



Projet de décision d'examen spécial

PSRD2022-03

Examen spécial de la picoxystrobine et des préparations commerciales connexes : projet de décision aux fins de consultation

Document de consultation

(also available in English)

Le 2 novembre 2022

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

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

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

ISSN : 2561-6277 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-30/2022-3F (publication imprimée)
H113-30/2022-3F-PDF (version PDF)

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

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

Table des matières

1.0	Introduction	1
2.0	Utilisations de la picoxystrobine au Canada.....	1
3.0	Aspects préoccupants qui ont motivé l'examen spécial	1
4.0	Évaluation des aspects préoccupants qui ont motivé l'examen spécial.....	2
4.1	Évaluation des aspects préoccupants touchant la santé humaine.....	2
4.1.1	Toxicité et génotoxicité potentielle du métabolite IN-H8612	2
4.1.2	Toxicité et génotoxicité potentielle du métabolite IN-QDY63.....	3
4.1.3	Risque potentiel associé au régime alimentaire	4
4.1.4	Risque potentiel en milieu professionnel.....	6
4.2	Évaluation des aspects préoccupants touchant l'environnement	7
4.2.1	Risque potentiel pour les invertébrés aquatiques exposés à la picoxystrobine.....	7
4.2.2	Risque potentiel pour les lombrics exposés à la picoxystrobine.....	9
4.2.3	Risque potentiel pour les mammifères se nourrissant de lombrics exposés au métabolite IN-QDY63.....	10
4.2.4	Évaluation des aspects préoccupants touchant l'environnement : conclusions	11
5.0	Rapports d'incident	11
6.0	Projet de décision d'examen spécial concernant la picoxystrobine.....	11
7.0	Prochaines étapes.....	12
Annexe I	Produits homologués contenant de la picoxystrobine en date du 1 ^{er} septembre 2022	13
Tableau 1	Produits homologués contenant de la picoxystrobine en date du 1 ^{er} septembre 2022	13
Annexe II	Identification des métabolites pertinents de la picoxystrobine	14
Tableau 1	Identification des métabolites pertinents de la picoxystrobine.....	14
Références	15

1.0 Introduction

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a entrepris un examen spécial de la picoxystrobine en 2019 en vertu du paragraphe 17(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, à la suite d'une décision rendue par l'Union européenne en 2017 (Journal officiel de l'Union européenne, 2017).

Comme l'exige le paragraphe 18 (4) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA a évalué les aspects préoccupants qui ont motivé l'examen spécial des produits antiparasitaires contenant de la picoxystrobine. Ces aspects préoccupants concernent la santé humaine et l'environnement.

2.0 Utilisations de la picoxystrobine au Canada

La picoxystrobine est un fongicide homologué pour une application foliaire au sol ou un épandage aérien sur le canola, les légumineuses, les céréales, le maïs, le soja, la pomme de terre, le tournesol, l'oignon, la betterave à sucre, les amandes, la luzerne, l'herbe cultivée pour ses semences et les arachides. La picoxystrobine est aussi homologuée pour le traitement des semences de canola, de colza et de moutarde. Le présent examen spécial vise tous les produits antiparasitaires homologués qui contiennent de la picoxystrobine (annexe 1).

3.0 Aspects préoccupants qui ont motivé l'examen spécial

Le 10 août 2017, l'Union européenne a publié le Règlement d'exécution (UE) 2017/1455 concernant le non-renouvellement de l'approbation de la substance active « picoxystrobine ». Après avoir examiné la décision de la Commission européenne (2017), Santé Canada a relevé les aspects préoccupants suivants qui ont motivé l'examen spécial :

Santé humaine

- Génotoxicité potentielle du métabolite IN-H8612¹

Environnement

- Risque potentiel pour les invertébrés aquatiques exposés à la picoxystrobine
- Risque potentiel pour les lombrics exposés à la picoxystrobine
- Risque potentiel pour les mammifères se nourrissant de lombrics exposés au métabolite IN-QDY63²

¹ Le métabolite IN-H8612 est aussi appelé métabolite 11 et composé 24. Veuillez consulter l'annexe 2 pour obtenir des renseignements sur la structure chimique et le nom de la substance.

² Le métabolite IN-QDY63 est aussi appelé composé 8 et R408509. Veuillez consulter l'annexe 2 pour obtenir des renseignements sur la structure chimique et le nom de la substance.

4.0 Évaluation des aspects préoccupants qui ont motivé l'examen spécial

Une fois le processus d'examen spécial enclenché, Santé Canada a demandé aux provinces et aux autres agences et ministères pertinents du gouvernement fédéral des renseignements concernant les aspects préoccupants, conformément au paragraphe 18 (2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Le ministère n'a reçu aucune information.

Pour évaluer les aspects préoccupants de la picoxystrobine, Santé Canada a examiné les renseignements scientifiques pertinents actuellement disponibles, qui comprennent les examens existants, les renseignements sur les résidus dans les aliments, les renseignements sur l'eau potable, les renseignements toxicologiques additionnels demandés au sujet des métabolites, les renseignements de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), la décision de l'Union européenne et les renseignements de la Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPR).

4.1 Évaluation des aspects préoccupants touchant la santé humaine

4.1.1 Toxicité et génotoxicité potentielle du métabolite IN-H8612

La génotoxicité potentielle du métabolite IN-H8612 a été évaluée dans le cadre de l'examen spécial. Les études toxicologiques suivantes ont été présentées à Santé Canada en vue de l'évaluation de cet aspect préoccupant du composé : une étude de toxicité aiguë par voie orale, une étude de toxicité par voie orale de 28 jours, trois études de génotoxicité, dont un essai de mutation inverse sur bactéries, un test d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes humains, et un test de micronoyau de moelle osseuse de souris in vivo.

L'examen des renseignements présentés a permis de conclure que le métabolite IN-H8612 renferme une faible toxicité aiguë chez le rat. L'étude de toxicité par le régime alimentaire de 28 jours menée chez le rat a fait ressortir des effets toxiques systémiques, notamment des diminutions du poids de la rate et des paramètres leucocytaires ainsi que des augmentations du poids et des signes histopathologiques dans le thymus. Des augmentations de l'incidence des hydronéphroses, de la présence de sang dans les urines et du pH urinaire ont aussi été constatées, de même que des diminutions de la densité urinaire. Enfin, les chercheurs ont également observé des signes histopathologiques dans l'utérus et un prolongement du temps de latence de rétraction de la queue. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 58 mg/kg p.c./jour pour les deux sexes dans cette étude.

Selon les données disponibles sur la toxicité aiguë et la toxicité à doses multiples, le métabolite IN-H8612 et la picoxystrobine présentent une toxicité semblable, bien que le métabolite IN-H8612 ait provoqué des effets particuliers au niveau des reins dans l'étude de toxicité à court terme par voie orale.

Toutes les études de génotoxicité portant sur le métabolite IN-H8612 ont donné des résultats négatifs lorsque le poids de la preuve était pris en considération.

Le métabolite IN-H8612 s'est révélé négatif dans l'essai de mutation inverse sur bactéries.

En ce qui concerne l'étude sur le micronoyau in vivo, l'EFSA avait conclu antérieurement que des résultats équivoques du test du micronoyau in vivo empêchaient d'exclure l'existence d'un pouvoir clastogène et aneugène du métabolite IN-H8612 formé comme résidu (EFSA, 2016). Toutefois, selon les pratiques suggérées dans la littérature scientifique pour évaluer les tests de micronoyau in vivo, un résultat positif devrait s'appuyer sur des augmentations considérables sur le plan statistique liées à la dose de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés (MNPCE) (à tout moment), avec au moins une valeur nettement supérieure à la plage des valeurs du groupe témoin historique (Krishna et Hayashi, 2000).

Bien que le test du micronoyau ait produit une faible augmentation liée à la dose de la fréquence des MNPCE, aucune des valeurs n'était significative sur le plan statistique à quelque dose que ce soit. Par ailleurs, les valeurs de la fréquence des MNPCE chez les animaux traités par la substance d'essai se situaient à l'intérieur de la plage des valeurs du groupe témoin historique du laboratoire ayant mené l'étude. Le métabolite IN-H8612 semble avoir été analysé à des doses adéquates lors de l'étude, compte tenu des signes cliniques de toxicité importants observés à la plus forte dose à l'essai. Par conséquent, à la lumière des critères énoncés dans la littérature publiée et de ceux établis par le laboratoire ayant mené l'étude, le test du micronoyau a été jugé négatif.

Les résultats des expériences initiales lors du test d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes humains ont révélé une augmentation des aberrations chromosomiques aux concentrations les plus élevées. Toutefois, le milieu de culture présentait un pH physiologique inférieur à la normale, créant ainsi un milieu artificiellement cytotoxique (Scott et coll. et Morita et coll., 1992). La neutralisation du pH du milieu de culture a permis d'éliminer les signes de clastogénéicité ou de les réduire à des niveaux se situant dans la plage des valeurs historiques du groupe témoin de solvants. Comme les signes de clastogénéicité ont tous été observés dans des conditions non idéales, on a conclu que les effets dans les expériences initiales n'étaient pas liés au traitement. Par conséquent, on a constaté que le métabolite IN-H8612 n'avait pas causé d'aberrations chromosomiques liées au traitement dans les cultures principales de lymphocytes humains exposées à des conditions correspondant à un pH physiologique normal.

4.1.2 Toxicité et génotoxicité potentielle du métabolite IN-QDY63

Bien que la toxicité du métabolite IN-QDY63 n'ait pas été un des aspects préoccupants pour la santé humaine relevés par l'EFSA, l'examen des données toxicologiques disponibles sur le métabolite a été pris en considération dans l'évaluation des aspects préoccupants pour l'environnement. Les études toxicologiques suivantes ont été examinées : une étude de toxicité aiguë par voie orale et une étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le rat, ainsi qu'un ensemble complet d'études de génotoxicité accompagné d'un essai de mutation inverse sur bactéries.

Le métabolite IN-QDY63 a présenté une toxicité modérée dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale chez le rat. Toutefois, on a constaté un écart dans le niveau de toxicité aiguë entre l'essai de synthèse non programmée d'ADN in vivo et l'étude de DL₅₀ aiguë, qui visaient tous deux la même souche de rats. Dans l'étude de DL₅₀ aiguë, tous les animaux sont morts à la dose de 500 mg/kg p.c. (DL₅₀ résultante de 387 mg/kg p.c.), tandis que dans l'essai de synthèse non

programmée d'ADN, tous les animaux ont survécu jusqu'à la dose de 1 250 mg/kg p.c. durant l'essai principal, et une seule mortalité a été enregistrée durant l'essai préliminaire, qui portait sur une dose de 2 000 mg/kg p.c. chez le rat. La comparaison des protocoles d'étude a fait ressortir des différences qui pourraient avoir contribué à cet écart, notamment en ce qui concerne le véhicule, la pureté, la date de conduite de l'étude, l'âge des rats utilisés dans les études et les pratiques entourant le jeûne. Malgré les écarts dans les données sur la toxicité aiguë du métabolite IN-QDY63, certains résultats indiquent que le métabolite présente une toxicité aiguë supérieure à celle de la picoxystrobine, pour laquelle la DL₅₀ aiguë par voie orale a été établie à plus de 5 000 mg/kg p.c.

Dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat qui visait le métabolite IN-QDY63, des effets au niveau des reins, des anomalies quantitatives dans les paramètres biochimiques et des anomalies qualitatives dans les analyses des urines ont été constatés chez les mâles exposés à la dose la plus élevée à l'essai. Cette étude a établi à 14 et 53 mg/kg p.c./jour la DSENO chez les mâles et les femelles, respectivement.

Selon le poids de la preuve, le métabolite IN-QDY63 ne présente aucun potentiel génotoxique. Bien que l'essai d'aberration chromosomique in vitro ait produit un résultat positif, les autres études in vitro et in vivo ont toutes donné des résultats négatifs.

En ce qui concerne le test du micronoyau in vivo, l'EFSA a émis une réserve quant à savoir si le composé avait atteint le site ciblé et déterminé qu'en conséquence, les résultats de ce test n'étaient pas concluants. Cependant, selon les directives de l'EFSA concernant l'interprétation des études de génotoxicité, la preuve d'une toxicité systémique peut être substituée à une mesure directe du composé d'essai atteignant la moelle osseuse (EFSA, 2017). La toxicité systémique de ce composé a été amplement démontrée dans d'autres études à doses multiples menées chez le rat et dans le test du micronoyau in vivo préliminaire (qui a révélé des signes de toxicité et nécessité le sacrifice d'un animal en raison de son état moribond). Par conséquent, comme cette étude n'a fait ressortir aucune augmentation liée au traitement de la fréquence des MNPCE, elle peut être considérée comme négative. Comme indiqué ci-dessus, selon le poids de la preuve en général, le métabolite IN-QDY63 ne présente aucun potentiel génotoxique.

Dans l'ensemble, les résultats indiquent que le métabolite IN-QDY63 présente une toxicité aiguë supérieure à celle du composé d'origine, à savoir la picoxystrobine. Les résultats de l'étude de toxicité par voie orale de 90 jours indiquent aussi que le métabolite IN-QDY63 présente une toxicité à doses multiples supérieure à celle de la picoxystrobine. Dans l'étude sur le métabolite IN-QDY63, la DSENO chez les mâles était moins élevée (14 mg/kg p.c./jour, comparativement à 42 mg/kg p.c./jour pour la picoxystrobine); les mâles ont subi des effets au niveau des reins qui n'avaient pas été observés dans la base de données toxicologiques sur la picoxystrobine.

4.1.3 Risque potentiel associé au régime alimentaire

L'examen des données sur la toxicité des métabolites IN-H8612 et IN-QDY63 porte à croire qu'ils présentent une toxicité semblable ou supérieure à celle du composé d'origine, à savoir la picoxystrobine. La définition actuelle du résidu dans les denrées d'origine végétale et animale aux fins de l'évaluation de l'exposition et des risques par le régime alimentaire au Canada

englobe uniquement la picoxystrobine, qui est le composé d'origine. Le métabolite IN-QDY63 est compris dans la définition du résidu dans l'eau potable, tout comme le composé d'origine et les composés 2 et 3. Selon les données sur le devenir dans l'environnement, le métabolite IN-H8612 n'a pas été détecté dans le sol ou l'eau et il ne devrait pas être présent dans l'eau potable.

L'EFSA (EFSA, 2016) et la JMPR (JMPR, 2016) ont conclu que la définition du résidu aux fins d'application de la loi dans les denrées d'origine végétale et animale devrait se limiter à la picoxystrobine, qui est le composé d'origine. L'EFSA n'a pas proposé une définition du résidu aux fins de l'évaluation des risques, car il n'était pas possible d'exclure la conclusion au sujet du potentiel clastogène du métabolite IN-H8612 (EFSA, 2016). La JMPR n'a constaté aucun problème toxicologique lié aux principaux métabolites chez les animaux destinés à l'alimentation (JMPR, 2012). Sur le plan de la métabolisation dans les végétaux, la JMPR a observé le métabolite IN-H8612 en proportions appréciables dans les études sur la métabolisation dans le soja et les tomates (JMPR, 2016).

Le métabolite IN-H8612, qui a une toxicité semblable à celle de la picoxystrobine, est présent dans les denrées d'origine végétale ou animale en une proportion représentant plus de 10 % des résidus radioactifs totaux. Le métabolite IN-QDY63, qui est environ 3 fois plus toxique que la picoxystrobine, est un métabolite mineur.

Au Canada, les plus récentes évaluations de l'exposition aiguë et de l'exposition chronique (non cancérogène) par le régime alimentaire ont été réalisées en 2018 à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model - Food Commodity Intake Database^{MC} (DEEM-FCID^{MC}, version 4.02, 05-10-c). Ce logiciel utilise des données sur la consommation alimentaire provenant de l'enquête National Health and Nutritional Examination Survey, What We Eat in America (NHANES/WWEIA) pour les années 2005 à 2010, disponibles auprès du National Center for Health Statistics (NCHS) des Centers for Disease Control (CDC). L'évaluation visait à appuyer l'ajout de nouvelles utilisations sur la pomme de terre, le tournesol, les légumes-bulbes, la betterave à sucre, les amandes, la luzerne, les arachides et l'herbe cultivée pour ses semences.

Exposition aiguë par le régime alimentaire

La dose aiguë de référence (DARf) pour la picoxystrobine a été fixée à 0,67 mg/kg p.c. dans la population générale. Cette valeur s'appuie, d'une part, sur une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 200 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat et, d'autre part, sur un facteur d'évaluation global (FEG) de 300. Un facteur d'incertitude additionnel de 3 a été appliqué en raison de l'absence de DSENO (Canada, 2012). L'évaluation du risque de toxicité aiguë par le régime alimentaire s'appuyait sur des limites maximales de résidus (LMR) canadiennes et sur des facteurs de transformation par défaut, le cas échéant.

Lorsque l'exposition par la picoxystrobine était prise en compte seule, le risque de toxicité aiguë par les aliments dans le régime alimentaire allait de 0,22 % à 1,0 % de la DARf dans la population générale et toutes les sous-populations. L'exposition par les aliments et l'eau potable (concentration estimée dans l'environnement [CEE] = 27 µg p. a./L) allait de 0,35 % à 1,64 % de la DARf dans toutes les sous-populations. Elle a donc été jugée acceptable. Bien que l'inclusion des métabolites IN-H8612 et IN-QDY63 dans la définition du résidu dans les aliments puisse se

traduire par une augmentation de la valeur de l'exposition, le risque de toxicité aiguë devrait être acceptable, à la lumière du faible risque actuellement estimé en lien avec l'exposition à la picoxystrobine seulement.

Risque chronique non cancérigène associé au régime alimentaire

La dose journalière admissible (DJA) de la picoxystrobine a été établie à 0,046 mg/kg p.c./jour, d'après une DSENO de 4,6 mg/kg p.c./jour tirée d'une étude de toxicité par le régime alimentaire d'une année chez le chien et un facteur d'évaluation global de 100 (Canada, 2012). L'évaluation du risque de toxicité chronique par le régime alimentaire s'appuyait sur des LMR canadiennes et sur des facteurs de transformation par défaut, le cas échéant.

Lorsque l'exposition par la picoxystrobine était prise en compte seule, le risque de toxicité chronique par les aliments dans le régime alimentaire allait de 1,3 % à 5,6 % de la DJA dans la population générale et toutes les sous-populations. L'exposition par les aliments et l'eau potable (CEE = 8,1 µg p. a./L) allait de 1,7 % à 6,9 % de la DJA dans toutes les sous-populations. Elle a donc été jugée acceptable. Bien que l'inclusion des métabolites IN-H8612 et IN-QDY63 dans la définition du résidu dans les aliments puisse se traduire par une augmentation de la valeur de l'exposition; le risque de toxicité chronique devrait être acceptable, à la lumière du faible risque actuellement estimé en lien avec l'exposition à la picoxystrobine.

Risque chronique de cancer associé au régime alimentaire

Aucune évaluation du risque de cancer découlant de l'exposition par le régime alimentaire n'était requise, car la picoxystrobine ne cause pas le cancer aux doses qui étaient pertinentes pour l'évaluation des risques pour la santé humaine.

4.1.4 Risque potentiel en milieu professionnel

Risque pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application

Les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent de la picoxystrobine ne devraient pas être exposés aux métabolites IN-H8612 et IN-QDY63, car ces métabolites sont formés dans les végétaux et chez les animaux.

Risque après l'application

Il est possible que les travailleurs qui se rendent dans des zones traitées soient exposés par voie cutanée au métabolite végétal IN-H8612 ou au métabolite IN-QDY63 en effectuant des tâches comme le dépistage des organismes nuisibles, l'irrigation, l'écimage, la récolte manuelle et l'éclaircissage. Selon les résultats de la plus récente évaluation après l'application de picoxystrobine, les marges d'exposition (ME) calculées allaient de 24 200 à 2 110 000 pour toutes les activités, ce qui dépassait la ME cible de 100 au jour zéro (Canada, 2018). D'après les données disponibles, le métabolite IN-H8612 et la picoxystrobine ont une toxicité semblable; quant au métabolite IN-QDY63, il est environ trois fois plus toxique que la picoxystrobine, mais constitue un métabolite mineur (voir la section 4.1.1). Si des travailleurs étaient exposés au métabolite IN-H8612 ou IN-QDY63 dans le cadre d'une activité après l'application, les risques

additionnels ne dépasseraient pas le niveau préoccupant d'après les estimations calculées de l'exposition à la picoxystrobine. Par conséquent, aucune nouvelle évaluation quantitative de l'exposition après l'application n'a été effectuée dans le cadre du présent examen spécial.

4.1.5 Évaluation des aspects préoccupants touchant la santé humaine : conclusions

À la suite de l'examen spécial des données toxicologiques disponibles sur les métabolites IN-H8612 et IN-QDY63, Santé Canada a conclu que toutes les observations concernant le micronoyau étaient négatives et probantes et que les métabolites IN-H8612 et IN-QDY63 ne présentent aucun problème de génotoxicité.

Les risques de toxicité aiguë et chronique (non cancérigène) par le régime alimentaire (découlant de l'exposition à la picoxystrobine et à ses métabolites IN-QDY63 et IN-H8612) devraient être acceptables dans les conditions d'utilisation actuelles. Aucune mesure d'atténuation des risques additionnelle n'est requise.

Les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent de la picoxystrobine ne devraient pas être exposés aux métabolites IN-H8612 et IN-QDY63. Le risque potentiel associé à l'exposition au métabolite IN-H8612 chez les travailleurs après l'application est jugé acceptable dans les conditions d'utilisation actuelles.

Dans l'ensemble, Santé Canada a conclu que les risques pour la santé humaine associés à l'aspect préoccupant sont acceptables dans les conditions d'utilisation actuelles.

4.2 Évaluation des aspects préoccupants touchant l'environnement

4.2.1 Risque potentiel pour les invertébrés aquatiques exposés à la picoxystrobine

Pour évaluer le risque d'effets indésirables chez les invertébrés aquatiques exposés à la picoxystrobine, on a utilisé comme estimations de l'exposition les concentrations estimées dans l'environnement (CEE) établies antérieurement lors d'une évaluation préliminaire menée en 2012 dans un milieu aquatique, en fonction d'une application directe dans l'eau à la suite d'une application foliaire sur le maïs sucré à des doses allant de 132,5 à 225 g p. a./ha, et sur des légumineuses à des doses allant de 150 à 225 g p. a./ha. Une évaluation des risques associés à la picoxystrobine (dose saisonnière maximale : 875 g p. a./ha) et aux cinq produits de transformation – composés 2, 3, 7, 8 (IN-QDY63) et 26 – a été effectuée antérieurement sur des organismes aquatiques dulcicoles et marins, et ce, à partir des données toxicologiques disponibles sur la toxicité (aiguë et chronique) de chacun des composés pour les invertébrés (Canada, 2012).

Espèces d'eau douce

L'exposition aiguë à la picoxystrobine a entraîné une mortalité importante chez plusieurs espèces d'invertébrés aquatiques dulcicoles. Les produits de transformation se sont révélés nettement moins toxiques que le composé d'origine pour *Daphnia magna*. L'exposition chronique à la picoxystrobine a entraîné une baisse de la reproduction de *Daphnia magna* et une réduction importante du taux d'émergence de la mouche arlequin (*Chironomus riparius*). Les quotients de

risque préliminaires de l'exposition aiguë et chronique des invertébrés dulcicoles à la picoxystrobine ont dépassé le niveau préoccupant. Les quotients de risque approfondis, fondés sur la dérive de pulvérisation de la picoxystrobine, étaient légèrement supérieurs au niveau préoccupant associé à l'exposition aiguë des invertébrés dulcicoles après l'application aérienne sur le maïs sucré, à l'exposition chronique de *Daphnia magna* après l'application aérienne sur le maïs sucré et des légumineuses, et à l'exposition chronique de la mouche arlequin après l'application aérienne sur le maïs sucré. Il est donc possible que la dérive de pulvérisation résultant de l'application aérienne de picoxystrobine entraîne des effets nocifs chez les invertébrés dulcicoles qui y sont exposés. Les quotients de risque approfondis fondés sur les données sur le ruissellement n'ont pas dépassé le niveau préoccupant pour quelque espèce d'invertébré dulcicole que ce soit; ces organismes ne devraient donc pas être affectés par le ruissellement de la picoxystrobine dans les plans d'eau. Les quotients de risque préliminaires des produits de transformation de la picoxystrobine n'ont pas dépassé le niveau préoccupant associé à l'exposition aiguë pour *Daphnia magna*. Pour réduire les risques potentiels associés à l'exposition chez les invertébrés dulcicoles, des mesures d'atténuation des risques ont été ajoutées sur les étiquettes actuelles (voir la section sur les mesures d'atténuation des risques ci-dessous).

Espèces estuariennes et marines

La picoxystrobine a présenté une toxicité aiguë pour les huîtres (*Crassostrea virginica*) et les mysidacés (*Americamysis bahia*). L'exposition à la picoxystrobine pendant 29 jours a entraîné une baisse de la reproduction chez les mysidacés. Les quotients de risque préliminaires fondés sur l'exposition aiguë, l'exposition chronique et l'exposition aux premiers stades de la vie chez les invertébrés marins et estuariens ont dépassé le niveau préoccupant. Les quotients de risque approfondis fondés sur la dérive de pulvérisation de la picoxystrobine ont dépassé le niveau préoccupant pour les mysidacés (applications par voie aérienne et au moyen d'un pulvérisateur agricole sur le maïs sucré, application aérienne sur des légumineuses) et pour les huîtres (applications par voie aérienne et au moyen d'un pulvérisateur agricole sur le maïs sucré et des légumineuses). Il est donc possible que l'exposition à la picoxystrobine entraîne des effets nocifs chez les invertébrés marins et estuariens par la dérive de pulvérisation résultant des applications par voie aérienne et au moyen d'un pulvérisateur agricole. Les quotients de risque approfondis fondés sur les données sur le ruissellement n'ont pas dépassé le niveau préoccupant, si bien qu'aucun risque lié au ruissellement de la picoxystrobine n'est anticipé chez les invertébrés marins et estuariens. Des mesures d'atténuation ont été prises pour réduire les risques potentiels associés à l'exposition chez les invertébrés marins.

Mesures d'atténuation des risques

Les mentions de danger pour l'environnement ci-dessous figurent sur les étiquettes des produits homologués pour une application foliaire (n^{os} d'homologation 30470 et 33522) :

- Toxique pour les organismes aquatiques et les végétaux terrestres non ciblés. Respecter les zones tampons précisées dans le MODE D'EMPLOI.

- 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 le produit si une pluie abondante est prévue.
- La contamination des habitats aquatiques causée par le ruissellement peut être réduite par l'aménagement d'une bande de végétation entre le site traité et la rive du plan d'eau.

Par ailleurs, pour réduire les risques potentiels associés à la dérive de pulvérisation, des zones tampons pour la pulvérisation doivent être établies de manière à protéger les habitats aquatiques sensibles. Ces zones tampons sont actuellement mentionnées sur l'étiquette des produits contenant de la picoxystrobine.

Aucune exposition des organismes aquatiques par la dérive de pulvérisation résultant d'utilisations pour le traitement des semences n'est anticipée (Canada, 2015). Les doses d'application utilisées pour le traitement des semences représentent moins de 0,5 % des doses d'application pour les utilisations foliaires. Le risque pour les organismes aquatiques associé au ruissellement de la picoxystrobine résultant des utilisations pour le traitement des semences devrait être négligeable, car le risque est acceptable pour les utilisations foliaires.

La mention de danger pour l'environnement ci-dessous figure actuellement sur l'étiquette du produit contenant de la picoxystrobine destiné au traitement des semences (n° d'homologation 31805) :

- Toxique pour les organismes aquatiques.

4.2.2 Risque potentiel pour les lombrics exposés à la picoxystrobine

Après avoir pénétré dans le milieu terrestre, la picoxystrobine devrait se biotransformer et s'adsorber dans le sol. La picoxystrobine et ses produits de transformation ne devraient pas persister jusqu'à la saison de végétation suivante. La picoxystrobine ne se bioconcentre pas de façon notable chez les poissons. Santé Canada a précédemment conclu que la picoxystrobine présente une toxicité aiguë pour les lombrics (Canada, 2012). Les composés 2, 3 et 8, qui sont des produits de transformation, sont beaucoup moins toxiques que le composé d'origine pour les lombrics. L'exposition chronique à la picoxystrobine a gravement affecté la reproduction des lombrics. Le risque pour les lombrics associé à une exposition aiguë ou chronique à la picoxystrobine n'a pas dépassé le niveau préoccupant d'après les résultats d'études menées en laboratoire (Canada, 2012). Le risque pour les lombrics associé à une exposition aiguë aux composés 2, 3 et 8 n'a pas non plus dépassé le niveau préoccupant. Le risque a été évalué à l'aide des CEE correspondant à la dose d'application la plus élevée sur le maïs sucré.

Des études sur le terrain indiquent que l'application de la picoxystrobine à des doses représentatives des utilisations au Canada peut entraîner la mort d'environ 50 % des lombrics exposés dans les jours suivant le traitement, si une irrigation ou des précipitations ont lieu après l'application. Dans tous les sites sauf un, les populations de lombrics se sont rétablies des effets initiaux de la picoxystrobine dans l'année suivant l'application.

Un énoncé figure actuellement sur l'étiquette de tous les produits contenant de la picoxystrobine homologués pour une application foliaire afin d'informer les utilisateurs au sujet de la toxicité de la picoxystrobine pour les lombrics.

- Toxique pour les lombrics.

La dose de 4,2 g p. a./ha pour le traitement des semences est considérablement inférieure à la dose d'application foliaire saisonnière maximale (875 g p. a./ha). Les utilisations de la picoxystrobine pour le traitement des semences devraient présenter un risque négligeable pour les lombrics. Aucune mention de danger n'est requise sur l'étiquette des produits homologués contenant de la picoxystrobine (Canada, 2015).

4.2.3 Risque potentiel pour les mammifères se nourrissant de lombrics exposés au métabolite IN-QDY63

Des études en laboratoire sur les sols ont établi que le métabolite IN-QDY63 est un produit de transformation mineur. Dans les études sur le terrain menées au Canada, ce métabolite représentait entre 5 et 13 % de la radioactivité appliquée. À la lumière de sa demi-vie de 12,5 à 133 jours dans les études sur la dissipation au champ, le métabolite IN-QDY63 est considéré comme non persistant à modérément persistant dans le sol. Les propriétés physico-chimiques ci-dessous du métabolite IN-QDY63 ont été estimées dans des études en laboratoire (Canada, 2012) :

- Hydrosolubilité : 6,8 mg/L à 20 °C (faible solubilité)
- Constante de la loi d'Henry $<4 \times 10^4$ Pa·m³/mol (non volatil ou légèrement volatil)
- Log K_{oc} 4,2 à 20 °C (potentiel de bioaccumulation)

L'EFSA (2016) a aussi publié une plage de valeurs de 23 à 704 ml/g pour le coefficient de Freundlich par rapport à la teneur en carbone organique (K_{Fco}), ce qui indique une dépendance au pH et un potentiel de mobilité élevée.

D'après les données sur la toxicité chez les mammifères (section 4.1.2), le métabolite IN-QYD63 est plus toxique que la picoxystrobine chez les mammifères. La DL_{50} la plus faible pour le métabolite IN-QYD63 chez le rat est de 387 mg/kg p.c., comparativement à $> 5\ 000$ mg/kg p.c. pour la picoxystrobine. Aucune donnée sur la reproduction chez les mammifères n'était disponible en lien avec le métabolite IN-QYD63; toutefois, les résultats des études de 90 jours sur le régime alimentaire des rats ont révélé une différence de l'ordre de 3 sur le plan de la toxicité sublétales (DSEO la plus faible établie à 14 mg/kg p.c./jour pour le métabolite IN-QYD63, comparativement à 42 mg/kg p.c./jour pour la picoxystrobine).

À la lumière de la production relativement faible de métabolite IN-QYD63 dans le sol et des propriétés physico-chimiques déclarées, il est peu probable que les concentrations de ce produit de transformation atteignent ou dépassent un niveau préoccupant pour les mammifères se nourrissant de lombrics à la plus forte dose d'application saisonnière maximale actuelle de picoxystrobine

(1 kg p. a./ha).

Le risque pour les mammifères associé à l'ingestion de lombrics contenant le métabolite IN-QYD63 est jugé acceptable dans les conditions d'utilisation actuellement homologuées de la picoxystrobine.

4.2.4 Évaluation des aspects préoccupants touchant l'environnement : conclusions

Le risque potentiel pour les organismes aquatiques et les lombrics associé à l'exposition à la picoxystrobine est jugé acceptable dans les conditions d'utilisation actuelles. Des avertissements de danger pour l'environnement informant les utilisateurs au sujet du potentiel de toxicité pour les invertébrés aquatiques et les lombrics et des mesures d'atténuation pertinentes, comme les zones tampons pour la pulvérisation, figurent actuellement sur l'étiquette des produits contenant de la picoxystrobine.

Le risque potentiel pour les mammifères se nourrissant de lombrics exposés au métabolite IN-QDY63 est jugé acceptable.

Dans l'ensemble, Santé Canada a conclu que les risques pour l'environnement associés aux aspects préoccupants sont acceptables dans les conditions d'utilisation actuelles. Aucune mesure d'atténuation des risques additionnelle n'est requise.

5.0 Rapports d'incident

En date du 16 août 2022, Santé Canada n'avait reçu aucun rapport d'incident concernant les aspects préoccupants de la picoxystrobine.

6.0 Projet de décision d'examen spécial concernant la picoxystrobine

L'évaluation des renseignements scientifiques pertinents concernant les aspects préoccupants pour la santé humaine et l'environnement indique que les risques potentiels (santé humaine et environnement) associés à l'utilisation de produits antiparasitaires contenant de la picoxystrobine sont acceptables dans les conditions d'utilisation actuelles. Aucune mesure additionnelle d'atténuation des risques n'est proposée. Par conséquent, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, Santé Canada propose de maintenir l'homologation des produits contenant de la picoxystrobine à des fins de vente et d'utilisation au Canada, conformément au paragraphe 21(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Le présent projet de décision d'examen spécial est un document de consultation.³ Santé Canada acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez faire parvenir vos commentaires au Service des publications, dont les coordonnées figurent en page couverture.

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

7.0 Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale à la suite de l'examen spécial concernant la picoxystrobine, Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Santé Canada s'appuiera sur une approche fondée sur des données scientifiques pour rendre une décision finale concernant la picoxystrobine. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'examen spécial dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

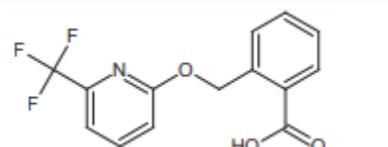
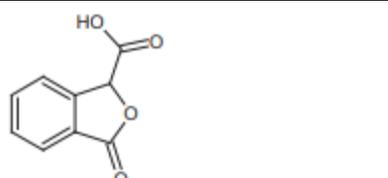
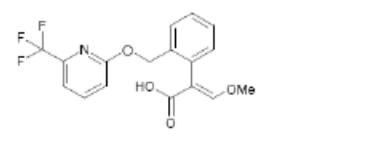
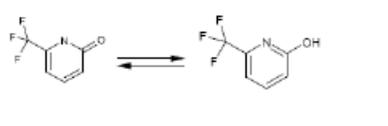
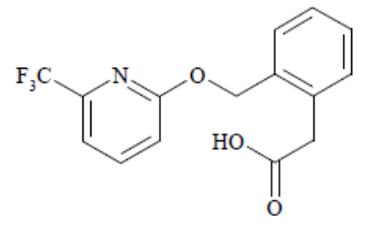
Annexe I Produits homologués contenant de la picoxystrobine en date du 1^{er} septembre 2022

Tableau 1 Produits homologués contenant de la picoxystrobine en date du 1^{er} septembre 2022

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit
30469	Produit de qualité technique	Corteva Agriscience Canada Company	Picoxystrobine fongicide technique
31569	Produit de qualité technique		Acapela MUP
30470	Produit à usage commercial		Fongicide Acapela
31805	Produit à usage commercial		Fongicide DPX-YT669 250FS pour traitement de semences
33522	Produit à usage commercial		Fongicide Cerefit A
34528	Produit à usage commercial		Lumitreo

Annexe II Identification des métabolites pertinents de la picoxystrobine

Tableau 1 Identification des métabolites pertinents de la picoxystrobine

Code de l'UE ⁴	Code de l'ARLA ⁵ ou code de l'EPA des États-Unis ⁶	Nom chimique ⁷	Formule développée ^{8, 9}
IN-QDY63	Composé 8/R408509	acide 2 -([6 - (trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy) méthyl) benzoïque	
IN-H8612	Métabolite 11/composé 24	acide 3-oxo-1, 3-dihydro-2-benzofuran-1-carboxylique	
IN-QDY62	Composé 2 R403092	acide (<i>E</i>)-3 -méthoxy-2 -{2 -[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yloxyméthyl] phényl} acrylique	
IN-QDK50	Composé 3 R403814	6-(trifluorométhyl)pyridin-1 <i>H</i> -2-one (6 -(trifluorométhyl) pyridin-2-ol	
Composé 7	R408631	acide 2 -[2 -[6-trifluorométhyl]pyridin-2-yloxyméthyl] phényl] acétique	

⁴ Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance picoxystrobin, EFSA 2016

⁵ Picoxystrobin – Food Residues Input to Agency Documentation, PRD2012-10

⁶ US EPA 2012. Page 38-39

⁷ Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance picoxystrobin, EFSA 2016

⁸ Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance picoxystrobin, EFSA 2016

⁹ US EPA 2012. Page 38-39

Références

A. Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3003576	Twomey K, 1999a. ZA1963 métabolite 24 (R135305): acute oral toxicity study in rats. DuPont Report No. CTL/P/6164. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE, USA.
3003577	Twomey K, 1999b. ZA1963 métabolite 24 (R135305): Étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours chez le rat DuPont Report No. CTL/P/6251. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE, USA.
3003578	Callander R, 1999a. ZA1963 métabolite 24 (R135305): bacterial mutation assay in <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> . DuPont Report No. CTL/P/6128. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, USA.
3003579	Jones E, 1999. ZA1963 métabolite 24 (R135305): in vitro cytogenetics assay in human lymphocytes. DuPont Report No. CTL/P/6199. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE, USA.
3003580	Myhre A, 2013. IN-H8612 : Mouse bone marrow micronucleus test. Performed by DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, Newark, Delaware, USA. DuPont Project No. 36929.
3003581	Twomey K, 1999c. ZA1963 métabolite 8 (R408509): acute oral toxicity study in rats. DuPont Report No. CTL/P/6163. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE, USA.
3003582	Twomey K, 2000. ZA1963 métabolite 8 (R408509): Étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours chez le rat DuPont Report No. CTL/PR1167/REG/REPT. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE, USA.
3003583	Callander R, 1999b. ZA1963 métabolite 8 (R408509): bacterial mutation assay in <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i> . DuPont Report No. CTL/P/6127. Unpublished. Zeneca Central Toxicology Laboratory, United Kingdom. Submitted to WHO by E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE, USA.
3003584	Callander, R., 2004. Picoxystrobin métabolite 8 (R408509): Bacterial mutation assay in <i>S. Typhimurium</i> and <i>E. Coli</i> . Syngenta-Analytical Sciences CTL/YV6713. DuPont
3003585	Clay, P., 2005a. Picoxystrobin métabolite 8 (R408509): L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutation assay Central Toxicology Laboratory CTL/VV0309. DuPont
3003586	Fox, V., 2005a. Picoxystrobin métabolite 8 (R408509): In vitro cytogenetic assay in human lymphocytes Central Toxicology Laboratory CTL/SV1235. DuPont

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3003587	Fox, V., 2005b. Picoxystrobin Metabolite 8 (R408509): In vivo rat liver unscheduled DNA synthesis assay CTL/SR1204. DuPont
3003588	Fox, V., 2005b. Picoxystrobin Metabolite 8 (R408509): Rat bone marrow micronucleus test CTL/SR1215. DuPont
3003589	Himmelstein, M., 2016. IN-H8612 : Bone Marrow Exposure Evaluation in the Mouse by Analysis of Plasma. DuPont
3003590	Chan, M., 2016. IN-QDY63 : Bone Marrow Exposure Evaluation in the Rat by Analysis of Plasma. DuPont
3110985	3 European Food Safety Authority. Scientific Opinion. Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. Novembre 2017

B. Autres renseignements examinés

i) Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3063786	Morita, T., Nagaki, T., Fukuda, I., Okumura, K. (1992). Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells. <i>Mutation Research</i> , Volume 268, 297-305.
3063787	Scott, D., Galloway, S.M., Marshall, R.R., Ishidate, M., Brusick, D., Ashby, J., Myhr, B.C. (1991). Genotoxicity under extreme culture conditions - A Report from ICPEMC Task Group 9. <i>Mutation Research</i> , Volume 257, 147-204.
3202853	Krishna, G., Hayashi, M. In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. <i>Mutation Research</i> , Volume 455, 155-166.
3325416	Canada2012 PRD projet de décision d'homologation (<i>Proposed Registration Decision</i>) Picoxystrobine PRD2012-10. Avril 2012
2214300	Canada, 2012b. Registration Decision. Picoxystrobine RD2012-26. août 2012
2507277	Canada2015 PRD projet de décision d'homologation (<i>Proposed Registration Decision</i>) Picoxystrobine PRD2015-04. 11 février 2022
2457313	Canada, 2015b. Registration Decision. Picoxystrobine RD2015-17. Septembre 2015
2957648	Canada2018 Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie B, sous-catégories 3.11 et 3.12 Application Number 2017-1737. Picoxystrobine Registration Number 30470
3325421	EFSA, 2016. CONCLUSION ON PESTICIDES PEER REVIEW. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance picoxystrobin European Food Safety Authority (EFSA). <i>EFSA Journal</i> . 27 (2016 mai)
3110985	3 European Food Safety Authority. Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. <i>EFSA Journal</i> . 15(12):5113.

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3325422	Official Journal of the European Union, 2017. COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2017/1455 of 10 August 2017 concerning the non-renewal approval of the active substance picoxystrobin, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2011.
3325424	JMPR, 2016. Pesticide residues in food 2016. FAO Plant Production and Protection Paper 229.
3325423	US EPA, 2012; Picoxystrobine Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Canola, Cereal Grains Except Rice, Dried Shelled Peas and Beans, and Soybeans. 08-20-12; DOC ID EPA-HQ-OPP-2010-0458-0004.