



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie B, sous-catégorie 4.6

N° de la demande : 2009-0960
Demande : B.4.6 – Réalisation des conditions d'homologation d'un produit en vue d'une homologation complète
Produit : Coumaphos technique Bayer poudre insecticide
Numéro d'homologation : 26474
Matière active (m.a.) : Coumaphos (COU)
N° de document de l'ARLA : 2009446

But de la demande

La présente demande vise à fournir les données toxicologiques supplémentaires demandées à la suite de la réévaluation de l'insecticide coumaphos de qualité technique en poudre de Bayer (numéro d'homologation 26474).

Évaluation des propriétés chimiques

Aucune évaluation des propriétés chimiques n'est requise pour la présente demande.

Évaluation sanitaire

En conséquence de la réévaluation récente du coumaphos (PACR2003-04; RRD2004-21), les données de confirmation suivantes étaient requises pour appuyer le maintien de l'homologation du coumaphos et de toute extension du profil d'utilisation de cette substance :

- une étude de cancérogénicité menée sur des souris à répéter à l'aide des doses adéquates (CODO 4.4.2);
- des études de neurotoxicité différée par voies orale et cutanée comprenant une évaluation de l'effet neurotoxique de l'estérase (CODO 4.5.10);
- une étude de neurotoxicité pour le développement (CODO 4.5.14).

Dans le cadre de la présente demande, le titulaire de l'homologation a fourni une étude de neurotoxicité pour le développement sur le coumaphos, une justification de la demande de dérogation visant l'exigence de répéter l'étude de cancérogénicité sur des souris et des études menées chez les poules pour évaluer l'effet neurotoxique de l'estérase après une administration par voies orale et cutanée. Un essai comparatif de la cholinestérase, qui n'était pas disponible au moment de la réévaluation, a également été examiné dans le cadre de la présente demande. À la lumière des nouvelles données dont on dispose sur le coumaphos, les doses de référence relatives à l'alimentation, les critères d'effet toxicologique choisis pour les évaluations des risques d'exposition professionnelle et les facteurs appliqués dans l'évaluation des risques ont été réexaminés.

Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez la mère a été établie à 1 ppm (0,22 mg/kg p.c./jour) d'après l'inhibition de l'activité cholinestérasique érythrocytaire au jour 21 de la lactation à la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 5 ppm (1,06 mg/kg p.c./jour). La DSENO chez la progéniture a été établie à 5 ppm (1,06 mg/kg p.c./jour) d'après l'inhibition de l'activité cholinestérasique érythrocytaire et cérébrale (femelles seulement) au jour 21 de la lactation à la DMENO de 30 ppm (7,4 mg/kg p.c./jour).

Dans l'essai comparatif de la cholinestérase, une DSENO de 0,25 mg/kg p.c. a été établie chez les rats nouveau-nés. Cette DSENO était fondée sur l'inhibition de l'activité cholinestérasique érythrocytaire et cérébrale à la DMENO de 0,5 mg/kg p.c. La DSENO pour l'inhibition de la cholinestérase chez les mères dans les études sur les animaux a été établie à 1 mg/kg p.c., ce qui indique que les jeunes sont plus sensibles aux effets inhibiteurs de la cholinestérase du coumaphos que les adultes après l'administration d'une seule dose.

Le demandeur n'a pas fourni de nouveaux renseignements qui justifieraient l'élimination du facteur supplémentaire appliqué à l'évaluation des risques ou l'absence d'une étude de cancérogénicité menée sur des souris. Dans l'ensemble, les données recensées indiquent que les souris auraient pu tolérer une dose plus élevée dans l'étude de cancérogénicité. Par conséquent, on a retenu le facteur supplémentaire de 3 appliqué dans l'évaluation des risques liés à une exposition alimentaire chronique.

Le demandeur a fourni des études visant à démontrer que le coumaphos n'inhibe pas l'effet neurotoxique de l'estérase. Globalement, le poids de la preuve laisse supposer que le coumaphos n'entraîne pas de neurotoxicité différée. Par conséquent, le facteur de 3 appliqué précédemment dans l'évaluation des risques n'est plus nécessaire.

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

Pour évaluer les risques associés aux éventuels résidus dans les aliments ou provenant de produits utilisés dans les domiciles ou les écoles, ou à proximité, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application supplémentaire d'un facteur 10 pour tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle ainsi que de l'intégralité des données concernant l'exposition et la toxicité pour les nourrissons et les enfants. Il se peut qu'un facteur différent soit approprié en fonction de données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour l'exposition et la toxicité chez les nourrissons et les enfants, cette base de données contient le complément entier des études requises, dont une étude de reproduction sur plusieurs générations chez le rat, des études sur la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin ainsi qu'une étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat. Un essai comparatif de la cholinestérase sur le coumaphos chez le rat a également été recensé.

En ce qui concerne les préoccupations recensées relativement à l'évaluation du risque pour les nourrissons et les enfants, l'inhibition de l'effet de la cholinestérase était le critère d'effet préoccupant relevé dans la base de données sur le coumaphos. Les études sur la reproduction et la neurotoxicité pour le développement menées chez les animaux n'ont indiqué aucun signe de vulnérabilité accrue chez les petits par rapport à la génération parentale pour aucun des critères d'effet, et aucun effet nocif n'a été observé chez les fœtus dans le cadre des études sur la toxicité pour le développement. Dans l'essai comparatif de la cholinestérase, on a observé une sensibilité chez les jeunes après l'administration d'une dose. Le critère d'effet relatif à l'inhibition de l'effet de la cholinestérase chez les jeunes était bien caractérisé dans l'essai comparatif de la cholinestérase, et les critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques ont été choisis en vue d'assurer la protection de la sous-population sensible. Sur la base de ces renseignements, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1.

Doses de référence relatives à l'alimentation

À la lumière des nouvelles données obtenues sur le coumaphos, la dose aiguë de référence (DARf) a été modifiée, passant de 0,002 mg/kg p.c. à 0,0025 mg/kg p.c. Cette modification est fondée sur la DSENO de 0,25 mg/kg p.c. observée chez les nouveau-nés dans l'essai comparatif de la cholinestérase et un facteur global (FG) de 100 pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique. Comme mentionné précédemment, aucun facteur supplémentaire pour la neurotoxicité différée n'était requis et le facteur lié à la LPA a été ramené à 1.

La DSENO chez la mère dans l'étude de neurotoxicité pour le développement était inférieure à la DSENO choisie précédemment dans la réévaluation pour l'établissement de la dose journalière acceptable (DJA). Comme le facteur de 3 a été éliminé pour tenir compte de la neurotoxicité différée, la DJA a été modifiée, passant de 0,0003 mg/kg p.c./jour à 0,0007 mg/kg p.c./jour, d'après la DSENO chez la mère de 0,22 mg/kg p.c./jour établie dans l'étude de neurotoxicité pour le développement et le FG de 300. Dans cette étude, la DSENO chez la mère était fondée sur l'inhibition de l'activité cholinestérasique érythrocytaire. Le FG comprend le facteur d'incertitude standard de 100 pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte des lacunes dans la base de données en raison de l'absence d'une étude de cancérogénicité menée sur des souris.

Critères d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques professionnels

Les nouvelles données fournies dans le cadre de cette demande n'ont eu aucune incidence sur les critères d'effet toxicologique choisis pour l'évaluation des risques liés à une exposition par voie cutanée et par inhalation. En ce qui concerne l'exposition par voie cutanée à court terme (1 à 7 jours), l'étude de toxicité par voie cutanée de 5 jours menée chez les rats femelles avec une

DSENO de 5 mg/kg p.c./jour a été choisie. Cette DSENO était fondée sur l'inhibition de l'activité cholinestérasique cérébrale à la DMENO de 10 mg/kg p.c./jour. En ce qui concerne l'exposition par voie cutanée à moyen terme (8 à 30 jours), l'étude de toxicité par voie cutanée de 21 jours menée chez le rat avec une DSENO de 0,5 mg/kg p.c./jour a été choisie. Cette DSENO était fondée sur l'inhibition de l'activité cholinestérasique érythrocytaire à la DMENO de 1,1 mg/kg p.c./jour. Comme on n'a recensé aucune étude d'exposition par inhalation sur le coumaphos, on a choisi une étude de toxicité par voie orale pour l'exposition par inhalation à court terme et à moyen terme. L'essai d'exposition par voie orale de 13 semaines avec une DSENO de 0,2 mg/kg p.c. a été choisi. Cette DSENO était fondée sur l'inhibition de l'activité cholinestérasique érythrocytaire à la DMENO de 0,5 mg/kg p.c./jour.

La marge d'exposition (ME) cible pour l'évaluation des risques liés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation à court terme et à moyen terme est passée de 300 (celle choisie précédemment) à 100 en raison de l'élimination du facteur de 3 pour tenir compte de la neurotoxicité différée. Cette ME cible est considérée comme adéquate pour protéger la population des travailleurs, qui peut comprendre des femmes enceintes, car les études au cours desquelles les jeunes étaient exposés indirectement au coumaphos (c.-à-d. les études sur la reproduction, les études sur la toxicité pour le développement et l'étude de neurotoxicité pour le développement au cours desquelles les jeunes ont été exposés in utero ou peut-être pendant la période de lactation) n'ont démontré aucune sensibilité de la part des jeunes. Il ne reste donc aucune préoccupation quant à l'exposition indirecte des enfants des travailleuses.

Aucune évaluation de l'exposition alimentaire ou professionnelle n'est requise pour la présente demande.

Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation environnementale ni aucune évaluation de la valeur ne sont requises pour la présente demande.

Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a évalué les renseignements fournis à l'appui du produit, l'insecticide coumaphos de qualité technique en poudre de Bayer, et a jugé que les données toxicologiques étaient suffisantes pour satisfaire aux exigences supplémentaires.

Références

PMRA Number	Title
1689704	Abou-Donia M.B., et al, 1982, COUMAPHOS: DELAYED NEUROTOXIC EFFECT FOLLOWING DERMAL ADMINISTRATION IN HENS, J. Tox & Env Health 10:87-99, DACO: 4.4.2
1689707	Involvement of Cytoskeletal Proteins in Chemically Induced Neuropathies, DACO: 4.4.2
1689708	Abou-Donia, M.B., INVOLVEMENT OF CYTOSKELETAL PROTEINS IN THE DELAYED NEUROTOXICITY MECHANISMS OF ORGANOPHOSPHORUS ESTER-INDUCED, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (1995) 22,358-359, DACO: 4.4.2
1689709	1989, Investigations into the Effect of Neurotoxic Esterase (NTE) After Dermal Application to Chickens, DACO: 4.4.2
1689710	1989, Investigations into the Effect of Neurotoxic Esterase (NTE) After Oral Application to Chickens, DACO: 4.4.2
1689713	1996, Coumaphos Expert Report on the Toxicology pursuant to Council Regulation 2377/90 (EEC) and Directive 92/18 (EEC) which modifies the Annex to Directive 81/852 (EEC), DACO: 4.4.2
1689714	1998, Coumaphos - Acute Oral Neurotoxicity Screening Study in Wistar Rats, DACO: 4.4.2
1689715	1998, Subchronic Neurotoxicity Screening Study in Wistar Rats (Thirteen-Week Administration in the Diet), DACO: 4.4.2
1689718	1987, Active Substance of Asuntol (Common Name: Coumaphos) Studies on the Acute Neurotoxicity Following Oral Administration to Hens, DACO: 4.4.2
1689719	1981, Acute Delayed Neurotoxicity of Coumaphos in Hens, DACO: 4.4.2
1689720	1979, BIOASSAY OF COUMAPHOS FOR POSSIBLE CARCINOGENICITY, DACO: 4.4.2
1689723	1984, COUMAPHOS (ACTIVE INGREDIENT OF ASUNTOL) STUDIES ON ACUTE ORAL TOXICITY IN THE HEN, DACO: 4.4.2
1689724	Schmuck, H.J. and Schluter, G., Rat Cortical Neuron Cultures: An In Vitro Model for Differentiating Mechanisms of Chemically Induced Neurotoxicity, In Vitro & Molecular Toxicology, Vol 13 (1) 2000, DACO: 4.4.2
1689725	2003, A Developmental Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Coumaphos in Wistar Rats, DACO: 4.4.2

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2013

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.