



Décision d'homologation

RD2020-16

# Broflanilide et produits Cimegra, Teraxxa et Teraxxa F4

*(also available in English)*

**Le 6 novembre 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](https://Canada.ca/les-pesticides)  
[hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca](mailto: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](mailto:hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca)

ISSN : 1925-0916 (imprimée)  
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2020-16F (publication imprimée)  
H113-25/2020-16F-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 d'homologation concernant le broflanilide .....	1
Autres renseignements.....	1
Annexe I Commentaires et réponses .....	2
A. Évaluation de la toxicologie.....	2
B. Évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel .....	10
C. Évaluation de l'exposition aux résidus présents dans les aliments.....	13
Tableau 3.6.1 Limites maximales de résidus proposées.....	16
RÉVISION DE L'ARLA : Tableau 3.6.1, Limites maximales de résidus proposées .....	17
D. Évaluation des risques environnementaux.....	17

## Décision d'homologation<sup>1</sup> concernant le broflanilide

En vertu de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada homologue à des fins de vente et d'utilisation l'insecticide technique Broflanilide et les produits Cimegra, Teraxxa et Teraxxa F4, qui contiennent du broflanilide comme principe actif de qualité technique, pour le traitement du sol en vue de supprimer les larves de taupin dans les cultures de pommes de terre et de maïs et la chrysomèle des racines du maïs, ainsi que pour le traitement des semences de petites céréales et de blé afin de lutter contre les larves de taupin.

Cette décision est conforme au Projet de décision d'homologation PRD2020-06, *Broflanilide et produits Cimegra, Teraxxa et Teraxxa F4*, qui contient une évaluation détaillée des renseignements fournis à l'appui de cette homologation. L'évaluation révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les risques pour la santé humaine et pour l'environnement posés par ces produits antiparasitaires, ainsi que la valeur de ces produits, sont acceptables. L'annexe I présente un résumé des commentaires reçus pendant la période de consultation ainsi que les réponses de Santé Canada à ces commentaires.

### Autres renseignements

Les données d'essai pertinentes sur lesquelles cette décision est fondée (indiquées dans le PRD2020-06, *Broflanilide et produits Cimegra, Teraxxa et Teraxxa F4*) sont mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA (située à Ottawa). Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA, par téléphone (1-800-267-6315) ou par courriel ([hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca)).

Toute personne peut déposer un avis d'opposition<sup>2</sup> concernant la présente décision d'homologation dans les 60 jours suivant la date de publication du présent document. Pour de plus amples renseignements sur les conditions à remplir pour déposer un avis d'opposition (l'avis d'opposition doit reposer sur un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides du site Canada.ca (« Demander l'examen d'une décision ») ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

---

<sup>1</sup> « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>2</sup> En vertu du paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

---

## **Annexe I      Commentaires et réponses**

### **A.      Évaluation de la toxicologie**

#### **1.      Commentaires relatifs aux résultats de l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité chez le rat**

##### **Commentaire**

Le demandeur a indiqué qu'il estimait que les tumeurs des glandes surrénales observées chez les rates dans l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité de 24 mois n'étaient pas liées au traitement, sur la base d'un « examen quantitatif et biologique des données sur les cas ».

##### **Réponse de l'ARLA**

À la dose maximale d'essai dans l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité par voie alimentaire de 24 mois chez le rat, on a observé deux cas (4 %) de carcinomes des glandes surrénales chez les rates, contre aucun cas dans tous les autres groupes, y compris le groupe témoin. La fréquence moyenne chez les animaux témoins dans les études historiques était de 0,2 %, avec une fourchette de 0 à 2 %. La fréquence de ce type de tumeur dans le groupe de témoins parallèle de l'étude était comparable aux valeurs historiques se rapportant aux témoins, et la fréquence de ce type de tumeur chez les rates ayant reçu la dose élevée dépassait l'extrémité supérieure de la plage des données historiques se rapportant aux témoins. L'ARLA maintient sa conclusion selon laquelle l'augmentation du nombre de carcinomes des surrénales à la dose maximale d'essai chez les rates était liée au traitement, étant donné la rareté de cette tumeur comme le montre le faible nombre de cas chez les témoins historiques, et compte tenu des résultats histopathologiques constatés sur les surrénales à des doses égales et inférieures, résultats qui comprenaient la vacuolisation, l'hypertrophie et la modification des graisses.

##### **Commentaire**

Le demandeur a fait observer que les cas d'adénocarcinomes utérins observés chez les rates dans l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité de 24 mois se situaient dans la plage des données historiques se rapportant aux témoins en laboratoire et n'avaient donc pas de signification biologique.

##### **Réponse de l'ARLA**

Une augmentation de la fréquence des adénocarcinomes utérins a été observée chez les rates aux deux doses maximales d'essai dans l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité de 24 mois chez le rat, les taux se situant à 22 % et 28 %, respectivement, contre 12 % dans le groupe de témoins concomitant. Deux ensembles de données historiques se rapportant aux témoins ont été fournis pour ce type de tumeur. L'un de ces ensembles de données représentait les fréquences observées chez les témoins historiques dans des études menées dans le même laboratoire que celui où l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité de 24 mois sur le broflanilide a été réalisée. L'autre ensemble de données historiques se rapportant aux témoins était moins pertinent pour l'évaluation du broflanilide, car les données étaient tirées d'études sur des animaux provenant de plusieurs éleveurs et réalisées dans un laboratoire différent. La fréquence des adénocarcinomes

utérins dans la première série d'études de contrôles historiques était comprise entre 2 % et 20 %, avec une moyenne de 12 %. Par rapport à la première série de données historiques se rapportant aux témoins, la fréquence de ce type de tumeur chez les animaux témoins de l'étude de 24 mois sur le broflanilide était semblable à la fréquence moyenne historique chez les témoins, et la fréquence dans les deux groupes ayant reçu la dose maximale dépassait l'extrémité supérieure de la plage des données historiques se rapportant aux témoins. L'ARLA maintient sa conclusion selon laquelle la fréquence des adénocarcinomes utérins chez les rates a augmenté en raison du traitement aux deux doses les plus élevées de l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité de 24 mois sur le broflanilide.

## **2. Commentaires concernant la dose maximale établie d'après les données cinétiques (DM<sub>k</sub>)**

### **Commentaire**

Le demandeur a fait remarquer que la non-acceptation de la DM<sub>k</sub> était due à un raisonnement fautif, et qu'une saturation complète de l'absorption par voie orale n'est pas une condition préalable pour démontrer la présence d'un système d'absorption cutanée saturé.

### **Réponse de l'ARLA**

Comme l'indique le PRD, le demandeur a initialement proposé que les effets toxicologiques observés dans la base de données sur le broflanilide à des doses supérieures à la DM<sub>k</sub> n'étaient pas pertinents pour les humains. Le demandeur a souligné qu'une cinétique non linéaire résultant de la saturation de l'absorption, a été relevée dans la base de données à des doses par voie orale supérieures à environ 20 mg/kg p.c./j chez le rat. Cette affirmation était fondée sur les résultats de deux types d'analyses : la détermination des valeurs toxicocinétiques plasmatiques (ASC et C<sub>max</sub>) après une seule dose par gavage oral de broflanilide radiomarqué, et les concentrations plasmatiques de broflanilide inchangé et d'un métabolite après l'administration répétée de broflanilide non radiomarqué via le régime alimentaire.

On détermine généralement que la DM<sub>k</sub> est équivalente ou légèrement supérieure à la dose représentant le point d'inflexion auquel le comportement toxicocinétique passe de linéaire à non linéaire. Normalement, une DM<sub>k</sub> doit être déterminée avant que l'on procède aux études toxicologiques afin d'éclairer la sélection des doses. Dans le cas du broflanilide, le demandeur a tenté de déterminer une DM<sub>k</sub> après l'achèvement de nombreuses études de toxicité, afin d'étayer l'argument selon lequel certaines constatations faites à des doses élevées n'étaient pas pertinentes pour l'évaluation des risques chez l'humain, notamment les tumeurs à cellules de Leydig chez les rats mâles, ainsi que les tumeurs ovariennes et utérines chez les rates.

L'ARLA convient qu'une modification du taux d'absorption aux doses élevées a été démontrée, en ce sens que la proportion de dose radioactive absorbée après l'administration par voie orale de broflanilide diminuait lors de l'augmentation de la dose. Toutefois, l'argument du demandeur a suscité un certain nombre de questions, qui ont été exposées dans le PRD. Cela a soulevé des doutes quant à la validité de la position du demandeur concernant le manque de pertinence pour l'humain des effets observés à des doses élevées dans les études sur le broflanilide. Mentionnons en particulier l'absence d'évaluation cinétique des composés autres que le broflanilide et le métabolite DM-8007 à la suite de l'administration de doses répétées par voie orale, ainsi que

l'absence d'une évaluation des tissus, car seuls les niveaux plasmatiques ont été mesurés. Les données disponibles n'ont donc peut-être pas fourni une indication fiable de la dose interne, car les données toxicocinétiques ont montré que des concentrations de radioactivité plus élevées ont été observées dans les tissus par rapport au plasma.

En plus de ces limitations, l'ARLA a noté dans le PRD que les données disponibles n'ont pas démontré une saturation complète de l'absorption par voie orale, ce qui, selon le demandeur, n'a pas à être démontré dans la détermination d'une  $DM_k$ . L'ARLA reconnaît que la démonstration de la non-linéarité dans la toxicocinétique d'un composé ne repose pas uniquement sur la confirmation de la saturation complète de l'absorption.

Cependant, dans le cas du broflanilide, les données disponibles ne soutiennent pas l'argument selon lequel la toxicité à forte dose était uniquement associée à la saturation des processus biologiques qui contrôlent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Des effets toxiques traduisant une relation dose-réponse et manifestation liés au traitement ont été observés dans l'ensemble de la base de données, avec une progression de la toxicité et l'identification des mêmes tissus cibles.

Au sein de la communauté scientifique internationale, on débat actuellement de l'utilisation de la  $DM_k$  pour fixer les doses utilisées dans les études de toxicité et de l'application de la  $DM_k$  pour déterminer la pertinence des résultats toxicologiques pour les humains. Malgré ces discussions, les preuves et l'argument avancés par le demandeur pour rejeter plusieurs résultats toxicologiques comme n'étant pas pertinents pour les humains étaient entravés par certaines limitations. En particulier, l'utilisation des niveaux plasmatiques provenant d'études à doses répétées dans l'évaluation de la non-linéarité de la toxicocinétique du broflanilide est limitée par le fait que l'analyse, qui était axée sur broflanilide inchangé et un métabolite, n'a pas pris en compte tous les produits de dégradation et n'a pas tenu compte des concentrations dans les tissus. Les limites des données disponibles ont empêché l'ARLA d'accepter l'argument selon lequel les effets à des doses élevées ne sont pas pertinents pour les humains.

Par conséquent, l'ARLA reste d'avis que les informations disponibles sont insuffisantes pour soutenir l'argument du demandeur selon lequel les résultats de toxicité chez les animaux observés à des doses élevées, dans la base de données sur le broflanilide, devraient être considérés comme non pertinents pour l'évaluation de la santé humaine.

### **3. Commentaires concernant les résultats de l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat**

#### **Commentaire**

Le demandeur a fait observer que la diminution du poids du cerveau, de la rate et du thymus observée chez les descendants dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat était secondaire par rapport à la diminution du poids corporel et ne devrait pas être considérée comme liée au traitement.

---

## Réponse de l'ARLA

Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, on a observé des diminutions statistiquement significatives du poids absolu du cerveau au sevrage chez les deux sexes des petits des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> dans les deux groupes ayant reçu la dose maximale (à l'exception des descendants femelles de la génération F<sub>1</sub>, pour lesquels une diminution du poids absolu du cerveau n'a été observée qu'à la dose maximale d'essai). Ces diminutions étaient de faible ampleur (généralement moins de 5 % par rapport aux témoins). Le poids corporel des descendants au sevrage était réduit de 5 % à 9 % par rapport aux témoins aux deux doses maximales d'essai dans l'étude de toxicité pour la reproduction. Cependant, le poids du cerveau était généralement très stable et n'était généralement pas affecté par de légères modifications du poids corporel.

Une diminution du poids relatif et absolu du thymus a également été observée chez les petits des deux sexes des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> aux deux doses maximales d'essai dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Cette diminution était statistiquement significative, sauf pour le poids relatif chez les mâles F<sub>1</sub>. Une diminution du poids absolu et relatif de la rate a été observée chez les femelles F<sub>1</sub>, et du poids absolu de la rate chez les mâles et femelles F<sub>2</sub>, à la dose maximale d'essai.

Une diminution du poids absolu du thymus et de la rate a atteint une amplitude atteignant 23 % et 15 % respectivement, par rapport aux témoins, dépassant ainsi l'amplitude de la diminution du poids corporel. Cela semble indiquer que la diminution du poids du thymus et de la rate n'était pas uniquement due à la modification du poids corporel.

En outre, les tissus du cerveau, de la rate et du thymus prélevés chez les descendants, au sevrage, n'ont pas fait l'objet d'un examen microscopique pour confirmer l'absence de pathologie liée au traitement qui aurait pu être associée à la diminution du poids des organes. Cette absence d'examen microscopique, combinée à l'ampleur des changements du poids des organes ainsi qu'à la cohérence du changement du poids des organes entre les sexes et entre les générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>, a empêché l'ARLA de conclure que les changements de poids des organes étaient corrélés à la réduction du poids corporel. Par conséquent, l'ARLA maintient sa conclusion que la diminution du poids du cerveau, de la rate et du thymus chez les descendants était liée au traitement.

## Commentaire

Le demandeur a indiqué que l'augmentation du poids absolu et relatif des testicules, de l'épididyme caudal et de l'épididyme observée chez les mâles adultes F<sub>1</sub> dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations ne doit pas être considérée comme étant liée au traitement. Le demandeur a noté qu'il n'y avait pas de corrélation histologique et qu'il y avait une absence de relation dose-réponse. Le demandeur a également ajouté que, comme ces résultats ne doivent pas être considérés comme étant liés au traitement, rien n'indique les mâles de la génération F<sub>1</sub> sont plus sensibles que ceux de la génération P.

---

## Réponse de l'ARLA

L'ARLA a conclu que l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations a révélé une augmentation, liée au traitement, du poids absolu et relatif des testicules, de la queue de l'épididyme et de l'épididyme chez les mâles adultes de la génération F<sub>1</sub>. Bien qu'il n'y ait pas eu de résultats histopathologiques établissant une corrélation, l'augmentation du poids a été considérée comme étant liée au traitement, vu l'ampleur des résultats et la signification statistique avec des groupes de grande taille (n = 25) associées à l'augmentation de poids. L'appareil reproducteur mâle était une cible de toxicité dans d'autres études menées avec le broflanilide, et les études de toxicocinétique ont révélé que les épididymes faisaient partie des tissus où la distribution du broflanilide était manifeste. L'ARLA maintient donc sa conclusion qu'on ne peut exclure un lien entre le traitement et l'augmentation du poids absolu et relatif des testicules, de la queue de l'épididyme et de l'épididyme.

### Commentaire

Le demandeur a indiqué qu'il n'y avait aucun effet lié au traitement sur l'indice de viabilité dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat. Pour étayer sa conclusion, le demandeur a cité la plage des données historiques se rapportant aux témoins, pour ces résultats, ainsi que l'absence d'un effet sur l'indice de lactation.

## Réponse de l'ARLA

L'ARLA a noté qu'une mortalité accrue des petits (petits trouvés morts ou cannibalisés) chez les générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> a été observée pendant les jours postnataux 1 à 4 à la dose maximale d'essai dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Cette augmentation touchait à la fois les petits et les portées, 11 petits dans 7 portées ayant été touchés dans la génération F<sub>1</sub>, et 6 petits dans 5 portées dans la génération F<sub>2</sub>, par rapport à 1 petit dans 1 portée dans chacun des groupes témoins pour chaque génération. Cette augmentation de la mortalité des petits en début de période postnatale a entraîné une légère réduction de l'indice de viabilité à la dose maximale d'essai, avec des indices de 96,3 % par rapport à 99,6 % chez les témoins pour la génération F<sub>1</sub> et de 98,1 % par rapport à 99,7 % chez les témoins pour la génération F<sub>2</sub>. Les indices de viabilité pour les groupes témoins étaient comparables à la moyenne historique chez les témoins fournie par le demandeur, mais il faut noter que les données historiques des témoins fournies présentaient certaines limites. L'ARLA maintient sa conclusion selon laquelle la légère diminution de l'indice de viabilité à la dose maximale d'essai, résultant du nombre légèrement accru de petits trouvés morts ou cannibalisés aux jours 1 à 4 après la naissance, était considérée comme étant liée au traitement.

## 4. Commentaire concernant l'étude de 90 jours sur les effets hormonaux

### Commentaire

Le demandeur a souligné que, dans les études hormonales chez le rat, les résultats concernant les glandes surrénales observés dans l'ensemble de la base de données sur le broflanilide devraient être considérés comme indiquant des effets non nocifs. Le demandeur a fait remarquer que le PRD ne comportait pas de discussion sur l'évaluation des études de la fonction des glandes surrénales qui faisait partie de l'étude sur 90 jours des effets hormonaux chez le rat. Le

demandeur a déclaré que le stockage de lipides sous forme d'ester de cholestérol peut avoir entraîné une augmentation du poids des glandes surrénales, mais n'a pas touché la capacité fonctionnelle de ces dernières.

### **Réponse de l'ARLA**

Le PRD précise que les glandes surrénales étaient une cible de toxicité dans toute la base de données sur le broflanilide, comme en témoignent la modification du poids des organes, la vacuolisation et l'hypertrophie. L'étude non exigée de 90 jours chez le rat, qui a examiné les niveaux de diverses hormones après exposition au broflanilide via le régime alimentaire, comprenait un groupe satellite dans lequel les niveaux de cortisone ont été mesurés avant et après avoir été stimulés avec l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). L'ARLA a noté que dans les conditions de l'étude, les résultats indiquaient que les glandes surrénales des animaux exposés au broflanilide semblaient continuer à répondre à l'ACTH en produisant de la corticostérone. Toutefois, dans certains cas, une augmentation proportionnelle à la dose des niveaux de corticostérone a été observée dans certains groupes d'essai. En outre, l'ARLA a relevé un certain nombre de limitations dans l'étude non exigée de 90 jours. Les données sur la corticostérone du groupe n'ayant pas été stimulé à l'ACTH ont montré une grande variabilité, ce qui a rendu leur interprétation difficile. Pour les essais des fonctions des glandes surrénales chez les animaux du groupe satellite, on n'a pas mesuré la corticostérone avant la stimulation, et aucun groupe témoin positif n'a été inclus, ce qui rend difficile l'interprétation complète des données. Compte tenu de ces limitations, le niveau de confiance dans l'étude non exigée de 90 jours était faible et il subsistait une incertitude excessive concernant la fonction des glandes surrénales et sa relation avec l'exposition au broflanilide. L'ARLA maintient sa conclusion selon laquelle les résultats concernant le traitement des glandes surrénales notés dans l'ensemble de la base de données sont significatifs sur le plan toxicologique et qu'on ne peut exclure un effet nocif sur la fonction des glandes surrénales.

### **5. Commentaire relatif aux résultats de l'étude de toxicité par voie orale de 12 mois chez le chien**

#### **Commentaire**

Le demandeur a indiqué que la vacuolisation des glandes surrénales observée chez le chien dans l'étude de toxicité par voie orale de 12 mois ne devrait pas être considérée comme étant liée au traitement. Le demandeur a noté que la vacuolisation dans la zone fasciculée des glandes surrénales est très variable chez le chien Beagle, et que la fréquence accrue de cette observation ne correspond pas toujours à une augmentation du poids des surrénales, à leur gonflement ou à une hypertrophie du cortex surrénal.

### **Réponse de l'ARLA**

Dans l'étude de toxicité par voie orale de 12 mois chez le chien, on a constaté une augmentation de la vacuolisation macro-vésiculaire de la zone fasciculée chez les mâles aux doses moyenne et élevée, et chez les femelles à toutes les doses, par rapport aux témoins. Le nombre de cas chez les chiens mâles et femelles par rapport aux témoins, et aux doses faible, moyenne et élevée, respectivement, était de 2, 2, 3, 3 et 2, 5, 4, 5 sur un total de cinq animaux/sexe/groupe. Les données historiques se rapportant aux témoins n'ont pas été fournies pour ce résultat. Dans la

même étude, une augmentation de l'hypertrophie dans les glandes surrénales des cellules corticales de la zone fasciculée a été observée chez les mâles à toutes les doses, et chez les femelles à la dose maximale. Une augmentation du poids et un gonflement des glandes surrénales ont également été observés chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles aux doses moyenne et élevée. La fréquence légèrement accrue de vacuolisation des surrénales a été considérée comme étant liée au traitement, compte tenu des résultats macroscopiques correspondants et de l'augmentation du poids des surrénales dans l'étude, ainsi que du poids global de la preuve dans la base de données indiquant que les surrénales étaient une cible de toxicité chez le rat, la souris et le chien. L'ARLA maintient sa conclusion selon laquelle l'augmentation des cas de vacuolisation des surrénales dans cette étude était liée au traitement.

## **6. Commentaire relatif au mode d'action proposé pour les tumeurs à cellules de Leydig chez le rat**

### **Commentaire**

En réponse à la déclaration figurant dans le PRD selon laquelle une augmentation des niveaux d'hormone lutéinisante (LH) est un événement clé qui est commun à divers modes d'action à base hormonale pour la formation de tumeurs à cellules de Leydig et qui n'est pas spécifique au mode d'action proposé par le demandeur, celui-ci a déclaré que les données toxicologiques et le poids de la preuve ont été utilisés pour exclure d'autres modes d'action potentiels en ce qui concerne l'événement clé qu'est l'augmentation de la LH.

### **Réponse de l'ARLA**

Comme il est indiqué dans le PRD, le demandeur a soumis un mode d'action proposé et une analyse du cadre de pertinence pour les humains en ce qui concerne les adénomes à cellules de Leydig observés chez les rats mâles dans l'étude de toxicité chronique/d' oncogénicité de 24 mois avec le broflanilide. Le mode d'action proposé suppose initialement une diminution transitoire des taux de testostérone sérique, suivie d'une augmentation des taux de LH sérique, qui constituent les deux premiers événements clés. Dans sa présentation du mode d'action proposé, le demandeur traite des autres causes connues de niveaux élevés de LH et soutient qu'elles ne sont pas plausibles dans le cas du broflanilide. Cependant, aucune étude mécaniste n'a été menée pour exclure ces autres modes d'action. Comme il est indiqué dans le PRD, plusieurs limitations ont été notées dans l'étude mécaniste soumise pour étayer les événements clés que sont la baisse des taux de testostérone sérique et l'augmentation subséquente des taux de LH sérique.

Dans l'ensemble, les renseignements présentés pour exclure les autres modes d'action liés à l'événement clé qu'est l'augmentation de la LH ont été jugés insuffisants, et l'ARLA maintient sa conclusion selon laquelle le mode d'action proposé pour les tumeurs à cellules de Leydig n'est pas suffisamment étayé.

## **7. Commentaire concernant la toxicité des métabolites**

### **Commentaire**

Le demandeur a indiqué que les métabolites caractérisés ne présentaient pas une toxicité égale à celle du broflanilide. Il a noté qu'aucun effet toxique n'a été observé avec le métabolite DM-8007, que les effets constatés avec le métabolite MFBA se sont produits seulement à une dose limite, et que les métabolites DC-DM et S(PFP-OH)-8007 présentaient une toxicité égale à celle du broflanilide. Pour ce qui est des métabolites AB-oxa et S(Br-OH)-8007, le demandeur a noté que des études de toxicité aiguë par voie orale et de génotoxicité ont été fournies et qu'elles n'ont pas montré de risque accru lié à ces métabolites, par rapport au broflanilide.

### **Réponse de l'ARLA**

L'ARLA a déterminé que les métabolites DM-8007, DC-DM-8007, S(PFP-OH)-8007, DC-8007, MFBA, AB-oxa et S(Br-OH)-8007 devraient être considérés comme ayant la même toxicité que le broflanilide. Cette détermination était basée sur les données de toxicité limitées disponibles pour ces métabolites, qui n'indiquaient pas que l'un ou l'autre de ces composés était plus toxique que le broflanilide. L'ARLA n'a pas pu conclure de façon définitive que ces métabolites étaient moins toxiques que le broflanilide et qu'on ne devait donc pas les prendre en compte dans la définition des résidus pour l'évaluation des risques liés à l'exposition au broflanilide et aux résidus associés, en raison du manque de données robustes permettant d'établir une comparaison. Les données pour certains de ces métabolites se limitaient à des études de toxicité aiguë par voie orale et de génotoxicité, tandis que pour un nombre limité de métabolites, des études de toxicité par voie orale de 28 et 90 jours étaient disponibles.

## **8. Commentaire relatif aux erreurs dans le PRD**

### **Commentaire**

Le demandeur a relevé quelques erreurs dans le Sommaire toxicologique du PRD. Il a relevé une erreur dans les données présentées sur les demi-vies d'élimination dans le plasma, et sur l'utilisation incorrecte du mot « cutané » dans les données présentées sur la dose journalière admissible (DJA).

### **Réponse de l'ARLA**

Dans les études toxicocinétiques, la demi-vie d'élimination plasmatique chez les animaux auxquels on a administré les doses élevées est indiquée comme étant de 8 à 58 heures, mais elle devrait plutôt être de 10 à 58 heures. L'extrémité inférieure de la fourchette présentée dans le PRD, soit 8 heures, représentait la demi-vie d'élimination dans le sang total chez les rates ayant reçu la dose élevée de la substance d'essai radiomarquée sur le cycle C de la molécule de broflanilide, et a été incorrectement incluse dans le résumé des données sur l'élimination dans le plasma.

Il est indiqué dans le PRD qu'une DSENO cutanée a été utilisée pour calculer la DJA. Le mot « cutanée » a été ajouté par erreur. La DSENO sélectionnée pour la valeur de la DJA provenait du groupe sacrifié à mi-terme, soit 12 mois, dans le cadre de l'étude de toxicité chronique/d'oncogénicité par voie alimentaire (orale) de 24 mois chez le rat.

## **B. Évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel**

### **1. Commentaire concernant l'absorption cutanée**

#### **Commentaire**

Le demandeur a noté que le choix de la valeur maximale globale d'absorption cutanée dans le groupe ayant reçu la dose moyenne au moment de l'échantillonnage le plus précoce s'écarte de la pratique antérieure de l'ARLA qui tient compte de la variabilité et de l'absorption continue des résidus dans la peau lors des sacrifices ultérieurs. De plus, l'ARLA a indiqué : « Ces résultats indiquent que les valeurs d'absorption cutanée établies chez les groupes d'animaux sacrifiés au bout de 8 heures surestiment sans doute le pourcentage de la dose qui sera absorbé au final dans le corps ». Par conséquent, le facteur d'absorption cutanée fixé par l'ARLA pour le broflanilide est une estimation très prudente de l'absorption cutanée potentielle chez les humains.

#### **Réponse de l'ARLA**

Une valeur d'absorption cutanée prudente a été choisie en raison des limites de l'étude d'absorption cutanée in vivo chez le rat, liées au nombre et à la concentration des doses. D'après le Document de principes de l'ARLA sur l'absorption cutanée ([SPN2016-02](#)), il est recommandé d'utiliser 3 ou 4 doses dont les concentrations sont à intervalles logarithmiques. Toutefois, comme la dose faible ( $1,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) et la dose moyenne ( $2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) dans l'étude étaient très proches l'une de l'autre (autrement dit, elles ne suivaient pas une échelle logarithmique), l'étude a été jugée représentative de seulement deux doses (la dose moyenne et la dose élevée). Par conséquent, l'ARLA n'a pas considéré l'étude comme ayant respecté les critères concernant le nombre de doses. Pour les études d'absorption cutanée sans de telles limitations de conception, l'ARLA tient compte de l'absorption continue de résidus dans la peau au moment des sacrifices ultérieurs, afin d'établir une valeur d'absorption cutanée.

### **2. Commentaire concernant l'exposition professionnelle et les risques connexes**

#### **Commentaire**

Le demandeur a indiqué que pour ce qui est de l'évaluation des risques professionnels liés au traitement des semences figurant dans le PRD, l'ARLA a modifié sa politique sur la source des expositions unitaires utilisées dans le cadre de l'évaluation des risques pour les préposés au traitement des semences, ce qui a changé certains des scénarios évalués, les valeurs d'exposition unitaire sur lesquelles on se fonde et l'équipement de protection individuelle (EPI) par défaut porté par les travailleurs dans les études représentées. Les précédentes évaluations des risques liés au traitement des semences reposaient sur des études soumises par le titulaire et évaluées par l'ARLA, dont les détails ont été inclus dans l'évaluation des risques. Cela a permis aux titulaires de bien comprendre les intrants utilisés par l'ARLA et a permis de reproduire les évaluations des risques. Il serait utile pour les titulaires que l'ARLA annonce publiquement les modifications de

sa politique d'évaluation des risques liés au traitement des semences, y compris un examen détaillé des études sur lesquelles elle s'appuie, avant la mise en œuvre d'une nouvelle politique. Cela augmenterait la transparence du processus d'évaluation des risques et permettrait aux titulaires de réaliser, pour les nouvelles utilisations, des évaluations des risques conformes aux pratiques de l'ARLA, et ce, avant qu'une nouvelle utilisation ne soit soumise.

### **Réponse de l'ARLA**

Les études choisies par l'ARLA pour réaliser l'évaluation des risques professionnels liés au traitement des semences appartiennent à l'Agricultural Handlers Exposition Task Force (AHETF), dont BASF est membre. À ce titre, BASF a accès aux études et aux valeurs d'exposition unitaire utilisées pour réaliser toutes les évaluations des risques liés au broflanilide. Les études choisies ont déjà été utilisées par l'ARLA pour homologuer les produits de traitement des semences et il n'y a eu aucun changement dans sa politique d'évaluation des risques liés au traitement des semences.

L'ARLA s'est écartée des études sur l'exposition des travailleurs recommandées par BASF parce qu'elles n'étaient pas considérées comme des études de substitution acceptables pour les céréales, à la lumière des données sur la production de poussières fournies par BASF. Ces données ont montré que les semences de blé produisent environ deux fois plus de poussières que les semences de maïs. Par conséquent, les études sur l'exposition des travailleurs menées avec le maïs n'ont pas pu être utilisées pour représenter l'exposition des travailleurs au blé traité. En outre, les études citées en référence par BASF ne tenaient pas compte du traitement et de la plantation à la ferme, de sorte qu'une étude a dû être tirée de la base de données de l'ARLA qui contient les études de l'AHETF.

L'ARLA a choisi les études les plus pertinentes pour le profil d'emploi proposé pour Teraxxa et Teraxxa F4 en fonction des paramètres suivants : système de traitement (ouvert ou fermé), durée de la surveillance, dose d'application, quantité de principe actif manipulée par jour, nombre de semences mises en terre ou superficie en hectares ensemencée par jour et emballages de semences.

#### **4. Commentaires concernant l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et évaluation des risques connexes**

##### **Commentaire**

Le demandeur a indiqué que le libellé des étiquettes provisoires proposées provient d'une étiquette antérieure de produit de traitement des semences. Ce libellé n'est pas fondé sur l'évaluation préliminaire des risques liés au broflanilide. En outre, l'exposition unitaire utilisée pour les travailleurs dans les installations commerciales (y compris les unités mobiles de traitement) était basée sur des études de dosimétrie dans lesquelles les travailleurs portaient une seule couche de vêtements et des gants résistant aux produits chimiques, mais pas de combinaison. Selon l'évaluation, les risques liés au broflanilide dans le cadre de ces expositions unitaires étaient acceptables même si les travailleurs ne portaient pas de combinaison. Par conséquent, si un EPI particulier n'est pas nécessaire pour réduire l'exposition des préposés à la manipulation, il ne devrait pas être exigé sur l'étiquette.

---

## Réponse de l'ARLA

L'ARLA ne retire pas l'EPI d'une étiquette proposée par le demandeur. Cependant, comme il est indiqué dans le commentaire, BASF est favorable au retrait de l'exigence concernant l'EPI, étant donné qu'elle est tirée d'une étiquette précédente pour le traitement des semences et qu'elle n'est pas nécessaire pour réduire l'exposition des personnes qui manipulent le produit. En outre, l'évaluation des risques ne justifie pas non plus cet EPI. Par conséquent, l'ARLA peut appuyer le retrait des combinaisons de travail pour les préposés au traitement dans des installations commerciales ou dans des unités mobiles pour Teraxxa seulement. La présence de principes actifs supplémentaires dans Teraxxa F4 exige que le port d'une combinaison demeure sur l'étiquette, car cet EPI figure déjà sur les étiquettes des produits précédents homologués.

## Commentaire

Le demandeur a indiqué que le libellé des étiquettes provisoires proposées provient d'une étiquette antérieure de produit de traitement des semences. Ce libellé n'était pas fondé sur l'évaluation préliminaire des risques liés au broflanilide. En outre, l'exposition unitaire utilisée pour les travailleurs qui ensachent les semences, cousent les sacs et les empilent dans les installations commerciales était fondée sur des études de dosimétrie dans lesquelles les travailleurs portaient une seule couche de vêtements, mais ne portaient pas de gants ni de combinaison. Selon l'évaluation, les risques liés au broflanilide dans le cadre de ces expositions unitaires étaient acceptables sans combinaison. Par conséquent, si un EPI particulier n'est pas nécessaire pour réduire l'exposition des préposés à la manipulation, il ne devrait pas être exigé sur l'étiquette.

## Réponse de l'ARLA

L'ARLA ne retire pas les exigences concernant l'EPI d'une étiquette proposée par le demandeur. Cependant, comme il est indiqué dans le commentaire, BASF est favorable au retrait de l'exigence concernant l'EPI, étant donné qu'elle est tirée d'une étiquette précédente pour le traitement des semences et qu'elle n'est pas nécessaire pour réduire l'exposition des personnes qui manipulent le produit. En outre, l'évaluation des risques ne justifie pas non plus cet EPI. Par conséquent, l'ARLA peut appuyer le retrait des combinaisons de travail pour les travailleurs qui ensachent les semences traitées, cousent les sacs et les empilent, mais pour Teraxxa seulement. La présence de principes actifs supplémentaires dans Teraxxa F4 exige que le port d'une combinaison demeure sur l'étiquette, car cet EPI figure déjà sur les étiquettes des produits précédents homologués.

## Commentaire

Le demandeur convient que les expositions plus élevées auxquelles sont exposés les travailleurs qui nettoient le matériel de traitement des semences justifient qu'on leur demande de porter une combinaison et des gants résistant aux produits chimiques, comme le faisaient les travailleurs examinés dans l'étude de substitution utilisée pour calculer les expositions unitaires pour cette activité.

## Réponse de l'ARLA

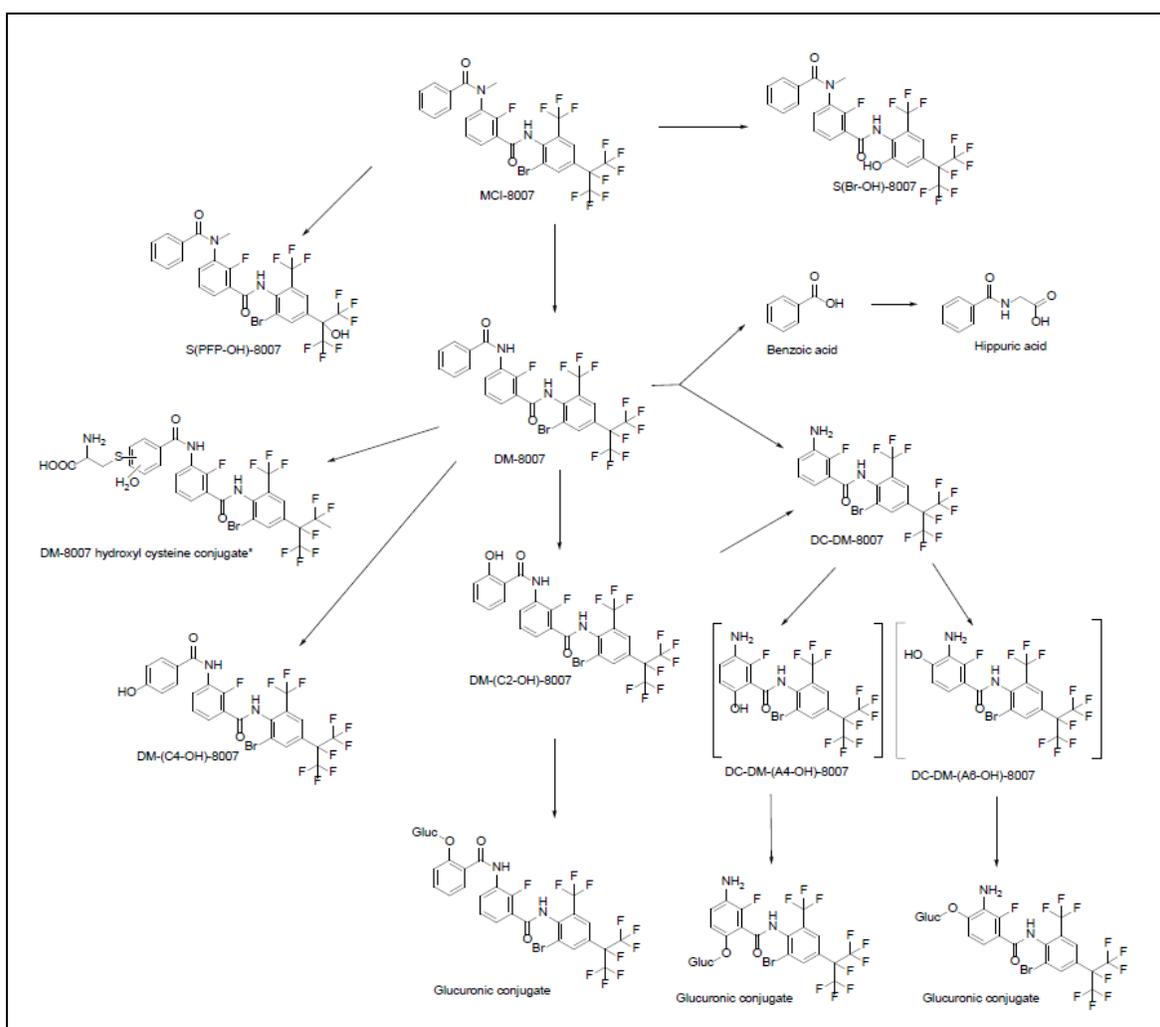
Aucun autre commentaire.

### C. Évaluation de l'exposition aux résidus présents dans les aliments

#### 1. Commentaires concernant le tableau 12 de l'annexe I – Résumé intégré de la chimie des résidus dans les aliments

##### Commentaire

Le demandeur a commenté la section « Nature des résidus chez la chèvre en lactation – Voie métabolique proposée chez le bétail », à la page 81. Le titulaire a déclaré que pour une évaluation complète de la voie métabolique chez les animaux d'élevage, la voie globale couvrant les poules et les chèvres est jugée la plus appropriée. Le demandeur invite l'ARLA à le remplacer par ce qui suit :



## Réponse de l'ARLA

L'ARLA ne s'oppose pas au remplacement de la voie métabolique dans le PRD2020-06 par la voie susmentionnée, incluse dans le commentaire.

### Commentaire

Le demandeur a présenté un commentaire sur la nature des résidus dans la tomate (page 86, colonnes RRT). Le demandeur a indiqué que le métabolisme de la tomate suit la même voie de dégradation que celle observée dans toutes les autres cultures. L'hydroxylation et la déméthylation sont les seules conversions métaboliques observées, et aucun clivage entre les systèmes de cycle n'a été observé. En raison d'une erreur de transposition, des conclusions trompeuses pourraient être tirées du document. Pour cette raison, le demandeur demande à l'ARLA de corriger les entrées du tableau comme suit :

Matrices	DAAR (jours)	[ <sup>14</sup> C-cycle- B] RRT [ppm]
Feuilles	71 (71JAT1)	< 0,001
Rinçage de la surface des feuilles		0,000
Feuilles rincées		0,000
Fruits		< 0,001
Rinçage de la surface des fruits		Non détectable
Fruits rincés		Non détectable
Feuilles	10 (10JAT2)	0,851
Rinçage de la surface des feuilles		0,678
Feuilles rincées		0,226
Fruits		0,01
Rinçage de la surface des fruits		0,008
Fruits rincés		0,002

Matrices	DAAR(jours)	[ <sup>14</sup> C-cycle-B] RRT [ppm]
Feuilles	10 (10JAT2)	1,596
Rinçage de la surface des feuilles		1,057
Feuilles rincées		0,539
Fruits		0,01
Rinçage de la surface des fruits		0,007
Fruits rincés		0,003

## Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît l'erreur de transcription et recommande les révisions suivantes au tableau sur les RRT dans la tomate figurant actuellement dans le PRD2020-06.

Matrices	DAAR (jours)	[ <sup>14</sup> C-cycle-B] RRT (ppm)	[ <sup>14</sup> C-cycle-C] RRT (ppm)
Feuilles	71 (71JAT1)	≤ 0,001	≤ 0,001
Rinçage de la surface des feuilles		0,000	0,000
Feuilles rincées		0,001	0,000
Fruits		≤ 0,001	≤ 0,001
Rinçage de la surface des fruits		Non détectable	Non détectable
Fruits rincés		Non détectable	Non détectable
Feuilles	10 (10JAT2)	1,596	0,851
Rinçage de la surface des feuilles		1,057	0,678
Feuilles rincées		0,539	0,226
Fruits		0,01	0,01
Rinçage de la surface des fruits		0,007	0,008
Fruits rincés		0,003	0,002

## 2. Commentaire concernant les limites maximales de résidus (tableau 3.6.1 et section 7.1)

### Commentaire

Au Canada, les cultures visées par le demandeur comprennent le maïs (tous les types) et les petites céréales suivantes : orge, sarrasin, millet perlé, millet commun, avoine, seigle, sorgho, triticale, graines d'alpiste des Canaries, alpiste annuel des Canaries (cultivé pour la consommation humaine), blé (tous les types : d'hiver, de printemps et dur). Le demandeur canadien n'a pas demandé que l'on tienne compte des cultures figurant sur les étiquettes pour certaines petites céréales visées par le demandeur américain, car celui-ci ne disposait pas des données de tolérance requises pour ces cultures (c.-à-d. graines d'amarante, graines de cañihua, graines de chia, graines de cramcram, graines de chénopode de Berlandier, graines de quinoa, graines d'épeautre et graines de tef). Ces petites céréales additionnelles ne font pas partie du GC 15. Le demandeur a proposé un tableau 3.6.1 révisé (ci-dessous). Le nouveau texte proposé est indiqué en gras. Les LMR proposées pour ces cultures visent à permettre l'importation en provenance des États-Unis.

En outre, le demandeur a modifié la rubrique « Denrées alimentaires (autres que celles énumérées dans le présent tableau) » pour que la LMR proposée de 0,01 ppm puisse permettre l'importation depuis les États-Unis de denrées qui ont été exposées à l'insecticide pendant le traitement dans des établissements de transformation des aliments, où les aliments et les produits alimentaires sont conservés, traités, préparés ou servis.

**Tableau 3.6.1 Limites maximales de résidus proposées** (s'applique également au tableau à la section 7.1, p. 51)

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Légumes-tubercules et légumes-cormes (sous-groupe de cultures 1C)	0,04
Œufs; gras, viande et sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton; lait	0,02
Céréales (GC 15), sauf le riz	0,01
Graines d'alginate des Canaries annuel	0,01
Autres petites céréales (graines d'amarante, graines de cañihua, graines de chia, graines de cramram, graines de chénopode de Berlandier, graines de quinoa, graines d'épeautre et graines de tef)	0,01 <sup>1</sup>
Toutes les denrées (autres que celles déjà couvertes par une LMR plus grande à la suite de l'utilisation de l'insecticide sur les cultures en croissance) dans les établissements où les produits alimentaires sont conservés, transformés ou préparés	0,01 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ces utilisations ne figurent pas sur l'étiquette canadienne. Les LMR proposées visent à permettre les importations en provenance des États-Unis.

## Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît que le demandeur américain a demandé l'homologation de plusieurs petites céréales qui ne font actuellement pas partie du groupe de cultures 15. Par conséquent, pour permettre l'importation de ces céréales au Canada, l'ARLA propose d'établir des LMR pour ces céréales avec la même valeur que celle figurant sur l'étiquette homologuée au Canada. Pour cette raison, toutes les céréales ont été regroupées ensemble. Dans la LMR proposée pour le broflanilide et la Notification de l'OMC, aucune distinction n'est faite entre les céréales homologuées et celles qui sont importées des États-Unis. Cette distinction n'est pas non plus faite dans la base de données des LMR actuellement établies. Néanmoins, afin de clarifier davantage les LMR proposées dans le PRD, les tableaux des LMR seront révisés comme il est indiqué ci-dessous pour préciser que le riz sauvage est l'une des exceptions en ce qui concerne les céréales, et pour indiquer clairement les LMR proposées pour les céréales en vue de permettre leur importation.

En ce qui concerne la LMR recommandée pour permettre les importations en provenance des États-Unis de denrées qui ont été exposées à l'insecticide dans les établissements de transformation des aliments, le descripteur dans le PRD, la LMR proposée et la Notification de l'OMC est conforme aux LMR actuelles (iprodisone, phorate, méthomyl). En outre, les intervenants qui s'appuient sur la base de données des LMR (c.-à-d. les producteurs, les importateurs et les exportateurs) peuvent ne pas être en mesure de distinguer quelle LMR s'applique à une culture en croissance ou non.

En outre, le descripteur proposé par l'ARLA offre une certaine souplesse au cas où, à l'avenir, de nouvelles LMR seraient fixées pour d'autres cultures à la même valeur (0,01 ppm), à la suite d'une homologation ou d'une importation. Par conséquent, le descripteur doit rester tel qu'il est proposé dans le PRD, avec la révision mineure indiquée ci-dessous.

**RÉVISION DE L'ARLA : Tableau 3.6.1, Limites maximales de résidus proposées** (la révision s'applique également au tableau de la section 7.1, p. 51)

<b>Denrée</b>	<b>LMR recommandée (ppm)</b>
Légumes-tubercules et légumes-cormes (SGC 1C)	0,04
Œufs; gras, viande et sous-produits de viande de bovin, de chèvre, de porc, de cheval, de volaille et de mouton; lait	0,02
Céréales (groupe de cultures 15, sauf le riz et le riz sauvage), graines d'alpiste des Canaries annuel	0,01
Graines d'amarante, graines de cañihua, graines de chia, graines de cramcram, graines de chénopode de Berlandier, graines de quinoa, graines d'épeautre et graines de tef	0,01 <sup>1</sup>
Toutes les cultures destinées à la consommation humaine (autres que celles qui figurent sous ce point)	0,01 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ces utilisations ne figurent pas sur les étiquettes canadiennes. Les LMR proposées visent à permettre les importations en provenance des États-Unis.

## **D. Évaluation des risques environnementaux**

### **1. Commentaire concernant la définition des résidus utilisée dans les évaluations de la cinétique**

#### **Commentaire**

Le demandeur a demandé si les résidus non extraits ont été inclus dans les évaluations cinétiques de la biotransformation dans des sols aérobies traités en Illinois.

#### **Réponse de l'ARLA**

Les résidus non extraits n'ont pas été inclus dans l'évaluation cinétique de la biotransformation dans des sols aérobies traités en Illinois. Les résidus du composé d'origine seulement ont été pris en compte dans tous les calculs de cinétique.

---

## **2. Commentaire concernant la durée temporelle des ensembles de données utilisés dans les évaluations cinétiques de la biotransformation dans des sols aérobies**

### **Commentaire**

Le demandeur a demandé que l'on confirme si des ensembles de données tronqués sur 120 jours (tenant compte des résidus du composé d'origine seulement) ont été utilisés pour les sols du Tennessee et de la Caroline du Nord, et si un ensemble de données sur 365 jours (tenant compte des résidus du composé d'origine seulement) a été utilisé pour le sol californien.

### **Réponse de l'ARLA**

Les ensembles de données tronqués sur 120 jours (résidus du composé d'origine seulement) ont été utilisés pour les évaluations cinétiques de la biotransformation dans des sols aérobies au Tennessee, en Caroline du Nord et en Illinois, car la biomasse microbienne des sols a été jugée beaucoup trop faible après 365 jours. Dans l'étude séparée de Californie, un ensemble de données sur 365 jours (résidus du composé d'origine seulement) a été utilisé dans l'évaluation cinétique, car on a estimé que la réduction de la biomasse microbienne du sol signalée au cours de l'étude sur 365 jours n'avait pas eu d'effet sur les processus de biotransformation.

## **3. Commentaire concernant l'utilisation des concentrations moyennes mesurées dans la détermination des critères d'effet en milieu aquatique**

### **Commentaire**

Le demandeur s'est interrogé sur l'utilisation de concentrations moyennes mesurées dans la détermination des critères d'effet en milieu aquatique, dans les cas où les concentrations mesurées étaient restées dans les limites de 20 % de la valeur nominale pendant l'étude.

### **Réponse de l'ARLA**

De nombreux critères d'effet en milieu aquatique ont été exprimés sous forme de concentrations moyennes mesurées au lieu de concentrations nominales. Cependant, bon nombre de ces nouveaux calculs étaient mineurs, avec peu d'effet sur l'évaluation des risques.

L'ARLA n'a pas l'habitude d'exprimer les critères d'effet sous forme de concentrations moyennes mesurées dans les cas où les concentrations mesurées restent en deçà de 20 % des valeurs nominales au cours d'une étude. Ces nouveaux calculs ont été effectués par l'EPA et l'ARLA les a jugés acceptables au moment de l'examen du broflanilide. Cela a été fait afin d'harmoniser les critères d'évaluation pour l'examen conjoint.

---

#### **4. Commentaire concernant la détermination des critères d'effet pour l'étude sur la levée des plantules de plantes vasculaires terrestres.**

##### **Commentaire**

Le demandeur s'est interrogé sur la détermination des critères d'effet pour le chou et la betterave à sucre dans l'étude de 21 jours sur la levée des plantules de plantes vasculaires terrestres, étant donné l'absence de preuve d'un effet lié à la dose et la mauvaise concordance du modèle de régression non linéaire avec les données empiriques.

##### **Réponse de l'ARLA**

L'ARLA convient que les effets observés pour ce qui est de la survie de la betterave à sucre et du chou dans l'étude de 21 jours sur la levée des plantules ne se sont pas manifestés de façon proportionnelle à la dose, et que les critères d'effet toxicologiques basés sur la régression (valeurs CE<sub>25</sub>) étaient très incertains. Cependant, cette étude a été conçue pour détecter les effets sublétaux. Par conséquent, la survie ne devrait pas être le critère d'effet traduisant la plus grande sensibilité et pourrait avoir un impact sur la validité des autres critères d'effet mesurés dans l'étude. Il est à noter que des effets similaires ont également été observés dans le volet de niveau I de l'étude sur la levée des plantules.

L'utilisation de ces critères d'effet prudents dans l'évaluation préliminaire des risques est jugée appropriée. Indépendamment du choix de critères d'effet prudents, l'utilisation du broflanilide ne devrait pas présenter de risque pour les plantes vasculaires terrestres non ciblées. Aucune mesure d'atténuation n'est requise pour assurer la protection des plantes terrestres contre l'utilisation du broflanilide.

#### **5. Commentaire concernant la détermination des critères d'effet dans l'étude de toxicité chronique pour les larves d'abeilles**

##### **Commentaire**

Le demandeur s'est interrogé sur la détermination des critères d'effet dans l'étude de 22 jours sur la toxicité chronique pour les larves d'abeilles. Il a indiqué que l'utilisation par l'ARLA d'une DSENO basée sur la mortalité des larves à 8 jours n'était pas appropriée, car l'étude était conçue pour calculer un critère d'effet à partir des données sur l'émergence des adultes à 22 jours, et que la mortalité des larves observée dans cette étude pourrait être un effet causé par la manipulation au stade larvaire sensible. Il a de plus fait remarquer qu'il n'était pas approprié de diviser la DSENO par un facteur de 4 pour convertir la dose cumulative (les larves ont reçu une dose répétée pendant 4 jours) en une dose journalière, car le régime alimentaire fourni n'était pas entièrement consommé dans la période de 24 heures. La majeure partie du régime alimentaire était plutôt consommée au cours des deux derniers jours.

---

## Réponse de l'ARLA

La mortalité larvaire était, en moyenne de 8 et 11 % chez les témoins négatifs et les témoins avec solvant, respectivement, par rapport à la mortalité larvaire dans les groupes exposés, qui variait de 6 à 47 % et qui était proportionnelle à la dose. La mortalité proportionnelle à la dose chez les larves qui a été observée dans cette étude ne peut être attribuée à la manipulation des larves, et ne peut être exclue de l'évaluation des risques chroniques pour les larves d'abeilles domestiques.

L'expression de la DSENO en ng/larve/jour est utilisée pour corrélérer les critères d'effet toxicologiques obtenus dans les études de laboratoire afin d'estimer les concentrations environnementales basées sur les taux de consommation, et cette approche est harmonisée avec celle de l'EPA, qui est décrite dans le document *Guidance for Assessing Risks to Bees* (USEPA, HC-ARLA, CDPR, 2014).