



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie B, sous-catégorie 1.3

Numéro de la demande : 2022-0851
Demande : Modifications des propriétés chimiques d'un principe actif de qualité technique – Spécifications
Produit : Flumioxazine de qualité technique
Numéro d'homologation : 29233
Principe actif (p.a.) : Flumioxazine
Numéro de document de l'ARLA : 3445377

But de la demande

Le but de cette demande est de réviser une valeur toxicologique de référence sur la base d'une nouvelle étude pour le Flumioxazine de qualité technique.

Évaluation des propriétés chimiques, évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation des propriétés chimiques ni aucune évaluation environnementale ou de la valeur n'est requise pour la présente demande.

Évaluation sanitaire

Résumé des essais toxicologiques

Les études sur les rats sur la toxicité par inhalation pour le développement n'ont révélé aucun signe de sensibilité accrue chez les petits. Les rats parentaux ont montré des signes de toxicité avec une diminution du poids corporel, de la prise de masse corporelle, une augmentation du nombre de réticulocytes et une augmentation de la perte post-implantation par mère, une augmentation des résorptions précoces par mère et une diminution des fœtus viables par mère. À la même dose, on a observé une augmentation des malformations dans la progéniture, telles que des malformations du septum ventriculaire et des malformations de la trachée et des os longs, ce qui correspond aux effets observés dans les études de toxicité orale et cutanée sur le développement chez les rats. Les recherches toxicocinétiques menées dans le cadre de la même étude ont permis de déterminer que l'exposition interne des mères est plus de 5 fois supérieure à la suite d'une exposition par inhalation comparativement à une exposition par voie orale. La réduction de la viabilité et les malformations chez les rats à des doses toxiques pour la mère constituent une préoccupation importante, qui est prise en compte dans l'évaluation des risques.

Caractérisation du danger 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 aux effets de seuil pour tenir compte de l'intégralité des données concernant l'exposition et la toxicité pour les nourrissons, et la toxicité prénatale et postnatale potentielle. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables¹.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité, de nombreuses données étaient disponibles sur la flumioxazine, notamment trois études de toxicité (par voie orale, cutanée et par inhalation) pour le développement chez le rat, une étude de toxicité pour le développement chez le lapin, une étude de reproduction sur deux générations chez le rat, et plusieurs études supplémentaires sur les mécanismes du développement chez le rat, le lapin et la souris.

En ce qui concerne les préoccupations relatives à la toxicité prénatale et postnatale potentielle, il existe des preuves d'une sensibilité accrue des fœtus et des petits de rats par rapport aux animaux adultes due à la toxicité par voie orale et cutanée, et d'un effet grave sur la progéniture en cas de toxicité maternelle par inhalation. Dans les études de toxicité par voie orale et cutanée sur le développement des rats, une diminution de la viabilité des petits ainsi que des malformations viscérales et squelettiques ont été observées à des doses ne présentant pas de toxicité maternelle. Dans l'étude de toxicité par inhalation pour le développement des rats, la diminution de la viabilité des petits et les mêmes malformations viscérales et squelettiques que celles observées dans les études de toxicité par voie orale et cutanée pour le développement ont été observées à une dose entraînant une diminution du poids corporel et de la prise de masse corporelle, ainsi qu'une augmentation des réticulocytes chez les mères. L'étude de reproduction sur deux générations chez le rat a également montré une diminution du nombre de petits vivants et une baisse de la viabilité des petits en l'absence de toxicité maternelle. Des études toxicocinétiques menées sur des rates gravides ont montré que la flumioxazine traverse le placenta et pénètre dans le fœtus dans les deux heures suivant l'administration et qu'une très petite quantité de flumioxazine dans le fœtus (par rapport à la dose totale administrée à la mère) est suffisante pour provoquer les effets observés. Les malformations et la mortalité sont survenues après l'administration d'une dose unique de flumioxazine.

Globalement, la base de données est adéquate aux fins de la détermination de la sensibilité des jeunes. La sensibilité des jeunes est très préoccupante en raison de la gravité du critère d'évaluation (décès et malformations) observé en l'absence de toxicité maternelle par les voies d'exposition orale et cutanée. Par conséquent, le facteur 10 de la LPA a été retenu pour les scénarios dans lesquels le résultat de la mortalité/malformation néonatale a été utilisé pour établir le point de départ de l'évaluation du risque pour les femmes en âge de procréer. Pour la voie d'exposition par inhalation, les effets sur le fœtus ont été considérés comme des résultats graves, bien que cette inquiétude ait été tempérée par la présence d'une toxicité maternelle. Par conséquent, le facteur de la LPA a été réduit à 3 lors de l'utilisation de l'étude de toxicité par

¹ SPN2008-01. Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine.

inhalation pour le développement chez le rat pour établir le point de départ de l'évaluation des risques pour les femmes en âge de procréer.

Valeurs toxicologiques de référence liées à l'exposition professionnelle

Voie cutanée

Pour les expositions cutanées à court et moyen terme, les malformations cardiovasculaires fœtales observées dans l'étude de développement cutané chez le rat à 100 mg/kg pc/jour constituent le résultat le plus approprié. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour ce résultat est de 30 mg/kg pc/jour. Les facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour tenir compte de la variabilité intraspécifique des réponses toxicologiques et de l'extrapolation interspécifique. Étant donné que la population de travailleurs peut comprendre des femmes enceintes et allaitantes, il est nécessaire d'assurer une protection adéquate du fœtus ou de l'enfant allaité qui peut être exposé par l'intermédiaire de la mère. Compte tenu des préoccupations concernant la toxicité pré-natale et post-natale, un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué à ces résultats. La marge d'exposition (ME) cible est de 1000.

Inhalation

Pour les expositions par inhalation à court et moyen terme, les malformations cardiovasculaires fœtales observées dans l'étude sur le développement du rat par inhalation à 0,020 mg/L constituent le résultat le plus approprié. La NOAEL pour ce résultat était de 0,010 mg/L (équivalent à 2,10 mg/kg pc/jour). Les facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour tenir compte de la variabilité intraspécifique des réponses toxicologiques et de l'extrapolation interspécifique. Étant donné que la population de travailleurs peut comprendre des femmes enceintes et allaitantes, il est nécessaire d'assurer une protection adéquate du fœtus ou de l'enfant allaité qui peut être exposé par l'intermédiaire de la mère. Compte tenu des préoccupations concernant la toxicité pré-natale et post-natale, un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué à ces résultats. Par conséquent, la MOE cible est de 300.

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

Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a terminé l'évaluation des renseignements fournis et les a jugés acceptables pour réviser la valeur toxicologique de référence pour le Flumioxazin technique.

Références

Numéro de document de l'ARLA

Références

- 3324301 2021, Amendment of Toxicological Endpoints for Flumioxazin EZ Herbicide, DACO: 4.1
- 3324302 2017, Interpretation of the Results of "A 6-Hour Nose-Only Inhalation Prenatal Developmental Toxicity Study of Flumioxazin in Rats (Study No. Wil-118117)", DACO: 4.1,4.5.2
- 3324303 2016, An Inhalation Method Development and Validation Study of Flumioxazin for Aerosol Generation and Exposure Atmosphere Characterization, DACO: 4.5.2
- 3324304 2017, A 6-Hour Nose-Only Inhalation Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study of Flumioxazin in Rats, DACO: 4.5.2
- 3324305 2017, A 6-Hour Nose-Only Inhalation Prenatal Developmental Toxicity Study of Flumioxazin in Rats, DACO: 4.5.2

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de Santé Canada, 2023

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