Projet de décision de réévaluation PRVD2019-09

Uniconazole-P et préparations commerciales connexes

Document de consultation

(also available in English)

Le 7 août 2019

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

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

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

Canada

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2019-9F (publication imprimée)
H113-27/2019-9F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2019

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

Projet de décision de réévaluation 1
Résultat de l'évaluation scientifique 1
Projet de décision réglementaire concernant l'uniconazole-P 2
Mesures d'atténuation des risques proposées 2
Contexte international 2
Prochaines étapes 3
Évaluation scientifique 4
1.0 Introduction 4
2.0 Principe actif de qualité technique 4
2.1 Identité 4
2.2 Propriétés physiques et chimiques 5
3.0 Santé humaine 5
3.1 Sommaire toxicologique 5
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 9
3.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 9
3.2.1 Détermination de la dose aiguë de référence 10
3.2.2 Évaluation de l'exposition aiguë par voie alimentaire et des risques connexes 11
3.2.3 Détermination de la dose journalière admissible 11
3.2.4 Évaluation de l'exposition chronique par voie alimentaire et des risques connexes 12
3.2.5 Évaluation du risque de cancer 12
3.2.6 Évaluation du risque de cancer par le régime alimentaire 12
3.3 Exposition par l'eau potable 13
3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et non professionnelle et des risques connexes 13
3.4.1 Choix des critères d'effet toxicologique pour l'exposition professionnelle et non professionnelle 13
3.4.2 Facteur d'absorption cutanée 15
3.4.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes 15
3.4.4 Évaluation de l'exposition non professionnelle et des risques connexes 18
3.5 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes 19
3.6 Évaluation cumulative 19
3.7 Rapports d'incident 20
4.0 Environnement 20
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 20
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 20
4.3 Rapports d'incidents relatifs à l'environnement 21
5.0 Évaluation de la valeur 21
6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires 22
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 22
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 22
7.0 Conclusion de l'évaluation scientifique 23
Liste des abréviations 24

Annexe I Produits contenant de l’uniconazole-P homologués en date du 21 février 2019 26
Annexe II Tableaux de données toxicologiques 27
Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l’évaluation des risques de l’uniconazole-P pour la santé 27
Tableau 2 Profil de toxicité de l’uniconazole-P technique 28
Tableau 3 Principaux métabolites de l’uniconazole-P chez le rat 37
Annexe III Évaluation de l’exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 39
Tableau 1 Résumé de l’évaluation de l’exposition par le régime alimentaire et des risques connexes [aliments seulement] 39
Annexe IV Résumé de la chimie des résidus dans les aliments 40
Annexe V Évaluation de l’exposition des préposés M/C/A et des risques connexes 41
Tableau 1 Risques à court terme pour les préposés M/C/A pour l’uniconazole-P sur les plantules de tomates de serre 41
Tableau 2 Risques à long terme pour les préposés M/C/A pour l’uniconazole-P sur les plantes ornementales de serre 42
Annexe VI Exposition après le traitement et évaluation des risques pour les travailleurs en serre 43
Tableau 1 Risques à court terme après le traitement pour les travailleurs préposés au repiquage des plantules de tomates 43
Tableau 2 Risques à long terme après le traitement pour les travailleurs manipulant des plantes ornementales (sauf les fleurs à couper) 43
Tableau 3 Risques à long terme après le traitement pour les travailleurs manipulant des plantes ornementales – fleurs à couper (chrysanthèmes) 44
Annexe VII Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 46
Tableau 1 Risques à court terme après le traitement pour les particuliers manipulant des plantes au détail 46
Annexe VIII Modifications à l’étiquette des produits contenant de l’uniconazole-P 47
Références 49

Projet de décision de réévaluation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit régulièrement réévaluer tous les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes en vigueur en matière de santé et d'environnement et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation tient compte des données et des renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. Santé Canada se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques reconnues à l'échelle internationale ainsi que sur des démarches et des politiques modernes de gestion des risques.

L'uniconazole-P est un régulateur de croissance des plantes homologué pour utilisation sur les plantes ornementales de serre et les plantules de tomates de serre destinées au repiquage seulement.

Le présent document vise à décrire le projet de décision réglementaire concernant la réévaluation de l'uniconazole-P, y compris les mesures d'atténuation des risques proposées pour mieux protéger la santé humaine, de même que l'évaluation scientifique sur laquelle est fondé le projet de décision de réévaluation. Tous les produits homologués au Canada contenant de l'uniconazole-P sont assujettis à ce projet de décision de réévaluation. Le présent document fera l'objet d'une période de consultation publique de 90 jours durant laquelle le public, y compris les fabricants de pesticides et les intervenants, pourra soumettre par écrit des commentaires et des renseignements supplémentaires à l'ARLA. La décision de réévaluation définitive publiée tiendra compte des commentaires et des renseignements reçus.

Résultat de l'évaluation scientifique

L'uniconazole-P est employé dans l'industrie des plantes ornementales de serre et pour la production en serre de plantules de tomates destinées au repiquage. Il est largement utilisé sur les plantes ornementales d'importance économique pour améliorer l'apparence esthétique par la production de cultures plus désirables, compactes et commercialisables.

En ce qui concerne la santé humaine, les risques alimentaires et les risques pour les travailleurs liés à la plupart des utilisations sont jugés acceptables dans les conditions d'utilisation actuelles. Toutefois, les risques ne sont pas jugés acceptables pour les travailleurs qui effectuent des activités après le traitement des plantes ornementales de serre cultivées pour la production de fleurs à couper. Par conséquent, l'ARLA propose de révoquer l'homologation de l'utilisation de l'uniconazole-P sur les plantes ornementales de serre cultivées pour la production de fleurs à couper. De plus, elle propose de mettre à jour les étiquettes afin de respecter les normes d'étiquetage actuelles et d'en améliorer la clarté.

Lorsque les produits sont utilisés conformément au mode d'emploi actuel figurant sur les étiquettes des produits contenant de l'uniconazole-P, les risques pour l'environnement sont jugés acceptables.

Projet de décision réglementaire concernant l'uniconazole-P

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et d'après l'évaluation des renseignements scientifiques actuellement disponibles, Santé Canada considère que les produits contenant de l'uniconazole-P sont acceptables et propose le maintien de leur homologation au Canada, pourvu que les mesures supplémentaires proposées pour atténuer les risques soient mises en place.

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures d'atténuation des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement; les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer. À la suite de la réévaluation de l'uniconazole-P, l'ARLA propose l'inscription de mesures d'atténuation des risques supplémentaires sur les étiquettes des produits.

Mesures d'atténuation des risques proposées

Les mises en garde modifiées sur les étiquettes et les mesures d'atténuation requises à la suite de la réévaluation de l'uniconazole sont résumées ci-après. Voir l'annexe VIII pour de plus amples renseignements.

Santé humaine

Pour protéger les travailleurs, l'ARLA propose les mesures d'atténuation des risques suivantes :

- révocation de l'homologation de l'utilisation de l'uniconazole-P sur les plantes ornementales de serre cultivées pour la production de fleurs à couper;

- éclaircissements quant à l'équipement de protection individuelle que doivent porter les préposés au mélange, au chargement et à l'application de l'uniconazole-P;

- mention de l'interdiction d'utiliser des nébulisateurs à main, des pulvérisateurs à air ou des appareils de brumisation à main;

- mise à jour de l'énoncé sur le retour anticipé figurant sur l'étiquette du produit Sumagic (n^{o} d'homologation 25781).

Contexte international

L'utilisation de l'uniconazole-P est actuellement acceptable dans d'autres pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), notamment aux États-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Aucun pays membre de l'OCDE n'a décidé d'interdire toutes les utilisations de l'uniconazole-P pour des raisons sanitaires ou environnementales.

Prochaines étapes

Les membres du public, y compris les titulaires d'homologation et les autres intervenants, sont invités à soumettre des renseignements supplémentaires qui permettraient d'approfondir les évaluations des risques durant la période de consultation publique de 90 jours[1] qui suivra la publication du présent projet de décision de réévaluation.

Tous les commentaires reçus durant la période de consultation publique de 90 jours seront pris en considération au moment de préparer le document de décision de réévaluation[2] et pourraient entraîner la modification de certaines mesures d'atténuation des risques. Ce document comprendra la décision de réévaluation définitive, les raisons qui la justifient, ainsi qu'un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision accompagné des réponses de Santé Canada à ces commentaires.

1 « Énoncé de consultation » comme l'exige le paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Énoncé de décision » comme l'exige le paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Évaluation scientifique

1.0 Introduction

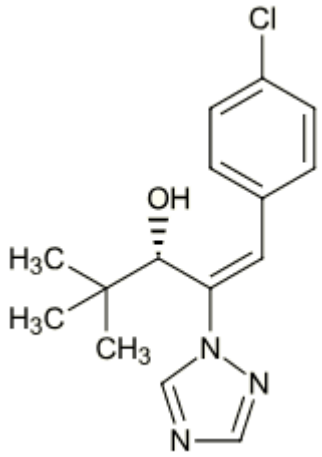
L'uniconazole-P est un régulateur de croissance des plantes utilisé sur les plantes ornementales de serre et les plantules de tomates de serre destinées au repiquage seulement. Il peut servir à retarder la croissance des plantes ornementales de serre, dont le poinsettia, le chrysanthème, le lis de Pâques, le géranium et certaines espèces de plantes à massif pour produire des plantes plus désirables, compactes et commercialisables. Il peut également être employé sur les plantules de tomates de serre destinées au repiquage pour favoriser des tiges plus courtes, plus épaisses et plus fortes et ainsi prévenir la rupture des tiges pendant le repiquage au champ. Le tableau 1 de l'annexe I énumère tous les produits contenant de l'uniconazole-P qui sont homologués en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* en date du 21 février 2019. Sauf indication contraire, ces utilisations étaient appuyées par les titulaires d'homologation au début de la réévaluation, et elles ont donc été prises en compte dans les évaluations des risques pour la santé et l'environnement liés à l'uniconazole-P.

2.0 Principe actif de qualité technique

2.1 Identité

Nom commun		Uniconazole-P
Fonction		Régulateur de croissance des plantes
Famille chimique		Triazoles
Nom chimique		
	1 Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	(*E*)-(*S*)-1-(4-chlorophényl)-4,4-diméthyl-2-(1 *H*-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-én-3-ol
	2 Chemical Abstracts Service (CAS)	(α*S*,β*E*)-β-[(4-chlorophényl)méthylène]-α-(1,1-diméthyléthyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-éthanol
Numéro CAS		83657-17-4
Formule moléculaire		$C_{15}H_{18}ClN_3O$

Formule développée



Masse moléculaire 291,78

Numéro d'homologation	Pureté du principe actif de qualité technique
25780	78,6 %
32171	79,4 %

2.2 Propriétés physiques et chimiques

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 25 °C	5,3 mPa
Ultraviolet (UV) / spectre visible	N'absorbe pas la lumière à $\lambda > 300$ nm
Solubilité dans l'eau à 20 – 25 °C	8,41 mg/L
Coefficient de partage *n*-octanol–eau	log K_{oe} = 3,67 (pour l'uniconazole)
Constante de dissociation	Ne contient pas de groupes dissociables

3.0 Santé humaine

3.1 Sommaire toxicologique

L'uniconazole-P est un régulateur de croissance des plantes appartenant au groupe des triazoles. L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur l'uniconazole-P. La base de données est complète et comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Les études ont été réalisées selon les protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale et les bonnes pratiques de laboratoire.

L'ARLA a également tenu compte des renseignements contenus dans la littérature scientifique publiée pour les besoins de l'évaluation toxicologique de l'uniconazole-P. La qualité scientifique des données est acceptable, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser les risques potentiels pour la santé associés à l'uniconazole-P.

Dans une étude toxicocinétique chez le rat, l'uniconazole-P marqué au ^{14}C-triazole a été rapidement absorbé, largement métabolisé et rapidement éliminé après l'administration de doses uniques ou répétées par gavage. De légères différences liées au sexe dans le métabolisme et l'élimination ont été notées. Chez les femelles, l'élimination urinaire était la principale voie d'élimination, peu importe le schéma posologique. Chez les mâles, l'élimination urinaire était prédominante après l'administration d'une dose orale unique élevée, tandis que l'élimination fécale était prédominante après l'administration de doses orales faibles uniques ou répétées. Chez les deux sexes, l'élimination était légèrement prolongée après l'administration d'une dose orale unique élevée, par rapport à une dose orale unique faible. L'élimination de la radioactivité dans l'air expiré était négligeable. Peu importe le schéma posologique, la majeure partie de la radioactivité était éliminée dans les 72 heures suivant l'arrêt du traitement.

La concentration maximale dans les tissus a été observée de une à huit heures après l'administration. Les concentrations maximales de radioactivité sept jours après l'administration ont été décelées dans les surrénales, le foie, les tissus adipeux et les reins. Il n'y avait aucun signe de rétention tissulaire, et la radioactivité résiduelle dans l'organisme était très faible après sept jours pour tous les schémas posologiques.

L'uniconazole-P était largement métabolisé. Les principales voies métaboliques proposées chez le rat sont l'oxydation en deux étapes du groupement méthyle de l'uniconazole-P et l'hydrolyse du composé d'origine, pour produire du 1,2,4-triazole. Trois métabolites majeurs ont été identifiés dans l'urine et les matières fécales. On a observé une différence quantitative entre les sexes pour le 1,2,4-triazole, l'un des principaux métabolites, avec des concentrations plus élevées chez les mâles (12 à 15 % de la dose administrée [DA]) que chez les femelles (3 à 5 % de la DA). L'uniconazole-P inchangé a été détecté seulement dans les matières fécales chez les deux sexes, des quantités plus élevées ayant été observées après l'administration d'une dose élevée.

Chez le chien, l'uniconazole-P présentait une faible toxicité aiguë par voie orale, tandis que, chez le rat, il présentait une toxicité aiguë par voie orale légère ou élevée, selon l'excipient utilisé. L'uniconazole-P était faiblement toxique par voie cutanée et par inhalation chez le rat, était minimalement irritant pour l'œil chez le lapin, n'irritait pas la peau du lapin et n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye, d'après le test de Buehler.

Les études à doses répétées effectuées par le régime alimentaire ou en capsules chez le rat et le chien, respectivement, ont entraîné une diminution du poids corporel, des effets sur le foie et des changements dans la chimie clinique. Les effets hépatiques comprenaient une hypertrophie du foie, une vacuolisation cytoplasmique et d'autres observations histopathologiques. Plusieurs paramètres chimiques cliniques ont été modifiés, notamment l'activité des phosphatases alcalines et des transaminases alcalines, qui ont toutes deux augmenté. Chez le rat et le chien, les effets hépatiques étaient semblables après une administration à court et à long terme, mais ont été

observés à des doses plus faibles dans les études à long terme. L'augmentation de la durée de l'administration a également entraîné une légère hausse de la gravité de la toxicité liée au traitement chez le rat et le chien.

Dans une étude de toxicité cutanée à doses répétées chez le rat, on a noté une irritation accrue de la peau au site d'application. Malgré un niveau de fond élevé de lésions cutanées, l'irritation cutanée observée chez les animaux traités n'a pas pu être écartée de façon concluante et a donc été attribuée à l'exposition à l'uniconazole-P. Des signes de toxicité générale, y compris une augmentation du poids du foie et des observations histopathologiques dans le foie, ont été relevés dans l'étude de toxicité cutanée en question. Aucune étude de la toxicité par inhalation à doses répétées n'était disponible.

Dans des études in vitro, l'uniconazole-P s'est révélé négatif pour ce qui est de l'induction d'une mutation génique chez *Salmonella* et négatif pour l'échange de chromatides sœurs dans les cellules K1 du hamster, mais faiblement clastogène dans un essai d'aberration chromosomique dans les cellules K1 du hamster en présence d'une activation métabolique. Dans une étude complémentaire in vitro, l'uniconazole-P s'est révélé négatif pour la synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes du rat. Deux tests du micronoyau in vivo chez la souris, effectués par voie intrapéritonéale, ont donné des résultats négatifs. Dans l'ensemble, le poids de la preuve indique que l'uniconazole-P n'est pas génotoxique.

Dans une étude de toxicité chronique et d'oncogénicité par voie alimentaire d'une durée de deux ans chez le rat, on a noté une légère augmentation de la fréquence des astrocytomes chez le mâle à la dose maximale. La fréquence n'était que légèrement supérieure à la plage des données historiques et, par conséquent, l'augmentation des astrocytomes chez les mâles exposés à des doses élevées a été jugée équivoque quant à sa relation au traitement. Dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 18 mois chez la souris, on a constaté une augmentation du poids du foie et une histopathologie chez les deux sexes à la dose élevée. Une hausse statistiquement significative de la fréquence des adénomes hépatocellulaires et de la fréquence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles à la dose élevée. Une hausse de la fréquence des carcinomes hépatocellulaires a également été notée chez les mâles ayant reçu des doses élevées. Cependant, cette fréquence se situait à la limite supérieure de l'intervalle des données historiques se rapportant aux témoins.

Des études mécanistes ont été fournies à l'appui d'un mode d'action proposé pour la formation de tumeurs hépatiques, d'après l'induction des récepteurs constitutifs des androstanes (RCA). Le mode d'action implique l'activation des RCA, suivie de l'induction d'enzymes métaboliques spécifiques, ce qui entraîne une augmentation transitoire de la prolifération hépatocellulaire, la formation de foyers hépatiques modifiés et, enfin, la formation de tumeurs hépatiques. Les études mécanistes ont fourni des preuves qualitatives de l'induction du cytochrome 2 du foie (CYP2) après une exposition par le régime alimentaire à l'uniconazole-P pendant deux et quatre semaines, à des doses cancérogènes. L'induction enzymatique hépatique par l'uniconazole-P était semblable à celle observée après l'administration de phénobarbital, un activateur connu des RCA, et elle était associée à une augmentation du poids du foie et à une hypertrophie hépatocellulaire. Toutefois, les études mécanistes disponibles n'ont pas réussi à démontrer une

augmentation de la synthèse de l'ADN hépatocellulaire réplicatif après une exposition à l'uniconazole-P. La concordance entre les doses et les événements clés et associatifs n'a pas non plus été démontrée de façon adéquate. Dans l'ensemble, lorsque les résultats des études mécanistes et à long terme étaient pris en compte, il n'y avait pas suffisamment de preuve pour appuyer le mode d'action proposé, basé sur des seuils. Par conséquent, une méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles (ERU) a été utilisée pour l'évaluation du risque de cancer basée sur la fréquence combinée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction menée sur deux générations par voie alimentaire chez le rat, on n'a trouvé aucun signe de toxicité pour la reproduction ni de sensibilité chez les jeunes. La toxicité générale chez les animaux parents, y compris la diminution du poids corporel et les effets sur le foie, était semblable à celle qui avait été observée dans les études de toxicité générale par voie orale et à doses répétées, et a été observée à des doses semblables à celles administrées à des femelles non gravides.

Les effets sur les descendants étaient limités à une diminution du poids corporel des petits des générations F_1 et F_2 à partir du septième jour postnatal, ce qui s'est produit à une dose causant une toxicité maternelle.

Dans une étude de toxicité pour le développement par gavage chez le rat, on a constaté une fréquence accrue des variations squelettiques fœtales (14^{e} côte et côtes cervicales) en présence d'une toxicité maternelle (diminution du poids corporel et prise de poids corporel). Dans une étude de toxicité pour le développement par gavage chez le lapin, aucun signe de toxicité pour le développement n'a été observé à la dose maximale d'essai. Dans l'étude, seuls des effets marginaux sur le poids corporel ont été observés chez les mères à la dose élevée. Toutefois, selon les résultats d'une étude de détermination des doses qui a montré que les mères ne pouvaient pas avoir toléré une dose significativement plus élevée d'uniconazole-P, l'étude principale a été jugée acceptable.

On n'a observé aucun signe de malformation liée au traitement ni de sensibilité chez les jeunes rats ou lapins.

Aucune étude exigée de neurotoxicité n'était disponible. Dans une étude publiée qui évaluait expressément l'activité motrice, aucun signe d'hyperactivité n'a été observé le jour de l'administration, après l'administration aiguë par gavage d'uniconazole-P (ARLA n^{o} 2873579). Dans les études toxicologiques soumises par les titulaires, les preuves potentielles de neurotoxicité comprenaient une diminution de l'activité spontanée et une paralysie des membres à la suite de l'administration de doses orales uniques élevées d'uniconazole-P chez le rat et la souris. Cependant, aucun signe de neurotoxicité sélective n'a été observé dans les études de toxicité par voie alimentaire à doses répétées, à des doses similaires. Par conséquent, le potentiel neurotoxique de l'uniconazole-P est peu préoccupant.

Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées au tableau 1 de l'annexe II. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec l'uniconazole-P sont résumés au tableau 2 de l'annexe II. L'identité des principaux métabolites de l'uniconazole-P chez le rat est présentée au tableau 3 de l'annexe II.

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

Pour l'évaluation des risques liés à la présence possible de résidus dans les aliments ou de résidus issus des produits utilisés à proximité des résidences ou des écoles, ou à l'intérieur de celles-ci, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux seuils d'effet pour tenir compte de l'exhaustivité des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que du risque de toxicité prénatale et postnatale. Il se peut qu'un facteur différent soit établi en fonction de données scientifiques fiables.

Pour ce qui est de l'exhaustivité de la base de données toxicologiques concernant la toxicité chez les nourrissons et les enfants, la base contenait les études complémentaires généralement exigées aux fins de l'évaluation des risques pour l'uniconazole-P, dont des études de toxicité pour le développement par gavage oral chez le rat et le lapin, et une étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations chez le rat.

En ce qui concerne le risque de toxicité prénatale et postnatale, les études de toxicité pour la reproduction ou le développement n'ont révélé aucun signe de sensibilité accrue du fœtus ou des descendants par rapport aux animaux parents. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, on a observé à la dose maximale une diminution du poids corporel chez les descendants en présence d'une toxicité maternelle, caractérisée par une diminution du poids corporel et des observations histopathologiques dans le foie. Les effets sur le développement, qui comprenaient une fréquence accrue des variations squelettiques fœtales dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, se sont également produits en présence d'une toxicité maternelle. Aucun signe de toxicité pour le développement n'a été observé dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin.

Dans l'ensemble, les critères d'effet chez les petits étaient bien caractérisés, et on ne considère pas qu'il s'agit d'effets graves. Compte tenu de ces résultats, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1.

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

Pour évaluer l'exposition par voie alimentaire, l'ARLA détermine quelle quantité de résidus de pesticide, y compris les résidus dans le lait et la viande, est susceptible d'être ingérée quotidiennement avec la nourriture. Les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire tiennent compte de l'âge des personnes et des différences dans les habitudes alimentaires de la population à divers stades de vie (nourrissons, enfants, adolescents, adultes et aînés). Par exemple, les évaluations prennent en considération les particularités de l'alimentation des enfants, comme leurs préférences alimentaires et le fait qu'ils consomment davantage de

nourriture, par rapport à leur poids corporel, que les adultes. On caractérise ensuite les risques associés à l'exposition par voie alimentaire en combinant les évaluations de l'exposition et de la toxicité. Une forte toxicité ne se traduit pas nécessairement par un risque élevé si l'exposition est faible. À l'inverse, un pesticide faiblement toxique peut poser un risque si l'exposition est forte.

L'ARLA envisage de limiter l'utilisation d'un pesticide lorsque l'exposition dépasse 100 % de la dose de référence ou lorsque le risque estimé de cancer à vie dépasse 1×10^{-6} (autrement dit, un sur un million). Le document de principes de l'ARLA SPN2003-03, *Évaluation de l'exposition aux pesticides contenus dans les aliments : Guide de l'utilisateur*, présente en détail les procédures d'évaluation des risques de toxicité aiguë ou chronique et de cancer.

Des limites maximales de résidus (LMR) canadiennes sont établies pour l'uniconazole-P. Les LMR pour l'uniconazole-P sont actuellement fixées à 0,01 ppm pour les produits du sous-groupe de cultures 8-09A. Les résidus dans tous les autres produits agricoles, y compris ceux dont le traitement a été approuvé au Canada, mais sans LMR spécifiques, sont également réglementés en vertu du paragraphe B.15.002 (1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui stipule que les résidus ne doivent pas dépasser 0,1 ppm. La liste complète des LMR en vigueur au Canada se trouve dans la base de données de l'ARLA sur les LMR, un outil en ligne qui permet aux utilisateurs de chercher les LMR réglementées en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les pesticides et les produits alimentaires.

Les évaluations de l'exposition aiguë, chronique et cancérogène à l'uniconazole-P par voie alimentaire et des risques connexes ont été effectuées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™ (DEEM-FCID™, version 4.02, 05-10-c), qui intègre des données sur la consommation provenant de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey/What We Eat in America (NHANES/WWEIA) pour 2005 à 2010, données disponibles auprès du National Center for Health Statistics (NCHS) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). De plus amples renseignements sur les données de consommation figurent dans le document de principes de l'ARLA SPN 2014-01, *Paramètres des facteurs d'exposition généraux utilisés pour les évaluations de l'exposition alimentaire, professionnelle et résidentielle*. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les estimations du risque par voie alimentaire ou sur la chimie des résidus utilisées dans l'évaluation du risque par voie alimentaire, voir les annexes III et IV.

3.2.1 Détermination de la dose aiguë de référence

Pour estimer le risque aigu par le régime alimentaire, on a choisi la dose sans effet nocif observé (DSENO) maternelle de 5 mg/kg p.c./j dans l'étude de toxicité pour le développement par gavage chez le rat, en raison d'une diminution de la prise de poids corporel des mères dans les premiers jours suivant l'administration d'une dose à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 25 mg/kg p.c./j. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc égal à 100.

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

$$DARf = \frac{DSENO}{FEG} = \frac{5\ mg/kg\ p.c./j}{100} = 0,05\ mg/kg\ p.c.$$

3.2.2 Évaluation de l'exposition aiguë par voie alimentaire et des risques connexes

Le risque aigu par voie alimentaire a été calculé d'après la dose maximale de résidus d'uniconazole-P susceptible d'être ingérée en une journée et d'après les données sur la consommation alimentaire. La quantité de résidus ingérée est comparée à la DARf, soit la dose à laquelle une personne pourrait être exposée en une journée sans craindre d'effets néfastes sur sa santé. Lorsque l'exposition estimée est inférieure à la DARf, l'exposition aiguë par voie alimentaire est acceptable.

L'évaluation de l'exposition aiguë a été effectuée à l'aide des estimations de résidus d'après les LMR canadiennes et les tolérances américaines, dans le modèle d'évaluation de l'exposition par voie alimentaire (DEEM – *Dietary Exposure Evaluation Model*), et on a présumé que toutes les cultures avaient été traitées à 100 %.

Les estimations de l'exposition aiguë par voie alimentaire au 95^{e} centile étaient inférieures à 1 % de la DARf pour la population générale et toutes les autres sous-populations, de sorte que le risque aigu est jugé acceptable.

3.2.3 Détermination de la dose journalière admissible

Pour estimer le risque d'exposition répétée par voie alimentaire, on a utilisé l'étude de toxicité d'un an chez le chien et l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité par voie alimentaire de deux ans chez le rat comme études cocritiques. Les doses entraînant un effet établies dans ces études étaient semblables, et ces études fournissent les DSENO les plus faibles de la base de données. Dans l'étude de toxicité d'un an chez le chien, la DSENO de 2 mg/kg p.c./j a été établie d'après l'augmentation du poids du foie, les changements histopathologiques dans le foie et l'activité enzymatique élevée, indiquant une hépatotoxicité à la DMENO de 20 mg/kg p.c./j. Dans l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité de deux ans chez le rat, la DSENO de 2 mg/kg p.c./j a été établie en fonction des effets à la DMENO de 9 mg/kg p.c./j, qui comprenaient une réduction du poids corporel et des effets sur le foie, y compris une augmentation du poids et une fréquence accrue des observations histopathologiques. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. Par conséquent, le FEG est égal à 100.

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

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{\text{2 mg/kg p.c./j}}{100} = 0{,}02 \text{ mg/kg p.c./j}$$

La DJA fournit une marge supérieure à 2 400 pour la dose, lorsqu'une augmentation équivoque de la fréquence des astrocytomes a été observée dans l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité de deux ans chez le rat.

3.2.4 Évaluation de l'exposition chronique par voie alimentaire et des risques connexes

Le risque chronique par le régime alimentaire a été calculé d'après la consommation moyenne de différents aliments. L'exposition estimée a ensuite été comparée à la DJA, qui est une estimation de l'exposition journalière à des résidus de pesticide qui, croit-on, n'auraient aucun effet nocif important sur la santé au cours d'une vie. Lorsque l'exposition estimée est inférieure à la DJA, l'exposition chronique par voie alimentaire est acceptable.

L'évaluation de l'exposition chronique par voie alimentaire a été effectuée à l'aide des estimations de résidus d'après les LMR canadiennes et les tolérances américaines, dans le modèle DEEM, et on a supposé que toutes les cultures avaient été traitées à 100 %.

L'exposition chronique par le régime alimentaire était inférieure à 1 % de la DJA pour la population générale et toutes les autres sous-populations, de sorte que le risque chronique est jugé acceptable.

3.2.5 Évaluation du risque de cancer

On a constaté des signes d'oncogénicité chez les souris mâles après une exposition à l'uniconazole-P. Certains signes semblaient corroborer le mécanisme basé sur les seuils pour les tumeurs hépatiques observées. Cependant, le mode d'action proposé n'était pas entièrement corroboré en raison des limites dans les renseignements fournis. Par conséquent, une méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles (ERU) a été utilisée aux fins de l'évaluation des risques. Un ERU de $1{,}76 \times 10^{-2}$ $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$ a été obtenu à partir de la fréquence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires qui a été observée chez les souris mâles dans l'étude d'oncogénicité par le régime alimentaire de 18 mois. Une méthode d'évaluation des risques basée sur les seuils a été utilisée pour prendre en compte la fréquence accrue des astrocytomes chez les rats mâles ayant reçu une dose élevée dans l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité de deux ans, étant donné la nature équivoque de cet effet par rapport au traitement. Voir la section 3.1 pour de plus amples renseignements.

3.2.6 Évaluation du risque de cancer par le régime alimentaire

Le risque de cancer par le régime alimentaire a été calculé d'après la consommation moyenne de différents aliments contenant des résidus. L'exposition chronique estimée a ensuite été comparée à l'excès de risque unitaire (ERU).

Un risque de cancer à vie égal ou inférieur à 1×10^{-6} (un sur un million) indique un risque acceptable pour la population générale lorsque l'exposition se produit par les résidus de pesticide dans ou sur les aliments, ou chez des personnes exposées involontairement.

Selon la méthode de l'ERU, l'estimation du risque de cancer à vie d'après l'exposition par le régime alimentaire seulement est de 2×10^{-7} pour la population générale et le risque de cancer est donc jugé acceptable.

3.3 Exposition par l'eau potable

D'après le profil d'emploi homologué (application à l'intérieur seulement) de l'uniconazole-P sur les plantules de tomates de serre et les plantes ornementales, les résidus devraient être minimes dans l'eau potable. Il n'est pas nécessaire de calculer la concentration estimée dans l'environnement pour les utilisations de l'uniconazole-P actuellement homologuées.

3.4 Évaluation de l'exposition professionnelle et non professionnelle et des risques connexes

Évaluation des risques autres que le risque de cancer

On évalue les risques autres que le cancer en comparant les niveaux d'exposition possibles à la valeur du critère d'effet le plus pertinent des études toxicologiques afin de calculer la marge d'exposition (ME). Cette ME est ensuite comparée à une ME cible qui intègre des facteurs d'incertitude destinés à protéger la sous-population la plus sensible. Si la ME calculée est inférieure à la ME cible, cela ne signifie pas nécessairement que l'exposition causera des effets néfastes, mais des mesures seraient alors requises pour réduire les risques.

Évaluation du risque de cancer

Le risque de cancer a été calculé à partir de la dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV) d'après l'exposition par voie cutanée, par inhalation et par voie orale. On multiplie la DJMDV par l'ERU pour obtenir une estimation du risque de cancer à vie, qui est une mesure de probabilité. Un risque de cancer à vie de l'ordre de 1×10^{-5} chez les travailleurs et de 1×10^{-6} chez les particuliers en milieu résidentiel est généralement acceptable.

3.4.1 Choix des critères d'effet toxicologique pour l'exposition professionnelle et non professionnelle

Exposition par voie cutanée à court et moyen terme

Pour les expositions par voie cutanée à court et moyen terme, on a choisi une DSENO de 5 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de 28 jours par voie cutanée chez le rat aux fins de l'évaluation des risques. Une augmentation du poids du foie et des observations histopathologiques dans le foie ont été notées dans cette étude chez les femelles ayant reçu une dose à la DMENO de 25 mg/kg p.c./j. En ce qui concerne les scénarios d'exposition professionnelle, la ME cible choisie pour ce critère d'effet est de 100, ce qui comprend les

facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les nourrissons allaités et les fœtus des travailleuses enceintes exposées.

Pour l'évaluation des risques en milieu résidentiel, la ME cible est de 100, ce qui comprend les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. On estime que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population.

Exposition par inhalation à court et moyen terme

Pour ce qui est de l'évaluation des risques par inhalation à court et moyen terme, aucune étude de toxicité par inhalation à doses répétées n'était disponible. Par conséquent, on a choisi la DSENO pour le développement de 5 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de toxicité pour le développement chez le rat en raison d'une fréquence accrue des variations squelettiques fœtales à la DMENO de 25 mg/kg p.c./j. La ME cible est de 100, ce qui comprend les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les nourrissons allaités et les fœtus des travailleuses enceintes exposées.

Exposition par voie cutanée et par inhalation à long terme

Pour l'évaluation des risques liés à l'exposition cutanée et à l'inhalation à long terme, on a choisi l'étude de toxicité d'un an chez le chien et l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité par voie alimentaire de deux ans chez le rat comme études cocritiques. Les doses entraînant un effet établies dans ces études étaient semblables, et ces études fournissent les DSENO les plus faibles de la base de données. Dans l'étude de toxicité d'un an chez le chien, la DSENO de 2 mg/kg p.c./j a été établie d'après l'augmentation du poids du foie, les changements histopathologiques dans le foie et l'activité enzymatique élevée, indiquant une hépatotoxicité à la DMENO de 20 mg/kg p.c./j. Dans l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité de deux ans chez le rat, la DSENO de 2 mg/kg p.c./j a été établie en fonction des effets à la DMENO de 9 mg/kg p.c./j, qui comprenaient une réduction du poids corporel et des effets hépatiques, y compris une augmentation du poids du foie et une fréquence accrue des observations histopathologiques. La ME cible est de 100, ce qui comprend les facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. On considère que le choix de ces études et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les nourrissons allaités et les fœtus des travailleuses enceintes exposées.

Évaluation du risque de cancer

On a constaté des signes d'oncogénicité chez les souris mâles après une exposition à l'uniconazole-P. Certains signes semblaient corroborer le mécanisme basé sur les seuils pour les tumeurs hépatiques observées. Cependant, le mode d'action proposé n'était pas entièrement corroboré en raison des limites dans les renseignements fournis. Par conséquent, une méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles (ERU) a été utilisée aux fins de l'évaluation des risques. Un ERU de $1{,}76 \times 10^{-2}$ $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$ a été obtenu à partir de la fréquence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires qui a été observée chez les souris mâles dans l'étude de cancérogénicité par le régime alimentaire de 18 mois. Une méthode d'évaluation des risques basée sur les seuils a été utilisée pour prendre en compte la fréquence accrue des astrocytomes chez les rats mâles ayant reçu une dose élevée dans l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité de deux ans, étant donné la nature équivoque de cet effet par rapport au traitement.

3.4.2 Facteur d'absorption cutanée

Un facteur d'absorption cutanée de 46 % a été établi pour l'uniconazole-P d'après une étude d'absorption percutanée chez des rats mâles. Cette valeur d'absorption cutanée est jugée prudente dans la mesure où elle suppose que tous les résidus présents dans les eaux de rinçage au solvant et la peau sont biodisponibles. On ne s'attend pas à ce que cette valeur sous-estime l'absorption.

3.4.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Il existe un risque d'exposition à l'uniconazole-P lorsqu'une personne fait le mélange, le chargement ou l'application du pesticide ou qu'elle pénètre dans un site traité pour effectuer des activités après le traitement, comme le dépistage des organismes nuisibles.

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

D'après le profil d'emploi actuel, l'exposition potentielle des préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A) dans les serres devrait être de court à moyen terme (plantules de tomates) ou à long terme (plantes ornementales) et devrait se produire par voie cutanée et par inhalation.

Les scénarios d'exposition suivants ont été évalués en fonction du profil d'emploi homologué actuel :

- mélange/chargement de la formulation liquide et application à l'aide d'un pulvérisateur à main à pression manuelle;
- mélange/chargement de la formulation liquide et application à l'aide d'un pulvérisateur à main à pression mécanique;
- mélange/chargement de la formulation liquide et application à l'aide d'un pulvérisateur à dos;
- mélange/chargement de la formulation liquide pour irrigation sur frondaison.

Comme il n'y avait aucune donnée adéquate concernant l'exposition des personnes manipulant l'uniconazole-P, l'exposition par voie cutanée et par inhalation a été estimée à l'aide des données de la Pesticide Handlers Exposure Database (PHED), version 1.1, et de l'Agricultural Handler Exposure Task Force (AHETF).

L'exposition des préposés M/C/A a été estimée à l'aide des valeurs d'exposition unitaire tirées de la base de données PHED (pour l'équipement manuel) et de l'AHETF (pour le mélange/chargement en milieu ouvert de la formulation liquide par les travailleurs portant un équipement de protection individuelle [EPI] consistant en un vêtement à manches longues, un pantalon et des gants résistant aux produits chimiques).

Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation sont résumées à l'annexe II. Les risques par voie cutanée et par inhalation n'ont pas été combinés, car il n'existe pas de critère d'effet préoccupant commun pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation.

L'évaluation des risques pour les préposés M/C/A est présentée à l'annexe V (tableaux 1 et 2). Les ME estimées, pour la voie cutanée et l'inhalation, des travailleurs portant l'EPI susmentionné sont supérieures aux ME cibles, et le risque de cancer à vie est inférieur à 1×10^{-5}. Sur cette base, le risque de cancer et les risques autres que le risque de cancer sont jugés acceptables pour les préposés M/C/A pour l'uniconazole-P sur les plantes ornementales et les plantules de tomates de serre. L'EPI figurant sur les étiquettes actuelles des préparations commerciales, dont les vêtements imperméables à l'eau (p. ex. combinaison en Tyvek) et les respirateurs, devrait réduire davantage le risque d'exposition.

Afin de répondre aux normes d'étiquetage actuelles, l'ARLA propose d'apporter des éclaircissements concernant l'EPI sur les étiquettes des préparations commerciales (annexe VIII).

On ne s'attend pas à ce que les nébulisateurs ou l'équipement de brumisation soient utilisés pour l'application de l'uniconazole-P. Par conséquent et par souci de clarté, l'ARLA propose d'inclure sur les étiquettes des préparations commerciales une mise en garde standard indiquant que l'utilisation de ces équipements est interdite (annexe VIII).

3.4.3.2 Évaluation de l'exposition après le traitement et des risques connexes

L'exposition par voie cutanée est considérée comme la principale voie d'exposition pour les travailleurs qui entrent dans les serres afin d'y effectuer des activités après le traitement des plantes ornementales ou des plantules de tomates de serre. Compte tenu de la faible volatilité de ce principe actif (4×10^{-5} mm Hg à 20 °C) et en supposant qu'au moins 12 heures se sont écoulées avant le retour dans le site traité, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait une exposition par inhalation à l'uniconazole-P pour les travailleurs qui pénètrent dans les sites traités après l'application.

Dans le cas des travailleurs qui pénètrent dans un site traité, on a calculé des délais de sécurité (DS) afin de déterminer l'intervalle de temps nécessaire avant que les travailleurs puissent retourner dans le site traité en toute sécurité après l'application.

Le DS est le temps qui doit s'écouler pour permettre aux résidus de diminuer jusqu'à un niveau où le risque de cancer et les risques autres que le risque de cancer sont jugés acceptables pour les activités des travailleurs après le traitement.

Un DS standard de 12 heures doit actuellement apparaître sur les étiquettes des deux préparations commerciales. De plus, l'étiquette de l'une des préparations commerciales (Sumagic, n^{o} d'homologation 25781) permet un retour anticipé à condition que les travailleurs portent l'EPI indiqué sur l'étiquette. L'ARLA propose la mise à jour de l'étiquette de Sumagic afin de préciser que seuls les préposés à l'application sont autorisés à pénétrer dans les zones traitées dans les 12 heures pour y effectuer une tâche à court terme ne nécessitant pas de travail manuel si au moins 4 heures se sont écoulées depuis l'application et si l'EPI indiqué sur l'étiquette est porté (annexe VIII).

Plantules de tomates de serre

Comme l'uniconazole-P est appliqué sur les plantules de tomates de serre aux premiers stades de croissance (stade de 2 à 4 feuilles), la principale voie d'exposition des travailleurs ne devrait pas être par contact foliaire, mais par la manipulation des plantules traitées pendant leur repiquage. L'exposition résultant du repiquage devrait être de courte durée.

Les résultats de l'évaluation des risques après le traitement sont présentés au tableau 1 de l'annexe VI. Dans le cas des travailleurs qui repiquent les plantules de tomates, après le traitement, la ME estimée est supérieure à la ME cible par voie cutanée, et le risque de cancer à vie est inférieur à 1×10^{-5}. Sur cette base, le risque de cancer et les risques autres que le risque de cancer pour les travailleurs qui repiquent les plantules de tomates sont jugés acceptables. Le DS standard de 12 heures exigé figure sur l'étiquette de produit actuelle. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est proposée.

Plantes ornementales

On s'attend à ce que l'uniconazole-P soit utilisé sur les fleurs à couper (en particulier les chrysanthèmes). Par conséquent, on a tenu compte des risques potentiels pour les travailleurs effectuant des activités après le traitement des plantes ornementales (sauf les fleurs à couper) et des fleurs à couper (en particulier les chrysanthèmes) dans l'évaluation des risques après le traitement.

D'après le profil d'emploi homologué actuel de l'uniconazole-P, l'exposition des travailleurs devrait être à long terme, car il peut y avoir plusieurs cycles de culture en serre.

L'exposition des travailleurs après le traitement a été estimée à l'aide du coefficient de transfert (CT) propre à l'activité et des valeurs des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA). Les RFFA représentent la quantité de résidus pouvant être délogés ou transférés d'une surface, par exemple des feuilles d'une plante. Le CT est une mesure de la relation entre l'exposition et les RFFA pour les personnes qui réalisent une activité précise, et il est calculé à partir des données issues des études d'exposition sur le terrain.

Les CT sont propres à une combinaison donnée de culture et d'activité, et ils tiennent compte de la tenue de travail que portent habituellement les travailleurs agricoles adultes. L'ARLA a utilisé le CT propre à l'activité établi par l'Agricultural Re-Entry Task Force (ARTF).

En raison des limites de l'étude disponible sur les RFFA propres aux substances chimiques, l'utilisation de valeurs RFFA par défaut a été jugée la plus appropriée. Des valeurs maximales par défaut (le jour de l'application; jour 0) et la moyenne pondérée dans le temps (MPT) sur 30 jours des RFFA ont été calculées avec l'hypothèse d'un dépôt de résidus de 25 % après une ou plusieurs applications (le DS minimal figurant sur les étiquettes actuelles des produits) et un taux de dissipation des résidus de 2,3 % par jour.

Plantes ornementales (sauf les fleurs à couper)

Les résultats de l'évaluation des risques après le traitement sont présentés au tableau 2 de l'annexe VI. La ME estimée est supérieure à la ME cible par voie cutanée, et le risque de cancer à vie est inférieur à 1×10^{-5}. Sur cette base, le risque de cancer et les risques autres que le risque de cancer pour les travailleurs qui effectuent des tâches après le traitement et entrent en contact avec des plantes ornementales de serre traitées (sauf les fleurs à couper) sont jugés acceptables. Le DS minimal standard de 12 heures exigé figure actuellement sur les étiquettes des préparations commerciales. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est proposée.

Plantes ornementales – fleurs à couper

Les résultats de l'évaluation des risques après le traitement des plantes ornementales cultivées pour la production de fleurs à couper sont présentés au tableau 3 de l'annexe VI. Pour les travailleurs qui entrent en contact avec des chrysanthèmes traités, les ME estimées vont de 98 à 6 849 (la ME cible par voie cutanée est de 100). La ME de 98 (pour l'éboutonnage et la taille manuelle) est jugée acceptable compte tenu du caractère prudent de l'évaluation des risques. Sur cette base, les risques autres que le risque de cancer pour les travailleurs qui effectuent des tâches après le traitement sont jugés acceptables. Le risque de cancer à vie est supérieur à 1×10^{-5} pour les travailleurs effectuant la récolte manuelle ou l'éboutonnage et la taille manuelle (annexe VI, tableau 3). Sur cette base, le risque de cancer après le traitement n'est pas jugé acceptable dans les conditions d'utilisation actuelles. Des DS allant de 4 à 18 jours seraient requis pour atténuer les risques potentiels. Il se peut que les DS estimés ne soient pas réalisables.

D'après les résultats de l'évaluation des risques, l'ARLA propose de révoquer l'homologation de l'utilisation de l'uniconazole-P sur les plantes ornementales de serre cultivées pour la production de fleurs à couper (annexe VI). Les intervenants sont invités à présenter leur avis sur la faisabilité des mesures d'atténuation proposées.

3.4.4 Évaluation de l'exposition non professionnelle et des risques connexes

Les produits à usage domestique contenant de l'uniconazole-P ne sont pas homologués au Canada. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait une exposition résidentielle à cette substance. L'exposition potentielle des particuliers à l'uniconazole-P lors des applications commerciales à l'intérieur (en serre) est jugée négligeable.

La seule source d'exposition résidentielle potentielle est due au contact avec les plantes ornementales commercialement traitées (plantes vendues au détail).

On s'attend à ce que l'exposition résidentielle se produise par voie cutanée de façon intermittente et qu'elle soit de courte durée. L'exposition cutanée des adultes, des jeunes et des enfants a été évaluée conformément au document *Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment* de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis (voir la section 4; US EPA, 2012). Le risque de cancer à vie a été estimé à l'aide d'hypothèses prudentes, telles que la dose maximale d'application homologuée pour les plantes ornementales et une exposition à vie. Les résultats de l'évaluation des risques après le traitement en milieu résidentiel sont présentés au tableau 1 de l'annexe VII. Les ME estimées sont supérieures à la ME cible par voie cutanée, et le risque de cancer à vie est de 1×10^{-6}. Sur cette base, le risque de cancer et les risques autres que le risque de cancer pour les personnes qui manipulent les plantes au détail sont jugés acceptables. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est proposée.

3.5 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

L'exposition globale représente l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'absorption d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles par toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée, inhalation).

Pour l'uniconazole-P, l'exposition par le régime alimentaire était limitée aux aliments seulement, ce qui a été jugé acceptable. La seule source d'exposition résidentielle potentielle est due au contact avec les plantes ornementales commercialement traitées (plantes vendues au détail) et est jugée acceptable. Dans les conditions d'utilisation actuelles, l'exposition résidentielle aux résidus d'uniconazole-P sur les plantes vendues au détail devrait se faire de façon intermittente et être de courte durée. Sur cette base, le risque global est jugé acceptable. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est proposée.

3.6 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte des effets cumulatifs des pesticides qui présentent un mécanisme commun de toxicité. L'uniconazole-P appartient à un groupe de pesticides connu sous le nom de fongicides à base de conazole. Ces pesticides ont une structure similaire et contiennent un groupement triazole. En raison de ces similitudes structurales, les fongicides à base de triazole ont des métabolites communs, dont le 1,2,4-triazole et les conjugués du triazole. Des réponses toxicologiques variables ont été trouvées pour les conazoles, notamment les suivantes : hépatotoxicité et hépatocancérogénicité chez la souris, tumeurs de la thyroïde chez le rat, et effets sur le développement, la reproduction et le système nerveux chez les rongeurs. Aucun mécanisme commun de toxicité clair sur lequel on pourrait établir une évaluation cumulative de l'un ou l'autre de ces effets n'a été confirmé. Toutefois, l'évaluation cumulative des risques posés par les métabolites triazoliques communs fera l'objet d'un document distinct.

3.7 Rapports d'incident

En date du 23 janvier 2019, aucun rapport d'incident mettant en cause un humain ou un animal domestique et l'uniconazole-P n'avait été soumis à l'ARLA.

4.0 Environnement

L'uniconazole-P est homologué au Canada pour utilisation en serre seulement et peut pénétrer dans l'environnement lorsqu'il est présent dans les eaux de procédé rejetées par les serres.

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

L'uniconazole-P a une faible solubilité dans l'eau (8,41 mg p.a./L) et n'est pas volatil (pression de vapeur de $4{,}0 \times 10^{-5}$ mm Hg [$5{,}3 \times 10^{-3}$ Pa] à 20 °C et $6{,}7 \times 10^{-5}$ mm Hg [$8{,}9 \times 10^{-3}$ Pa] à 25 °C). Le coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}) est de 3,7.

L'hydrolyse ne se produisait pas aux pH 5, 7 et 9. La photolyse dans l'eau (TD_{90} de 4 à 10 jours) devrait être une voie importante de transformation de l'uniconazole-P (les principaux produits de transformation sont des isomères Z). La phototransformation sur le sol (TD_{50} de 78,5 jours) ne devrait pas être une voie importante de transformation de l'uniconazole-P.

L'uniconazole-P devrait être persistant dans le sol dans des conditions aérobies (TD_{50} > 1 an). Aucun produit de transformation majeur n'a été signalé. Le potentiel de mobilité de l'uniconazole-P dans le sol était faible à modéré (la valeur K_{co} pour l'adsorption allait de 185 à 873). Une mise en garde standard concernant le lessivage figure actuellement sur l'étiquette des deux préparations commerciales.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Dans l'évaluation des risques pour l'environnement, on combine les données sur l'exposition environnementale et les renseignements écotoxicologiques afin d'estimer les risques d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Pour les utilisations de l'uniconazole-P en serre, on a pris en considération l'exposition potentielle des organismes aquatiques (exposition potentielle des habitats aquatiques adjacents aux rejets d'eau de procédé provenant des serres) et une évaluation qualitative des risques.

L'uniconazole-P est classé comme quasi non toxique pour les abeilles domestiques (DL_{50} > 227 µg/abeille). Il devrait être légèrement à modérément toxique pour les poissons d'eau douce (CL_{50} de 14,8 et de 7,5 mg/L pour la truite arc-en-ciel et la carpe, respectivement) et légèrement toxique pour les invertébrés d'eau douce (CE_{50} > 10 mg/L pour *Daphnia magna*) (US EPA, 2015).

D'après le profil d'emploi actuel (utilisation à l'intérieur), on prévoit une exposition minime des organismes terrestres non ciblés, et on ne prévoit aucune exposition directe des organismes aquatiques. Toutefois, le potentiel d'exposition indirecte par les rejets d'eau de procédé

provenant des serres a été pris en considération. Afin de réduire au minimum l'exposition potentielle des organismes aquatiques attribuable à ces rejets, le mode d'emploi figurant sur les étiquettes actuelles des préparations commerciales interdit le rejet des eaux de procédé provenant des serres.

Dans l'ensemble, les risques pour l'environnement sont jugés acceptables dans les conditions d'utilisation actuelles. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'est proposée.

4.3 Rapports d'incidents relatifs à l'environnement

En date du 23 janvier 2019, aucun rapport d'incident relatif à l'environnement n'avait été reçu pour le principe actif uniconazole-P.

Trois incidents ont été déclarés dans l'Ecological Incident Information System (EIIS) des États-Unis (1995 à 1998). Un incident avait fait état d'un traitement direct à l'uniconazole sur deux chênes, ce qui avait endommagé les plants. Dans les deux autres incidents signalés, on avait appliqué directement de l'uniconazole sur des pétunias (dans l'un de ces incidents, on avait indiqué que le traitement avait eu lieu en serre). Les dommages causés aux plantes comprenaient des taches brunâtres sur les feuilles et des cicatrices sur les tissus des tiges. Les détails du traitement des incidents n'ont pas été consignés dans l'EIIS, mais l'EPA des É.-U. a déterminé que l'incident touchant les chênes était certainement probable et que les incidents avec les pétunias étaient certainement possibles. Aucune autre mesure d'atténuation des risques n'a été établie à la suite de ces incidents.

5.0 Évaluation de la valeur

L'uniconazole-P est important pour l'industrie des plantes ornementales de serre et pour la production en serre de plantules de tomates destinées au repiquage. Il est largement utilisé sur les plantes ornementales d'importance économique pour améliorer l'apparence esthétique par la production de cultures plus désirables, compactes et commercialisables. Par rapport aux autres principes actifs employés comme retardateurs de croissance des plantes, l'uniconazole-P est homologué pour utilisation sur une plus vaste gamme de cultures ornementales, il est efficace à des doses plus faibles et il a des résultats plus durables. L'uniconazole-P est le seul régulateur de croissance des plantes homologué pour utilisation sur les plantules de tomates de serre destinées au repiquage afin de favoriser des tiges plus courtes, plus épaisses et plus fortes et ainsi de prévenir la rupture des tiges pendant le repiquage au champ.

6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Conformément à la directive d'homologation DIR99-03[3] de l'ARLA, une évaluation de l'uniconazole-P a été menée en fonction des critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques, en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- l'uniconazole-P ne répond pas à tous les critères de la voie 1 et n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1;

- l'uniconazole-P ne forme aucun produit de transformation qui répond à tous les critères de la voie 1.

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

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le principe actif de qualité technique sont recherchés dans 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[4]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[5] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et les règlements en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[6], et 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). L'ARLA a tiré la conclusion suivante :

- le principe actif de qualité technique uniconazole-P ne contient pas de contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.

---

3 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*.

4 *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 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.*

5 NOI2005-01, *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.

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

7.0 Conclusion de l’évaluation scientifique

En ce qui concerne la santé humaine, les risques ne sont pas jugés acceptables pour les travailleurs qui effectuent des activités après le traitement des plantes ornementales de serre cultivées pour la production de fleurs à couper. Par conséquent, l’ARLA propose de révoquer l’homologation de l’utilisation de l’uniconazole-P sur les plantes ornementales de serre cultivées pour la production de fleurs à couper. De plus, elle propose de mettre à jour les étiquettes afin de respecter les normes d’étiquetage actuelles et d’en accroître la clarté. Il est peu probable que l’exposition attribuable aux autres utilisations nuise à la santé humaine si le produit est utilisé conformément au mode d’emploi additionnel proposé sur l’étiquette.

L’exposition par voie alimentaire était limitée aux aliments seulement (aucune exposition par l’eau potable), ce qui a été jugé acceptable. La seule source d’exposition résidentielle potentielle est due au contact avec les plantes ornementales commercialement traitées (plantes vendues au détail) et est jugée acceptable. Dans les conditions d’utilisation actuelles, l’exposition résidentielle aux résidus de l’uniconazole-P dans les plantes vendues au détail devrait se produire de façon intermittente et être de courte durée. Sur cette base, le risque global est jugé acceptable. Aucune autre mesure d’atténuation des risques n’est proposée.

L’uniconazole-P est utilisé dans l’industrie des plantes ornementales de serre et pour la production en serre de plantules de tomates destinées au repiquage. Il est largement employé sur les plantes ornementales d’importance économique pour améliorer l’apparence esthétique par la production de cultures plus désirables, compactes et commercialisables. Lorsqu’il est utilisé conformément au mode d’emploi actuel figurant sur l’étiquette, les risques pour l’environnement sont jugés acceptables.

Liste des abréviations

µM	micromolaire
abs.	absolu
ADN	acide désoxyribonucléique
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARTF	Agricultural Re-entry Task Force
AST	aspartate aminotransférase
AUS	azote uréique du sang
CA	consommation alimentaire
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CE_{50}	concentration entraînant un effet chez 50 % de la populationCHO ovaire de hamster chinois
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale médiane
CMC	carboxyméthylcellulose
CMM	cote moyenne maximale sur 24, 48 et 72 heures
CT	coefficient de transfert
DA	dose administrée
DARf	dose aiguë de référence
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DJA	dose journalière admissible
DJMDV	dose quotidienne absorbée pour la durée de la vie
DL_{50}	dose létale médiane
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
ECS	échange de chromatides sœurs
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
EPC	érythrocyte polychromatique
EPI	équipement de protection individuelle
ERU	excès de risque unitaire
F_1	première génération
F_2	deuxième génération
FCID™	Food Commodity Intake Database™
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GB	globule blanc (ou leucocyte)
GR	globule rouge
GSH	glutathion
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite

JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
K_{co}	coefficient de partage carbone organique
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
log K_{oe}	coefficient de partage octanol-eau
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m	mètre
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
MPT	moyenne pondérée dans le temps
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
P	génération parentale
p.	poids
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
PEG	polyéthylène glycol
pH	mesure de l'acidité ou de la basicité d'une solution aqueuse
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
ppm	partie par million
prise de p.c.	prise de poids corporel
RCA	récepteur constitutif des androstanes
RFFA	résidus foliaires à faible adhérence
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TD_{50}	temps de dissipation de 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TD_{90}	temps de dissipation de 90 % (temps requis pour observer une diminution de 90 % de la concentration)
UV	ultraviolet
♂	mâle
♀	femelle
↑	augmentation
↓	diminution

Annexe I Produits contenant de l'uniconazole-P homologués en date du 21 février 2019

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de préparation	Garantie (%)
25780	T	Valent Canada, Inc.	Uniconazole-P technique de Valent	Solution	76 %
32171	T	Fine Agrochemicals Limited	Uniconazole-P technique	Solide	79,4 %
25781	C	Valent Canada, Inc.	Régulateur de croissance des plantes Sumagic	Concentré émulsifiable	0,055 %
32342	C	Fine Agrochemicals Limited	Concise	Solution	0,055 %

T – produit de qualité technique, C – produit à usage commercial

Annexe II Tableaux de données toxicologiques

Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques de l'uniconazole-P pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG[1] ou ME cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire dans la population générale	Étude de toxicité orale pour le développement chez le rat	DSENO = 5 mg/kg p.c./j ↓ prise de p.c. aux JG 6 à 9 chez les mères	100
	DARf = 0,05 mg/kg p.c.		
Expositions répétées par le régime alimentaire	Deux études cocritiques : Étude de toxicité chronique et d'oncogénicité par le régime alimentaire de deux ans chez le rat Étude de toxicité orale d'un an chez le chien	DSENO = 2 mg/kg p.c./j ↓ p.c., ↓ prise de p.c. et changements histopathologiques dans le foie DSENO = 2 mg/kg p.c./j ↑ poids du foie et changements histopathologiques dans le foie	100
	DJA = 0,02 mg/kg p.c./j		
Exposition par voie cutanée à court et moyen terme	Étude de toxicité cutanée de 28 jours chez le rat	DSENO = 5 mg/kg p.c./j ↑ poids du foie, changements histopathologiques dans le foie	100
Exposition par inhalation à court et moyen terme[2]	Étude de toxicité orale pour le développement chez le rat	DSENO = 5 mg/kg p.c./j ↑ fréquence des variations squelettiques fœtales (côtes cervicales et 14^{e} côte)	100
Exposition par voie cutanée et par inhalation à long terme[2, 3]	Deux études cocritiques : Étude de toxicité chronique et d'oncogénicité par le régime alimentaire de deux ans chez le rat Étude de toxicité orale d'un an chez le chien	DSENO = 2 mg/kg p.c./j ↓ p.c. et prise de p.c., et changements histopathologiques dans le foie DSENO = 2 mg/kg p.c./j ↑ poids du foie et changements histopathologiques dans le foie	100
Exposition cumulative (voie orale et cutanée)	Étude de toxicité orale pour le développement chez le rat	DSENO = 5 mg/kg p.c./j Fréquence accrue des variations squelettiques fœtales (côtes cervicales et 14^{e} côte)	100
Cancer	Étude d'oncogénicité de 18 mois chez la souris	ERU = 1,76 × 10^{-2} d'après la fréquence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles	

[1] Le facteur d'évaluation global (FEG) correspond au total des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les évaluations des risques associés à l'exposition par voie alimentaire; la ME est la ME cible pour les évaluations de l'exposition professionnelle et résidentielle.

[2] Comme on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation de voie-à-voie.
[3] Comme on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption par voie cutanée de 46 % a été utilisé pour l'extrapolation de voie à voie.

Tableau 2 Profil de toxicité de l'uniconazole-P technique

(Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.)

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
Études toxicocinétiques	
Métabolisme, gavage Rat Sprague Dawley ARLA nº 2755777	Les rats ont reçu soit une faible dose orale unique (1 mg/kg p.c.), soit une faible dose orale répétée (1 mg/kg p.c./j pendant 14 jours d'uniconazole-P non marqué, qui a été suivie d'une dose orale unique par gavage de 1 mg/kg p.c.), soit une forte dose orale unique (200 mg/kg p.c.) d'uniconazole-P marqué au ^{14}C-triazole. Les composés marqués et non marqués ont été dissous dans de l'huile de maïs. **Absorption :** Une absorption importante a été observée chez les deux sexes avec tous les schémas posologiques. La radioactivité totale éliminée 72 heures après la dernière dose était ≥ 96,3 % de la DA. **Distribution :** Il n'y avait aucune différence de distribution liée au sexe ou à la dose. La concentration maximale dans les tissus a été observée de une à huit heures après l'administration. Ces concentrations ont été observées dans les surrénales (2,5 – 4,1 ppm), le foie (2,3 – 2,6 ppm), les tissus adipeux (0,3 – 1,1 ppm) et les reins (0,5 – 0,6 ppm). On n'a décelé aucun signe de bioaccumulation. La radioactivité résiduelle dans les organes et tissus pour tous les schémas posologiques était très faible après 7 jours (0,002 – 1,8 ppm). Les concentrations maximales ont été détectées dans la peau avec des poils et dans les carcasses. Des concentrations décelables ont également été observées dans le tractus gastro-intestinal et le foie. **Métabolisme :** L'uniconazole-P a été largement métabolisé, et cinq métabolites (trois métabolites majeurs et deux métabolites mineurs) ont été détectés dans l'urine et les matières fécales, qui représentaient ensemble 83 à 91 % de la DA. Le composé d'origine n'a été détecté que dans les matières fécales et représentait 1 à 13 % de la DA. Par rapport à l'administration d'une seule dose élevée ou faible, on a noté une concentration légèrement inférieure du composé d'origine après l'administration répétée chez les deux sexes. Les deux principales voies de biotransformation étaient l'oxydation du groupement méthyle pour former un alcool (CH_2OH-7E), suivie de l'oxydation pour former un acide carboxylique (COOH-7E) et de l'hydrolyse du composé d'origine pour libérer du 1,2,4-triazole. D'autres voies métaboliques ont entraîné la formation des métabolites mineurs suivants : 4-OH-7E et acides CC. Les concentrations totales de 4-OH-7E, CH_2OH-7E, COOH-7E et d'acides CC étaient comparables, indépendamment du sexe ou du schéma posologique. Des différences liées au sexe ont été observées dans les concentrations de 1,2,4-triazole (12 à 15 % de la DA chez les ♂ par rapport à 3 à 5 % de la DA chez les ♀).

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
	Dans le sang, les reins et le foie, les mêmes métabolites majeurs que ceux qui ont été détectés dans l'urine et les matières fécales, ainsi que le composé d'origine, étaient présents. **Élimination :** Il y avait de légères différences liées au sexe dans l'élimination. Chez les ♀, la principale voie d'élimination était par l'urine, peu importe la dose (53,2 à 65,6 % de la DA). Chez les ♂, l'élimination urinaire était prédominante après l'administration d'une dose orale unique élevée (57,4 % de la DA), tandis que l'élimination par les matières fécales était prédominante après l'administration de doses orales uniques ou répétées faibles (53,6 à 57,6 % de la DA). La différence dans le profil d'élimination entre les sexes était due à une augmentation de l'élimination du COOH-7E, le principal métabolite dans l'urine chez les ♀. L'élimination était plus lente chez les groupes exposés à la dose élevée, et le pourcentage de la DA éliminé par l'urine était légèrement plus élevé, mais la majeure partie de la radioactivité (≥ 80,7 %) était toujours éliminée dans les 48 heures.
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale, gavage Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231088	**DL_{50} = 460 mg/kg p.c. (♂)** **DL_{50} = 430 mg/kg p.c. (♀)** Excipient : huile de maïs **Signes cliniques :** Chez les deux sexes à ≥ 200 mg/kg p.c. : ↓ activité spontanée, ataxie, paralysie des membres, perte du réflexe de redressement, respiration irrégulière, dyspnée, larmoiement et horripilation. Les effets sont apparus graduellement une heure après l'administration et ont disparu dans les sept jours. La mortalité a été observée chez les deux sexes à ≥ 280 mg/kg p.c. **Pathologie clinique :** Chez les animaux morts, on a observé des changements hémorragiques dans l'estomac, la présence d'urine brunâtre dans la vessie, un profil lobulaire accentué du foie et l'obscurcissement de l'humeur aqueuse de l'œil. Chez les deux sexes, on a observé une congestion et une vacuolisation cytoplasmique dans le foie des animaux morts. Chez les animaux qui ont survécu jusqu'au sacrifice terminal, on a observé des lésions jaune blanchâtre dans le foie (♂ ≥ 280 mg/kg p.c.; ♀ ≥ 390 mg/kg p.c.) et des lésions blanches dans les testicules (≥ 550 mg/kg p.c.). **Toxicité aiguë élevée par voie orale (GHS catégorie 3)**
Toxicité aiguë par voie orale, gavage Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231089	**DL_{50} = 2 020 mg/kg p.c. (♂)** **DL_{50} = 1 790 mg/kg p.c. (♀)** Excipient : suspension aqueuse de 10 % de PEG 400, 1 % de Methocel. **Signes cliniques :** À ≥ 250 mg/kg p.c. chez les ♀ et à ≥ 500 mg/kg p.c. chez les ♂ : ↓ activité spontanée (dans les deux à quatre heures), ataxie, paralysie des membres, perte du réflexe de redressement, respiration irrégulière, dyspnée, larmoiement, incontinence urinaire, hypothermie et horripilation (le jour du traitement). Tous les signes cliniques de toxicité ont disparu dans les huit jours. La mortalité a été observée chez les deux sexes à ≥ 1 700 mg/kg p.c. **Pathologie clinique :** Chez les animaux morts, on a observé des changements hémorragiques dans l'estomac et un profil lobulaire accentué du foie. Dans le foie, on a observé une vacuolisation cytoplasmique, une hypertrophie hépatocytaire et une nécrose focale et de cellules individuelles.

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
	Toxicité aiguë légère par voie orale
Toxicité aiguë par voie orale, capsule Chien Beagle ARLA nos 1231090 et 1143120	**DL_{50} ≥ 5 000 mg/kg p.c.** Aucune mortalité. Cependant, tous les animaux ayant reçu la dose maximale ont vomi une substance blanche qui semblait être le composé d'essai, et ce, dans les quatre premières heures suivant l'administration. **Toxicité aiguë faible par voie orale**
Toxicité aiguë par voie cutanée (essai limite) Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231091	**DL_{50} ≥ 5 000 mg/kg p.c.** Aucune mortalité ni signe clinique de toxicité. Aucune irritation cutanée notée. **Toxicité aiguë faible par voie cutanée**
Toxicité aiguë par inhalation, corps entier Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231092	**CL_{50} ≥ 2,75 mg/L (concentration maximale réalisable)** **Signes cliniques :** À ≥ 0,740 mg/L, ↓ activité spontanée et incontinence urinaire. À ≥ 2,75 mg/L, hyperpnée suivie de dyspnée, respiration anormale, écoulement nasal, salivation, taches autour du museau, ataxie, substance rouge foncé se fixant autour des yeux et horripilation. Les signes cliniques sont apparus deux heures après le début de l'exposition et ils ont disparu dans les six jours suivant la fin de l'exposition. **Pathologie clinique :** On a observé des lésions jaune blanchâtre dans le foie à ≥ 0,268 mg/L. À des doses plus élevées, on a observé une vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes, une fibrose hépatique dans la région sous-capsulaire et une nécrose focale des hépatocytes. **Toxicité aiguë faible par inhalation**
Toxicité aiguë par inhalation, corps entier Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231093	**CL_{50} ≥ 2,8 mg/L** **Signes cliniques :** À ≥ 2,8 mg/L, ↓ activité spontanée, hyperpnée, ataxie, substance rouge foncé autour des yeux, incontinence urinaire et yeux fermés. Les signes sont apparus une demi-heure après le début de l'exposition et ils ont graduellement disparu dans les quatre jours suivant la fin de l'exposition. **Pathologie clinique :** Lésions jaune blanchâtre dans le foie, vacuolisation hépatocellulaire légère à grave. Fibroplasie focale et pigmentation focale du foie. **Toxicité aiguë faible par inhalation**
Irritation oculaire primaire Lapin néo-zélandais blanc ARLA nº 1231077	CIM = 5,5 après 1 heure CMM : 1,17 Une heure après l'application, la substance à l'essai a provoqué une légère rougeur de la conjonctive chez tous les lapins, un léger chémosis de la conjonctive et une congestion de l'iris chez trois lapins. On a observé une légère opacité cornéenne 24 heures après l'application chez 2 lapins, ainsi qu'une légère congestion de l'iris et une rougeur de la conjonctive chez un lapin. Toutes les irritations se sont résorbées dans les 48 heures. **Minimalement irritant pour les yeux**

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
Irritation cutanée primaire Lapin néo-zélandais blanc ARLA nº 1231077	**Non irritant pour la peau**
Sensibilisation cutanée – test de Buehler Cobaye Hartley ARLA nº 1231078	**N'est pas un sensibilisant cutané**
Études de toxicité à court terme	
Toxicité par le régime alimentaire, 90 jours Rat Sprague Dawley ARLA nºs 1231079 et 2778924	**DSENO = 8 mg/kg p.c./j** (♂/♀) **≥ 8/8 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence de la vacuolisation cytoplasmique de la thyroïde et de petits follicules (♂/♀); ↑ poids relatif du foie et de la thyroïde (♀) [effets non nocifs à cette dose]. **≥ 73/79 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. et prise de p.c., ↓ CA et consommation d'eau au cours de la semaine 1, ↑ protéines totales, ↑ poids du foie, ↑ fréquence de l'hypertrophie du foie, ↑ fréquence ou gravité du gonflement des hépatocytes avec obscurcissement et vacuolisation cytoplasmique (♂/♀); ↓ triglycérides, ↑ poids de la thyroïde (♂); ↑ phospholipides, cholestérol, ↑ fréquence du profil lobulaire accentué du foie (♀). **228/229 mg/kg p.c./j :** Taches sur le museau, les pattes avant et les organes génitaux, écoulement oculaire au cours de la semaine 1,↑ protéines urinaires (variation légère), ↓ GR, Hb, Ht, TCMH, CCMH (variation légère), ↑ protéines totales et albumine, ↑ fréquence de foie décoloré; ↓ plaquettes, ↓ GB, lymphocytes, ↑ neutrophiles, ↓ glucose, ↓ phospholipides, ↑ AST, ALT, leucine aminopeptidase, ↑ AUS (♂).
Toxicité, 90 jours, capsule Chien Beagle ARLA nº 1231080	**DSENO = 20 mg/kg p.c./j** **≥ 20 mg/kg p.c./j :** ↑ ALP (♂/♀); ↑ poids du foie, ↑ fréquence de matières fécales molles (♂) [effets non nocifs à cette dose]. **≥ 80 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence du profil lobulaire accentué du foie et de l'hypertrophie hépatocellulaire; ↑ fréquence de foie jaunâtre hypertrophié (♂); ↓ p.c. à partir de la semaine 7, ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↓ concentrations de calcium (variation très légère), ↑ fréquence de la vacuolisation cytoplasmique du foie (♀). **320 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence de substance blanche dans les matières fécales, ↑ fréquence de la dégénérescence du foie par ballonnement, ↑ réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes (♂/♀); mortalité (1), ↓ mouvement spontané et prostration (chez les animaux morts seulement), ↓ p.c. à partir de la semaine 7, ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↑ rétention de bromosulphtaléine à la semaine 6, présence de macule hémorragique dans le ventricule droit du cœur d'un ♂, ↑ fréquence de la vacuolisation cytoplasmique du foie (♂); ↑ fréquence de l'hypertrophie du foie, ↑ poids relatif du foie (♀).
Toxicité sur un an, capsule Chien Beagle	**DSENO = 2 mg/kg p.c./j** **≥ 20 mg/kg p.c./j :** ↑ ALP, ↓ poids du thymus (♂/♀); ↑ poids du foie, fréquence singulière de l'hypertrophie hépatocellulaire avec ↑ homogénéité cytoplasmique (♂).

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
ARLA nº 1231107	**200 mg/kg p.c./j :** ↑ matières fécales de couleur composée, ↓ p.c. à partir de la semaine 2, perte initiale de p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA pendant la semaine 1, ↑ ALT, cholestérol (variation légère), ↑ poids relatif des reins, ↑ poids des surrénales, ↑ fréquence de l'hypertrophie hépatocellulaire avec ↑ homogénéité cytoplasmique, ↑ fréquence de pigments biliaires (♂/♀); ↑ poids du foie (♀).
Toxicité par voie cutanée, 28 jours Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231081	**Toxicité générale – DSENO = 50/5 mg/kg p.c./j (♂/♀)** **Irritation cutanée – DSENO = 5 mg/kg p.c./j (♀); DMENO = 50 mg/kg p.c./j (♂)** Excipient : 0,7 % de CMC en solution aqueuse + 0,5 % de Tween 80 **Étude principale : (0, 50, 200, 500 mg/kg p.c./j ♂/♀)** **≥ 50 mg/kg p.c./j :** ↑ irritation cutanée, ↑ poids du foie; ↑ vacuolisation des hépatocytes et hypertrophie centrolobulaire (♀). **≥ 200 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. le jour 2; ↓ prise de p.c. pendant la semaine 1, ↑ zone de foyers jaunes tachetés, rayés ou striés dans le foie, ↑ vacuolisation des hépatocytes et hypertrophie centrolobulaire (♂); ↑ cholestérol, ↑ protéines totales, globuline (variation légère) (♀). **500 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. aux jours 2 à 9, ↑ protéines totales, globuline (variation légère), fréquence singulière de la nécrose focale du foie (♂); ↑ zone de foyers jaunes tachetés, rayés ou striés dans le foie (♀). **Étude de suivi à des doses plus faibles (♀ seulement) : (0, 5, 25 mg/kg p.c./j)** **25 mg/kg p.c./j :** ↑ irritation cutanée et lésion cutanée, ↑ poids du foie, ↑ fréquence de la vacuolisation hépatocystique et de l'hypertrophie centrolobulaire.
Études de toxicité chronique et d'oncogénicité	
Étude de toxicité chronique et d'oncogénicité, 2 ans, régime alimentaire Rat Sprague Dawley ARLA nºs 1231082 1231083 1231085 1231094 1231095 1231096 1231097 1231098 1231099 2801287	**DSENO = 2 mg/kg p.c./j (♂/♀)** **≥ 9/12 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., prise de p.c., ↑ fréquence de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et de la vacuolisation; ↑ poids relatif du foie, p.c./j (♀). **49/60 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. (à partir de la semaine 3), ↓ CA, ↓ triglycérides, ↑ poids du foie (sacrifice au milieu et à la fin de l'essai) ↑ fréquence de zones soulevées dans le foie, ↑ fréquence de la nécrose d'hépatocytes individuels; ↑ fréquence des astrocytomes (résultat équivoque) (♂); ↓ prise de p.c. globale, ↑ cholestérol (variation légère) (♀). **Fréquence des astrocytomes à 0, 0,5/0,6, 1,9/2,4, 9/12, 49/60 mg/kg p.c./j ♂/♀, respectivement :** **♂ : 0/50, 0/50, 0/50, 3/50** **♀ : 2/50, 0/50, 1/50, 0/50** **Fréquence accrue, mais équivoque, des astrocytomes.**
Étude d'oncogénicité,	**DSENO = 28 mg/kg p.c./j (♂); 40 mg/kg p.c./j (♀)**

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
18 mois, régime alimentaire Souris CD-1 ARLA nºs 1231100 1231101 1231102 1231103 1231104 1231105 1231106 2778925	**215/276 mg/kg p.c./j :** ↓ CA à la semaine 2 seulement, ↑ poids du foie et de la vésicule biliaire au sacrifice au milieu et à la fin de l'essai, ↑ hypertrophie hépatocellulaire diffuse et vacuolisation, ↑ macrophages pigmentés du foie; ↑ nécrose hépatique focale et inflammation chronique, ↑ dépôts amyloïdes sur les tissus (cœur, thyroïde, parathyroïde, foie, rein), fréquence de l'hypospermie, ↑ fréquence de masses hépatiques, ↑ fréquence des adénomes et des carcinomes hépatiques et des adénomes et des carcinomes hépatiques combinés (♂); polype stromal endométrial (♀). Fréquence des tumeurs hépatiques chez les ♂ à 0, 1,5, 5,7, 28, 215 mg/kg p.c./j respectivement : Adénomes : 4/50, 6/50, 3/50, 8/50, 14*/50 Carcinomes : 1/50, 1/50, 2/50, 1/50, 6/50 Adénomes et carcinomes combinés : 5/50, 7/50, 5/50, 9/50, 20*/50 * valeur statistiquement significative (test exact de Fisher à $p < 0,01$) **Signes de cancérogénicité**
Études de toxicité pour le développement et la reproduction	
Étude de toxicité pour la reproduction, sur 2 générations, régime alimentaire Rat Sprague Dawley ARLA nº 1231111	**Toxicité parentale** **DSENO parentale = 7,5 mg/kg p.c./j** **≥ 0,75 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie, F_1 (♀) (effet non nocif). **≥ 7,5 mg/kg p.c./j :** ↑ poids relatif du foie, P (♀) (effet non nocif). **75 mg/kg p.c./j :** Deux ♀ de la génération P sont mortes au début de la période de lactation, probablement en raison d'un travail prolongé et difficile, ↓ p.c. chez la génération P pendant la phase précopulatoire, ↓ CA chez la génération P pendant la phase précopulatoire, ↑ fréquence de l'hypertrophie du foie chez les générations P et F_1, ↑ poids du foie chez les générations P et F_1, ↑ fréquence de la vacuolisation et de l'hypertrophie hépatocellulaire et de la nécrose focale du foie chez les générations P et F_1; ↑ fréquence de la nécrose centrolobulaire à mi-zonale et de la nécrose coagulative focale chez la génération F_1, ↓ prise de p.c. chez la génération F_1 après le sevrage (♂); ↓ p.c. à partir de la semaine 5, ↓ prise de p.c. pendant la phase précopulatoire chez la génération P (♀). **Toxicité pour la reproduction** **DSENO pour la reproduction = 75 mg/kg p.c./j** **Aucun signe de toxicité pour la reproduction à la dose maximale d'essai.** **Toxicité pour les descendants** **DSENO pour les descendants = 7,5 mg/kg p.c./j** **75 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c. chez les générations F_1 et F_2 à partir du JPN 7. **Aucun signe de sensibilité des petits.**
Toxicité pour le développement, gavage Rat Sprague Dawley	**Étude complémentaire – étude de détermination des doses** **Toxicité maternelle** **≥ 25 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. (JG 6 à 12). **≥ 50 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence de l'écoulement oculaire, perte de p.c. (JG 6 à 9), ↓ CA aux JG 6 à 9.

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
ARLA nº 2755773	**≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence de l'horripilation. **250 mg/kg p.c./j :** ↑ signes cliniques de toxicité (bradypnée, ↓ activité spontanée, ptose, écoulement oculaire, larmoiement, horripilation, démarche ataxique, hypothermie) au début du traitement. Les signes cliniques ont diminué avec le temps, ↓ p.c. terminal, ↓ CA pendant le traitement, ↑ couleur pâle et lésion jaune blanchâtre du foie. **Toxicité pour le développement** **250 mg/kg p.c./j :** ↓ nombre d'implantations, fœtus vivants, ↑ mort fœtale. **Aucun signe de malformation liée au traitement.** **Aucune sensibilité chez les petits.**
Toxicité pour le développement, gavage Rat Sprague Dawley ARLA nos 1232447 2755774	Excipient : 0,5 % de CMC en solution aqueuse **Toxicité maternelle** **DSENO pour les mères = 5 mg/kg p.c./j** **≥ 25 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. aux JG 6 à 9 et aux JG 6 à 12. **50 mg/kg p.c./j :** ↓ CA au JG 9. **Toxicité pour le développement** **DSENO pour le développement = 5 mg/kg p.c./j** **≥ 25 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence des côtes cervicales et de la 14e côte. **Aucun signe de malformation liée au traitement.** **Aucun signe de sensibilité chez les petits.**
Toxicité pour le développement, gavage Lapin néo-zélandais blanc 5 ♀/groupe ARLA nº 2755775	**Étude complémentaire – étude de détermination des doses** Excipient : 0,5 % de CMC en solution aqueuse **Toxicité maternelle** **≥ 10 mg/kg p.c./j :** ↓ CA (JG 10 à 19). **≥ 30 mg/kg p.c./j :** ↑ mortalité, signes cliniques de toxicité (comportement affaibli, liquide rouge autour de la zone urogénitale ou de l'anus, taches d'urine, anorexie), perte de p.c. pendant la période de traitement, ↑ fréquence des pertes post-implantation. **≥ 50 mg/kg p.c./j :** ↑ signes cliniques de toxicité (ataxie), ↓ poids de l'utérus des femelles gravides, ↑ fréquence de foie pâle et hypertrophié, ↓ nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, ↑ fréquence de résorptions précoces. **≥ 100 mg/kg p.c./j :** Tous les lapins sacrifiés *in extremis* entre les JG 12 et 15, ↑ signes cliniques de toxicité (écoulement nasal). **Toxicité pour le développement** Non évaluée
Toxicité pour le développement, gavage	Excipient : 0,5 % de CMC en solution aqueuse **Toxicité maternelle** **DSENO maternelle = 10 mg/kg p.c./j**

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
Lapin néo-zélandais blanc 16 ♀/groupe ARLA nº 1232458	**20 mg/kg p.c./j :** ↑ fréquence de l'anorexie pendant le traitement (variation très légère), perte de p.c. aux JG 7 à 19, ↑ CA aux JG 10 à 16, ↑ reins pâles (variation légère). **Toxicité pour le développement** **DSENO pour le développement = 20 mg/kg p.c./j** Aucun signe de toxicité pour le développement à la dose maximale d'essai. **Aucun signe de malformation liée au traitement.** **Aucun signe de sensibilité chez les petits.**
Études de génotoxicité	
Essai de mutation inverse sur bactéries Souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 *E. coli* WP2 uvrA ARLA nº 1232470	**Négatif avec ou sans activation métabolique.**
Test du micronoyau, injection IP Cellules de la moelle osseuse, souris ICR ARLA nº 1232495	À la dose de 400 mg/kg p.c., un animal à partir de 48 heures et trois animaux à partir de 72 heures sont morts avant le sacrifice prévu et ont été remplacés. **≥ 100 mg/kg p.c. :** Perte de p.c. **400 mg/kg p.c. :** ↑ mortalité**,** paralysie des membres, ↓ consommation d'eau aux jours 0 à 2, ↓ CA. On a observé une ↑ des érythrocytes polychromatiques (EPC) micronucléés et une ↓ dans la proportion d'EPC par rapport au nombre total d'érythrocytes (polychromatiques + normochromatiques) après 72 heures à une dose supérieure à la DME. **Négatif**
Test du micronoyau, injection IP Cellules de la moelle osseuse, souris ICR ARLA nº 2755776	**≥ 200 mg/kg p.c. :** Horripilation et suppression de l'activité spontanée. **400 mg/kg p.c. :** Paralysie des membres. On a observé une ↑ des EPC après 72 heures à une dose supérieure à la DME. **Négatif**
Aberrations chromosomiques Cellules CHO-K1	-S9 : ↑ cellules polyploïdes à 100 et à 200 µM après 24 heures, mais à l'intérieur des valeurs historiques notées chez les témoins et, par conséquent, effet considéré non clastogène. +S9 : Aucune cellule en métaphase à 300 µM. Légère ↑ des cellules avec aberrations à 100 et à 200 µM.

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
ARLA nº 1232481	**Faiblement clastogène en présence d'une activation par S9.**
Test d'échange de chromatides sœurs Cellules CHO-K1 ARLA nº 1232492	-S9 : Cytotoxicité élevée observée à ≥ 200 µM; il n'y avait donc pas suffisamment de cellules en métaphase à observer. Aucune augmentation de l'échange de chromatides sœurs (ECS). +S9 : ↑ de l'ECS observée à 200 µM. Dans un essai de confirmation, à 200 et à 250 µM. Toutefois, une cytotoxicité excessive a été observée aux concentrations ≥ 200 µM. **Négatif**
Essai de synthèse non programmée de l'ADN Hépatocytes de rats Sprague Dawley ARLA nº 1232496	**Étude complémentaire : étude non exigée** **Négatif**
Études mécanistes (études complémentaires)	
Étude mécaniste du foie, 14 et 28 jours, enzymes hépatiques, régime alimentaire Souris CD-1 ARLA nos 2833769 2837534	<u>2 semaines</u> : **160 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie centrolobulaire, ↑ nécrose focale et de cellules individuelles et vacuolisation diffuse dans le foie, ↑ protéines microsomiques hépatiques et teneur en CYP450. <u>4 semaines</u> : **160 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie centrolobulaire, ↑ nécrose focale et de cellules individuelles et vacuolisation diffuse dans le foie, ↑ protéines microsomiques hépatiques et teneur en CYP450, ↑ protéines CYP 2B1/2 du foie (variation légère, analyse qualitative). La gravité des observations histopathologiques dans le foie augmentait avec la durée de l'exposition, mais non le poids du foie. Faible signe de ↑ de l'expression de CYP2B1/2 après une période d'exposition de 4 semaines.
Étude mécaniste du foie, 14 et 28 jours, expression génique, histopathologie, prolifération des cellules, régime alimentaire Souris CD-1 ARLA nos 2833770 2839186	<u>2 semaines</u> : **≥ 29 mg/kg p.c./j :** ↑ changement dans les éosinophiles du foie. **223 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie du foie avec foyer grisâtre-blanc et motif réticulaire proéminent, ↑ hypertrophie centrolobulaire, ↑ nécrose focale et vacuolisation diffuse dans le foie. <u>4 semaines</u> : **223 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie du foie avec foyer grisâtre-blanc et motif réticulaire proéminent, ↑ hypertrophie centrolobulaire, ↑ nécrose focale et de cellules individuelles et vacuolisation diffuse dans le foie, ↑ prolifération du réticulum endoplasmique lisse. <u>Groupe de rétablissement (période de rétablissement de 4 semaines après une période d'exposition de 4 semaines)</u> : Aucun effet sur le poids du foie ou sur les observations histopathologiques du foie n'a été observé dans le groupe de rétablissement traité à l'uniconazole-P.

Type d'étude, animal et nº ARLA	Résultats de l'étude
	Prolifération hépatocellulaire : Aucune ↑ de la prolifération après deux ou quatre semaines d'après le marquage à la bromodésoxyuridine. Dans les mêmes conditions, on a observé une ↑ de la prolifération hépatocellulaire chez les animaux traités au phénobarbital aux deux points dans le temps. Stress oxydatif et apoptose : Aucun changement dans les marqueurs du stress oxydatif (peroxyde lipidique et GSH réduit) ou de l'apoptose dans les groupes traités à l'uniconazole-P. Analyse de l'expression génique : **223 mg/kg p.c./j :** ↑ expression des gènes CYP2B et CYP2C par puce à ADN après deux ou quatre semaines d'exposition. L'analyse par grappes hiérarchiques a été effectuée à l'aide de gènes régulés à la hausse ou à la baisse. Les groupes traités à l'uniconazole-P et au phénobarbital ont été regroupés.
Études spéciales (non exigées)	
Évaluation de l'activité motrice après l'administration d'une dose aiguë par gavage Rat Long Evans ARLA nº 2873579	Les animaux ont reçu une dose orale unique d'uniconazole. Une évaluation de l'activité motrice a été effectuée chez tous les animaux le jour de l'administration. Le moment exact n'était pas précisé, mais il se situait entre 30 minutes et 2 heures. Les résultats des groupes d'essais ont été comparés à ceux d'un groupe témoin non traité et d'un groupe témoin ayant reçu l'excipient. Les résultats indiquent que l'uniconazole n'a pas provoqué d'hyperactivité. Cependant, il n'est pas clair si l'exposition n'a pas entraîné d'effet ou si elle a entraîné une diminution de l'activité motrice.

Tableau 3 Principaux métabolites de l'uniconazole-P chez le rat

Code	Nom chimique
4-OH-7E	*ES*-2-chloro-4-(3-hydroxy-4,4-diméthyl-2-(1*H*-,2,4-triazol-1-yl)pent-1-én-1-yl)phénol
CH_2OH-7E	5-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-3-(1 *H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)pentane-1,3-diol
COOH-7E	acide *ES*-5-(4-chlorophényl)-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(1 *H*-1,4,4-triazol-1-yl)pent-4-énoïque
Acides CC	acide *E* et *Z*-3-(4-chlorophényl)-2-1*H*, (1,2,4-triazol-1-yl)acrylique

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

Tableau 1 Résumé de l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes [aliments seulement]

Sous-groupe de la population	Exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments seulement)[1]		Exposition chronique par le régime alimentaire (aliments seulement)[2]		Risque de cancer par le régime alimentaire[3]	
	Exposition (mg/kg p.c.)	% de la DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% de la DJA	Exposition (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer à vie
Population générale	0,000034	< 1	0,000009	< 1	0,000009	2×10^{-7}
Tous les nourrissons (< 1 an)	0,000024	< 1	0,000004	< 1	S.O.	
Enfants de 1 et 2 ans	0,000065	< 1	0,000016	< 1		
Enfants de 3 à 5 ans	0,000067	< 1	0,000016	< 1		
Enfants de 6 à 12 ans	0,000043	< 1	0,000010	< 1		
Jeunes de 13 à 19 ans	0,000030	< 1	0,000008	< 1		
Adultes de 20 à 49 ans	0,000031	< 1	0,000008	< 1		
Adultes de 50 ans et plus	0,000029	< 1	0,000007	< 1		
Femmes de 13 à 49 ans	0,000029	< 1	0,000007	< 1		

[1] Dose aiguë de référence (DARf) de 0,05 mg/kg p.c. pour la population générale. Exposition aiguë indiquée au 95e centile.
[2] La dose journalière admissible (DJA) de 0,02 mg/kg p.c./j s'applique à la population générale.
[3] ERU = 0,0176 $(mg/kg/j)^{-1}$

Annexe IV Résumé de la chimie des résidus dans les aliments

L'uniconazole-P est actuellement homologué au Canada pour utilisation sur les plantes ornementales de serre et sur les plantules de tomates destinées au repiquage. Étant donné que l'uniconazole-P n'est pas homologué pour utilisation directe sur les animaux et les cultures fourragères au Canada, les données sur la chimie des résidus sur les animaux d'élevage ne sont pas requises, et aucune définition des résidus dans les produits animaux n'a été établie.

La nature des résidus dans les légumes-fruits du sous-groupe de cultures 8-09A est bien comprise d'après une étude acceptable sur le métabolisme des tomates en serre. Pour le sous-groupe de cultures 8-09A, à des fins d'application de la loi, la définition de résidus actuelle couvre l'uniconazole-P, y compris son isomère Z. Pour l'évaluation des risques, la définition de résidus comprend l'uniconazole-P, son énantiomère R et l'isomère Z de l'uniconazole. Aucune modification n'est proposée aux deux définitions pour la présente réévaluation. De même, aucun changement n'est proposé aux LMR établies (0,01 ppm pour le sous-groupe de cultures 8-09A).

La méthode d'analyse RM-25-1b a déjà été examinée et jugée acceptable à des fins d'application de la loi. Les méthodes RM-25-1, RM-25-1a et RM-25-1b sont acceptables pour la collecte de données à l'aide d'alcool méthylique, de dichlorométhane (DCM), d'acétonitrile (ACN) comme solvants d'extraction, par chromatographie sur colonne Florisil, par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et par détection thermo-ionique (NPD). Les méthodes RM-25-1a et RM-25-1b comprennent l'analyse de confirmation avec CPG et détection à spectrométrie de masse (DSM). Les méthodes énumérées sont toutes des révisions séquentielles de la méthode originale RM-25 pour les résidus, chaque version présentant des différences mineures entre elles. Ces méthodes ne permettent pas de distinguer les énantiomères R et S de l'isomère E de l'uniconazole et de l'uniconazole-P, et elles n'ont pas fait l'objet d'essais pour la détection des métabolites du triazole ou de l'isomère Z.

Des essais de stabilité à l'entreposage au congélateur ont été effectués, ainsi que des essais supervisés sur les résidus. Les données ont démontré que les échantillons de tomates enrichis avec 0,05 ppm d'uniconazole-P étaient stables à l'entreposage au congélateur (-15 à -25 ˚C), jusqu'à 315 jours.

Douze essais ont été menés et ont satisfait aux lignes directrices actuelles sur les résidus chimiques. Les concentrations de résidus dans les tomates étaient inférieures à la limite de quantification (LQ) de 0,01 ppm lorsqu'elles étaient traitées selon les bonnes pratiques agricoles.

Deux justifications ont été soumises à l'appui d'une demande de dérogation aux exigences concernant les données sur la dissipation des résidus et les aliments transformés. D'après les justifications et les renseignements figurant au dossier, les exigences ont été levées, car le produit est appliqué au début du stade des 2 feuilles, aucun résidu détectable n'a été trouvé dans les échantillons de tomates provenant des essais sur les résidus soumis, et aucun résidu n'est prévu dans les tomates récoltées au délai d'attente avant la récolte de 100 jours.

Des données d'essai en milieu isolé et d'essai de rotation au champ ne sont pas requises, car les plantules de tomates produites en serre et destinées au repiquage ne sont pas considérées comme une culture de rotation.

Annexe V Évaluation de l'exposition des préposés M/C/A et des risques connexes

Tableau 1 Risques à court terme pour les préposés M/C/A pour l'uniconazole-P sur les plantules de tomates de serre

Matériel d'application	DA maximale[a] (kg p.a./ha)	STJ[b] (ha)	Exposition journalière (mg/kg p.c./j)		ME		DJMDV[g] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[h]
			Voie cutanée[c]	Inhalation[e]	Voie cutanée[d]	Inhalation[f]		
Préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A) en milieu ouvert à l'aide d'un équipement à main (PHED); préposés M/C en milieu ouvert (liquide – AHETF) EPI : vêtement à manches longues, pantalon et gants résistant aux produits chimiques								
Pulvérisateur à main à pression manuelle	0,019	0,021	$4{,}79 \times 10^{-6}$	$2{,}30 \times 10^{-7}$	> 1 000 000	> 1 000 000	$5{,}13 \times 10^{-8}$	9×10^{-10}
Pulvérisateur à main à pression mécanique	0,019	0,054	$7{,}16 \times 10^{-4}$	$1{,}94 \times 10^{-5}$	6 980	> 200 000	$7{,}35 \times 10^{-6}$	1×10^{-7}
Pulvérisateur à dos	0,019	0,021	$2{,}77 \times 10^{-5}$	$3{,}16 \times 10^{-7}$	> 18 000	> 1 000 000	$2{,}75 \times 10^{-7}$	5×10^{-9}
Irrigation sur frondaison	0,019	1,000	$1{,}39 \times 10^{-5}$	$1{,}50 \times 10^{-7}$	> 300 000	> 1 000 000	$1{,}38 \times 10^{-7}$	2×10^{-9}

DA = dose d'application; STJ = surface traitée par jour; ME = marge d'exposition; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

[a] DA maximale (kg p.a./ha), selon les étiquettes actuelles des produits.

[b] STJ (ha) – équipement à main – débit par défaut estimé en L/j (150 L pour le pulvérisateur à dos et le pulvérisateur à main à pression manuelle, 3 800 L/j pour le pulvérisateur à main à pression mécanique) et volume de pulvérisation minimal indiqué sur l'étiquette actuelle; irrigation sur frondaison – superficie en serre censément traitée en une journée.

[c] Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = exposition cutanée unitaire (mg/kg p.a.) × STJ (ha) × DA maximale (kg p.a./ha) / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[d] ME par voie cutanée basée sur une DSENO de 5 mg/kg p.c./j, d'après une étude de toxicité cutanée de 28 jours chez le rat; ME cible = 100.

[e] Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = exposition unitaire par inhalation (mg/kg p.a.) × STJ (ha) × DA maximale (kg p.a./ha) / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[f] ME par inhalation basée sur une DSENO de 5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100 (annexe II, tableau 1).

[g] DJMDV (mg/kg p.c./j) = [(exposition cutanée (mg/kg p.c./j) ajustée pour une absorption cutanée de 46 % + exposition par inhalation (mg/kg p.c./j)) × STJ (ha) × DA maximale (kg p.a./ha) / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg)] × fréquence d'exposition (50 jours/an) × exposition à vie (40 années/78 années).

[h] Risque de cancer = DJMDV × ERU de $1{,}76 \times 10^{-2}$; seuil de risque de cancer professionnel = 1×10^{-5}.

Tableau 2 Risques à long terme pour les préposés M/C/A pour l'uniconazole-P sur les plantes ornementales de serre

Matériel d'application	DA maximale[a] (kg p.a./ha)	STJ[b] (ha)	Exposition journalière (mg/kg p.c./j)		ME[e]			DJMDV[g] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[h]
			Voie cutanée[c]	Inhalation[d]	Voie cutanée	Par inhalation	Combinée[f]		
Préposés au mélange, au chargement et à l'application (M/C/A) en milieu ouvert à l'aide d'un équipement à main (PHED); préposés M/C en milieu ouvert (liquide – AHETF) EPI : vêtement à manches longues, pantalon et gants résistant aux produits chimiques									
Pulvérisateur à main à pression manuelle	0,0663	0,075	$2,70 \times 10^{-5}$	$2,81 \times 10^{-6}$	> 74 000	> 71 000	> 67 000	$2,09 \times 10^{-6}$	4×10^{-8}
Pulvérisateur à main à pression mécanique	0,0663	1,900	$4,05 \times 10^{-3}$	$2,38 \times 10^{-4}$	494	8 412	467	$3,01 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}
Pulvérisateur à dos	0,0663	0,075	$1,56 \times 10^{-4}$	$3,86 \times 10^{-6}$	> 12 000	> 51 000	> 12 000	$1,12 \times 10^{-5}$	2×10^{-7}
Irrigation sur frondaison	0,0663	1,200	$2,68 \times 10^{-5}$	$6,27 \times 10^{-7}$	> 74 000	> 3 000 000	> 73 000	$1,92 \times 10^{-6}$	3×10^{-8}

DA = dose d'application; STJ = surface traitée par jour; ME = marge d'exposition; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

[a] DA maximale (kg p.a./ha), selon les étiquettes actuelles des produits.

[b] STJ (ha) – équipement à main – débit par défaut estimé en L/j (150 L pour le pulvérisateur à dos et le pulvérisateur à main à pression manuelle, 3 800 L/j pour le pulvérisateur à main à pression mécanique) et volume de pulvérisation minimal indiqué sur les étiquettes actuelles; irrigation sur frondaison – 95[e] centile pour les fleurs en serre.

[c] Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = exposition cutanée unitaire (mg/kg p.a.) × STJ (ha) × DA maximale (kg p.a./ha) × 46 % d'absorption cutanée / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[d] Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = exposition unitaire par inhalation (mg/kg p.a.) × STJ (ha) × DA maximale (kg p.a./ha) / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[e] D'après une DSENO par voie cutanée et par inhalation de 2 mg/kg/p.c.; ME cible = 100 (annexe II, tableau 1).

[f] ME combinée = DSENO / ($Exp_{cutanée}$ + $Exp_{inhalation}$); ME cible à long terme = 100.

[g] DJMDV (mg/kg p.c./j) = exposition combinée (voie cutanée plus inhalation) (mg/kg p.c./j) × fréquence d'exposition (50 jours/an) × exposition à vie (40 années/78 années).

[h] Risque de cancer = DJMDV × ERU de $1,76 \times 10^{-2}$; seuil de risque de cancer professionnel = 1×10^{-5}.

Annexe VI Exposition après le traitement et évaluation des risques pour les travailleurs en serre

Tableau 1 Risques à court terme après le traitement pour les travailleurs préposés au repiquage des plantules de tomates

Culture	DA maximale[a] (g p.a./ha)	Exposition cutanée (mg/kg p.c./j)	ME par voie cutanée[c]	DJMDV[d] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[e]
Plantules de tomates	19	$5{,}36 \times 10^{-5}$	93 217	$1{,}04 \times 10^{-6}$	2×10^{-8}

DA = dose d'application; ME = marge d'exposition; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

[a] DA maximale (g p.a./ha), selon les étiquettes actuelles des produits.

[b] Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) – dose d'exposition cutanée quotidienne (Canada, 2011) ajustée selon le poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[c] ME par voie cutanée basée sur une DSENO de 5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100 (annexe II, tableau 1).

[d] DJMDV (mg/kg p.c./j) = exposition cutanée (mg/kg p.c./j) × fréquence d'exposition (30 jours/an) × exposition à vie (40 années/78 années).

[e] Risque de cancer = DJMDV × ERU de $1{,}76 \times 10^{-2}$, seuil de cancer professionnel = 1×10^{-5}.

Tableau 2 Risques à long terme après le traitement pour les travailleurs manipulant des plantes ornementales (sauf les fleurs à couper)

Culture	Activité après le traitement	RFFA[a] (µg p.a./cm^2)	CT[b] (cm^2/h)	Exposition par voie cutanée[c] (mg/kg p.c./j)	ME par voie cutanée[d]	MPT des RFFA sur 30 jours[e] (µg p.a./cm^2)	DJMDV[f] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[g]
Plantes ornementales (sauf les fleurs à couper)	Toutes les activités sauf l'irrigation (manuelle)	0,1658	230	$1{,}75 \times 10^{-3}$	1 140	0,1207	$4{,}49 \times 10^{-4}$	8×10^{-6}

RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; MPT = moyenne pondérée dans le temps; CT = coefficient de transfert; ME = marge d'exposition; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

[a] RFFA (jour 0) estimés en supposant que 25 % des résidus se déposent après une seule application à une dose de 66,33 g p.a./ha (scénario le plus prudent pour l'évaluation des risques).

[b] CT d'après l'Agricultural Re-Entry Task Force (ARTF).

[c] Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = RFFA (µg p.a./cm^2) × 0,001 (µg/mg) × 46 % d'absorption cutanée × CT (cm^2/h) × 8 h/j / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[d] ME par voie cutanée d'après une DSENO de 2 mg/kg p.c./j; ME cible = 100 (annexe II, tableau 1).

[e] MPT des RFFA sur 30 jours estimée en supposant que 25 % des résidus se déposent après une seule application à une dose de 66,33 g p.a./ha avec un taux de dissipation de 2,3 % par jour pendant 30 jours.

[f] DJMDV (mg/kg p.c./j) = [MPT des RFFA sur 30 jours (µg p.a./cm^2) × 0,001 (µg/mg) × 46 % d'absorption cutanée × CT (cm^2/h) × 8 (h/j)] / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg) × fréquence d'exposition (250 jours/an) × exposition à vie (40 années/78 années).

[g] Risque de cancer = DJMDV × ERU de $1{,}76 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c./j)$^{-1}$, seuil de cancer professionnel = 1×10^{-5}.

Tableau 3 Risques à long terme après le traitement pour les travailleurs manipulant des plantes ornementales – fleurs à couper (chrysanthèmes)

Culture	Activité après le traitement	RFFA[a] (µg p.a./cm^2)	CT[b] (cm^2/h)	Exposition par voie cutanée[c] (mg/kg p.c./j)	ME par voie cutanée[d]	DS sans cancer	MPT des RFFA sur 30 jours[e] (µg p.a./cm^2)	DJMDV[f] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[g]	DS avec cancer
Chrysanthèmes (fleurs à couper) Application unique 44,22 g p.a./ha	Récolte manuelle	0,1106	4 000	$1,27 \times 10^{-2}$	157	0	0,0805	$1,30 \times 10^{-3}$	**2×10^{-5}**	**5**
	Éboutonnage, taille manuelle		4 000	$2,04 \times 10^{-2}$	98	0		$5,20 \times 10^{-3}$	**9×10^{-5}**	**18**
	Pincement, désherbage manuel, support / tuteurage des plantes, dépistage, repiquage		230	$1,17 \times 10^{-3}$	1 709	0		$2,99 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}	0
Chrysanthèmes (fleurs à couper) 2 applications 22,11 g p.a./ha DS de 7 jours	Récolte manuelle	0,1022	4 000	$1,18 \times 10^{-2}$	170	0	0,0735	$1,19 \times 10^{-3}$	**2×10^{-5}**	**4**
	Éboutonnage, taille manuelle		4 000	$1,88 \times 10^{-2}$	106	0		$4,75 \times 10^{-3}$	**8×10^{-5}**	**17**
	Pincement, désherbage manuel, support / tuteurage des plantes, dépistage, repiquage		230	$1,08 \times 10^{-3}$	1 850	0		$2,73 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}	0
Chrysanthèmes (fleurs à couper) 1 application 11,05 g p.a./ha DS de 7 jours	Récolte manuelle	0,0276	4 000	$3,17 \times 10^{-3}$	630	0	0,0201	$3,25 \times 10^{-4}$	6×10^{-6}	0
	Éboutonnage, taille manuelle		4 000	$5,08 \times 10^{-3}$	394	0		$1,30 \times 10^{-3}$	**2×10^{-5}**	**5**
	Pincement, désherbage manuel, support / tuteurage des plantes, dépistage, repiquage		230	$2,92 \times 10^{-4}$	6 849	0		$7,47 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}	0

RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; MPT = moyenne pondérée dans le temps; CT = coefficient de transfert; ME = marge d'exposition; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

[a] RFFA (jour 0) estimés en supposant que 25 % des résidus se déposent après l'application à la dose indiquée.

[b] CT d'après l'Agricultural Re-Entry Task Force (ARTF).

[c] Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = (RFFA (µg p.a./cm^2) × 0,001 (µg/mg) × 46 % d'absorption cutanée × CT (cm^2/h) × durée d'exposition journalière (5 h/j pour la récolte des fleurs et 8 h/j pour toutes les autres activités) / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg).

[d] ME par voie cutanée d'après une DSENO de 2 mg/kg p.c./j; ME cible = 100 (annexe II, tableau 1).

[e] MPT des RFFA sur 30 jours estimée en supposant que 25 % des résidus se déposent avec un taux de dissipation de 2,3 % par jour pendant 30 jours.

[f] DJMDV (mg/kg p.c./j) = [MPT des RFFA sur 30 jours (µg p.a./cm^2) × 0,001 (µg/mg) × CT (cm^2/h) × 46 % d'absorption cutanée × durée d'exposition journalière (5 h/j pour la récolte des fleurs et 8 h/j pour toutes les autres activités)] / poids corporel moyen d'un travailleur (80 kg) × fréquence d'exposition (100 jours/an pour la récolte des fleurs à couper et 250 jours/an pour toutes les autres activités) × exposition à vie (40 années/78 années).

[g] Risque de cancer = DJMDV × ERU de 1,76 × 10^{-2} (mg/kg p.c./j)$^{-1}$, seuil de cancer professionnel = 1 × 10^{-5}; les cellules ombragées indiquent que le risque de cancer dépasse 1 × 10^{-5}.

Annexe VII Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

Tableau 1 Risques à court terme après le traitement pour les particuliers manipulant des plantes au détail

Stade de vie	RFFA[a] (µg/cm^2)	CT[b] (cm^2/h)	Exposition par voie cutanée[c] (mg/ kg p.c./j)	ME par voie cutanée[d]	MPT des RFFA sur 30 jours[e] (µg/cm^2)	DJMDV[g] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer à vie[g]
Adultes	0,1658	1 700	0,0035	1 419	0,1207	$7,83 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}
Jeunes	0,1658	1 400	0,0020	2 456	0,1207	$1,80 \times 10^{-6}$	
Enfants (6 < 11 ans)	0,1658	930	0,0024	2 075	0,1207	$2,13 \times 10^{-6}$	

RFFA = résidus foliaires à faible adhérence; MPT = moyenne pondérée dans le temps; CT = coefficient de transfert; ME = marge d'exposition; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

[a] RFFA (jour 0) estimés en supposant que 25 % des résidus se déposent après une seule application à une dose de 66,33 g p.a./ha.

[b] CT d'après le document *Residential SOPs* de 2012 de l'EPA.

[c] Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = RFFA (µg p.a./cm^2) × 0,001 (µg/mg) × 46 % d'absorption cutanée × CT (cm^2/h) × durée d'exposition (1 h/j pour les adultes et 0,5 h/j pour les jeunes et les enfants) / poids corporel (80 kg pour les adultes, 57 kg pour les jeunes et 32 kg pour les enfants).

[d] ME par voie cutanée basée sur une DSENO de 5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100 (annexe II, tableau 1).

[e] MPT des RFFA sur 30 jours estimée en supposant que 25 % des résidus se déposent après une seule application à une dose de 66,33 g p.a./ha avec un taux de dissipation de 2,3 % par jour pendant 30 jours.

[f] DJMDV (mg/kg p.c./j) = MPT des RFFA sur 30 jours (µg p.a./cm^2) × 0,001 (µg/mg) × 46 % d'absorption cutanée × CT (cm^2/h) × durée d'exposition (1 h/j pour les adultes et 0,5 h/j pour les jeunes et les enfants) / poids corporel (80 kg pour les adultes, 57 kg pour les jeunes et 32 kg pour les enfants) × fréquence d'exposition (30 jours pour les adultes et 15 jours pour les jeunes et les enfants) × nombre d'années d'exposition (63 années pour les adultes et 5 années pour les jeunes et les enfants).

[g] Risque de cancer à vie = somme des valeurs DJMDV × ERU de $1,76 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c./j)$^{-1}$, seuil de cancer en milieu résidentiel = 1×10^{-6}.

Annexe VIII Modifications à l'étiquette des produits contenant de l'uniconazole-P

Les modifications à l'étiquette présentées ci-dessous ne comprennent pas tous les renseignements exigés sur l'étiquette de chaque préparation commerciale, comme les énoncés relatifs à l'élimination du produit et les mises en garde. Les renseignements figurant sur l'étiquette des produits déjà homologués ne devraient pas être retirés, à moins qu'ils ne contredisent les énoncés présentés ci-dessous.

AIRE D'AFFICHAGE PRINCIPALE

Mettre à jour le libellé pour préciser que le pourcentage de principe actif est de 79 % pour l'uniconazole-P technique de Valent (n^{o} d'homologation 25780).

MISES EN GARDE

1. Équipement de protection individuelle

Remplacer la mise en garde suivante sur les étiquettes des préparations commerciales (n^{os} d'homologation 25781 et 32342) :

> *Pendant le mélange, le chargement et l'application du produit, porter des vêtements imperméables (par exemple une combinaison de Tyvek) avec un capuchon, un respirateur avec cartouche filtrante, des gants résistant aux produits chimiques, des lunettes protectrices et des bottes en caoutchouc.*

par

> *Pour le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et la réparation, porter des vêtements imperméables à l'eau (p. ex. une combinaison en Tyvek) avec un capuchon, des gants résistant aux produits chimiques, des lunettes de protection, des chaussettes, des bottes en caoutchouc et un masque avec cartouche antivapeurs organique approuvé par le NIOSH, avec préfiltre approuvé pour les pesticides, ou une boîte filtrante approuvée par le NIOSH pour les pesticides.*

2. Délai de sécurité

Remplacer la mise en garde suivante sur l'étiquette de la préparation commerciale portant le n^{o} d'homologation 25781 :

> *Ne pas pénétrer dans l'aire traitée au cours des 12 heures qui suivent le traitement. Si l'on doit pénétrer dans la zone avant le délai, porter des vêtements imperméables (par exemple une combinaison de Tyvek), un respirateur avec une cartouche filtrante, des gants résistant aux produits chimiques et des bottes en caoutchouc.*

par

NE PAS pénétrer ni laisser les travailleurs pénétrer dans les zones traitées avant la fin du délai de sécurité de 12 heures. Au besoin, les préposés à l'application peuvent pénétrer dans les zones traitées dans les 12 heures pour des tâches de courte durée ne nécessitant pas de travail manuel si au moins 4 heures se sont écoulées depuis l'application; il faut alors porter des vêtements imperméables (p. ex. une combinaison en Tyvek) avec un capuchon, des gants résistant aux produits chimiques, des lunettes de protection, des chaussettes, des bottes en caoutchouc et un masque avec cartouche antivapeurs organique approuvé par le NIOSH, avec préfiltre approuvé pour les pesticides, ou une boîte filtrante approuvée par le NIOSH pour les pesticides.

3. Restriction concernant les plantes ornementales

Ajouter la mise en garde suivante (n^{os} d'homologation 25781 et 32342) :

NE PAS appliquer sur les plantes ornementales cultivées pour la production de fleurs à couper.

MODE D'EMPLOI

Restrictions concernant l'équipement

Ajouter la mise en garde suivante sur l'étiquette de la préparation commerciale portant le n^{o} d'homologation 25781 :

Ne pas appliquer à l'aide d'un nébulisateur à main, d'un pulvérisateur à air ou d'un appareil de brumisation à main.

Remplacer la mise en garde suivante sur l'étiquette de la préparation commerciale portant le n^{o} d'homologation 32342 :

Ne pas appliquer ce produit à l'aide d'un équipement de brumisation (portatif ou automatisé) ou à l'aide d'un nébulisateur manuel ou un appareil pneumatique.

par

Ne pas appliquer à l'aide d'un nébulisateur à main, d'un pulvérisateur à air ou d'un appareil de brumisation à main.

Références

Études examinées dans le cadre de l'évaluation des caractéristiques chimiques

A. Études et renseignements soumis par les titulaires

Nº ARLA	Référence
1613444	2006, Analysis of Uniconazole-P, and its Production Process Impurities, in Uniconazole-P Technical; Certification of Ingredient Limits of Uniconazole-P Technical; Enforcement Analytical Method For Determination of Active Ingredient and a Related Isomer in Uniconazole-P; Enforcement Analytical Method for Determination of Production Impurities in Uniconazole-P Technical Grade, DACO: 2.12.1, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3
1664046	1993, Chemistry data used to support a Technical class product., DACO: 2.99
2499135	2015, Preliminary Analysis, DACO: 2.11,2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4,2.12,2.12.1,2.13,2.13.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4
2499139	2014, Preliminary Analysis, DACO: 2.12,2.12.1,2.13,2.13.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4
2512850	2015, Manufacturing Summary, DACO: 2.11,2.11.1,2.11.2,2.11.3
2561117	2014, Impurities of Toxicological Concern, DACO: 2.13.3,2.13.4
2850569	2018, Detailed Production Process Description, DACO: 2.11,2.11.2,2.11.3
2850569	2018, Detailed Production Process Description, DACO: 2.11,2.11.2,2.11.3
2850570	2017, Method Validation for Active Ingredient and Impurity 1 in Uniconazole-P Technical Grade, DACO: 2.13.1
2850571	2017, Methodology/Validation, DACO: 2.13.1
2850573	2018, 5-Batch Analysis for Uniconazole-P Technical Grade, DACO: 2.13.3
2850575	2018, Batch Data, DACO : 2.13.3

Études examinées dans le cadre de l'évaluation de la santé des humains et des animaux

A. Études et renseignements soumis par les titulaires

Nº ARLA	Référence
2755773	1987, S-3307D Range-Finding Teratology Study In Rats (Submitted as an Addendum To: " Teratology Study Of S-3307D n Rats) , DACO: 4.5.2
2755774	1991, Comments on the EPAs Review of a Rat Teratology Study Entitled Teratology Study of S-33070 (Submitted as an Addendum to: Teratology Study of S-33070 in Rats), DACO: 4.5.2
2755775	1986, Range-Finding Rabbit Teratology Study S-3307 TG (Submitted as an Addendum To: " Teratology Study In Rabbits With S-3307D T.G."), DACO: 4.5.3
2755776	1989, Micronucleus Test OF S-3307D IN ICR Mice, DACO: 4.5.7
2755777	1987, Metabolism of (S)-(E)-1-(P-Chlorophenyl)-4,4-Dimethyl-2-(1,2,4-Triazol-1-Yl)-1-Penten-3-Ol In Rats, DACO: 4.5.9
2778924	2017, Historical control data for the thyroid, DACO: 4.3.1

2778925	2017, Historical Control Data For Liver Tumors of CD-1 Male Mice, DACO: 4.4.2
2801287	2017, Incidence of Astrocytoma in the Brain of Control Male Rats, DACO: 4.4.2
2833767	2017, Evaluation of Mode of Action and the Human Relevance of Uniconazole P-induced Hepatocellular Tumors in Mice, DACO: 4.8
2833768	1989, Mouse Liver Tumorgenicity and Risk Assessment of S-3307D , DACO: 4.8
2833769	1994, Evaluation of induction of drug-metabolizing enzymes by S-3307D in mice, DACO: 4.8
2833770	2006, Mechanism Evaluation of Liver Tumor Induction by Uniconazole-P in Male Mice, DACO: 4.8
1143117	1990, Two-Generation Reproduction Study In Rats With S-3307d (IIT-91-078) Supplemental Data (Uniconazole-P), DACO: 4.5.1
1143118	1992, Appendix 15 And 33 Individual And Mean Postnatal Litter Data Two-Generation Reproduction Study In Rats With S-3307D-F1 And F2 Uniconizole-P, DACO: 4.5.1
1143120	1992, Acute Oral Toxicity of S-3307D In Dogs-Supplemental Data (Uniconzole-P), DACO: 4.2.1
1143121	1992, Sumagic - Acute Inhalation Toxicity Of CC-15551 (SX-1743) in rats (2680) Appendum Appendix: Individual Body Weight Of Male And Female Rats Exposed To An Aerosol Of Undiluted cc-15551 (SX-1743), DACO: 4.6.3
1231077	1985, Primary Eye & Skin Irritation Tests With S-3307D In Rabbits (iri8512), DACO: 4.2.4,4.2.5
1231078	1985, Skin Sensitization Test With S-3307D In Guinea Pigs (Ant 8504), DACO: 4.2.6
1231079	1986, Three-Month Subacute Toxicity Study Of S-3307d In Rats (F-84-03), DACO: 4.3.1
1231080	1986, Three-Month Subacute Oral Study Of S-3307d In Dogs (Glt 8505), DACO: 4.3.1
1231081	1987, Revised Twenty-Eight Day Dermal Toxicity Study Of XE-1019D Technical (SX-1710) In Male & Female Rats (CEHC 2597), DACO: 4.3.4
1231082	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report., DACO: 4.4.1,4.4.2
1231083	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report, DACO: 4.4.1,4.4.2
1231085	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report, DACO: 4.4.2
1231088	1985, Acute Oral Toxicity Of S3307D in Rats (A-84-007), DACO: 4.2.1
1231089	1987, Acute Oral Toxicity Of S3307D In Rats (491), DACO: 4.2.1
1231090	1984, Acute Oral Toxicity Of S3307D In Dogs (GTL 8410), DACO: 4.2.1
1231091	1985, Acute Dermal Toxicity Of S-3307D In Rats (ACT 85010), DACO: 4.2.2
1231092	1987, Acute Inhalation Toxicity Of S-3307D In Rats, DACO: 4.2.3
1231093	1987, Acute Inhalation Toxicity Of S-3307D In Rats (401), DACO: 4.2.3
1231094	Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report., DACO: 4.4.1,4.4.2

1231095	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report, DACO: 4.4.1,4.4.2
1231096	Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report, DACO: 4.4.1,4.4.2
1231097	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report, DACO: 4.4.1,4.4.2
1231098	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final, DACO: 4.4.1,4.4.2
1231099	1989, Combined Chronic Toxicity & Oncogenicity Study In Rats With S-3307D. Final Report, DACO: 4.4.1,4.4.2
1231100	1989, Oncogenicity Study In Mice With S-3307D Volume Final Report, DACO: 4.4.2
1231101	1989, Oncogenicity Study in Mice with S-3307D Final Report, DACO: 4.4.2
1231102	1989, Oncogenicity Study in Mice with S-3307D Final Report, DACO: 4.4.2
1231103	1989, Oncogenicity Study in Mice with S-3307D Final Report, DACO: 4.4.2
1231104	1989, Oncogenicity Study in Mice with S-3307D Final Report, DACO: 4.4.2
1231105	1989, Oncogenicity Study in Mice with S-3307D Final Report, Appendix 8A, DACO: 4.4.2
1231106	1989, Oncogenicity Study in Mice with S-3307D Final Report, DACO: 4.4.2
1231107	1988, Chronic Toxicity Study in Dogs. Final Report (343-202), DACO: 4.4.1
1231111	1989, Two-Generation Reproduction Study In Rats With S3307D Final Report, DACO: 4.5.1
1231112	1989, Two-Generation Reproduction Study In Rats With S3307D (HLA 343-201) Final Report, DACO: 4.5.1
1232436	1989, Two-Generation Reproduction Study In Rats With S-3307D (HLA 343-201) Final Report, DACO: 4.5.1
1232447	1987, Teratology Study of S-3307D In Rats (DEV 8603), DACO: 4.5.2
1232458	1987, Teratology Study in Rabbits With S-3307D, DACO: 4.5.2
1232470	1987, Bacterial Mutagenicity Test On S-3307D, DACO: 4.5.4
1232481	1987, In Vitro Chomosomal Aberration Tests Of S-3307D In Chinese Hamster Ovary Cell (CHO-K1), DACO: 4.5.4
1232492	1987, In Vitro Sister Chromatid Exchange Test OF S-3307 In Chinese Hamster Ovary Cells (CHO-KA) in Culture, DACO: 4.5.4
1232495	1987, Micronucleus Test of S-3307D in Mouse Bone Marrow Cells, DACO: 4.5.4
1232496	1988, In Vivo/In Vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test of S-3307D in RAT Hepatocytes, DACO: 4.5.4

B. Renseignements additionnels pris en compte

Renseignements publiés

Nº ARLA	**Référence**
2873579	Croften, K.M., 1995, A structure-activity relationship for the neurotoxicity of triazole fungicides - Toxicology Letters, Volume 84, Pages 155 to 159, DACO: 4.8

Études examinées dans le cadre de l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire

A. Études et renseignements soumis par les titulaires

Nº ARLA	Référence
1636826	1989. Metabolism Study of 14C-Uniconazole in Tomato Plants: Lab Project Identification Number: MEF-0003B. Unpublished study prepared by Chevron Chemical Company. 43 pages
2023105	2011. Response to Data Evaluation Record MRID 47204102: Metabolism Study of 14C-Uniconazole in Tomato Plants. Laboratory Project Identification: VP-37996. Unpublished study prepared by Valent U.S.A. Corporation. 5 pages. DACO 6.3
2023102	1987. Determination of XE-1019 (S-3307) in Crops Residue Method RM-25: File No. XE-1019 (Total Isomers). Unpublished study prepared by Chevron Chemical Company. 5 pages. DACO 7.2.1, 7.2.2, and DACO 7.2.3
1764629	1991. Determination of Uniconazole-P Residue Methods (Crops, Foliage, Water, Soil): Lab Project Identification Number: RM-25. Unpublished study prepared by Valent U.S.A. Corporation. 27 pages. DACO 7.2.1, 7.2.2, and DACO 7.2.3
1636820	2003. Determination of Uniconazole-P in Fruiting Vegetables Method RM-25-1a. IR-4 PR No. 04597. Unpublished study prepared by IR-4 Project Headquarters at Rutgers, the State University of New Jersey. Princeton, NJ, Pages 131 – 140. DACO 7.2.1, 7.2.2, and DACO 7.2.3
1764630	2008. Determination of Uniconazole-P in Fruiting Vegetables Method RM-25-1b: Laboratory Project Identification: Valent Project ID: Method RM-25-1b. Unpublished Study prepared by Valent U.S.A. Corporation. 14 pages. DACO 7.2.1, 7.2.2, and DACO 7.2.3
1636819	2003. Independent Laboratory Validation of Chevron Chemical Company Method RM-25-1, "Determination of XE-1019D (S-3307) In Crops": Laboratory Project Identification Number V-25216. Unpublished Study prepared by Valent U.S.A. Corporation. 43 pages. DACO 7.2.1, 7.2.2, and DACO 7.2.3
1823608	2009. Assessment of Multiresidue Methodology as Presented in Pesticide Analytical Manual (PAM), Volume I, for the Determination of Uniconazole in Tomatoes and Avocadoes: Laboratory Project Identification Number: 263C-119. Unpublished study prepared by Wildlife International, Ltd. 46 pages, DACO 7.2.4
1764646	2009. Crop Residue Summary and Waiver Requests for Decline and Processing Studies for SUMAGIC Plant Growth Regulator (PCP No. 25787) on Greenhouse Tomato Seedling Transplants. Unpublished study prepared by Valent Canada Inc. 3 pages. DACO 7.1, 7.2.4, 7.4.2 and 7.4.5
1935133	2010. Waiver Request for Processing Studies for SUMAGIC Plant Growth Regulator on Greenhouse Tomato Seedling Transplants. Unpublished study prepared by Valent Canada Inc. 5 pages. DACO 7.4.5

Études examinées dans le cadre de l'évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle et des risques connexes

A. Études et renseignements soumis par les titulaires

Nº ARLA	Référence
1764628	The percutaneous absorption of 14C-XE 1019D Technical (SX-1710) in male rats. DACO 5.8
2115788	Data Submitted by the Agricultural Rentry Task Force (ARTF) to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients. DACO5.6
2572745	Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Pour Mixing and Loading of Liquid Formulations. DACO5.3, 5.4

B. Renseignements additionnels pris en compte

Renseignements publiés

Nº ARLA	Référence
2147852	Canada, 2011. Evaluation Report for Category C, Subcategory 6.3 (URMULE) Application. Sumagic Plant Growth Regulator
N/A	US EPA, 2012. Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment. Washington, DC. October 2012, Section 4
N/A	US EPA, 2015. Problem Formulation for the Ecological Risk and Drinking Water Exposure Assessments to be Conducted for the Registration Review of Uniconazole and Uniconazole-P. December 15, 2015