLUBLES</b>		-	
<b>RISQUES ALIMENTAIRES ASSOCIÉS À LA NOURRITURE ET À L'EAU</b>			
<b>Risque alimentaire chronique autre que cancérogène, déterminé par une évaluation approfondie</b>  <b>DJA = 0,0027 mg/kg p.c.</b>  <b>Concentration prévue dans l'eau potable, liée à une exposition chronique = 2,4 µg/L</b>	<b>POPULATION</b>	<b>RISQUE ESTIMÉ</b> <b>% de la dose journalière admissible</b>	
		<b>Aliments seulement</b>	<b>Aliments et eau</b>
	<b>Population totale</b>	1,2	3,1
	<b>Tous les nourrissons de moins de 1 an</b>	2,1	8,3
	<b>Enfants de 1 à 2 ans</b>	3,9	6,6
	<b>Enfants de 3 à 5 ans</b>	2,7	5,3
	<b>Enfants de 6 à 12 ans</b>	1,6	3,4
	<b>Adolescents de 13 à 19 ans</b>	0,9	2,3
	<b>Adultes de 20 à 49 ans</b>	1,0	2,7
	<b>Adultes de 50 ans et plus</b>	1,1	2,9
<b>Femmes de 13 à 49 ans</b>	0,9	2,7	
<b>Analyse approfondie de l'exposition aiguë par le régime alimentaire, au 99,9<sup>e</sup> centile (probabiliste)</b>  <b>Concentration aiguë prévue dans l'eau potable = 2,4 µg/L</b>  <b>DARf = 0,0027 mg/kg p.c.</b>	<b>POPULATION</b>	<b>RISQUE ESTIMÉ</b> <b>% de la dose aiguë de référence</b>	
		<b>Aliments seulement</b>	<b>Aliments et eau</b>
	<b>Population totale</b>	46,5	49,1
	<b>Tous les nourrissons de moins de 1 an</b>	38,9	55,6
	<b>Enfants de 1 à 2 ans</b>	88,2	93,4
	<b>Enfants de 3 à 5 ans</b>	90,6	90,4
	<b>Enfants de 6 à 12 ans</b>	52,0	51,8
	<b>Adolescents de 13 à 19 ans</b>	36,7	40,2
	<b>Adultes de 20 à 49 ans</b>	41,5	41,9
	<b>Adultes de 50 ans et plus</b>	50,1	54,8
<b>Femmes de 13 à 49 ans</b>	42,5	43,6	

Tableau 7 Principaux produits de transformation dans l'environnement

Nom de code	Structure Nom chimique Numéro du Chemical Abstracts Service	Formule moléculaire Masse molaire	Observations (% maximal de la radioactivité appliquée)
CGA 210007	 <p>Acide benzo[1,2,3]thiadiazole-7-carboxylique Numéro du Chemical Abstracts Service : 35272-27-6</p>	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 180,2 g/mol	Hydrolyse à pH 5 : 4,52 Hydrolyse à pH 7 : 35,38 Hydrolyse à pH 9 : 41,27  Photolyse au sol, à pH 7.3, irradié et stérile : 25,0 Photolyse en milieu aqueux, à pH 5, irradié et stérile : 2,5  Sol aérobie : 82,57 Sol inondé anaérobie : 90,89 Eau/sédiments aérobie : 92,87
A7		C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S 149 g/mol	Photolyse en milieu aqueux, à pH 5, irradié et stérile : 38,5
A8		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> 298 g/mol	Photolyse en milieu aqueux, à pH 5, irradié et stérile : 42,2
A9	Composé inconnu		Photolyse en milieu aqueux, à pH 5, irradié et stérile : 19,0
A14/A15		C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub> 390 g/mol	Photolyse en milieu aqueux, à pH 5, irradié et stérile : 27,1
A16	Composé inconnu		Photolyse en milieu aqueux, à pH 5, irradié et stérile : 12,2

**Tableau 8 Devenir et comportement dans l'environnement**

Étude	Substance	Valeur	Remarques	Numéro de l'ARLA
Hydrolyse à 24 °C	Acibenzolar-S-méthyle	T <sub>1/2</sub> à 24 °C et à pH 5 : 388 jours (stable); à pH 7 : 79,5 jours (cinétique simple de premier ordre); à pH 9 : 9,22 h (cinétique simple de premier ordre)	Est une voie de transformation importante	1587010
Photolyse au sol	Acibenzolar-S-méthyle	T <sub>1/2</sub> à 25 °C et à pH 7,3, dans un sol limoneux-sableux irradié et stérile, aux États-Unis : stable (29,9 jours, cinétique simple de premier ordre)	N'est pas une voie de transformation importante	1587012
		T <sub>1/2</sub> à 24 °C et à pH 7,3, dans un sol loameux-limoneux sec et irradié, en Suisse (stérilité non établie) : 33,13 jours (cinétique de premier ordre double en parallèle)	N'est pas une voie de transformation importante	1587011
Photolyse en milieu aqueux	Acibenzolar-S-méthyle	T <sub>1/2</sub> à 25 °C et à pH 5 : 0,27 h (cinétique simple de premier ordre)	Processus de dégradation important	1587016
	CGA 210007	T <sub>1/2</sub> à 25 °C, lumière solaire naturelle : à pH 5 : 0,055 jour (cinétique simple de premier ordre); à pH 7 : 0,073 jour (cinétique simple de premier ordre); à pH 9 : 0,064 jour (cinétique simple de premier ordre)		1587014
Biotransformation en sol aérobie	Acibenzolar-S-méthyle	TD <sub>50</sub> : 0,22 jour (TD <sub>90</sub> : 0,73 jour; cinétique simple de premier ordre) CGA 210007; TD <sub>50</sub> : 21 jours (TD <sub>90</sub> : 67,9 jours; cinétique simple de premier ordre)	Est une voie de transformation importante du composé d'origine	1587022
Biotransformation en sol inondé anaérobie	Acibenzolar-S-méthyle	TD <sub>50</sub> : 4,06 jours (TD <sub>90</sub> : 13,8 jours; cinétique de premier ordre double en parallèle) CGA 210007; TD <sub>50</sub> : stable	Est une voie de transformation importante du composé d'origine	1587024
Biotransformation dans des systèmes eau/sédiments aérobie	Acibenzolar-S-méthyle	Rivière; TD <sub>50</sub> : 0,82 jour (TD <sub>90</sub> : 2,73 jours; cinétique simple de premier ordre) Étang; TD <sub>50</sub> : 0,63 jours (TD <sub>90</sub> : 2,10 jours; cinétique simple de premier ordre) CGA 210007; TD <sub>50</sub> : 344 à 488 jours		1587023
Adsorption/désorption	Acibenzolar-S-méthyle	Sols américains Adsorption; K <sub>co</sub> : 492 à 3 288 Désorption; K <sub>co</sub> : 723 à 5 828	Peu à modérément mobile	1587026

Étude	Substance	Valeur	Remarques	Numéro de l'ARLA
		Sols européens Adsorption; $K_{co}$ : 981 à 1 885 Désorption; $K_{co}$ : 93 à 2 200	Peu mobile	1587025
	CGA 210007	Sols américains Adsorption; $K_{co}$ : 40 à 312 Désorption; $K_{co}$ : 244 à 1 529	Modérément à extrêmement mobile	1587027
Lessivage sur colonne de sol vieilli	Acibenzolar-S-méthyle	$K_{co}$ : 30 à 27 482 CGA 210007 : abondant dans le lixiviat	Immobile à extrêmement mobile	1587029
Dissipation au champ (sol nu)	Acibenzolar-S-méthyle	$TD_{50}$ : 0,12 jour ( $TD_{90}$ : 2,59 jours; cinétique de premier ordre double en parallèle) CGA 210007; $TD_{50}$ : 4,55 jours ( $TD_{90}$ : 15,10 jours; cinétique simple de premier ordre)	Étude réalisée en Caroline du Nord, dans une écorégion non représentative du Canada	1587030
	Acibenzolar-S-méthyle	$TD_{50}$ : 7,76 jours ( $TD_{90}$ : 25,8 jours; cinétique simple de premier ordre) CGA 210007 $TD_{50}$ : 109 jours ( $TD_{90}$ : 361 jours; cinétique simple de premier ordre)	Étude réalisée en Californie, dans une écorégion non représentative du Canada	1587032

**Tableau 9 Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées**

Organisme	Type d'étude	Substance	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>a</sup>	Numéro de l'ARLA
Lombric ( <i>Eisenia foetida</i> )	Aiguë (14 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	$CL_{50} > 1\ 000$ mg m.a./kg p.s. de sol CSEO (mortalité) $< 12,3$ mg m.a./kg p.s. de sol		1587043
Abeille ( <i>Apis mellifera</i> )	Orale (48 h)	Acibenzolar-S-méthyle	$DL_{50} > 128,3$ µg m.a./abeille DSEO = 128,3 µg m.a./abeille	Relativement non toxique	1587044
	Contact (48 h)	Acibenzolar-S-méthyle	$DL_{50} > 100$ µg m.a./abeille DSEO = 100 µg m.a./abeille		
Colin de Virginie ( <i>Colinus virginianus</i> )	Aiguë (14 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	$DL_{50} > 2\ 000$ mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique	1587056
	Alimentaire (8 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	$CL_{50} > 5\ 000$ mg m.a./kg d'aliments CSEO = 5 000 mg m.a./kg d'aliments	Quasi non toxique	1587058
	Reproduction (22 semaines)	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO (baisse du nombre d'oisillons survivants/normaux à 14 jours) = 600 mg m.a./kg d'aliments		1587060

Organisme	Type d'étude	Substance	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>a</sup>	Numéro de l'ARLA
Canard colvert ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	Aiguë (14 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique	1587057
	Alimentaire (8 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	CL <sub>50</sub> > 5 000 mg m.a./kg d'aliments CSEO (diminution du gain de poids corporel) = 2 450 mg m.a./kg d'aliments	Quasi non toxique	1587059
	Reproduction (23 semaines)	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO (effets sublétaux) = 1 000 mg m.a./kg d'aliments		1587061
Souris	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique	1586923
Rat	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	DL <sub>50</sub> > 5 000 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique	1058252
	Aiguë	CGA 210007	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique	1586984
	Court terme (gavage, 28 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	DSENO (diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire) = 384,8 mg m.a./kg p.c./j (mâles) et 359,8 mg m.a./kg p.c./j (femelles) DMENO = 984 mg m.a./kg p.c./j (mâles) et 922 mg m.a./kg p.c./j (femelles)		1058159
	Reproduction (multigénérationnelle)	Acibenzolar-S-méthyle	DSENO (diminution du poids corporel, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire) = 15,3 mg m.a./kg p.c./j (mâles) et 16,2 mg m.a./kg p.c./j (femelles) DMENO = 155 mg m.a./kg p.c./j (mâles) et 162 mg m.a./kg p.c./j (femelles)		1057607 1057608
Plantes vasculaires	Levée des plantules (14 jours)	CGA 245704 -50WG	CE <sub>25</sub> > 105 g m.a./ha		1587065
	Vigueur végétative (14 jours)	CGA 245704 -50WG	CE <sub>25</sub> > 105 g m.a./ha		1587064

a. Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles, et classification de l'EPA pour les autres organismes, selon le cas.



**Tableau 10 Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées**

Organisme	Type d'étude	Substance	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>a</sup>	Numéro de l'ARLA
<b>Espèces d'eau douce</b>					
Invertébrés ( <i>Daphnia magna</i> )	Aiguë (48 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CE <sub>50</sub> (mortalité) = 2,90 mg m.a./L CSEO (mortalité) = 0,82 mg m.a./L	Modérément toxique	1587046
	Aiguë (48 h)	CGA 210007	CE <sub>50</sub> (mortalité) = 59,9 mg m.a./L CSEO (mortalité) = 10,3 mg m.a./L	Légèrement toxique	1587045
	Chronique (21 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO (baisse du p.c. et de la longueur des adultes) = 0,048 mg m.a./L CSEO (baisse de la reproduction) = 0,087 mg m.a./L		1587047
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Aiguë (96 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CL <sub>50</sub> = 0,88 mg m.a./L CSEO (mortalité et effets sublétaux) = 0,43 mg m.a./L	Très toxique	1587050
	Aiguë (96 h)	CGA 210007	CL <sub>50</sub> > 92 mg m.a./L CSEO (mortalité et effets sublétaux) = 10,3 mg m.a./L	Légèrement toxique	1587051
	Premiers stades de vie (87 jours)	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO (diminution du poids corporel) = 0,026 mg m.a./L		1587054
Crapet arlequin ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	Aiguë (96 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CL <sub>50</sub> = 1,6 mg m.a./L CSEO (effets sublétaux) = 0,9 mg m.a./L	Modérément toxique	1587052
	Bioaccumulation	Acibenzolar-S-méthyle	Facteur de bioconcentration = 117 à 118 Bioaccumulation non importante et excrétion rapide		1587055
Algues d'eau douce ( <i>Selenastrum capricornutum</i> )	Aiguë (96 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CE <sub>50</sub> (baisse de la numération cellulaire) = 3,31 mg m.a./L CSEO (baisse de la numération cellulaire) = 1,33 mg m.a./L		1587063
	Aiguë (72 h)	CGA 210007	CE <sub>50</sub> (baisse de la numération cellulaire) = 80,1 mg m.a./L CSEO (baisse de la numération cellulaire) = 55,7 mg m.a./L		1587062
Plantes vasculaires ( <i>Lemna gibba</i> )	Aiguë (7 jours), dissous	Acibenzolar-S-méthyle	CE <sub>50</sub> (numération des frondes) = 0,312 mg m.a./L		1587066

Organisme	Type d'étude	Substance	Critère d'effet	Degré de toxicité <sup>a</sup>	Numéro de l'ARLA
			CSEO (numération des frondes) = 0,0192 mg m.a./L		
<b>Espèces marines</b>					
Mysis ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	Aiguë (96 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CL <sub>50</sub> = 0,88 mg m.a./L CSEO (mortalité et effets sublétaux) = 0,37 mg m.a./L	Très toxique	1587048
Huître ( <i>Crassostrea virginica</i> )	Aiguë (96 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CE <sub>50</sub> (diminution de la croissance de la coquille) = 0,59 mg m.a./L CSEO (diminution de la croissance de la coquille) = 0,19 mg m.a./L	Très toxique	1587049
Mené tête-de-mouton ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	Aiguë (96 h)	Acibenzolar-S-méthyle	CL <sub>50</sub> = 1,7 mg m.a./L CSEO (effets sublétaux) = 0,43 mg m.a./L	Modérément toxique	1587053

<sup>a</sup> Classification de l'EPA des États-Unis pour les autres organismes, le cas échéant.

**Tableau 11 Critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques et facteurs d'incertitude appliqués**

Groupe taxonomique	Exposition	Critère d'effet	Facteur d'incertitude intraspécifique
Lombric	Aiguë	CL <sub>50</sub>	0,5
	Chronique	CSEO	1
Abeilles	Aiguë	DL <sub>50</sub>	1
Autres arthropodes non ciblés	Aiguë	DAL <sub>50</sub>	1
Oiseaux	Aiguë, voie orale	DL <sub>50</sub>	0,1
	Régime alimentaire	DL <sub>50</sub>	0,1
	Reproduction	DSEO	1
Mammifères	Aiguë, voie orale	DL <sub>50</sub>	0,1
	Reproduction	DSEO	1
Plantes terrestres non ciblées	Aiguë	CE <sub>25</sub> ou DD <sub>5</sub> en fonction de la distribution de la sensibilité selon l'espèce à la DE <sub>50</sub> *	1
Invertébrés aquatiques	Aiguë	CL <sub>50</sub> ou CE <sub>50</sub>	0,5
	Chronique	CSEO	1
Poissons	Aiguë	CL <sub>50</sub>	0,1
	Chronique	CSEO	1

Groupe taxonomique	Exposition	Critère d'effet	Facteur d'incertitude intraspécifique
Amphibiens	Aiguë	CL <sub>50</sub> , poisson	0,1
	Chronique	CSEO, poisson	1,0
Algues	Chronique	CE <sub>50</sub>	0,5
Plantes vasculaires aquatiques	Chronique	CE <sub>50</sub>	0,5

\* Valeurs calculées au 5<sup>e</sup> centile de la dose dangereuse (DD<sub>5</sub>) en fonction de la distribution de la sensibilité selon l'espèce à la DE<sub>50</sub>.

**Tableau 12 Valeurs de l'exposition journalière estimée chez les oiseaux et les mammifères obtenues lors de l'évaluation préliminaire des risques liés à l'acibenzolar-S-méthyle**

Critère d'effet toxicologique (mg m.a./kg p.c./j)		Guilde alimentaire (aliments)	Exposition journalière estimée sur le site (mg m.a./kg p.c.)	Quotient de risque
<b>Oiseaux de petit poids (0,02 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	200	Insectivore (petits insectes)	3,3704	0,0169
	200	Granivore (grains et graines)	0,8426	0,0042
	200	Frugivore (fruits)	1,6852	0,0084
<b>Régime alimentaire</b>	147,9	Insectivore (petits insectes)	3,3704	0,0228
	147,9	Granivore (grains et graines)	0,8426	0,0057
	147,9	Frugivore (fruits)	1,6852	0,0114
<b>Reproduction</b>	62,7	Insectivore (petits insectes)	3,3704	0,0538
	62,7	Granivore (grains et graines)	0,8426	0,0134
	62,7	Frugivore (fruits)	1,6852	0,0269
<b>Oiseaux de poids moyen (0,1 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	200	Insectivore (petits insectes)	2,6303	0,0132
	200	Insectivore (gros insectes)	0,6576	0,0033
	200	Granivore (grains et graines)	0,6576	0,0033
	200	Frugivore (fruits)	1,3151	0,0066
<b>Régime alimentaire</b>	147,9	Insectivore (petits insectes)	2,6303	0,0178
	147,9	Insectivore (gros insectes)	0,6576	0,0044
	147,9	Granivore (grains et graines)	0,6576	0,0044
	147,9	Frugivore (fruits)	1,3151	0,0089
<b>Reproduction</b>	62,7	Insectivore (petits insectes)	2,6303	0,0420
	62,7	Insectivore (gros insectes)	0,6576	0,0105
	62,7	Granivore (grains et graines)	0,6576	0,0105
	62,7	Frugivore (fruits)	1,3151	0,0210

Critère d'effet toxicologique (mg m.a./kg p.c./j)		Guilde alimentaire (aliments)	Exposition journalière estimée sur le site (mg m.a./kg p.c.)	Quotient de risque
<b>Gros oiseaux (1 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	200	Insectivore (petits insectes)	0,7679	0,0038
	200	Insectivore (gros insectes)	0,1920	0,0010
	200	Granivore (grains et graines)	0,1920	0,0010
	200	Frugivore (fruits)	0,3840	0,0019
	200	Herbivore (graminées courtes)	2,7446	0,0137
	200	Herbivore (graminées hautes)	1,6758	0,0084
	200	Herbivore (cultures fourragères)	2,5393	0,0127
	200	Herbivore (feuillage)	5,1727	0,0259
<b>Régime alimentaire</b>	147,9	Insectivore (petits insectes)	0,7679	0,0052
	147,9	Insectivore (gros insectes)	0,1920	0,0013
	147,9	Granivore (grains et graines)	0,1920	0,0013
	147,9	Frugivore (fruits)	0,3840	0,0026
	147,9	Herbivore (graminées courtes)	2,7446	0,0186
	147,9	Herbivore (graminées hautes)	1,6758	0,0113
	147,9	Herbivore (cultures fourragères)	2,5393	0,0172
	147,9	Herbivore (feuillage)	5,1727	0,0350
<b>Reproduction</b>	62,7	Insectivore (petits insectes)	0,7679	0,0122
	62,7	Insectivore (gros insectes)	0,1920	0,0031
	62,7	Granivore (grains et graines)	0,1920	0,0031
	62,7	Frugivore (fruits)	0,3840	0,0061
	62,7	Herbivore (graminées courtes)	2,7446	0,0438
	62,7	Herbivore (graminées hautes)	1,6758	0,0267
	62,7	Herbivore (cultures fourragères)	2,5393	0,0405
	62,7	Herbivore (feuillage)	5,1727	0,0825
<b>Mammifères de petit poids (0,015 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	500	Insectivore (petits insectes)	1,9386	0,0039
	500	Granivore (grains et graines)	0,4846	0,0010
	500	Frugivore (fruits)	0,9693	0,0019
<b>Régime alimentaire</b>	359,8	Insectivore (petits insectes)	1,9386	0,0054
	359,8	Granivore (grains et graines)	0,4846	0,0013
	359,8	Frugivore (fruits)	0,9693	0,0027
<b>Reproduction</b>	15,3	Insectivore (petits insectes)	1,9386	0,1267
	15,3	Granivore (grains et graines)	0,4846	0,0317
	15,3	Frugivore (fruit)	0,9693	0,0634
<b>Mammifères de poids moyen (0,035 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	500	Insectivore (petits insectes)	1,6994	0,0034
	500	Insectivore (gros insectes)	0,4248	0,0008
	500	Granivore (grains et graines)	0,4248	0,0008
	500	Frugivore (fruits)	0,8497	0,0017

Critère d'effet toxicologique (mg m.a./kg p.c./j)		Guilde alimentaire (aliments)	Exposition journalière estimée sur le site (mg m.a./kg p.c.)	Quotient de risque
	500	Herbivore (graminées courtes)	6,0735	0,0121
	500	Herbivore (graminées hautes)	3,7084	0,0074
	500	Herbivore (cultures fourragères)	5,6193	0,0112
	500	Herbivore (feuillage)	11,4468	0,0229
<b>Régime alimentaire</b>	359,8	Insectivore (petits insectes)	1,6994	0,0047
	359,8	Insectivore (gros insectes)	0,4248	0,0012
	359,8	Granivore (grains et graines)	0,4248	0,0012
	359,8	Frugivore (fruits)	0,8497	0,0024
	359,8	Herbivore (graminées courtes)	6,0735	0,0169
	359,8	Herbivore (graminées hautes)	3,7084	0,0103
	359,8	Herbivore (cultures fourragères)	5,6193	0,0156
	359,8	Herbivore (feuillage)	11,4468	0,0318
<b>Reproduction</b>	15,3	Insectivore (petits insectes)	1,6994	0,1111
	15,3	Insectivore (gros insectes)	0,4248	0,0278
	15,3	Granivore (grains et graines)	0,4248	0,0278
	15,3	Frugivore (fruits)	0,8497	0,0555
	15,3	Herbivore (graminées courtes)	6,0735	0,3970
	15,3	Herbivore (graminées hautes)	3,7084	0,2424
	15,3	Herbivore (cultures fourragères)	5,6193	0,3673
	15,3	Herbivore (feuillage)	11,4468	0,7482
<b>Gros mammifères (1 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	500	Insectivore (petits insectes)	0,9080	0,0018
	500	Insectivore (gros insectes)	0,2270	0,0005
	500	Granivore (grains et graines)	0,2270	0,0005
	500	Frugivore (fruits)	0,4540	0,0009
	500	Herbivore (graminées courtes)	3,2453	0,0065
	500	Herbivore (graminées hautes)	1,9815	0,0040
	500	Herbivore (cultures fourragères)	3,0026	0,0060
	500	Herbivore (feuillage)	6,1164	0,0122
<b>Régime alimentaire</b>	359,8	Insectivore (petits insectes)	0,9080	0,0025
	359,8	Insectivore (gros insectes)	0,2270	0,0006
	359,8	Granivore (grains et graines)	0,2270	0,0006
	359,8	Frugivore (fruits)	0,4540	0,0013
	359,8	Herbivore (graminées courtes)	3,2453	0,0090
	359,8	Herbivore (graminées hautes)	1,9815	0,0055
	359,8	Herbivore (cultures fourragères)	3,0026	0,0083
	359,8	Herbivore (feuillage)	6,1164	0,0170
<b>Reproduction</b>	15,3	Insectivore (petits insectes)	0,9080	0,0593
	15,3	Insectivore (gros insectes)	0,2270	0,0148
	15,3	Granivore (grains et graines)	0,2270	0,0148
	15,3	Frugivore (fruits)	0,4540	0,0297
	15,3	Herbivore (graminées courtes)	3,2453	0,2121

Critère d'effet toxicologique (mg m.a./kg p.c./j)		Guilde alimentaire (aliments)	Exposition journalière estimée sur le site (mg m.a./kg p.c.)	Quotient de risque
	15,3	Herbivore (graminées hautes)	1,9815	0,1295
	15,3	Herbivore (cultures fourragères)	3,0026	0,1962
	15,3	Herbivore (feuillage)	6,1164	0,3998

**Tableau 13 Valeurs de l'exposition journalière estimée chez les mammifères obtenues lors de l'évaluation préliminaire des risques liés au CGA 210007**

Critère d'effet toxicologique (mg m.a./kg p.c./j)		Guilde alimentaire (aliments)	Exposition journalière estimée sur le site (mg m.a./kg p.c.)	Quotient de risque
<b>Mammifères de petit poids (0,015 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	200	Insectivore (petits insectes)	1,6609	0,0083
	200	Granivore (grains et graines)	0,4152	0,0021
	200	Frugivore (fruits)	0,8305	0,0042
<b>Mammifères de poids moyen (0,035 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	200	Insectivore (petits insectes)	1,4560	0,0073
	200	Insectivore (gros insectes)	0,3640	0,0018
	200	Granivore (grains et graines)	0,3640	0,0018
	200	Frugivore (fruits)	0,7280	0,0036
	200	Herbivore (graminées courtes)	5,2037	0,0260
	200	Herbivore (graminées hautes)	3,1773	0,0159
	200	Herbivore (cultures fourragères)	4,8145	0,0241
	200	Herbivore (feuillage)	9,8074	0,0490
<b>Gros mammifères (1 kg)</b>				
<b>Aiguë</b>	200	Insectivore (petits insectes)	0,7780	0,0039
	200	Insectivore (gros insectes)	0,1945	0,0010
	200	Granivore (grains et graines)	0,1945	0,0010
	200	Frugivore (fruits)	0,3890	0,0019
	200	Herbivore (graminées courtes)	2,7805	0,0139
	200	Herbivore (graminées hautes)	1,6977	0,0085
	200	Herbivore (cultures fourragères)	2,5726	0,0129
	200	Herbivore (feuillage)	5,2404	0,0262

**Tableau 14 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces terrestres non ciblées (à l'exception des oiseaux et des mammifères)**

Organisme	Exposition	Substance	Critère d'effet	CPE	Unité	Quotient de risque
Lombrics	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$\frac{1}{2} CL_{50} > 500$	0,012	mg/kg p.s. de sol	0,00002
Abeilles	Orale	Acibenzolar-S-méthyle	$DL_{50} > 143,7$	0,067	kg/ha	0,0005
	Cutanée	Acibenzolar-S-méthyle	$DL_{50} > 112$	0,067	kg/ha	0,0006
Plantes vasculaires	Levée des plantules	CGA 245704 50WG	$CE_{25} > 105$	26,25	g/ha	0,2500
	Vigueur végétative	CGA 245704 50WG	$CE_{25} > 105$	66,89	g/ha	0,6370

**Tableau 15 Évaluation préliminaire des risques chez les espèces aquatiques non ciblées**

Organisme	Exposition	Substance	Valeur du critère d'effet toxicologique	CPE	Unité	Quotient de risque
<b>Organismes d'eau douce</b>						
Invertébrés	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$\frac{1}{2} CE_{50} = 1,45$	0,0033	mg/L	0,0023
	Chronique	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO = 0,048	0,0033	mg/L	0,0688
	Aiguë	CGA 210007	$\frac{1}{2} CE_{50} = 29,95$	0,0217	mg/L	0,0007
Truite arc-en-ciel	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$1/10 CL_{50} = 0,088$	0,0033	mg/L	0,0375
	Premiers stades de vie	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO = 0,026	0,0033	mg/L	0,1269
	Aiguë	CGA 210007	$1/10 CL_{50} > 9,2$	0,0217	mg/L	0,0024
Crapet arlequin	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$1/10 CL_{50} = 0,16$	0,0033	mg/L	0,0206
Amphibiens	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$1/10 CL_{50} = 0,088$	0,0175	mg/L	0,198
	Premiers stades de vie	Acibenzolar-S-méthyle	CSEO = 0,026	0,0175	mg/L	0,673
	Aiguë	CGA 210007	$1/10 CL_{50} > 9,2$	0,1159	mg/L	0,0123
Algues d'eau douce	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$\frac{1}{2} CE_{50} = 1,655$	0,0033	mg/L	0,0020
	Aiguë	CGA 210007	$\frac{1}{2} CE_{50} = 40,05$	0,0217	mg/L	0,0005
Plantes vasculaires	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$\frac{1}{2} CE_{50} = 0,156$	0,0033	mg/L	0,0212

Organisme	Exposition	Substance	Valeur du critère d'effet toxicologique	CPE	Unité	Quotient de risque
<b>Organismes estuariens et marins</b>						
Mysis	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$\frac{1}{2}$ CL <sub>50</sub> = 0,44	0,0033	mg/L	0,0075
Huîtres	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	$\frac{1}{2}$ CE <sub>50</sub> = 0,295	0,0033	mg/L	0,0112
Mené tête-de-mouton	Aiguë	Acibenzolar-S-méthyle	1/10 CL <sub>50</sub> = 0,17	0,0033	mg/L	0,0194

**Tableau 16** Considérations liées à la Politique de gestion des substances toxiques

Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques		Critères d'effet – matière active (acibenzolar-S-méthyle)	Critères d'effet – produit de transformation (CGA 210007)
Toxique au sens de la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i> ou l'équivalent <sup>1</sup>	Oui		Oui	Oui
Principalement anthropique <sup>2</sup>	Oui		Oui	Oui
Persistance <sup>3</sup>	Sol	$t_{1/2} \geq 182$ jours	TD <sub>50</sub> : 0,22 jour	TD <sub>50</sub> : 21 jours
	Eau	$t_{1/2} \geq 182$ jours	TD <sub>50</sub> < 1 jour	Stable
	Sédiments	$t_{1/2} \geq 365$ jours	TD <sub>50</sub> < 1 jour	Stable
	Air	$t_{1/2} \geq 2$ jours ou preuve d'un transport sur de longues distances	La demi-vie ou la volatilisation n'est pas une voie de dissipation importante et, selon les valeurs de la pression de vapeur (0,46 mPa à 25 °C) et de la constante de la loi de Henry ( $1,26 \times 10^{-7}$ atm·m <sup>3</sup> ·mole <sup>-1</sup> ), il est peu probable que la m.a. soit aéroportée sur de longues distances.	Sans objet
Bioaccumulation <sup>4</sup>	Log K <sub>oe</sub> ≥ 5		Log K <sub>oe</sub> : 3,1	Log K <sub>oe</sub> ≤ 0,18
	Facteur de bioconcentration ≥ 5 000		118	Sans objet
	Facteur de bioaccumulation ≥ 5 000		Sans objet	Sans objet



Critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Valeur du critère de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques	Critères d'effet – matière active (acibenzolar-S-méthyle)	Critères d'effet – produit de transformation (CGA 210007)
Le produit est-il une substance de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (il doit répondre aux quatre critères)?		Non, il ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.	Non, il ne répond pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

<sup>1</sup> Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides au regard des critères de la Politique de gestion des substances toxiques, l'ARLA considère que tous les pesticides sont toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) ou l'équivalent. S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité de cette loi peut être approfondie (c'est-à-dire si la substance répond à tous les autres critères).

<sup>2</sup> Aux termes 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 rejets naturels.

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

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

**Tableau 17 Liste des matières actives actuellement homologuées pour utilisation sur les tomates et le tabac**

Culture	Maladie	Matières actives fongicides
Tomates	Tache bactérienne ( <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>vesicatoria</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuivre</li> <li>• Souche QST 713 de <i>Bacillus subtilis</i></li> </ul>
	Moucheture bactérienne ( <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i> )	
Tabac	Mildiou ( <i>Peronospora tabacina</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferbame</li> <li>• Mancozèbe</li> <li>• Fosétyl-aluminium</li> <li>• Diméthomorphe, mancozèbe</li> <li>• Métalaxyl-M et son isomère S</li> <li>• Azoxystrobine</li> </ul>

**Tableau 18 Allégations de l'étiquette relatives aux utilisations proposées par le titulaire et commentaires sur leur acceptabilité**

Allégations proposées	Allégations appuyées
<b>Tomates</b> : suppression de la tache bactérienne ( <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>vesicatoria</i> ) et de la moucheture bactérienne ( <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i> ), à raison de 25 à 52,5 g produit/ha. Répéter le traitement à intervalle d'une semaine, jusqu'à un maximum de 8 semaines.	<b>Tomates</b> : répression de la tache bactérienne ( <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>vesicatoria</i> ) et de la moucheture bactérienne ( <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i> ), à la dose de 25 g produit/ha. Répéter le traitement à intervalle d'une semaine, jusqu'à un maximum de 8 semaines.
<b>Tabac</b> : suppression du mildiou ( <i>Peronospora tabacina</i> ) sur le tabac, à la dose de 35 g (17,5 g m.a.)/ha.	<b>Tabac</b> : Allégation appuyée telle que proposée.

---

## **Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidu : conjoncture internationale et répercussions commerciales**

Les limites maximales de résidus de 1,0 et 3,0 ppm fixées respectivement pour les tomates et la pâte de tomates assureront une protection adéquate contre les résidus dans les produits à base de tomates résultant de l'utilisation proposée au Canada. Ces limites maximales de résidus ont été fixées antérieurement pour les produits importés et sont harmonisées avec les tolérances de l'EPA.

À ce jour, la Commission du Codex Alimentarius n'a pas encore établi de limites maximales de résidus relatives à l'acibenzolar-S-méthyle, et ce, pour quelque denrée que ce soit.



## Références

### A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

#### 1.0 Chimie

##### Numéro de document de l'ARLA

##### Référence

600541	1998, CGA-245704 Technical: Report on Chemical Composition, DACO: 2.13.3 CBI
600542	2000, Chemical Composition of CGA-245704 Technical, DACO: 2.13.3 CBI
1302835	2000, CGA 245704: Product Identity - Acinbenzolar S-Methyl (ISO proposal), DACO: 2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI
1302836	1998, CGA 245704: Product Chemistry, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4 CBI
1302837	CGA 245704: Certification of Limits, DACO: 2.12.1 CBI
1302839	1997, CGA 245704: Analytical Method, DACO: 2.13.1 CBI
1302840	1998, CGA 245704: Report on Validation of Analytical Method, DACO: 2.13.1 CBI
1302841	1997, CGA 245704: By-Products and Supplementary Test, DACO: 2.13.1 CBI
1302842	1998, CGA 245704: Report on Validation of Analytical Method, DACO: 2.13.1 CBI
1302843	1995, CGA 245704: Chemical Composition, DACO: 2.13.3 CBI
1302844	1997, CGA 245704: [CBI REMOVED] in Agrochemicals by [CBI REMOVED]. Analytical Method AG-1229/1, DACO: 2.13.4 CBI
1302845	1995, CGA 245704: Report on [CBI REMOVED], DACO: 2.13.4 CBI
1302846	CGA 245704: Physical and Chemical Properties, DACO: 2.14.1,2.14.10, 2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.5,2.14.6,2.14.7,2.14.8,2.14.9 CBI
1302847	1993, CGA 245704: Report on Water Solubility, DACO: 2.14.7 CBI
1302848	1994, CGA 245704: Report on Solubility in Organic Solvents, DACO: 2.14.8 CBI
1302849	1994, CGA 245704: Report on Vapour Pressure Curve, DACO: 2.14.9 CBI
1302850	1993, CGA 245704: Report on Octanol/Water Partition Coefficient, DACO: 2.14.11 CBI
1302851	1995, CGA 245704: Report on Spectra, DACO: 2.14.12 CBI
1302852	1996, CGA 245704: Chemical Characteristics of Technical CGA-245704, DACO: 2.14.13 CBI
1302853	1998, CGA 245704: Product Chemistry - Chemical Stability of CGA 245704 at Ambient and Elevated Temperature, DACO: 2.14.14 CBI
1605441	2000, Confirmation of Structures of By-Products for CGA 245704 by Mass Spectroscopy, DACO: 2.13.2 CBI
1605442	2008, Acibenzolar-S-Methyl: Response to Clarification Questions Regarding the Control Product Specification Form, DACO: 2.16 CBI
1741180	2009, 2.12.2-1 - Control Product Specification form - Response to deficiency Sub. No. 2008-1459., DACO: 2.12.2 CBI

---

1741181	2009, 2.12.2-2 - Control Product Specification form - Response to deficiency Sub. No. 2008-1459., DACO: 2.12.2 CBI
1741182	2009, 2.13.3-1- Batch Data - Response to deficiency Sub. No. 2008-1459., DACO: 2.13.3 CBI
1741183	1998, Report on [CBI REMOVED] - 5 batch (pilot) - Response to deficiency Sub. No. 2008-1459., DACO: 2.13.4 CBI
1741184	1999, Chemical Stability after storage (2 weeks) - Response to deficiency Sub. No. 2008-1459., DACO: 2.14.13 CBI
1773838	1993, Analytical Method AG 356/2, DACO: 2.14.13 CBI
1773841	2009, Control Product Specification Form - Response to clarification, DACO: 2.12.2 CBI
1773843	1993, Report on Chemical Stability (CGA 245704), DACO: 2.14.13 CBI
1773844	2009, Stability (Temperature, Metals) - Response to clarification, DACO: 2.14.13 CBI
1795808	2009, Control Product Specification Form - Response to clarification, DACO: 2.12.2 CBI
1808423	2009, 2.2 - Manufacturer Name_Acibenzolar-s-methyl_Sub no. 2008-1459, DACO: 2.2 CBI
1808426	2009, 2.12.1 - Certified Limits_Acibenzolar-s-methyl_Sub no. 2008-1459, DACO: 2.12.1 CBI
1808427	2009, Analysis of five representative batches produced at [PRIVACY INFORMATION REMOVED], DACO: 2.13.3 CBI
1819423	2009, 2.12.2 - SPSF_Acibenzolar-s-methyl_Sub no. 2008-1459, DACO: 2.12.2 CBI
1058239	1996, ACTIGARD 50WG: Physical and Chemical Properties, DACO: 3.5.1,3.5.11,3.5.12,3.5.13,3.5.15,3.5.2,3.5.3,3.5.6,3.5.7,3.5.8, 3.5.9 CBI
1058240	1998, ACTIGARD 50WG: Product Chemistry-Storage Stability, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI
1058241	2000, ACTIGARD 50WG: Chemical Stability of CGA 245704 50WG (A-9180) at Ambient Temperatures- Final Report, DACO: 3.5.10 CBI
1058244	2000, ACTIGARD 50WG: Product Identification, DACO: 3.1.1,3.1.2,3.1.3,3.1.4 CBI
1058245	1996, ACTIGARD : Product Chemistry. Confidential Appendix to volume 3 of 65 of Submission., DACO: 3.2.1,3.2.2 CBI
1058246	1996, ACTIGARD 50WG: Establishing Certified Limits. Confidential Cross reference 3 (continued), DACO: 3.3.1 CBI
1058248	1996, ACTIGARD 50WG: Analytical Method - CGA 245704 in Formulation, DACO: 3.4.1 CBI
1058249	1996, ACTIGARD 50WG: Validation of Analytical Method AF-1157/2 in Formulation, DACO: 3.4.1 CBI
1058250	1996, ACTIGARD 50WG: Discussion of Formation of Impurities, DACO: 3.4.2 CBI
1605427	2008, ACTIGARD 50WG: Response to Clarification Questions Regarding the Control Product Specification Form, DACO: 3.7 CBI
1741377	2009, 3.2.2-1 - Description of Formulation Process - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 3.2.2,3.3.2 CBI

---

- 1741378 2009, 3.3.2-1 - Rationale for pH range on the Control Product Specification Form - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 3.3.2 CBI
- 1741379 2009, 3.5.10-1 - Storage Stability Data and Corrosion Characteristics (3.5.14) Rationale - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI
- 1772017 2009, Control Product Specification Form - response to specific request, DACO: 3.3.2 CBI

## 2.0 Santé humaine et animale

### Numéro de document de l'ARLA

### Référence

- 1058203 1995, CGA 245704: Behavior and Metabolism of [U-14C-Phenyl]-CGA 245704 in Spring Wheat, DACO: 6.3
- 1058204 1966, CGA 245704: Metabolism of CGA-245704 in Greenhouse Grown Tomatoes after Treatment with [Phenyl-(U)-14C] Labelled Material, DACO: 6.3
- 1058205 1966, CGA 245704: Behaviour and Metabolism of CGA 245704 in Greenhouse Grown Tobacco after Foliar Spray Application of [Phenyl-(U)-14C] CGA 245704, DACO: 6.3,7.8.1
- 1058207 1998, CGA 245704: Behavior and Metabolism of CGA 245704 in Greenhouse Grown Lettuce after Treatment with [Phenyl]-U-14C] Labelled Material, DACO: 6.3
- 1058200 1998, ACTIGARD 50WG: 14C-CGA 245704 -Uptake and Distribution of Residues in Field Grown Confined Rotational Crops, DACO: 7.4.3
- 1058201 1998, ACTIGARD 50WG: 14C-CGA 245704 - Uptake and Distribution of Residues in Field Grown Confined Rotational Crops Amendment 1, DACO: 7.4.3
- 1058202 1999, ACTIGARD 50WG: CGA 245704 - Field Accumulation in Rotational Crops, DACO: 7.4.4
- 1058209 1998, ACTIGARD 50WG: Analytical Method for the Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 in Tobacco, Leafy Vegetables, and Fruiting Vegetables by Column Switching High Performance Liquid Chromatography, DACO: 7.2.1,7.2.2
- 1058210 1998, ACTIGARD 50WG: Validation of Draft Analytical Method AG-671 for the Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 in Tobacco, Leafy Veggies.& Fruiting Veggies. by Column Switching High Perform. Liq. Chromato, DACO: 7.2.1
- 1058211 1993, ACTIGARD 50WG: Determination of Total Residues of CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), DACO: 7.2.1
- 1058212 1995, ACTIGARD 50WG: Validation Report of Special Study 117/95, DACO: 7.2.1
- 1058213 1995, ACTIGARD 50WG: Validation Report of Special Study 125/95, DACO: 7.2.1

- 
- 1058214 1995, ACTIGARD 50WG: Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), DACO: 7.2.1
- 1058215 1996, ACTIGARD 50WG: Validation Report of Special Study 157/95, DACO: 7.2.1
- 1058216 1995, ACTIGARD 50WG: Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), DACO: 7.2.1
- 1058217 1998, ACTIGARD 50WG: Independent Laboratory Validation of Novartis Method AG-671 Entitled, "Analytical Method for the Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 in Tobacco, Leafy Vegetables, and Fruiting Ve
- 1058218 1997, ACTIGARD 50WG: Determination of CGA 245704 by the U.S. Food and Drug Administration Multiresidue Methods, DACO: 7.2.4
- 1058219 1998, ACTIGARD 50WG: Stability of CGA 245704 and CGA 210007 in Crops and Processed Fractions Under Freezer Storage Conditions, DACO: 7.3
- 1058223 1998, ACTIGARD 50WG: CGA 245704 - Magnitude of the Residues in or on Crop Group 8: Fruiting Vegetables, DACO: 7.2.5,7.4.1,7.4.2,7.4.5
- 1058225 1999, ACTIGARD 50WG: Stability of CGA 245704 and CGA 210007 in Crops and Processed Fractions Under Freezer Storage Conditions - Final Report, DACO: 7.3
- 1058227 1998, ACTIGARD 50WG: CGA 245704 - Magnitude of the Residues in or on Tobacco, DACO: 7.2.5,7.4.1,7.7
- 1058175 1995, ACTIGARD 50WG: Acute Oral Toxicology Study with CGA 245704 50WG in Rats, DACO: 4.6.1
- 1058176 1995, ACTIGARD 50WG: Acute Dermal Toxicology Study of CGA 245704 50WG in Rabbits, DACO: 4.6.2
- 1058177 1995, ACTIGARD 50WG: Acute Inhalation Toxicology Study in Rats, DACO: 4.6.3
- 1058185 1995, ACTIGARD 50WG: Primary Eye Irritation Study of CGA 245704 50WG in Rabbits, DACO: 4.6.4
- 1058186 1995, ACTIGARD 50WG: Primary Dermal Irritation Study of CGA 245704 50WG in Rabbits, DACO: 4.6.5
- 1058187 1996, ACTIGARD 50WG: Dermal Sensitization Study of CGA 245704 50WG in Guinea Pigs - Closed Patch Technique, DACO: 4.6.6
- 1058252 1995, CGA 245704: Acute Oral Toxicity Study of CGA 245704 Technical in Rats, DACO: 4.2.1
- 1058253 1998, CGA 245704: Acute Oral Toxicity in the Rat (Limit Test), DACO: 4.2.1
- 1058254 1996, CGA 245704: Acute Oral Toxicity in Rat (Limit Test), DACO: 4.2.1
- 1058255 1998, CGA 245704: Acute Oral Toxicity in the Rat (Limit Test), DACO: 4.2.1
- 1586923 1996, CGA 245704: Acute Oral Toxicity Study of CGA 245704 Technical in Mice, DACO: 4.2.1
- 1586925 1993, Acute Oral Toxicity in the Rat, DACO: 4.2.1
- 1058256 1993, CGA 245704: Acute Dermal Toxicity in the Rat, DACO: 4.2.2
- 1058257 1993, CGA 245704: Acute Inhalation Toxicity in Rat, DACO: 4.2.3
-

- 
- 1058258 1995, CGA 245704: Primary Eye Irritation Study of CGA 245704 Technical in Rabbits, DACO: 4.2.4
- 1586930 1993, CGA 245704 Technical: Acute Eye Irritation/Corrosion Study in the Rabbit, DACO: 4.2.4
- 1058155 1995, CGA 245704: Primary Dermal Irritation Study of CGA 245704 Technical in Rabbits, DACO: 4.2.5
- 1586932 1993, CGA 245704 Technical: Acute Dermal Irritation/Corrosion Study in the Rabbit, DACO: 4.2.5
- 1058156 1993, CGA 245704: Skin Sensitization Test in the Guinea Pig, DACO: 4.2.6
- 1058157 1993, CGA 245704: 3-Month Oral Toxicity Study in Rats (Administration in Food), DACO: 4.3.1
- 1058158 1993, CGA 245704: 3-Month Range Finding Toxicity Study in Mice (Administration in Food), DACO: 4.3.1
- 1058154 1996, CGA 245704: 12-Month Chronic Oral Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
- 1058159 1992, CGA 245704: 28-Day Range Finding Study in Rats (Administration in Food), DACO: 4.3.3
- 1058160 1993, CGA 245704: 28-Day Oral Cumulative Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.3
- 1058161 1994, CGA 245704: 28-Day Range Finding Toxicity Study in Beagle Dogs, DACO: 4.3.3
- 1058162 1994, CGA 245704: 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.3.5
- 1058163 1994, CGA 245704: 90-Day Subchronic Oral Toxicity in Beagle Dogs, DACO: 4.3.8
- 1057606 1996, CGA 245704: 24-Month Carcinogenicity and Chronic Toxicity Study in Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4
- 1058164 CGA 245704: 18-Month Oncogenicity Study in Mice, DACO: 4.4.3
- 1057607 1995, CGA 245704: Two-Generation Reproduction Study in Rats, DACO: 4.5.1
- 1057608 1995, CGA 245704: Two-Generation Reproduction Study in Rats, DACO: 4.5.1
- 1058165 1993, CGA 245704: Rangefinding Rat Dietary Reproduction Study, DACO: 4.5.1
- 1586745 2008, Additional Data in Support of Revision of Uncertainty Factors for Acibenzolar-S-Methyl, DACO: 4.5.1,4.5.13,4.5.14,4.5.2
- 1058273 1997, CGA 245704: 90 Day Subchronic Neurotoxicity Study in Rats. Final Report., DACO: 4.5.13
- 1863280 2004, Positive Control Study for Neurotoxicology and Neuropathology in Adult Rats., DACO: 4.5.13
- 1863281 2000, Motor Activity Positive Control Study., DACO: 4.5.13
- 1863282 2003, Dizocilpine and Mecamylamine: Poaitive Control Water Maze Study in Rats., DACO 4.5.13
- 1058274 2002, CGA 245704 (Acibenzolar-S-Methyl): Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.14
- 1058275 2002, CGA 245704 (Acibenzolar-S-Methyl): Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.14
- 1586947 2002, CGA 245704 (Acibenzolar-S-Methyl): Preliminary Developmental Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.5.14
- 1863283 2004, Positive Control Study for Brain Morphometry in Rat Pups., DACO 4.5.14
-



---

1863284	2003, Motor Activity: Positive Control Study in Rat Pups., DACO 4.5.14
1058166	1994, CGA 245704: Rat Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.2
1058167	1998, CGA 245704: Teratology Study of Acibenzolar-S-methyl in Rats, DACO: 4.5.2
1058168	1994, CGA 245704: Range Finding Rat Oral Teratogenicity (Non-Standard Study), DACO: 4.5.2
1058169	1994, CGA 245704: Range Finding Rat Oral Teratogenicity (Non-Standard Study), DACO: 4.5.2
1058170	1994, CGA 245704: Rat Dermal Teratogenicity, DACO: 4.5.2
1586953	1993, CGA 245704 Technical: Rangefinding Rat Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.2
1825738	2009, 4.5.2-1 - Data for 923139_Acibenzolar-s-methyl_Sub no. 2008-1459, DACO: 4.5.2
1825739	2009, 4.5.2-2 - Data for AN98025_Acibenzolar-s-methyl_Sub no. 2008-1459, DACO: 4.5.2
600543	2001, Teratology Study of Acibenzolar-S-Methyl in Rats: Additional Documents, DACO: 4.5.2.2
1058171	1994, CGA 245704: Rabbit Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.3
1586957	1993, CGA 245704 Technical: Rangefinding Rabbit Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.3
1058172	1993, CGA 245704: Salmonella and Escherichia/Liver Microsome Test, DACO: 4.5.4
1058173	1998, CGA 245704: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4
1058174	1997, CGA 245704: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4
1058178	1998, CGA 245704: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4
1586959	1998, CGA 245704: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4
1586960	1996, CGA 245704: Salmonella and Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4
1058179	1993, CGA 245704: Gene Mutation Test with Chinese Hamster Cells V79 In Vitro, DACO: 4.5.5
1058180	1993, CGA 245704: Cytogenetic Test on Chinese Hamster Cells In Vitro (EC-Conform), DACO: 4.5.6
1058181	1993, CGA 245704: Micronucleus Test Mouse (OECD Conform) In Vivo Study, DACO: 4.5.7
1058182	1993, CGA 245704: Autoradiographic DNA Repair Test on Rat Hepatocytes (OECD Conform) In Vitro, DACO: 4.5.8
1058183	1995, CGA 245704: Absorption, Distribution, Degradation, and Excretion of [U-14C] Phenyl CGA 245704 in the Rat, DACO: 4.5.9
1058184	1995, CGA 245704: The Metabolism of [U-14C]Phenyl CGA 245704 in the Rat, DACO: 4.5.9

---

1586969	1995, CGA 245704: Absorption and Elimination of [U-14C] Phenyl CGA 245704 in the Rat After Dermal Application, DACO: 4.5.9
1058189	1996, Characterization Reports of CGA-245704 Technical and 50WG Formulation Test Substances Used in Toxicological Studies, DACO: 4.8
1058190	1996, CGA 245704: BMD Analysis of CGA 245704 Using Developmental Toxicity Studies in Rats, DACO: 4.8
1058191	1995, CGA 245704: Comments on Reproduction Function Studies, DACO: 4.8
1586975	1995, CGA 245704: Evaluation of Potential Antibody Formation Against Putative Protein Adducts After Subchronic Oral (Gavage) Administration to Male and Female Rats, DACO: 4.8
1586976	1995, CGA 210007: 28-Days Oral Cumulative Toxicity Study in Rats (Gavage), DACO: 4.8
1586978	1994, Evaluation of the Relevance of Deviations Observed During Studies on the Possible Reproductive Toxicity of CGA 245704, DACO: 4.8
1586979	1994, CGA 245704: Investigation of the Hydrolytic Stability in Rat Plasma and Human Serum and Tissue Homogenates, DACO: 4.8
1586980	1996, Assessment Medical Data - CGA 245704, DACO: 4.8
1586982	1995, CGA 210007: Skin Sensitization Test in the Guinea Pig - Maximisation Test, DACO: 4.8
1586983	1996, Acute Dermal Irritation/Corrosion Study in the Rabbit - CA 2079A, DACO: 4.8
1586984	1996, Acute Oral Toxicity in the Rat (Limit Test ) - CA 2079A, DACO: 4.8
1586985	1996, Acute Dermal Toxicity in the Rat (Limit Test ) - CA 2079A, DACO: 4.8
1586986	1996, Acute Eye Irritation/Corrosion Study in the Rabbit - CA 2079A, DACO: 4.8
1586987	1996, Cytogenetic Test On Chinese Hamster Cells In Vitro - CA 2079A, DACO: 4.8

### 3.0 Environnement

#### Numéro de document de l'ARLA

#### Référence

1058210	1998, ACTIGARD 50WG: Validation of Draft Analytical Method AG-671 for the Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 in Tobacco, Leafy Veggies. & Fruiting Veggies. by Column Switching High Perform. Liq. Chromato, DACO: 8.2.2.4
1058214	1995, ACTIGARD 50WG: Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), DACO: 8.2.2.4
1058216	1995, ACTIGARD 50WG: Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), DACO: 8.2.2.4
1587000	1996, Summary of the Physical and Chemical Properties of the Ciba Crop Protection, Ciba-Geigy Corporation Disease Control Active Ingredient Technical CGA 245704 to Support Environmental Fate Studies, DACO: 8.2.1

- 
- 1587001 1995, Validation Report of Special Study, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.2
- 1587002 1993, CGA 245704: Determination of Residues of Parent Compound by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), DACO: 8.2.2.1,8.2.2.2
- 1587003 1995, CGA 245704: Determination of the Metabolite CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.2
- 1587004 1993, CGA 245704: Determination of Total Residues of CGA 245704 as CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) - Soil, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.2
- 1587005 1996, CGA 245704: Determination of Residues of Parent Compound and the Free Metabolite CGA 210007 by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) - Water, DACO: 8.2.2.3
- 1587010 1994, CGA 245704: Hydrolysis of CGA 245704 Under Laboratory Conditions, DACO: 8.2.2.3,8.2.3.2
- 1587011 1995, Soil Photolysis of 14C labeled CGA 245704 under Laboratory Conditions, DACO: 8.2.3.3.1
- 1587012 1997, CGA 245704: Photodegradation of [Phenyl-U-14C] CGA 245704 on Soil Under Artificial Sunlight, DACO: 8.2.3.3.1
- 1587013 1996, Rate and Quantum Yield of the direct Phototransformation of CGA 245704 under Laboratory Conditions in Water, DACO: 8.2.3.3.2
- 1587014 2003, Rate of Aqueous Photolysis of 14C-phenyl Labelled CGA 210007 under Laboratory Conditions, DACO: 8.2.3.2,8.2.3.3.2
- 1587016 1998, CGA 245704: Aqueous Photolysis of 14C-CGA 245704, DACO: 8.2.3.2,8.2.3.3.2
- 1587018 1996, Rate of Degradation of CGA245704 in Soil under Various Conditions, DACO: 8.2.3.4.2
- 1587021 1995, Degradation of 14C-CGA 245704 in Soils under Laboratory Conditions, DACO: 8.2.3.4.2
- 1587022 1994, Degradation of CGA 245704 in Soil Under Aerobic, Aerobic/Anaerobic and Sterile/Aerobic Conditions at 20C, DACO: 8.2.3.4.2,8.2.3.4.4
- 1587023 1995, CGA 245704: Degradation and Metabolism of 14C-CGA 242704 in Aerobic Aquatic Systems, DACO: 8.2.3.5.4
- 1587024 1998, CGA 245704: Anaerobic Aquatic Metabolism of [U-phenyl-14C] CGA 245704, DACO: 8.2.3.4,8.2.3.5.6
- 1587025 1995, CGA 245704: Adsorption/Desorption of CGA 245704 in Various Soil Types, DACO: 8.2.4.2
- 1587026 1997, CGA 245704: Adsorption/Desorption of 14C-CGA-245704 by the Batch Equilibrium Method on Representative Agricultural Soils, DACO: 8.2.4.2
- 1587027 1997, CGA 245704: Adsorption/Desorption of 14C-CGA 210007 by the Batch Equilibrium Method on Representative Agricultural Soils, DACO: 8.2.4.2
- 1587029 1997, CGA 245704: Laboratory column Leaching Characteristics of Aged [Phenyl-U-14C]CGA 245704 in Six Soil Types, DACO: 8.2.4.3.2
- 1587031 1995, Volatilization of CGA 245704 from Plant and Soil after Postemergent Spray Application of 14C-labelled Material on Wheat under Indoor Conditions, DACO: 8.2.4.5
- 1587032 1998, Terrestrial Field Dissipation of CGA-245704-50WG with Tomatoes and Bare Soil in California, DACO: 8.3.2.3
-

- 1587032 1998, Terrestrial Field Dissipation of CGA-245704-50WG with Tomatoes and Bare Soil in California, DACO: 8.3.2.3
- 1587033 1998, Terrestrial Field Dissipation of CGA-245704-50WG on Bare Soil in North Carolina, DACO: 8.3.2.3
- 1587033 1998, Terrestrial Field Dissipation of CGA-245704-50WG on Bare Soil in North Carolina, DACO: 8.3.2.3
- 1587034 1996, Determination of Total Residues of CGA245704 as CGA210007 in Soil after Application of Formulation A9180A WG50- Dissipation Study, DACO: 8.3.2.3
- 1587034 1996, Determination of Total Residues of CGA245704 as CGA210007 in Soil after Application of Formulation A9180A WG50- Dissipation Study, DACO: 8.3.2.3
- 1587035 1996, Determination of Total Residues of CGA245704 as CGA210007 in Soil after Application of Formulation A9180A WG50- Dissipation Study, DACO: 8.3.2.3
- 1587035 1996, Determination of Total Residues of CGA245704 as CGA210007 in Soil after Application of Formulation A9180A WG50- Dissipation Study, DACO: 8.3.2.3
- 1587036 1995, Field Dissipation of CGA 245704 after Bareground Application of [U-Phenyl-14C] CGA 245704 labelled Material, DACO: 8.3.2.3
- 1587036 1995, Field Dissipation of CGA 245704 after Bareground Application of [U-Phenyl-14C] CGA 245704 labelled Material, DACO: 8.3.2.3
- 1587037 1994, Report on the Test for Ready Biodegradability of CGA 245704 techn. In the Carbon Dioxide Evolution Test, DACO: 8.6
- 1587038 1996, The Effect of CGA245704 tech. On the Respiration and Nitrification of two Field Soils, DACO: 8.6
- 1587039 1995, Atmospheric Oxidation of CGA 245704 by Hydroxyl Radicals; Rate estimation, DACO: 8.6
- 1587040 1994, Report on the test for Activated Sludge Respiration Inhibition of CGA 245704 techn., DACO: 8.6
- 1587041 1998, CGA 245704: Terrestrial and Aquatic Ecological Risk Assessment for CGA 245704, DACO: 8.6,9.1
- 1587043 1994, Report on the Acute Toxicity Test of CGA 245704 techn. To Earthworm (*Eisenia foetida foetida*), DACO: 9.2.3.1
- 1587044 1994, CGA 245704: Laboratory Testing for Toxicity (Acute Contact and Oral LD50) of CGA 245704 to Honey Bees (*Apis Mellifera* L), DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2
- 1587045 1994, CGA 245704: Report on the Acute Toxicity Test of CGA 210007 Technical (Metabolite of CGA 245704) on Daphnia (*Daphnia magna* Straus 1820), DACO: 9.3.2
- 1587046 1996, CGA 245704: A 48-hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.3.2
- 1587047 1996, CGA 245704: A Flow-Through Life-Cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*), DACO: 9.3.3
- 1587048 1996, CGA 245704: A 96-Hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Saltwater Mysid (*Mysidopsis bahia*), DACO: 9.4.2

- 1587049 1996, CGA 245704: A 96-Hour Shell Deposition Test with the Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*), DACO: 9.4.4
- 1587050 1996, CGA 245704: A 96-Hour Flow-Through Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 9.5.2.1
- 1587051 1995, Acute Toxicity Test of CGA 210007 tech. To Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) in the Static System, DACO: 9.5.2.1
- 1587052 1996, CGA 245704: A 96-Hour Flow-through Acute Toxicity Test with the Bluegill (*Lepomis macrochirus*), DACO: 8.2.2.4,9.5.2.2
- 1587053 1996, CGA 245704: A 96-Hour Flow-through Acute Toxicity Test with the Sheepshead Minnow (*Cyprinodon variegatus*), DACO: 8.2.2.4,9.5.2.4
- 1587054 1997, CGA 245704: An Early Life-Stage Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 8.2.2.4,9.5.3.1
- 1587055 1998, CGA 245704: Uptake, Depuration, and Bioconcentration of <sup>14</sup>C-CGA 245704 in Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*) under Flow-Through Test Conditions, DACO: 8.2.2.4,9.5.6
- 1587056 1993, CGA 245704: Acute Oral Toxicity (LD50) to the Bobwhite Quail, DACO: 9.6.2.1
- 1587057 1993, CGA 245704: Acute Oral Toxicity (LD50) to the Mallard Duck, DACO: 9.6.2.2
- 1587058 1993, CGA 245704: Subacute Dietary Toxicity (LC50) to the Bobwhite Quail, DACO: 9.6.2.4
- 1587059 1993, CGA 245704: Subacute Dietary Toxicity (LC50) to the Mallard Duck, DACO: 9.6.2.5
- 1587060 1995, CGA 245704: Bobwhite Quail Dietary Reproduction and Tolerance Studies, DACO: 9.6.3.1
- 1587061 1995, CGA 245704: Mallard Duck Dietary Reproduction and Tolerance Studies, DACO: 9.6.3.2
- 1587062 1995, CGA 245704: Report on the Growth Inhibition Test of CGA 210007 Technical (Metabolite of CGA 245704) to Green Algae (*Selenastrum capricornutum*), DACO: 9.8.2
- 1587063 1997, CGA 245704: Effect of CGA 245704 on the Growth and Reproduction of *Selenastrum capricornutum*, DACO: 9.8.2
- 1587064 1997, CGA-245704 WG: Toxicity Test to Determine the Effects of the Test Substance on Vegetative Vigor of Ten Species of Plants, DACO: 9.8.4
- 1587065 1998, CGA-245704 WG: A Tier I Toxicity Test to Determine the Effects of the Test Substance on Seedling Emergence of Ten Species of Plants, DACO: 9.8.4
- 1587066 1997, CGA 245704: Effect of CGA 245704 on the Growth and Reproduction of *Lemna gibba*, DACO: 9.8.5
- 1629659 2008, Fish: Early Life Stage Toxicity Test - Response to Clarification Questions, DACO: 9.5.3.1
- 1644202 2008, BIOACCUMULATION - Fish, DACO: 9.5.6
- 1647110 1996, Validation of REM 172.09, DACO: 8.2.2.3
- 1666307 1998, CGA 245704: Statement to Residue Methods REM 172.01-172.13, DACO: 8.2.2.3
- 1741185 2009, 8.2.2.1-1 - Environmental Chemistry and Fate - Response to deficiency Sub. No. 2008-1459., DACO: 8.2.2.1

---

**4.0 Valeur**

- 1586779 2008, ACTIGARD 50WG Fungicide - Pest Description, DACO: 10.2.2
- 1586780 2008, ACTIGARD 50WG Fungicide - Efficacy Summary, DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.3.1
- 1586781 2008, ACTIGARD 50WG Fungicide - Efficacy Data Summary Table, DACO: 10.2.3.1
- 1586782 1999, Trial 1999-US-BR-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586783 2000, Trial 2000-US-BR-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586784 2001, Trial 2001-US-BR-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586785 2003, Trial 2003-US-CB-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586786 2003, Trial 2005-US-CB-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586787 2005, Trial 2005-US-CB-02, DACO: 10.2.3.3
- 1586788 2002, Trial 2002-US-CA-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586789 2003, Trial 2003-US-CA-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586790 2003, Trial 2003-US-CA-02, DACO: 10.2.3.3
- 1586791 2001, Trial 2001-US-CO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586792 2003, Trial 2003-US-CO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586793 2002, Trial 2002-US-LE-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586794 2004, Trial 2004-US-LE-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586795 2005, Trial 2005-US-LE-SP-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586796 2003, Trial 2003-US-SP-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586797 2004, Trial 2004-US-SP-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586798 2000, Trial 2000-US-SP-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586799 2002, Trial 2000-US-SP-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586800 2002, Trial 2002-US-SP-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586801 1996, Trial 1996-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586802 1997, Trial 1997-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586803 1999, Trial 1999-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586804 1999, Trial 1999-US-TO-02, DACO: 10.2.3.3
- 1586805 2004, Trial 2004-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586807 2005, Trial 2005-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586808 2006, Trial 2006-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586810 1996, Trial 1996-US-TB-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586811 2000, Trial 2000-US-TB-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586812 2002, Trial 2002-US-TO-01, DACO: 10.2.3.3
- 1586813 2008, ACTIGARD 50WG Fungicide - Crop Tolerance Summary, DACO: 10.3.1, 10.3.2
- 1741380 1996, Mode of Action of a new plant activator, DACO: 10.2.1
- 1741382 Oostendrop, M., Kunz, W., Dietrich, B., S. Theodor, 2001, Induced disease resistance in plants by chemicals. *European Journal of Plant Pathology*, 107: 19-28, DACO: 10.2.1
- 1741383 Vallad, G. and R. Goodman, 2004, Review and Interpretation: Systemic Acquired Resistance and Induced Systemic Resistance in Conventional Agriculture. *Crop Science*, 44:1920-1934, DACO: 10.2.1

- 1741384 Gullino, L., Leroux, P., and C.M. Smith, 2000, Uses and challenges of novel compounds for plant disease control. *Crop Protection*, 19: 1-11, DACO: 10.2.1
- 1741385 2009, 10.2.3.3-1 Efficacy: small scale trials - US070F0422000 - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 10.2.3.3
- 1741386 2009, 10.2.3.3-2 Efficacy: small scale trials - US070F0222000 - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 10.2.3.3
- 1741387 2009, 10.2.3.3-3 Efficacy: small scale trials - USW20F2332002 - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 10.2.3.3
- 1741388 2009, 10.2.3.3-4 Efficacy: small scale trials - US070F0211999 - Response to deficiency Sub. No. 2008-1458, DACO: 10.2.3.3

## **B. Autres renseignements considérés**

### **i) Renseignements publiés**

#### **1.0 Santé humaine et animale**

Altman J (1969) Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. III. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats. *J. Comp. Neur.* 136: 269-294.

Altman J (1972) Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat. I. The external germinal layer and the transitional molecular layer. *J. Comp. Neur.* 145: 353-398.

Altman J (1987) Morphological and behavioral markers of environmentally induced retardation of brain development: An animal model. *Environ. Health Perspect.* 74: 153-168.

Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P-F, (1996) Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF- $\kappa$ B activation. *Science* 274: 1383-1385

Guerrini L, Molteni A, Wirth T, Kistler B, Blasi F, (1997) Glutamate-dependent activation of NF- $\kappa$ B during mouse cerebellum development. *J. Neurosci.* 17:6057-6063.

Gutierrez H, Hale VA, Dolcet X, Davies A, (2005) NF- $\kappa$ B signalling regulates the growth of neural processes in the developing PNS and CNS. *Development* 132: 1713-1726.

Henning T, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN, (2010) Cerebellum development during childhood and adolescence: A longitudinal morphometric MRI study. *NeuroImage* 49: 63-70.

Kaltschmidt B, Ndiaye D, Korte K, Pothion S, Arbibe L, Prüllage M, Pfeiffer J, Lindecke A, Staiger V, Israël A, Kaltschmidt C, Mémet S (2006) NF- $\kappa$ B regulates spatial memory formation and synaptic plasticity through protein kinase A/CREB signaling. *Molec. Cell. Biol.* 26: 2936-2946.

Konczaka J, Timmann D, (2007) The effect of damage to the cerebellum on sensorimotor and cognitive function in children and adolescents. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31:1101-1113.

ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen HOM, Renier WO (2003) Development and developmental disorders of the human cerebellum. *J. Neurol.* 250: 1025-1036.