Décision de réévaluation RVD2020-01

Clodinafop-propargyl et préparations commerciales connexes

Décision finale

(also available in English)

Le 22 janvier 2020

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 : 1925-0991 (imprimée)
1925-1009 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-28/2020-1F (publication imprimée)
H113-28/2020-1F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2020

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

Table des matières

Décision de réévaluation ... 1
Résultat de l'évaluation scientifique ... 2
Décision réglementaire concernant le clodinafop-propargyl ... 2
Mesures d'atténuation des risques ... 2
Prochaines étapes ... 3
Autres renseignements ... 4
Mise à jour de l'évaluation scientifique ... 5
1.0 Évaluation des risques pour la santé ... 5
1.1 Évaluation toxicologique du clodinafop-propargyl ... 5
1.2 Expositions par le régime alimentaire, en milieu professionnel et en milieux autres que professionnels et évaluation des risques ... 5
2.0 Conclusion de l'évaluation scientifique ... 6
Liste des abréviations ... 7
Annexe I Produits contenant du clodinafop-propargyl homologués au Canada[1] ... 8
Tableau 1 Produits dont l'étiquette doit être modifiée ... 8
Annexe II Commentaires et réponses ... 10
1.0 Commentaires relatifs à l'évaluation des risques pour la santé ... 10
1.1 Toxicologie ... 10
1.1.1a Commentaire sur les tumeurs vasculaires ... 10
1.1.1b Réponse ... 10
1.1.2a Commentaire sur la valeur toxicologique de référence sélectionnée pour les scénarios d'exposition à court et moyen termes par voie cutanée et par inhalation 11
1.1.2b Réponse ... 12
Annexe III Liste des auteurs de commentaires en réponse au document PRVD2018-16 et leur affiliation ... 15
Annexe IV Valeurs toxicologiques de référence ... 16
Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé liés au clodinafop-propargyl ... 16
Annexe V Modifications à apporter à l'étiquette des produits contenant du clodinafop-propargyl ... 17
Annexe VI Références examinées à la suite de la publication du document PRVD2018-16 ... 22

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 les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes de sécurité en matière de santé et d'environnement et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation est effectuée en prenant en considération les données et les renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. L'ARLA se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques conformes aux normes internationales ainsi que sur les méthodes et les politiques actuelles de gestion des risques.

Le clodinafop-propargyl est un herbicide homologué pour utilisation dans l'Ouest canadien sur le blé de printemps et le blé dur. La base de données Recherche dans les étiquettes de pesticides et l'annexe I du présent document font état de l'ensemble des produits contenant du clodinafop-propargyl qui sont actuellement homologués.

La démarche réglementaire adoptée pour la réévaluation du clodinafop-propargyl a d'abord été présentée dans le Projet de décision de réévaluation PRVD2018-16, *Clodinafop-propargyl et préparations commerciales connexes*[1], lequel a fait l'objet d'une période de consultation de 90 jours qui a pris fin le 26 décembre 2018. Le document PRVD2018-16 proposait le maintien de l'homologation à condition que les mesures d'atténuation des risques proposées pour la protection de la santé humaine et de l'environnement soient mises en œuvre.

Santé Canada a reçu des commentaires et de l'information concernant les évaluations des risques sanitaires. Ces commentaires ainsi que les réponses de Santé Canada sont résumés à l'annexe II du présent document, et l'annexe III fournit la liste des auteurs de ces commentaires. Les commentaires et les nouvelles données reçues au cours du processus n'ont pas entraîné de modifications aux évaluations des risques (voir la Mise à jour de l'évaluation scientifique), et ils n'ont pas modifié la décision réglementaire proposée dans le document PRVD2018-16, qui contient la liste des références aux renseignements sur lesquels repose la décision de réévaluation. L'annexe VI résume les autres renseignements ayant servi à rendre la décision de réévaluation.

Le présent document décrit la décision[2] réglementaire finale concernant la réévaluation du clodinafop-propargyl, y compris les mesures d'atténuation des risques requises pour protéger la santé humaine et l'environnement. Tous les produits homologués au Canada contenant du clodinafop-propargyl sont assujettis à cette décision de réévaluation.

[1] « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

[2] « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Résultat de l’évaluation scientifique

Le clodinafop-propargyl est utilisé dans l’Ouest canadien sur le blé de printemps et le blé dur. Il permet de lutter efficacement contre la folle avoine, un des principaux problèmes de mauvaises herbes chez les producteurs de blé de l’Ouest canadien.

Sur le plan de la santé humaine, les risques pour la santé associés à l’utilisation du clodinafop-propargyl et des préparations commerciales connexes sont jugés acceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d’emploi figurant sur l’étiquette modifiée.

D’après les renseignements scientifiques disponibles, les risques pour l’environnement sont jugés acceptables lorsque le clodinafop-propargyl est utilisé conformément au mode d’emploi figurant sur l’étiquette modifiée, qui comprend notamment des mises en garde et un énoncé relatif à l’aménagement de zones tampons de pulvérisation.

Décision réglementaire concernant le clodinafop-propargyl

Santé Canada a terminé la réévaluation du clodinafop-propargyl. En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, Santé Canada a jugé acceptable le maintien de l’homologation des produits contenant du clodinafop-propargyl. Une évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que les utilisations des produits contenant du clodinafop-propargyl sont conformes aux normes en vigueur pour la protection de la santé humaine et de l’environnement lorsqu’ils sont utilisés conformément au mode d’emploi figurant sur l’étiquette modifiée, qui comprend de nouvelles mesures d’atténuation. Aucune autre donnée n’est requise.

Mesures d’atténuation des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués comportent un mode d’emploi précis. 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. Au terme de la réévaluation du clodinafop-propargyl, voici un résumé des modifications à apporter aux étiquettes ou les mesures d’atténuation requises. Voir l’annexe V pour des précisions.

Santé humaine

Les mesures de réduction des risques énumérées ci-dessous sont requises tant en milieu professionnel que résidentiel pour protéger les travailleurs, les résidents et les personnes qui peuvent être exposés au produit lorsqu’ils entrent dans des sites traités :

- L’énoncé standard concernant la dérive de pulvérisation sera normalisé sur l’ensemble des étiquettes des préparations commerciales pour en assurer l’uniformité.

- Les préposés au mélange et au chargement ainsi que les préposés à l’application du produit au moyen d’une rampe de pulvérisation doivent porter un équipement de protection individuelle supplémentaire.

- Les préposés qui manipulent plus de 15 kilogrammes de principe actif (kg p.a.) par jour doivent employer un dispositif de mélange et de chargement en circuit fermé.

Les mesures de réduction des risques énumérées ci-dessous sont requises pour protéger les consommateurs d'une exposition par le régime alimentaire :

- Un délai avant plantation de 30 jours.

- Des délais d'attente avant la récolte de 60 jours pour les grains et la paille, de 30 jours pour le foin et de 7 jours pour le fourrage.

Environnement

Les mesures de réduction des risques énumérées ci-dessous sont requises pour protéger l'environnement :

- Des énoncés standards sur les dangers visant à informer les utilisateurs des effets toxiques possibles sur les végétaux terrestres non ciblés.

- Un énoncé de danger visant à informer les utilisateurs de la présence de distillats de pétrole aromatiques et de leur toxicité pour les organismes aquatiques.

- Un avis visant à informer les utilisateurs que des résidus de clodinafop-propargyl peuvent atteindre les eaux souterraines par lessivage.

- Afin de réduire le risque de ruissellement du clodinafop-propargyl vers les habitats aquatiques adjacents, des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette concernant les sites propices au ruissellement et lorsque de fortes pluies sont prévues.

- Afin d'atténuer l'exposition potentielle des organismes non ciblés au clodinafop-propargyl, il faut ajouter des zones tampons de pulvérisation pour protéger les habitats aquatiques et terrestres sensibles contre la dérive de pulvérisation.

Prochaines étapes

Pour se conformer à cette décision, les titulaires disposeront d'au plus **24 mois** après la date de publication du présent document de décision pour ajouter les mesures d'atténuation requises à l'étiquette de tous les produits qu'ils vendent. L'annexe I contient des précisions sur les produits touchés par cette décision.

Autres renseignements

Toute personne peut déposer un avis d'opposition[3] à l'égard de la décision de réévaluation concernant le clodinafop-propargyl dans les 60 jours suivant sa date de publication. Pour en savoir davantage sur les motifs d'un tel avis (l'opposition doit reposer sur un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides du site Web Canada.ca (sous la rubrique « Demander l'examen d'une décision ») ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courriel à hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca.

Il est possible de consulter, sur demande, les données d'essai (citées dans le document PRVD2018-16) sur lesquelles repose la décision dans la salle de lecture de l'ARLA, située à Ottawa. Pour toute autre information, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

[3] Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Mise à jour de l’évaluation scientifique

1.0 Évaluation des risques pour la santé

1.1 Évaluation toxicologique du clodinafop-propargyl

Les commentaires reçus pendant la période de consultation portaient sur une série de questions relatives à l’évaluation toxicologique, notamment : 1) l’analyse des tumeurs vasculaires; 2) les valeurs de la dose sans effet nocif observé (DSENO) et de la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) tirées de nombreuses études; et 3) le choix d’un critère d’effet relatif au point de départ et l’étude retenue dans le document PRVD2018-16 concernant la valeur toxicologique de référence pour les scénarios d’exposition professionnelle. Les données récemment soumises sur le clodinafop-propargyl comprenaient un examen histopathologique détaillé de l’étude sur la toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire chez deux générations de rats, de même que des valeurs historiques se rapportant aux témoins et une analyse des données individuelles sur les animaux pour plusieurs observations pertinentes tirées d’une étude sur la toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire chez deux générations de rats, d’une étude sur la toxicité pour le développement par gavage chez le rat, d’une étude de 18 mois sur l’oncogénicité par le régime alimentaire chez la souris et d’une étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le chien. De plus, les dernières évaluations de l’Environmental Protection Agency des États-Unis et de l’Autorité européenne de sécurité des aliments ont été citées à l’appui des commentaires, et d’autres justifications scientifiques ont été fournies par le titulaire relativement aux questions mentionnées ci-dessus. L’ARLA a ensuite mené un examen fondé sur le poids de la preuve en tenant compte des renseignements récemment soumis et des justifications par rapport aux données déjà évaluées. Les parties pertinentes de l’évaluation toxicologique décrite dans le document PRVD2018-16 ont été révisées en conséquence, mais cela n’a pas entraîné de changement à l’évaluation. Les conclusions de Santé Canada demeurent donc inchangées.

Des réponses détaillées aux commentaires reçus sont présentées à l’annexe II. Les valeurs toxicologiques de référence sont reproduites au tableau 1 de l’annexe IV.

1.2 Expositions par le régime alimentaire, en milieu professionnel et en milieux autres que professionnels et évaluation des risques

Les évaluations des risques par le régime alimentaire, en milieu professionnel et en milieux autres que professionnels, de même que l’évaluation des risques pour l’environnement associés au clodinafop-propargyl ont déjà été réalisées et publiées dans le document PRVD2018-16. Les risques sont jugés acceptables lorsque les mesures d’atténuation supplémentaires sont respectées. Santé Canada n’a reçu aucun commentaire particulier concernant ces évaluations; ses conclusions demeurent donc inchangées.

2.0 Conclusion de l’évaluation scientifique

Le clodinafop-propargyl est un herbicide d’usage très courant sur le blé de printemps et le blé dur. Il permet de lutter efficacement contre la folle avoine, un des principaux problèmes de mauvaises herbes chez les producteurs de blé canadiens. Il peut être mélangé en cuve avec une vaste gamme d’herbicides contre les mauvaises herbes à feuilles larges dans le but d’élargir le spectre d’efficacité et de réduire le nombre d’applications.

Sur le plan de la santé humaine et de l’environnement, les risques associés à l’utilisation du clodinafop-propargyl et des préparations commerciales connexes sont jugés acceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d’emploi qui figure sur les étiquettes modifiées.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASAE	American Society of Agricultural Engineers
CARC	Cancer Assessment Review Committee
DACO	code de données (*data code*)
DARf	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
F_1	première génération
F_2	deuxième génération
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
ha	hectare
kg	kilogramme
L	litre
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
PRVD	Projet de décision de réévaluation (*Proposed Re-evaluation Decision*)
RVD	Décision de réévaluation (*Re-evaluation Decision*)

Annexe I Produits contenant du clodinafop-propargyl homologués au Canada[1]

Tableau 1 Produits dont l'étiquette doit être modifiée

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Principe actif (% ou g/L)
29495	Commerciale	Adama Agricultural Solutions Canada Limited	Mana Ladder 240 EC	Concentré émulsifiable ou émulsion	240 g/L
30428	Commerciale		Cadillac		240 g/L
32497	Commerciale		Ladder All In		80 g/L
32539	Commerciale		Cadillac One		80 g/L
30137	Commerciale	Albaugh LLC	Herbicide Slam'r Clodinafop		240 g/L
31053	Commerciale		Herbicide Slam'r		240 g/L
29614	Commerciale	Arysta Lifescience North America, LLC	Herbicide Nextstep NG		60 g/L
29299	Commerciale	Production Agriscience Canada Company	Harmony Grass		128 g/L
31689	Commerciale		Herbicide Harmony Grass 240 EC		240 g/L
29526	Commerciale	Interprovincial Cooperative Limited	Legend A		240 g/L
29711	Commerciale	Newagco Inc.	Herbicide Clodinafop MPower Aurora®		240 g/L
30949	Commerciale		Herbicide Clodinafop MPower Aurora-I		240 g/L
29172	Commerciale	Nufarm Agriculture Inc.	Herbicide Signal		240 g/L
29962	Commerciale		Herbicide Clodinafop Nufarm		240 g/L
30168	Commerciale		Herbicide Nufarm Signal		240 g/L
31434	Commerciale		Herbicide Signal F		112 g/L (+ fluoxypyr 217 g/L)
31261	Commerciale	Farmers Business Network Canada Inc.	Herbicide Foax		240 g/L
33323	Commerciale		FBN Clodinafop		240 g/L
24067	Commerciale	Syngenta Canada Inc.	Herbicide Horizon 240EC		240 g/L
24076	Commerciale		Herbicide Horizon 240EC (composante du mélange en cuve herbicide Horizon)		240 g/L
29089	Commerciale		Herbicide Horizon NG		60 g/L
29855	Commerciale		Herbicide Traxos		25 g/L (+ pinoxadène 25 g/L)
30341	Commerciale		Herbicide Foothills NG		60 g/L
31674	Commerciale		Traxos® Two Grass Component		25 g/L (+ pinoxadène 25 g/L)
33133	Commerciale	Agrogill Chemicals PTY LTD	Agrogill Clodinafop 240EC		239 g/L

30743	Commerciale	UPL NA Inc.	Herbicide Current 240 EC		240 g/L
31157	Concentré de fabrication		Herbicide Current 240 EC MUP		240 g/L
29373	Produit technique	Adama Agricultural Solutions Canada Limited	Mana Clodinafop-Propargyl de qualité technique	Poudre	97,1 %
29425	Produit technique	Agrogill Chemicals PTY LTD	Clodinafop-Propargyl Agrogill (principe actif de qualité technique)	Solide	98,0 %
29424	Produit technique	Newagco Inc.	Herbicide Newagco Clodinafop-Propargyl de qualité technique		95,2 %
33168	Produit technique		Herbicide Newagco Clodinafop de qualité technique		96,8 %
30762	Produit technique	Farmers Business Network Canada Inc.	Herbicide Clodinafop de qualité technique		96,75 %
30218	Produit technique	Sinon USA Inc.	Clodinafop-Propargyl Sinon (principe actif de qualité technique)		98,0 %
27430	Produit technique	Syngenta Canada Inc.	Clodinafop-Propargyl (principe actif de qualité technique)	Poudre	98 %
29432	Produit technique	UPL NA Inc.	Herbicide UPI Clodinafop-Propargyl de qualité technique		97,7 %

[1] En date du 11 octobre 2019, à l’exception des produits abandonnés ou faisant l’objet d’une demande d’abandon.

Annexe II Commentaires et réponses

Dans le cadre de la consultation sur la décision de réévaluation proposée concernant le clodinafop-propargyl, Santé Canada a reçu des commentaires par écrit (voir l'annexe III pour des précisions sur l'affiliation des auteurs de ces commentaires). Ces commentaires ont été pris en considération pour rendre une décision de réévaluation finale. Un sommaire des commentaires et les réponses de Santé Canada sont présentés ci-dessous.

1.0 Commentaires relatifs à l'évaluation des risques pour la santé

1.1 Toxicologie

1.1.1a Commentaire sur les tumeurs vasculaires

Le titulaire a fourni des commentaires indiquant que la fréquence accrue de tumeurs vasculaires observée dans le groupe de souris femelles ayant reçu la dose élevée dans le cadre de l'étude de 18 mois sur l'oncogénicité par le régime alimentaire n'était pas liée au traitement. Son raisonnement était le suivant : 1) les tumeurs ont été observées chez un seul sexe et à une très faible fréquence, 2) la fréquence des cas se situait dans la plage des contrôles historiques, 3) le fait de combiner les cas bénins (hémangiomes) et les cas malins (angiosarcomes) pour tous les types de tissus n'est pas convenable sur le plan de la biologie du cancer. Le titulaire a également proposé que Santé Canada utilise les évaluations de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis, en particulier le rapport du Cancer Assessment Review Committee (CARC) de l'EPA publié en 2006, ainsi que les nombreux articles scientifiques portant sur le sujet qui ont été cités ou soumis (n° de l'ARLA 2947056), pour réexaminer la question et considérer ces tumeurs comme étant des cas isolés n'ayant aucun lien avec l'exposition au clodinafop-propargyl.

1.1.1b Réponse

Santé Canada a réexaminé la fréquence des tumeurs vasculaires observée dans l'étude de 18 mois sur l'oncogénicité par le régime alimentaire chez la souris à la lumière des commentaires, des justifications scientifiques et des données associées aux contrôles historiques. Les conclusions de l'examen du poids de la preuve sont présentées ci-dessous :

- Dans les justifications et les articles scientifiques qui ont été soumis ou cités, il est question d'une absence de progression, d'une concordance des sites et d'une similarité en ce qui concerne le profil d'expression génique des hémangiomes et des angiosarcomes chez l'humain. Le rapport du CARC de l'EPA des États-Unis (2006), qui a déjà été examiné et qui figurait dans la liste des références du document PRVD2018-16, aborde le fondement scientifique de ces justifications et conclut que le fait de combiner la fréquence des tumeurs vasculaires dans tous les tissus est convenable.

- L'évaluation du potentiel cancérogène du clodinafop-propargyl devrait tenir compte de la somme des fréquences de tumeurs vasculaires observées dans tous les tissus chez la souris. Les commentaires n'appuient pas adéquatement la justification concernant le fait de ne pas combiner la fréquence de ces tumeurs chez la souris. Le rapport du CARC de l'EPA des États-Unis va dans le même sens. De plus, aucune justification scientifique,

rédigée conformément au cadre du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, n'a été présentée ou n'était disponible pour étayer la pertinence de ces tumeurs pour ce qui est des humains.

- Les nouvelles données associées aux contrôles historiques qui ont été soumises n'étaient pertinentes que pour la fréquence des tumeurs vasculaires dans le foie; ces données étaient déjà disponibles et ont déjà été prises en compte dans le cadre du document PRVD2018-16. Étant donné l'absence de données associées aux contrôles historiques pour l'évaluation de la fréquence des tumeurs vasculaires dans tous les tissus chez les souris, il s'est avéré impossible de comparer les données relatives aux tumeurs avec les fréquences de référence appropriées associées aux contrôles historiques. Par ailleurs, à moins d'être aberrant, le groupe témoin concomitant est le comparateur le plus pertinent pour la détermination des effets liés au traitement dans une étude donnée.

- Lorsque les fréquences d'hémangiomes et d'angiosarcomes ont été combinées et analysées dans tous les tissus, une augmentation statistiquement significative (tendancielle et par paires) et une tendance liée à la dose ont été observées chez les souris femelles recevant la dose élevée comparativement aux témoins concomitants. Il convient toutefois de noter qu'il n'y aurait aucune répercussion sur l'évaluation du risque de cancer si Santé Canada revoyait son interprétation des données relatives aux hémangiomes et aux angiosarcomes, car elle reposait sur une méthode d'extrapolation linéaire à faible dose fondée sur des données relatives aux tumeurs de la prostate.

En résumé, la conclusion à laquelle est parvenu Santé Canada à l'égard des tumeurs vasculaires dans le document PRVD2018-16 demeure inchangée.

1.1.2a Commentaire sur la valeur toxicologique de référence sélectionnée pour les scénarios d'exposition à court et moyen termes par voie cutanée et par inhalation

Le titulaire a contesté le choix de la DSENO pour la progéniture à la dose de 0,4 mg/kg p.c./jour dans l'étude bigénérationnelle sur la toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire. Cette dose a été utilisée comme point de départ pour le calcul de la valeur toxicologique de référence associée aux scénarios d'exposition professionnelle dans le document PRVD2018-16. Le titulaire a demandé à Santé Canada de choisir la dose élevée suivante, soit 3,8 mg/kg p.c./jour dans cette étude, comme DSENO et point de départ, conformément à ce qui a été fait dans les dernières évaluations de l'EPA des États-Unis et de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Le titulaire a également demandé que les DSENO associées à l'étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le chien et à l'étude de toxicité pour le développement par gavage chez le rat soient modifiées de façon à correspondre à des doses supérieures, et a demandé à ce qu'elles ne soient pas utilisées comme points de départ pour la détermination de la valeur toxicologique de référence. Pour étayer davantage ses commentaires, le titulaire a fourni ou cité des données histopathologiques pertinentes, des données associées aux contrôles historiques ainsi que des analyses des données individuelles associées aux animaux et d'autres justifications scientifiques.

1.1.2b Réponse

Santé Canada a réexaminé les DSENO choisies pour chacune des trois études de toxicité mentionnées par le titulaire, puis a réexaminé le choix de l'étude appropriée pour l'évaluation des risques à court et moyen termes associés à une exposition par voie cutanée ou par inhalation. Chacune de ces études est abordée séparément ci-dessous.

A. Étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le chien

Dans le document PRVD2018-16, une DSENO de 0,4 mg/kg p.c./jour pour les mâles et une DSENO de 1,9 mg/kg p.c./jour pour les femelles ont été choisies pour cette étude. La DMENO de 8 mg/kg p.c./jour chez les mâles et la DMENO de 7 mg/kg p.c./jour chez les femelles étaient fondées sur une diminution des taux de cholestérol, une augmentation de l'activité de l'aspartate aminotransférase et une fréquence accrue de lésions cutanées observée lors de l'examen des animaux.

D'après l'examen des données associées aux contrôles historiques de chaque laboratoire, qui ont été soumises après la publication du document PRVD2018-16, les valeurs associées aux taux de cholestérol et à l'activité de l'aspartate aminotransférase chez les animaux de laboratoire ont été considérées comme étant situées dans la plage des contrôles historiques à la DMENO. Toutefois, l'existence d'un effet lié au traitement en ce qui concerne ces paramètres biochimiques n'est pas exclue à la dose élevée, en raison de l'observation d'une tendance liée à la dose et d'une grande différence par rapport aux valeurs associées aux témoins concomitants. Un réexamen des données individuelles associées aux animaux dans cette étude et dans l'étude de 12 mois sur la toxicité par le régime alimentaire chez le chien a révélé que ces lésions étaient de nature transitoire, qu'elles ne persistaient pas jusqu'à l'autopsie et qu'elles n'étaient pas corroborées par les résultats histopathologiques, sauf aux doses d'environ 16 mg/kg p.c./jour dans les deux études.

Par conséquent, la DSENO associée à l'étude de 90 jours sur la toxicité par le régime alimentaire chez le chien a été ramenée à 8 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 7 mg/kg p.c./jour chez les femelles. Il est à noter, toutefois, que ce changement n'a pas modifié les valeurs de référence choisies dans le document PRVD2018-16.

B. Étude de toxicité pour le développement chez le rat

Aucune DSENO liée à la toxicité pour le développement n'a été établie pour cette étude dans le cadre du document PRVD2018-16. Il a plutôt été décidé d'établir une DMENO à la dose minimale d'essai (DME) de 5 mg/kg p.c./jour, en fonction d'une fréquence accrue des cas d'ossification incomplète ou nulle et des cas de distension et de torsion bilatérales de l'uretère. Le titulaire a demandé à Santé Canada de revoir la DSENO associée à la toxicité pour le développement et de choisir la dose moyenne de 40 mg/kg p.c./jour parce que les effets susmentionnés sur le développement se situaient dans leur plage respective des contrôles historiques. Ces données à l'appui associées aux contrôles historiques n'étaient pas disponibles lors de la rédaction du document PRVD2018-16.

D'autres commentaires, ainsi que d'autres justifications et articles scientifiques cités ou soumis, laissent entendre que les cas d'ossification incomplète ou nulle et les cas de distension et de torsion bilatérales de l'uretère ne constituent pas des effets graves sur le développement.

À la suite d'un examen du poids de la preuve concernant les commentaires et les données qui ont été soumis, y compris les évaluations récentes de l'EFSA et de l'EPA des États-Unis, de même que les justifications scientifiques qui ont été publiées sur le sujet, Santé Canada est parvenu aux conclusions suivantes :

- Les cas d'ossification incomplète ou nulle et de distension ou de torsion bilatérale des uretères ne constituent pas des effets graves sur le développement et sont considérés, dans la littérature scientifique, comme des variations liées au développement plutôt que comme des malformations (Solecki et coll., 2003).
- La fréquence des cas d'ossification incomplète ou nulle et de distension ou de torsion bilatérale des uretères chez les fœtus se situait dans les plages des contrôles historiques, sauf en ce qui concerne la fréquence des cas d'ossification incomplète bilatérale des métacarpes à la dose élevée.
- Étant donné qu'on ne disposait pas de données associées aux contrôles historiques concernant l'incidence de ces effets sur la portée, on ne pouvait faire abstraction de la tendance liée à la dose et de la signification statistique de bon nombre de ces effets, qui ont été observés à partir de la dose moyenne.
- Une augmentation liée à la dose des cas de distension et de torsion bilatérale des uretères a été observée dans la portée et chez les fœtus à partir de la DME, et il y avait une augmentation statistiquement significative des cas de torsion bilatérale des uretères, mais non des cas de distension, à partir de la DME chez les fœtus.
- Une dilatation du bassinet du rein, qui est souvent associée à une distension des uretères (Makris et coll., 2009), a également été observée en tant qu'effet lié au traitement chez les petits de l'étude bigénérationnelle sur la toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire, et ce, dans la même plage de doses que l'étude sur la toxicité pour le développement. Voir la section suivante pour une analyse de ces observations.

À la lumière des considérations indiquées ci-dessus, la DMENO qui a été déterminée pour cette étude dans le document PRVD2018-16 demeure inchangée.

C. Étude bigénérationnelle sur la toxicité pour la reproduction chez le rat

Une DSENO de 0,4 mg/kg p.c./jour pour les jeunes animaux a été choisie quant à cette étude dans le document PRVD2018-16. La DMENO de 3,8 mg/kg p.c./jour était fondée sur une diminution du poids corporel chez les petits de la F_1 et sur une fréquence accrue des cas de dilatation unilatérale ou bilatérale du bassinet du rein chez les petits de la F_2. Le titulaire a déclaré que, à la dose de 3,8 mg/kg p.c./jour, la diminution du poids corporel était légère et que la fréquence des cas de dilatation du bassinet du rein se situait dans la plage des contrôles historiques nouvellement présentée. Selon d'autres commentaires et les analyses des données individuelles associées aux animaux réalisées par le titulaire, les données se rapportant à une seule portée et à la dose de 3,8 mg/kg p.c./jour sont des valeurs aberrantes statistiquement significatives et devaient être exclues de l'analyse des données relatives au poids corporel des petits.

Cette exclusion se justifiait également par la mortalité importante et la diminution considérable du poids corporel des petits de cette portée, et par la perte de poids corporel observée chez la mère.

À la suite d'un examen du poids de la preuve concernant les commentaires et les données qui ont été soumis, y compris les évaluations récentes de l'EFSA et de l'EPA des États-Unis, Santé Canada est parvenu aux conclusions suivantes :

- À la dose de 3,8 mg/kg p.c./jour, la fréquence des cas de dilatation du bassinet du rein chez les petits de la F_2 a augmenté. Bien que la fréquence des cas de dilatation bilatérale et totale du bassinet du rein chez les petits de la F_2 se situe dans les plages des contrôles historiques, la fréquence des cas de dilatation unilatérale du bassinet du rein chez les petits de la F_2 était supérieure à la plage des contrôles historiques.
- Aux doses élevées, une diminution du poids corporel et une augmentation de la fréquence des cas de dilatation bilatérale ou unilatérale du bassinet du rein ont été observées chez les petits des deux générations. Or, les données ne se situaient pas dans la plage des contrôles historiques nouvellement présentée.
- La décision d'exclure la portée associée à des valeurs jugées aberrantes dans le cadre de l'analyse des données sur le poids corporel, à savoir une augmentation statistiquement significative de la mortalité et une diminution statistiquement significative du poids corporel des petits, était faussée par les effets du traitement sur ces mêmes paramètres (mortalité et poids corporel), qui ont été observés aux doses élevées dans le cadre de l'étude. Par conséquent, la décision d'exclure cette portée de l'analyse n'était pas justifiée.
- Lorsque les données sur le poids corporel des petits ont été analysées sans la portée associée à des valeurs jugées aberrantes, le poids corporel moyen des petits à la dose de 3,8 mg/kg p.c./jour était inférieur à celui du groupe témoin pendant les jours postnataux 4 à 21.

À la lumière des considérations indiquées ci-dessus, la DMENO qui a été déterminée pour cette étude dans le document PRVD2018-16 demeure inchangée. Ainsi, comme l'indique le document PRVD2018-16, la DMENO est de 3,8 mg/kg p.c./jour en raison de la diminution du poids corporel qu'elle a entraînée chez les petits de la F_1 et de la fréquence accrue des cas de dilatation unilatérale du bassinet du rein qu'elle a entraînée chez les petits de la F_2.

<u>Conclusion</u>

La valeur toxicologique de référence de 0,4 mg/kg p.c./jour, associée à une ME cible de 100, qui a été choisie pour le scénario d'exposition professionnelle à court et moyen termes dans le document PRVD2018-16, est réaffirmée.

Annexe III Liste des auteurs de commentaires en réponse au document PRVD2018-16 et leur affiliation

Catégorie	Auteur de commentaires
Titulaire	Syngenta Canada Inc.

Annexe IV Valeurs toxicologiques de référence

Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé liés au clodinafop-propargyl

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG ou ME cible[1]
DARf (toutes les populations)	Étude sur la neurotoxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 9 mg/kg p.c./jour Diminution du réflexe de sursaut auditif et modifications des caractéristiques morphométriques du cerveau	300 Facteur prescrit par la LPA = 3
--	--	**DARf = 0,03 mg/kg p.c.**	--
Exposition alimentaire répétée	Étude de deux ans sur la toxicité chronique et la cancérogénicité par le régime alimentaire chez le rat	DSENO = 0,3 mg/kg p.c./jour Toxicité pour le foie (activité enzymatique élevée, augmentation du poids et observations histopathologiques) et toxicité pour les reins (néphropathie progressive chronique et pigmentation des tubules)	100
--	--	**DJA = 0,003 mg/kg p.c./jour**	--
Exposition à court et moyen termes par voie cutanée et par inhalation	Étude sur la toxicité pour la reproduction chez deux générations de rats	DSENO = 0,4 mg/kg p.c./jour Fréquence accrue des cas de dilatation unilatérale du pelvis rénal chez les petits de la deuxième génération et une perte de poids corporel chez les petits (et la portée) de la première génération aux jours postnataux 4 à 21.	100
Cancer	--	Excès de risque unitaire = 0,030 2 $(mg/kg\ p.c./jour)^{-1}$ pour les adénomes et les carcinomes de la prostate chez le rat (combinés), qui est également un facteur de protection des tumeurs vasculaires.	--

DARf = dose aiguë de référence; DJA = dose journalière admissible; FEG = facteur d'évaluation global; ME = marge d'exposition; LPA = Loi sur les produits antiparasitaires

[1] Le FEG désigne la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA aux fins de l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME désigne la ME cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.

Annexe V Modifications à apporter à l'étiquette des produits contenant du clodinafop-propargyl

Les renseignements inscrits sur l'étiquette des produits actuellement homologués ne doivent pas être enlevés, à moins qu'ils ne contredisent les énoncés qui suivent.

1. Énoncés à ajouter à l'étiquette des produits de qualité technique

Sur l'aire d'affichage principale, supprimer la mention GARANTIE et la remplacer par « PRINCIPE ACTIF ».

Avant la rubrique ENTREPOSAGE, ajouter le titre DANGERS POUR L'ENVIRONNEMENT et les énoncés suivants :

- TOXIQUE pour les végétaux terrestres non ciblés.
- TOXIQUE pour les organismes aquatiques.

2. Énoncés à ajouter à l'étiquette des produits de catégories commerciale et agricole

Mises en garde

Ajouter les énoncés suivants sous la rubrique MISES EN GARDE de toutes les étiquettes des préparations commerciales, à moins qu'ils n'y figurent déjà :

« Appliquer uniquement le produit lorsque la possibilité de dérive vers des zones d'habitation ou d'activités humaines comme des maisons, des chalets, des écoles et des sites récréatifs est minime. Tenir compte de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, du matériel utilisé et des réglages du pulvérisateur. »

Équipement de protection individuelle

Des énoncés doivent être modifiés (ou ajoutés) de manière à faire figurer les instructions suivantes sur les étiquettes appropriées, à moins que les mesures d'atténuation figurant sur les étiquettes actuelles soient plus restrictives :

a. Ajouter l'énoncé suivant :

   « Les travailleurs qui manipulent plus de 15 kg de principe actif (p.a.) par jour doivent utiliser un système de mélange et de chargement en circuit fermé. »

b. Retirer l'énoncé suivant :

   « Porter une combinaison ou une chemise à manches longues et un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques et des lunettes anti éclaboussures pendant le mélange et le chargement ainsi que pendant le nettoyage et l'entretien de l'équipement. »

Remplacer par ce qui suit :

« Lors des activités de mélange, de chargement, de nettoyage et de réparation et lorsque le produit est appliqué au moyen d'une rampe d'aspersion, les travailleurs doivent porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon, des chaussettes et des chaussures, de lunettes de protection et des gants résistant aux produits chimiques. Lors de l'application par pulvérisation aérienne, les pilotes doivent porter un vêtement à manches longues et un pantalon. »

c. Retirer l'énoncé suivant :

« Porter une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement et l'application du produit, ainsi que pendant le nettoyage des déversements et du pulvérisateur et l'entretien ou la réparation de l'équipement. »

Et le remplacer par ce qui suit :

« Lors des activités de mélange, de chargement, de nettoyage et de réparation et lors de l'application au moyen d'une rampe d'aspersion, les travailleurs doivent porter une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon, des chaussettes et des chaussures et des gants résistant aux produits chimiques. Lors de l'application par pulvérisation aérienne, les pilotes doivent porter un vêtement à manches longues et un pantalon. »

Délai de sécurité

Des énoncés doivent être modifiés (ou ajoutés) de manière à faire figurer les instructions suivantes sur les étiquettes appropriées, à moins que les mesures d'atténuation figurant sur les étiquettes actuelles soient plus restrictives :

« NE PAS entrer ni permettre l'entrée de travailleurs dans les sites traités durant le délai de sécurité (DS) de 12 heures. »

Mode d'emploi

- Ajouter : « Un délai avant la plantation de 30 jours doit être observé pour toutes les cultures ne figurant pas sur l'étiquette. »

Les restrictions actuelles sur les étiquettes concernant le pâturage du bétail sur les cultures traitées doivent être modifiées pour les étiquettes appropriées comme suit :

a. Retirer l'énoncé suivant :

« Respecter un délai d'au moins trois (3) jours avant de laisser paître le bétail dans les cultures traitées. »

Et le remplacer par ce qui suit :

« Observer un délai d'attente avant la récolte d'au moins 60 jours après le traitement des grains et de la paille et de 30 jours après le traitement du foin. Respecter un délai d'au moins sept (7) jours avant de laisser paître le bétail dans les cultures traitées. »

Ajouter les énoncés suivants sous la rubrique DANGERS POUR L'ENVIRONNEMENT :

- TOXIQUE pour les végétaux terrestres non ciblés. Respecter les zones tampons précisées dans le MODE D'EMPLOI.
- TOXIQUE pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons précisées dans le MODE D'EMPLOI.
- Les résidus de ce produit présentent les propriétés et les caractéristiques associées aux substances chimiques détectées dans les eaux souterraines. L'utilisation des produits contenant du clodinafop-propargyl dans les secteurs où les sols sont perméables, surtout là où la nappe phréatique est peu profonde, peut entraîner la contamination des eaux souterraines.
- Afin de réduire le ruissellement à partir des sites traités vers les habitats aquatiques, éviter d'appliquer le produit sur des terrains à pente modérée ou abrupte ou à sol compacté ou argileux.
- Éviter d'appliquer ce produit si de fortes pluies sont prévues.
- Il est possible de réduire la contamination des milieux aquatiques par le ruissellement en aménageant une bande de végétation entre le site traité et la rive du plan d'eau.

Ajouter ce qui suit à la rubrique MODE D'EMPLOI

Ajouter les énoncés suivants sur l'étiquette de tous les produits antiparasitaires de catégories agricole ou commerciale :

- Comme ce produit n'est pas homologué à des fins de lutte contre les organismes nuisibles dans les milieux aquatiques, NE PAS l'utiliser pour supprimer des organismes aquatiques nuisibles.
- NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation ou en eau potable ou les habitats aquatiques pendant le nettoyage du matériel ou l'élimination des déchets.

Retirer l'énoncé suivant de la rubrique ENTREPOSAGE de l'étiquette des préparations commerciales :

« Entreposez le produit dans le contenant d'origine fermé hermétiquement dans un endroit frais, sec, et bien aéré. Garder hors de la portée des enfants, des personnes non autorisées et des animaux. Pour éviter toute contamination, NE PAS entreposer le produit avec de la nourriture pour humains ou pour animaux, des semences ou des fertilisants. »

Et remplacer par ce qui suit :

> « Afin de prévenir toute contamination, entreposer ce produit à l'écart des aliments destinés à la consommation humaine ou animale. »

L'énoncé suivant doit figurer sous la rubrique MISES EN GARDE RELATIVES À L'ENVIRONNEMENT de l'étiquette de toutes les préparations commerciales de clodinafop-propargyl qui contiennent des distillats de pétrole aromatiques (produits antiparasitaires sans distillats de pétrole : numéros 29089, 29614, 30341 et 30426) :

> « Ce produit contient un principe actif et des distillats de pétrole aromatiques qui sont toxiques pour les organismes aquatiques. »

Ajouter l'énoncé suivant à la rubrique MISES EN GARDE RELATIVES À L'ENVIRONNEMENT :

> « Toxiques pour les organismes aquatiques et les végétaux terrestres non ciblés. Respecter les zones tampons précisées dans le MODE D'EMPLOI. »

Ajouter ce qui suit à la rubrique MODE D'EMPLOI :

Application à l'aide d'un pulvérisateur agricole : NE PAS appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. NE PAS appliquer en gouttelettes d'un diamètre inférieur au calibre moyen de la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE S572.1). La rampe d'aspersion doit se trouver à 60 cm ou moins au-dessus de la culture ou du sol.

Application par voie aérienne : NE PAS appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. NE PAS appliquer ce produit lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h à hauteur de vol au-dessus du site d'application. NE PAS appliquer en gouttelettes d'un diamètre inférieur au calibre grossier de la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE S572.1). Réduire la dérive causée par les turbulences se formant en bout d'aile de l'aéronef. La longueur de la rampe de pulvérisation occupée par les buses NE DOIT PAS dépasser 65 % de l'envergure des ailes ou du rotor.

Zones tampons

AUCUNE zone tampon N'EST REQUISE pour les traitements localisés effectués à l'aide de pulvérisateurs manuels.

Il est nécessaire que les zones tampons précisées dans le tableau ci-dessous séparent le point d'application directe du produit et la lisière la plus proche, dans la direction du vent, des habitats terrestres sensibles (par exemple, prairies, forêts, brise-vent, terres boisées, haies, zones riveraines et zones arbustives) et des habitats d'eau douce sensibles (par exemple, lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des prairies, ruisseaux, marais, réservoirs et autres habitats humides).

Méthode d'application	Culture		Zone tampon (mètres) requise pour la protection des :		
			habitats d'eau douce d'une profondeur de :		habitats terrestres
			moins de 1 mètre	plus de 1 mètre	
Pulvérisateur agricole	Blé de printemps et blé dur		1	0	1
Pulvérisation aérienne	Blé de printemps et blé dur (55,2 à 70,2 g p.a./ha)	Voilure fixe	1	0	20
		Voilure tournante	1	0	20
	Blé de printemps et blé dur (30 g p.a./ha) (numéros de produit 29855 et 31674)	Voilure fixe	1	0	15
		Voilure tournante	1	0	15

Pour les mélanges en cuve, consulter l'étiquette des produits d'association et respecter la zone tampon la plus vaste (la plus restrictive) parmi les zones tampons associées aux produits utilisés dans le mélange en cuve. Appliquer seulement en gouttelettes correspondant au plus gros des diamètres indiqués pour les produits utilisés dans le mélange selon les catégories de l'ASAE.

Il est possible de modifier les zones tampons associées à ce produit selon les conditions météorologiques et la configuration du matériel de pulvérisation en utilisant le calculateur de zone tampon qui se trouve dans la section Pesticides du site Canada.ca.

Annexe VI Références examinées à la suite de la publication du document PRVD2018-16

Remarque : La liste fournie ci-dessous comprend seulement les références dont le document PRVD2018-06 ne tient pas compte.

A. Renseignements examinés dans le cadre de la mise à jour de l'évaluation toxicologique

Liste des études et des renseignements fournis par le titulaire

Nº de l'ARLA	Titre
2947054	2018, Correspondence – Re-evaluation of Clodinafop-propargyl (Ref. No. 2012-1629), Proposed Re-evaluation Decision for Clodinafop-propargyl (PRVD2018-16).
2947055	2018, Response PMRA Sub. No. 2012-1629: Re-evaluation of Clodinafop-propargyl – Comments related to PMRA# 1123424, 1123353, 1158474, DACO: 4.4.3
2947056	2013, Pathogenesis of human hemangiosarcomas and hemangiomas, DACO: 4.4.3
2947057	2018, Clodinafop-propargyl, Evaluation of the NOAEL for offspring toxicity in the rat two-generation reproduction study – Response to PMRA PRVD2018-16, DACO: 4.5.1
2947058	1994, Addendum histopathology – Two-generation oral reproduction toxicity study in rat, DACO: 4.5.1
2947059	2018, Clodinafop-propargyl, Evaluation of the observed effect level for developmental toxicity in the rat prenatal developmental study – Response to PMRA PRVD2018-16, DACO: 4.5.2
2947060	2011, Significance, reliability, and interpretation of developmental and reproductive toxicity study findings. In: Developmental and reproductive toxicology: a practical approach, DACO: 4.5.2
2947061	2007, Review article: Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs, DACO: 4.5.2
2947062	2010, Altered health outcomes in adult offspring of Sprague Dawley and Wistar rats undernourished during early or late pregnancy, DACO: 4.5.2
2947063	2017, Review article: species differences in renal development and associated developmental nephrotoxicity, DACO: 4.5.2
2947064	1994, Practical guidance for evaluating and interpreting developmental toxicity tests, DACO: 4.5.2
2947065	2014, Review article: relationship between bent long bones, bent scapulae, and wavy ribs: malformations or variations, DACO: 4.5.2
2947066	1998, Upper urinary tract obstruction: experimental and clinical aspects, DACO: 4.5.2
2947067	2001, Harmonisation of rat fetal skeletal terminology and classification. Report of the third workshop on the terminology in developmental toxicology Berlin, DACO: 4.5.2
2947068	2011, Comparative gestational milestones in vertebrate development, DACO:

	4.5.2
2947069	2018, Clodinafop-propargyl – Assessment of NOAEL values for intermediate-term toxicology studies assessment, DACO: 4.8
2947070	2002, Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies, DACO: 4.8

Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

Nº de l'ARLA	**Titre**
3019737	European Food Safety Authority. 2018. Conclusion on pesticides peer review. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance clodinafop-propargyl, DACO: 12.5
3019738	United States Environmental Protection Agency. 2017. Human health draft risk assessment for registration review, DACO: 12.5
3019739	R. Solecki et al. 2003. Harmonization of rat fetal external and visceral terminology and classification. Report of the fourth workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin 18-20 April 2002. *Reproductive Toxicology* 17: 625-637.
3019740	S.L. Makris et al. 2009. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 2). *Reproductive Toxicology* 28: 371-434.