



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie B, sous-catégories 1.1 et 7.0

Numéro de la demande : 2014-5159
Demande : Ajout ou modifications aux propriétés chimiques de la matière active de qualité technique – Nouvelle source (emplacement), même titulaire d'homologation
Rétablissement de l'homologation
Produit : Thimet MC-85 Phorate technique
Numéro d'homologation : 19320
Matière active (m.a.) : Phorate (PHR)
Numéro de document de l'ARLA : 2550209

Objet de la demande :

La présente demande vise à rétablir l'homologation du Thimet MC-85 Phorate technique à la suite de la communication de nouvelles données.

Évaluation des propriétés chimiques

Nom commun : Phorate
Nom chimique UICPA* : Phosphorodithioate de *O,O*-diéthyle et de *S*-[(éthylsulfanyl)méthyle]
OU
Dithiophosphate de *O,O*-diéthyle et de *S*-(thioéthyl)méthyle ou
Dithiophosphate de *O,O*-diéthyle et de *S*-[(éthylsulfanyl)méthyle]
Nom chimique CAS† : *O,O*-diethyl *S*-[(ethylthio)methyl] phosphorodithioate

* Union internationale de chimie pure et appliquée

† Chemical Abstracts Service

Le Thimet MC-85 Phorate technique présente les propriétés suivantes :

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Liquide incolore à jaune pâle
Concentration nominale	91,6 %
Odeur	Semblable au mercaptan
Masse volumique à 20 °C	1,16 g/mL

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 25 °C	85,9 mPa
pH	3,7
Solubilité dans l'eau à 25 °C	50 mg/L
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol/eau	Log K _{oc} = 3,92

Les exigences en matière de données chimiques pour le Thimet MC-85 Phorate technique ont été remplies.

Évaluations sanitaires

Résumé des essais toxicologiques

L'examen détaillé de la base de données toxicologiques mené en 2002 pour le Thimet MC-85 Phorate technique est résumé dans le rapport du Projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2003-01. Les données toxicologiques supplémentaires présentées dans le cadre de la présente demande de rétablissement de l'homologation du Thimet MC-85 Phorate technique sont résumées ci-dessous, ainsi que dans les tableaux 1 et 2 de l'annexe 1. L'évaluation qui suit tient compte des nouvelles données présentées dans le contexte de la base de données sur la toxicité réévaluée dans le rapport PACR2003-01. Les critères d'effet toxicologique à utiliser aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés au tableau 3 de l'annexe I.

Tel qu'il est expliqué dans le rapport PACR2003-01, le phorate présente une toxicité aiguë élevée chez les animaux de laboratoire exposés par les voies orale et cutanée et par inhalation. Après l'administration de doses uniques et répétées de phorate, l'indicateur le plus sensible de toxicité était l'inhibition de la cholinestérase, une enzyme essentielle au bon fonctionnement du système nerveux, associée à des signes cliniques de toxicité cholinergique. Les femelles se sont avérées plus sensibles que les mâles aux effets toxiques du phorate, et davantage si elles étaient gravides. La toxicité des métabolites de phorate phosphorylé (sulfoxyde de phorate et sulfoxone de phorate) est comparable à celle du phorate. Les études disponibles ne fournissent aucune donnée indiquant un risque de neurotoxicité différée ou d'effet histopathologique sur le système nerveux central. Le phorate ne s'est avéré ni génotoxique ni carcinogénique chez le rat et la souris. Il n'a causé aucune malformation fœtale chez le rat et le lapin. Les études sur la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, ainsi que celles sur la toxicité pour la reproduction chez le rat ont montré une viabilité réduite des fœtus et des petits exposés à des doses létales pour les mères. Bien que les études sur la toxicité pour le développement et la reproduction n'aient pas permis de démontrer une sensibilité supérieure des jeunes animaux par rapport aux adultes, l'absence de mesures de la cholinestérase ne permet pas une évaluation définitive de cette question. Selon les données des études toxicologiques disponibles, le phorate aurait un fort

potentiel d'absorption cutanée. L'une des caractéristiques les plus remarquables du phorate est la rapidité et la puissance de la relation dose-effet après une exposition à une dose aiguë et à court terme. Les doses sans effet nocif observé (DSENO) étaient très proches des doses létales chez les animaux de laboratoire. Le rapport PACR2003-01 indique que la base de données toxicologiques ne comprend pas d'étude sur la neurotoxicité pour le développement incluant des études comparatives de la cholinestérase, une étude de l'exposition par inhalation à doses répétées ou une évaluation de l'effet neurotoxique de l'estérase.

Des études de toxicité du phorate chez le rat ont été jointes à la présente demande : études sur la neurotoxicité pour le développement (étude de détermination des plages de toxicité et deux études déterminantes), incluant des essais comparatifs de la cholinestérase chez les femelles gravides et allaitantes, ainsi que chez les petits, des essais comparatifs de la cholinestérase avec exposition à des doses aiguës et à des doses répétées chez les jeunes et les adultes, ainsi qu'un essai visant à déterminer le délai d'apparition de l'effet maximal d'inhibition de la cholinestérase à la suite d'une dose aiguë et, enfin, une étude de quatre semaines sur l'immunotoxicité chez les femelles adultes, qui incluait également des mesures de la cholinestérase. Des demandes d'exemption ont été soumises concernant l'étude sur l'exposition par inhalation à des doses répétées et l'évaluation de l'effet neurotoxique de l'estérase. Une série d'études sur les métabolites d'oxone de phorate phosphorylé (oxone de phorate, sulfone d'oxone de phorate et sulfoxyde d'oxone de phorate) a aussi été présentée. Ces études englobaient des essais comparatifs du délai d'apparition de l'effet maximal sur la cholinestérase chez les rats jeunes et adultes, ainsi que des études sur la dose tolérée chez les rates gravides ainsi que les rats jeunes et adultes.

Plusieurs études nouvellement soumises contiennent des données acceptables sur la cholinestérase. L'étude sur l'immunotoxicité a révélé des diminutions de l'activité de la cholinestérase cérébrale et de la cholinestérase érythrocytaire chez les femelles adultes exposées à des doses moyennes et élevées. Dans le cadre de l'étude de détermination des plages de neurotoxicité pour le développement, on a observé une diminution de l'activité de la cholinestérase cérébrale et de la cholinestérase érythrocytaire chez les femelles gravides exposées à des doses élevées, et une diminution de l'activité de la cholinestérase cérébrale chez les mères exposées à la même dose durant la période de lactation. Des effets sur l'activité cholinestérasique chez les petits ont aussi été notés dans le cadre de cette étude, notamment des diminutions de l'activité de la cholinestérase cérébrale chez des nouveau-nés au 11^e jour après naissance (JAN) exposés à des doses moyennes et élevées, et des diminutions de l'activité de la cholinestérase cérébrale et érythrocytaire chez des nouveau-nés au 21^e JAN exposés à des doses élevées. Aucun effet du traitement n'a été observé sur l'activité cholinestérasique fœtale au 20^e jour de gestation (JG), et l'activité cholinestérasique n'a pas été inhibée chez les nouveau-nés au début de la période postnatale (4^e JAN).

Des limites dans les données sur la cholinestérase ont été constatées dans les autres études mesurant l'activité cholinestérasique nouvellement soumises. Par exemple, l'essai visant à déterminer le délai d'apparition de l'effet maximal d'une dose unique sur l'inhibition de la cholinestérase, jugé inacceptable, n'a pas été utilisé pour l'évaluation parce que le phénomène n'a été observé pour aucune des doses mises à l'essai. Le délai d'apparition de l'effet maximal n'a donc pas pu être établi. De même, dans les essais comparatifs sur la cholinestérase utilisant

des doses uniques et répétées, les doses administrées étaient insuffisantes pour produire un effet cholinergique net et établir des points de départ. Il est également impossible de savoir si des animaux ont été échantillonnés au moment où l'effet était maximal en raison du caractère inadéquat de l'étude sur le délai d'apparition de l'effet maximal à l'appui. Par conséquent, comme les données de cette étude ne permettent pas de faire une comparaison quantitative de la sensibilité en fonction de l'âge, elle a été considérée comme une étude complémentaire. Par ailleurs, bien que l'on ait noté des effets sur l'activité cholinestérasique dans les études déterminantes de neurotoxicité sur le développement, les données ne se prêtaient pas à une analyse ou à une modélisation statistique en raison du nombre insuffisant des groupes de dosage dans toutes les études. Malgré ces limites, les données de l'étude de détermination des plages de neurotoxicité pour le développement permettent de comparer l'inhibition de la cholinestérase chez les femelles gravides et les jeunes exposés in utero et par administration directe durant la période postnatale.

Des analyses de la dose de référence fondées sur les données sur la cholinestérase ont été effectuées dans le cadre de plusieurs études critiques afin de déterminer plus précisément le point de départ des évaluations des risques et de comparer directement les effets inhibiteurs du phorate sur l'activité cholinestérasique chez les animaux adultes et jeunes. S'en tenant à la méthode actuelle d'interprétation des données sur l'inhibition de la cholinestérase, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a retenu un niveau de réponse associé à une dose de référence de 10 et de 20 %, respectivement, pour l'analyse de l'activité de la cholinestérase cérébrale et érythrocytaire, s'il y avait lieu. Dans l'ensemble de la base de données sur le phorate, on note que l'effet sur l'activité de la cholinestérase cérébrale tend à se produire à des doses moindres que l'effet sur l'activité de la cholinestérase érythrocytaire. Une analyse de la dose de référence sur l'inhibition de l'activité de la cholinestérase cérébrale dans le cadre de l'étude de détermination des plages de neurotoxicité pour le développement indique que les animaux jeunes ne sont pas plus sensibles que les femelles gravides après l'administration de doses répétées.

Deux études sur la neurotoxicité pour le développement ont été jointes à la présente demande. Dans le cadre de l'étude initiale, l'administration du produit au groupe recevant des doses élevées a été interrompue en raison d'un niveau trop élevé de toxicité (signes cliniques et décès) chez les mères et leur progéniture. Aucune autre manifestation liée au traitement n'a été observée chez les mères recevant de faibles doses. La toxicité trop élevée constatée au sein du groupe recevant des doses élevées a donné lieu à une seconde étude sur un groupe témoin et un groupe recevant une dose unique se situant entre la dose moyenne et la dose élevée administrées dans le cadre de l'étude initiale. Les résultats de ces études ont donc été examinés ensemble. Dans la seconde étude, la seule manifestation liée au traitement chez les mères a été la diminution de l'activité cholinestérasique. Dans le cadre de l'étude initiale, outre les effets sur la viabilité des nouveau-nés observés avec la dose élevée, des diminutions de l'activité de la cholinestérase cérébrale et érythrocytaire, de même que des effets sur les paramètres neurocomportementaux ont été constatés chez les petits recevant des doses faibles. Ces derniers effets comprennent une augmentation de l'activité motrice chez les nouveau-nés au 21^e JAN, ainsi qu'une diminution du réflexe acoustique de sursaut chez les nouveau-nés mâles au 60^e JAN, les animaux étant exposés à des doses moyennes dans les deux cas. Les écarts entre les groupes témoins au chapitre de l'activité motrice et du réflexe acoustique de sursaut ont compliqué la comparaison des données

provenant des deux études. Toutefois, les tendances similaires dans les paramètres neurocomportementaux observées au sein du groupe ayant reçu des doses élevées au cours de la seconde étude indiquent que ces effets sont liés au traitement. Les doses ayant entraîné des effets chez les petits n'ont provoqué aucun effet apparent chez les mères, mais les limites de l'étude ne permettent pas de modéliser les données sur la cholinestérase. Toutefois, d'après les analyses de la dose de référence dans les données sur la cholinestérase issues de l'étude de détermination des plages de neurotoxicité pour le développement, l'activité de la cholinestérase cérébrale est inhibée chez les mères ayant reçu des doses inférieures à celles ayant entraîné ces effets neurocomportementaux chez les petits.

Des diminutions des mesures morphométriques ont été observées dans plusieurs régions du cerveau des petits traités dans le cadre de la seconde étude sur la neurotoxicité pour le développement. Notamment, on a constaté une diminution des mesures dans le cortex frontal et pariétal, l'hippocampe et le folium pyramis du cervelet chez les nouveau-nés au 22^e JAN, de même qu'une diminution des mesures du cerveau (longueur et largeur), de l'hippocampe, du corps calleux et du folium pyramis du cervelet chez les animaux au 62^e JAN. Aucune manifestation apparente n'a été constatée dans les tissus examinés des animaux ayant reçu une dose moyenne dans le cadre de l'étude initiale, bien que les parties touchées par le traitement dans la seconde étude (énumérées ci-dessus) n'ont pas toutes été examinées lors de l'étude initiale. Comme susmentionné, en raison de l'interruption hâtive de l'administration du traitement aux animaux recevant des doses élevées dans l'étude initiale, aucune analyse morphométrique n'a été réalisée pour ce dosage. Il s'avère par conséquent difficile de tirer des conclusions définitives relativement à l'ampleur des effets sur la morphométrie cérébrale. Cependant, d'autres manifestations (les effets neurocomportementaux) observées chez les sujets ayant reçu des doses moyennes dans le cadre de l'étude initiale sur la neurotoxicité pour le développement donnent à penser que les lacunes dans les données morphométriques sur ces régions du cerveau ne devraient pas influencer sur la sélection des critères d'effet généraux.

En dépit de l'absence d'effets manifestes liés au traitement sur l'apprentissage et la mémoire, sans égard à la dose administrée, dans les études sur la neurotoxicité pour le développement, les méthodes utilisées pour le test du labyrinthe de Morris ont suscité des doutes quant à la fiabilité des données. En effet, les biais liés aux instructions n'ont pas été contrôlés, les essais n'étaient pas assez nombreux et les critères d'évaluation des apprentissages étaient imprécis. Le piètre rendement des animaux témoins compromet davantage les résultats de la tâche inverse ajoutée à l'évaluation. Au vu de ces résultats, une incertitude résiduelle demeure à l'égard des effets potentiels sur l'apprentissage et la mémoire des jeunes animaux.

L'étude de quatre semaines sur l'immunotoxicité n'a révélé aucun effet sur le système immunitaire. Il a été établi qu'une étude sur la toxicité par inhalation à court terme n'éclairerait pas davantage l'évaluation des risques étant donné qu'une telle étude ne tient généralement pas compte des critères d'effets préoccupants (effets neurologiques chez le jeune animal) relevés à la suite de l'exposition par voie orale. Il a également été établi que les données disponibles permettent d'évaluer adéquatement le risque de neurotoxicité différée et que, par conséquent, il n'était pas requis d'effectuer d'autres tests sur l'effet neurotoxique de l'estérase.

Les nouvelles études reçues sur les métabolites d'oxone de phorate comprenaient des essais menés chez des rats adultes et jeunes pour établir le délai d'apparition de l'effet maximal et la dose tolérée après 11 jours. Une étude de tolérance chez les rates gravides comportant des mesures de la cholinestérase érythrocytaire a également été présentée. Dans le cadre d'essais sur la tolérance à des doses répétées et sur le délai d'apparition de l'effet maximal, on a observé des signes cliniques indicateurs d'une inhibition de la cholinestérase ainsi que des morts chez des animaux adultes et jeunes. Ces observations ayant été faites chez de jeunes animaux ayant reçu de faibles doses, il semble que ceux-ci sont plus sensibles aux effets des métabolites oxone. Le délai d'apparition de l'effet maximal des différents métabolites oxone est d'une à deux heures et de quatre à huit heures, respectivement, chez les mâles et les femelles adultes, et de quatre à huit heures chez les nouveau-nés au 11^e JAN. Au cours de l'étude de tolérance durant la gestation, il a été observé que les trois métabolites oxone provoquent une diminution de l'activité de la cholinestérase érythrocytaire chez les femelles gravides (l'activité de la cholinestérase cérébrale n'a pas été étudiée). Des signes cliniques et des morts ont également été relevés dans le cadre de cette étude, ce qui donne à penser que les femelles gravides sont plus sensibles aux effets de ces composés. Par ailleurs, les signes cliniques et les morts sont apparus avec des doses de métabolites oxone plus faibles qu'avec le phorate, ce qui semble indiquer que ces composés ont une toxicité supérieure à celle du composé d'origine.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de signaler à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) les incidents mettant en cause leurs produits pesticides. Le grand public, la communauté médicale, le gouvernement et les organismes non gouvernementaux peuvent aussi signaler les incidents mettant en cause des pesticides directement à l'ARLA. Au 15 mai 2015, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident relatif au phorate ayant eu des conséquences pour des humains ou des animaux domestiques.

La California Pesticide Illness Database fait état de 12 déclarations d'incident relatif au phorate ayant eu des conséquences pour des humains en Californie entre 1992 à 2012; pour la plupart, ces incidents avaient pour origine l'utilisation du phorate à des fins agricoles. Dans ces déclarations, les incidents ont surtout provoqué des symptômes neurologiques (vision floue, étourdissements, nervosité, fatigue, myosis, maux de tête, tremblements, faiblesses, évanouissements et salivation excessive). Des symptômes cutanés (éruptions et démangeaisons) et gastro-intestinaux (nausées et vomissements) ont aussi été signalés.

La présente analyse et évaluation des risques tient compte des rapports précédents sur des incidents mettant en cause le phorate.

Caractérisation des risques selon la LPA

Pour évaluer les risques associés aux éventuels résidus dans les aliments ou provenant de produits utilisés dans les écoles ou les secteurs résidentiels ou à proximité, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application d'un autre facteur 10 aux effets de seuil pour tenir compte de la toxicité potentielle prénatale ou postnatale et de l'intégralité des données dans le cas de l'exposition et de la toxicité concernant les nourrissons et les enfants. On pourra déterminer un facteur différent en fonction de données scientifiques fiables.

Pour ce qui est de l'intégralité de la base de données sur la toxicité chez les nourrissons et les enfants, elle comprenait des études sur la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, une étude sur la toxicité pour la reproduction chez le rat, et des études sur la neurotoxicité pour le développement chez le rat. Des évaluations comparatives de l'inhibition de la cholinestérase chez le rat adulte et jeune sont aussi disponibles.

En ce qui a trait à la toxicité prénatale et postnatale potentielle, on a observé une diminution de la viabilité des fœtus et des nouveau-nés exposés à des doses létales pour la mère dans le cadre d'études sur la toxicité pour le développement et pour la reproduction, ainsi que sur la neurotoxicité pour le développement chez le rat et le lapin. À des doses non létales, les effets observés sur les progénitures dans le cadre des études sur la neurotoxicité pour le développement incluaient l'inhibition de l'activité de la cholinestérase cérébrale et érythrocytaire, l'augmentation de l'activité motrice et la baisse du réflexe acoustique de sursaut, et des altérations morphométriques du cerveau ont été observées après l'administration de la dose suivante la plus élevée. D'après les données sur l'activité de la cholinestérase cérébrale provenant de l'étude de détermination des plages de neurotoxicité pour le développement, les manifestations observées chez les petits coïncident avec la toxicité maternelle. Aucun effet apparent sur l'apprentissage et la mémoire lié au traitement n'a été observé dans les études sur la neurotoxicité pour le développement, mais il subsiste une incertitude résiduelle en raison des problèmes liés aux méthodes d'évaluation utilisées. Malgré les limites dans les données des essais comparatifs sur la cholinestérase, des données adéquates étaient disponibles pour les sous-populations visées; selon ces données, les jeunes ne sont pas plus sujets à l'inhibition de la cholinestérase que les femelles gravides après l'administration de doses répétées.

Malgré les limites des études sur la neurotoxicité pour le développement et des essais comparatifs sur la cholinestérase, on considère que la base de données est adéquate pour caractériser les effets prénataux et postnataux, ainsi que pour établir la sensibilité des jeunes. Pour ce qui est des effets graves, comme il est mentionné précédemment, une incertitude résiduelle subsiste à l'égard des effets potentiels sur l'apprentissage et la mémoire. De plus, on a constaté une altération des mesures morphométriques du cerveau à la suite de l'administration de doses plus élevées que celles ayant causé d'autres effets chez les jeunes, y compris une diminution du réflexe acoustique de sursaut. Cependant, les mesures morphométriques cérébrales n'ont pas été pleinement évaluées pour ce dosage. Même si l'on sait que le réflexe acoustique de sursaut fait intervenir les systèmes sensoriels et musculaires, une composante cognitive est également requise. Une altération du réflexe acoustique de sursaut liée au traitement peut se manifester par toutes sortes d'effets neurologiques chez les humains. Une incertitude résiduelle demeure donc pour ce qui est de l'importance de ce critère, c'est-à-dire la manière dont

un effet sur le réflexe acoustique de sursaut se manifesterait chez les humains après une exposition unique ou répétée. Cette incertitude résiduelle, ainsi que celle liée aux effets potentiels sur l'apprentissage et la mémoire, sera traitée dans l'évaluation des risques au moyen du facteur prescrit par la LPA. Les préoccupations relatives aux effets sur le réflexe acoustique de sursaut sont quelque peu tempérées par le fait qu'ils se sont produits en présence de toxicité maternelle. En considération de tous ces éléments, le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 3.

Dose aiguë de référence

Pour estimer le risque alimentaire aigu (un jour), on a choisi une DSENO sur la toxicité pour la descendance de 0,033 mg/kg p.c./jour, dérivée des résultats combinés des études sur la neurotoxicité pour le développement. Une DMENO de 0,11 mg/kg p.c./jour a entraîné une augmentation de l'activité motrice, une diminution du réflexe de sursaut acoustique et une inhibition de la cholinestérase chez les petits. Bien que la DSENO soit dérivée d'une étude portant sur une exposition à des doses répétées, on ne peut exclure que le critère d'effet sur le réflexe acoustique de sursaut découle d'une exposition à une dose unique; de ce fait, ce critère d'effet a été jugé pertinent aux fins d'une évaluation des risques aigus. Des facteurs d'incertitude standard de 10 pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Comme il est indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur prescrit par celle-ci a été ramené à 3. **Le facteur global (FG) est donc de 300.**

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0,033 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0,00011 \text{ mg/kg p.c. de phorate}$$

La DARf donne une marge de 2000 à la DSENO pour la mortalité des femelles gravides et leur progéniture (environ 0,2 mg/kg p.c./jour).

Dose journalière acceptable

Pour estimer le risque d'une exposition alimentaire répétée, la DSENO de 0,033 mg/kg p.c./jour pour la toxicité chez les petits, dérivée des résultats combinés des études sur la neurotoxicité pour le développement, a été retenue aux fins de l'évaluation des risques. À 0,11 mg/kg p.c./jour, on a observé une augmentation de l'activité motrice, ainsi qu'une diminution du réflexe acoustique de sursaut et de l'activité cholinestérasique chez les petits. Cette étude examine le critère d'effet préoccupant (effet neurologique) chez la sous-population la plus sensible, les jeunes. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué précédemment dans la partie Caractérisation des risques selon la LPA, le facteur prescrit par celle-ci a été ramené à 3. **Le FG est donc de 300.**

La dose journalière acceptable (DJA) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0,033 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0,00011 \text{ mg/kg p.c./jour de phorate}$$

La DJA donne une marge de 2000 à la DSENO pour la mortalité chez les femelles gravides et leur progéniture (0,2 mg/kg p.c./jour environ).

Évaluation des risques de cancer

En l'absence de signe de cancérogénicité, aucune évaluation des risques de cancer n'était nécessaire.

Évaluation des risques professionnels

Critères d'effet toxicologique

Pour évaluer les risques professionnels pour toutes les durées d'exposition par voie cutanée et par inhalation, l'ARLA a jugé que les résultats combinés des études sur la neurotoxicité pour le développement étaient les plus pertinents. Aucune étude de toxicité par inhalation avec expositions répétées n'était disponible, et l'étude de toxicité cutanée de 28 jours qui était disponible n'a pas été jugée adéquate pour la sélection des critères d'effet parce qu'elle n'évalue pas le critère préoccupant dans la sous-population sensible (à savoir les effets neurologiques chez les jeunes animaux). Les données sur la neurotoxicité pour le développement indiquent une augmentation de l'activité motrice, de même qu'une diminution du réflexe acoustique de sursaut et de l'activité cholinestérasique à des doses de 0,11 mg/kg p.c./jour et plus. La DSENO était de 0,033 mg/kg p.c./jour.

Dans ces scénarios, la marge d'exposition cible est fixée à 300; elle inclut les facteurs d'incertitude de 10 appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. La population des travailleurs pouvant comprendre des femmes enceintes et allaitantes, il importe de protéger adéquatement les fœtus et les nourrissons contre une éventuelle exposition par l'intermédiaire de la mère et du lait maternel. Compte tenu des préoccupations soulevées dans la section Caractérisation des risques de la LPA ci-dessus, un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué. On estime que la sélection de cette étude et de cette marge d'exposition permet de protéger toutes les populations, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées au produit.

Résidus dans les aliments

Aucune donnée provenant d'essais en champ ou sur les résidus de transformation du phorate sur les pommes de terre n'a été présentée à l'appui du rétablissement de l'homologation du Thimet MC-85 de qualité technique (n° d'homologation 19320), ni de la demande connexe d'homologation de la nouvelle préparation commerciale Thimet 20-G. Des données sur les résidus préalablement examinées, qui provenaient d'essais en champ sur des pommes de terre, ont été réévaluées dans le cadre de la présente demande. En outre, une étude sur la transformation des pommes de terre traitées a également été réévaluée pour déterminer le potentiel de concentration des résidus de phorate dans les produits transformés.

L'exposition aux résidus des métabolites oxone dans les aliments et l'eau potable n'est pas préoccupante pour la santé pour les raisons suivantes :

- Selon une étude sur le métabolisme des végétaux portant sur les pommes de terre, les carottes et les radis, les métabolites oxone n'étaient présents qu'à l'état de traces.
- Aucun résidu n'a été détecté dans les pommes de terre et l'eau potable lors d'une surveillance de l'oxone de phorate effectuée par le Pesticide Data Program (PDP) des États-Unis; la surveillance n'a toutefois pas porté sur le sulfoxyde d'oxyde de phorate ou le sulfone d'oxone de phorate.
- Le PDP des États-Unis a effectué une surveillance de certaines denrées (dont le haricot vert) afin d'y détecter la présence de tous les métabolites oxone, et aucun résidu n'a été détecté.
- D'après les données de surveillance disponibles sur le phorate, qui n'indiquent aucune quantité détectée, la formation de métabolites oxone dans les usines de traitement de l'eau est peu probable.

Limite maximale de résidus

La recommandation concernant les limites maximales de résidus (LMR) pour le phorate dans les pommes de terre repose sur les données des essais en champ préalablement présentées, ainsi que sur les indications fournies par le [calculateur de limites maximales de résidus de l'Organisation de coopération et de développement économiques](#). Le tableau 1 indique les LMR proposées pour les résidus de phorate dans ou sur les pommes de terre et leurs produits transformés. Les résidus dans les produits transformés qui ne sont pas indiqués au tableau 1 sont assujettis aux LMR proposées pour les produits alimentaires bruts (PAB).

De plus, les risques associés à l'exposition aux résidus totaux de phorate provenant de cultures traitées (autres que les pommes de terre), selon les LMR établies par les pays exportateurs, dépassent le niveau de préoccupation de l'ARLA. Des LMR sont donc proposées pour tous les usages non homologués au Canada, selon la limite de quantification de la méthode d'analyse utilisée par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) aux fins de l'application de la loi (0,008 ppm par analyte pour un total de 0,024 ppm).

Tableau 1 Résumé des données sur les essais en champ et sur la transformation alimentaire utilisées pour étayer les limites maximales de résidus

Denrée	Méthode d'application – dose d'application totale (g m.a./rangée de 100 m)	DAAR (jours)	Résidus ¹ (ppm)		Facteur de transformation expérimental moyen	LMR en vigueur (ppm)	LMR recommandée ³ (ppm)
			Min.	Max.			
Pommes de terre	Dans les sillons, 0 à 7 jours après la plantation 21-32	89-143	< 0,0 5	0,27 ²	Croustilles (0,19 x); Granules/ flocons (2,2 x)	Aucune	Pommes de terre (0,2) Flocons de pomme de terre (0,6) Granules de pomme de terre (0,6) Toutes les cultures vivrières (autres que celles énumérées dans cette rubrique) (0,024)

¹ Résidus totaux de phorate (phorate, sulfoxyde de phorate, sulfone de phorate, analogue oxygéné du phorate, analogue oxygéné du sulfoxyde de phorate et analogue oxygéné du sulfone de phorate) déterminés comme analogue oxygéné du sulfone de phorate.

² Des résidus totaux de phorate supérieurs à 0,2 ppm n'ont été détectés que dans un seul des 25 échantillons; de plus, 17 de ces 25 échantillons ne contenaient aucun résidu quantifiable.

³ Aux fins de l'application de la loi, les résidus désignent uniquement le phorate, le sulfoxyde de phorate et le sulfone de phorate.

Selon les données sur la charge alimentaire et les résidus, on ne s'attend pas à trouver des résidus détectables de phorate dans la viande ou ses sous-produits, ni dans le lait du bétail.

Après examen de toutes les données disponibles, les LMR recommandées au tableau 1 ne couvrent que les résidus de phorate, de sulfoxyde de phorate et de sulfone de phorate. Les résidus de phorate dans ces denrées, aux LMR proposées, ne présenteront de risque inacceptable pour aucun sous-groupe de la sous-population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation environnementale ou de la valeur n'est requise pour la présente demande relative à la MAQT.

Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a évalué les renseignements fournis et elle les juge suffisants pour appuyer le rétablissement de l'homologation du Thimet MC-85 Phorate technique.

Liste des abréviations

DJA	dose journalière acceptable
m.a.	matière active
DARf	dose aiguë de référence
ChEC	cholinestérase cérébrale
DRf	dose de référence
LDRf ₁₀	limite de confiance inférieure de la dose de référence associée à une réaction de 10 %
LDRf ₂₀	limite de confiance inférieure de la dose de référence associée à une réaction de 20 %
RDRf	niveau de réponse associé à une dose de référence
p.c.	poids corporel
gpc	gain de poids corporel
FG	facteur global
ECChE	essais comparatifs sur la cholinestérase
ChE	cholinestérase
NTD	neurotoxicité pour le développement
ChEE	cholinestérase érythrocytaire
c.a.	consommation alimentaire
JG	jour de gestation
kg	kilogramme
JL	jour de lactation
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
mg	milligramme
ME	marge d'exposition
DSENO	dose sans effet nocif observé
ChEP	cholinestérase plasmatique
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
JAN	jour après la naissance
DAEM	délai d'apparition de l'effet maximal

Annexe I

Tableaux et figures

Tableau 1 Données toxicologiques supplémentaires sur le phorate de qualité technique
(Les effets touchent les deux sexes, ou on le suppose, sauf mention contraire; dans ce cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par un point-virgule. Les effets sur le poids des organes reflètent le poids absolu des organes et leur poids relatif par rapport au poids corporel, sauf mention contraire.)

Type d'étude/animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Étude comparative sur la cholinestérase (gavage) Rat Wistar (nouveau-nés 11 et 21 ^e JAN, adultes) N° ARLA : 2471563	Cette étude est jugée complémentaire, mais certaines données sur la cholinestérase conviennent pour les analyses de la dose de référence. <u>À dose unique</u> 0,2 mg/kg p.c./jour : ↓ ChEP (♀ 11 et 21 ^e JAN); ↓ ChEC (♂ 11 et 21 ^e JAN) DRf ₁₀ /LDRf ₁₀ ChEC = 0,197/0,157 mg/kg p.c. (nouveau-nés 11 ^e JAN) <u>À doses répétées sur 10 jours</u> (essais sur des adultes seulement) 0,2 mg/kg p.c./jour : ↓ ChEP (♀) Aucun effet n'a été constaté sur la ChEP après des doses uniques ou répétées.

<p>Détermination des plages de neurotoxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rats Wistar</p> <p>N° ARLA : 2471549</p>	<p>Les DSENO et les DMENO n'ont pas été établies dans le cadre de cette étude de détermination des plages de toxicité; certaines données sur la cholinestérase convenaient toutefois aux fins des analyses des doses de référence.</p> <p>Toxicité pour la mère Les effets observés à 0,22 mg/kg p.c./jour sont la salivation (11^e, 14 à 16^e, 19^e JG, et 7^e JL), ↓ activité ChEE (20^e JG) et ↓ ChEC (20^e JG et 21^e JL); ↓ ChEP (20^e JG et 21^e JL) à ≥ 0,11 mg/kg p.c./jour.</p> <p>DRf₁₀/LDRf₁₀ ChEC = 0,041/0,0294 mg/kg p.c./jour (20^e JG) = 0,0703/0,0389 mg/kg p.c./jour (21^e JL)</p> <p>DRf₂₀/LDRf₂₀ ChEE = 0,181/0,133 mg/kg p.c./jour (20^e JG)</p> <p>Toxicité pour la progéniture Les effets observés à ≥ 0,11 mg/kg p.c./jour sont les suivants : ↓ p.c. (1 à 7^e JAN) et ↓ gpc (1 à 4^e JAN), ↓ activité ChEC (11^e JAN), ↓ ChEP (21^e JAN).</p> <p>DRf₁₀/LDRf₁₀ ChEC = 0,0789/0,0558 mg/kg p.c./jour (11^e JAN) = 0,112/0,05163 mg/kg p.c./jour (21^e JAN ♂)</p> <p>DRf₂₀/LDRf₂₀ ChEE = 0,191/0,1517 mg/kg p.c./jour (21^e JAN)</p>
<p>Neurotoxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rats Wistar</p> <p>N° ARLA : 2471543</p>	<p>Toxicité pour la mère DSENO = 0,11 mg/kg p.c./jour DMENO = 0,33/0,22 mg/kg p.c./jour (diminution de la dose après 13 jours en raison d'une toxicité trop élevée), selon la mortalité et les signes cliniques chez les mères survivantes (tremblements, démarche sautillante, respiration laborieuse, salivation et syndrome des larmes de sang); ↓ p.c., ↓ gpc et ↓ c.a.</p> <p>Toxicité pour la progéniture DSENO = 0,033 mg/kg p.c./jour DMENO = 0,11 mg/kg p.c./jour, selon la ↑ de l'activité motrice (21^e JAN); la ↓ de l'amplitude maximale moyenne du réflexe acoustique de sursaut (60^e JAN ♂), la ↓ de l'activité ChEE (21^e JAN ♂) et la ↓ de l'activité ChEC (21^e JAN ♂)</p> <p>DRf₁₀/LDRf₁₀ ChEC = 0,0437/0,0319 mg/kg p.c./jour (21^e JAN ♂)</p> <p>Remarque : Une partie seulement des données sur la cholinestérase convient pour les analyses de la dose de référence.</p>

Neurotoxicité pour le développement (gavage) Rats Wistar N° ARLA : 2471546	Étude jugée complémentaire. La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude portait sur un seul groupe de dosage (0,22 mg/kg p.c./jour). Toxicité pour la mère Effets observés à 0,22 mg/kg p.c./jour : ↓ ChEC, ↓ ChEE et ↓ activité de la ChEP au 21 ^e JL. Toxicité pour la progéniture Effets observés à 0,22 mg/kg p.c./jour : ↑ activité motrice (13 ^e JAN ♂ et 17 ^e JAN ♀), ↓ ChEE, ↓ de l'activité de la ChEC et de la ChEP (21 ^e JAN), ↓ mesures morphométriques dans plusieurs régions du cerveau; ↓ gpc (16 à 21 ^e JAN ♂), ↓ amplitude maximale moyenne du sursaut acoustique (60 ^e JAN ♂)
Étude de quatre semaines sur l'immunotoxicité (alimentation) Rat Sprague Dawley (♀ seulement) N° ARLA : 2471551	DSENO = 0,1 mg/kg p.c./jour DMENO = 0,2 mg/kg p.c./jour selon ↓ activité ChEE et ↓ activité ChEC DRf ₁₀ /LDRf ₁₀ ChEC = 0,154/0,1213 mg/kg p.c./jour DRf ₂₀ /LDRf ₂₀ ChEE = 0,187/0,1305 mg/kg p.c./jour Aucune preuve d'immunotoxicité

Tableau 2 Résumé des données toxicologiques sur les métabolites d'oxone de phorate
(Les effets touchent les deux sexes, ou on le suppose, sauf mention contraire; dans ces cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par un point-virgule. Les effets sur le poids des organes reflètent le poids absolu des organes et leur poids relatif par rapport au poids corporel, sauf mention contraire.)

Type d'étude/animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Étude pilote/de tolérance de 11 jours (gavage) Rat Sprague Dawley (adulte, nouveau-nés 11 ^e JAN) N° ARLA : 2471560	Aucune DSENO ou DMENO n'a été définie, cette étude étant destinée à établir les plages de toxicité. Toxicité pour les adultes (oxone de phorate, sulfoxyde d'oxone de phorate, sulfone d'oxone de phorate) Effets observés à ≥ 0,3 mg/kg p.c./jour : signes cliniques. Toxicité pour les jeunes (oxone de phorate, sulfoxyde d'oxone de phorate, sulfone d'oxone de phorate) Effets observés à ≥ 0,1 mg/kg p.c./jour : signes cliniques.

<p>Étude sur le délai d'apparition de l'effet maximal (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley (adulte)</p> <p>N° ARLA : 2471558</p>	<p>Aucune DSENO ou DMENO n'a été définie, cette étude étant destinée à établir le délai d'apparition de l'effet maximal.</p> <p>Oxone de phorate Le délai d'apparition de l'effet maximal sur l'inhibition de la cholinestérase a été établi à une heure après l'administration de la dose chez les ♂ et à quatre heures chez les ♀. Autres effets observés à 0,6 mg/kg p.c. : tremblements et pâleur de la rate.</p> <p>Sulfoxyde d'oxone de phorate Le délai d'apparition de l'effet maximal sur l'inhibition de la cholinestérase a été établi à deux heures après l'administration de la dose chez les ♂ et à huit heures chez les ♀. Autres effets observés à 0,6 mg/kg p.c. : démarche instable (♂)</p> <p>Sulfone d'oxone de phorate Le délai d'apparition de l'effet maximal sur l'inhibition de la cholinestérase a été établi à une heure après l'administration de la dose chez les ♂ et à quatre heures chez les ♀. Autres effets observés à 1,0 mg/kg p.c. : morts, démarche instable et tremblements.</p>
<p>Étude sur le délai d'apparition de l'effet maximal (gavage)</p> <p>Rat Sprague Dawley (nouveau-nés 11° JAN)</p> <p>N° ARLA : 2471553</p>	<p>Aucune DSENO ou DMENO n'a été définie, cette étude étant destinée à établir le délai d'apparition de l'effet maximal.</p> <p>Oxone de phorate Le délai d'apparition de l'effet maximal sur l'inhibition de la cholinestérase a été établi à quatre à huit heures après l'administration de la dose pour les deux sexes.</p> <p>Sulfoxyde d'oxone de phorate Le délai d'apparition de l'effet maximal sur l'inhibition de la cholinestérase a été établi entre quatre et cinq-six heures après l'administration de la dose pour les deux sexes. Autres effets observés à 0,25 mg/kg p.c. : morts.</p> <p>Sulfone d'oxone de phorate Le délai d'apparition de l'effet maximal sur l'inhibition de la cholinestérase a été établi à huit heures après l'administration de la dose chez les ♂ et à quatre heures chez les ♀.</p>
<p>Étude sur les plages d'exposition durant la gestation (gavage)</p> <p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>4 ♀ accouplés/groupe</p> <p>N° ARLA : 2471555</p>	<p>Aucune DSENO ou DMENO n'a été définie, cette étude étant destinée à établir les plages.</p> <p>Oxone de phorate Effets observés à $\geq 0,1$ mg/kg p.c./jour : ↓ activité ChEE et pâleur de la rate.</p> <p>Sulfoxyde d'oxone de phorate Effets observés à $\geq 0,1$ mg/kg p.c./jour : ↓ activité ChEE.</p> <p>Sulfone d'oxone de phorate Effets observés à $\geq 0,1$ mg/kg p.c./jour : légère ↓ activité ChEE.</p>

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique à utiliser dans l'évaluation des risques pour la santé concernant le phorate

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet toxicologique	FG ¹ ou ME cible
Alimentaire, aiguë	Étude sur la neurotoxicité pour le développement	DSENO = 0,033 mg/kg p.c./jour Diminution du réflexe acoustique de sursaut	300
	DARf = 0,00011 mg/kg p.c.		
Alimentaire, répétée	Étude sur la neurotoxicité pour le développement	DSENO = 0,033 mg/kg p.c./jour Augmentation de l'activité motrice, diminution du réflexe acoustique de sursaut, inhibition de la ChE chez la progéniture	300
	DJA = 0,00011 mg/kg p.c./jour		
Cutanée – toutes les durées ²	Étude sur la neurotoxicité pour le développement	DSENO = 0,033 mg/kg p.c./jour Augmentation de l'activité motrice, diminution du réflexe acoustique de sursaut, inhibition de la cholinestérase chez la progéniture	300
Inhalation – toutes les durées ³	Étude sur la neurotoxicité pour le développement	DSENO = 0,033 mg/kg p.c./jour Augmentation de l'activité motrice, diminution du réflexe acoustique de sursaut, inhibition de la cholinestérase chez la progéniture	300
Cancer	Aucune évaluation des risques de cancer n'est requise.		

¹ FG (facteur global) : total des facteurs d'incertitude et prescrits par la LPA pour les évaluations alimentaires; ME : marge d'exposition cible pour les évaluations des risques professionnels.

² Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, on a utilisé un facteur d'absorption par voie cutanée de 100 % pour l'extrapolation d'une voie à l'autre (la similarité des données sur la toxicité orale et cutanée indique un niveau élevé d'absorption cutanée).

³ Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, on a utilisé un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) pour l'extrapolation d'une voie à l'autre.

Références

A. List of Studies/Information Submitted by Registrant

- 2471530 2014, Description of Starting Materials and Manufacturing Process Used to Produce TGAI and MP THIMET Phorate, DACO: 2.11 CBI
- 2471532 2014, Preliminary Analysis of THIMET Phorate, DACO: 2.13 CBI
- 2471533 2014, Physical and Chemical Properties of THIMET Phorate, DACO: 2.14
- 2471535 2014, Product Identity Data for Phorate Technical, DACO: 2.0
- 2471538 2014, Product Identity and Composition and Discussion of Formulation Impurities of THIMET Phorate, DACO: 2.11.4
- 2531622 2015, Manufacturing Summary and Detailed Production Process Description for Thimet MC-85 Technical Phorate Insecticide, DACO: 2.11.1,2.11.3 CBI
- 2531623 2015, Materials Used for Production of Thimet MC-85 Technical Phorate Insecticide, DACO: 2.11.3 CBI
- 2529153 2015, Phorate Plant Metabolism as Determined in the Scientific Literature, DACO: 6.3
- 2529168 2015, Phorate Crop Rotational Study Following OPPTS Guideline 860.1900, DACO: 7.4.4
- 2539537 2015, 2015 June Response to PMRA on Water Finishing- Chlorination, DACO: 8.2.2.3
- 2471543 2004, BAS 225 I (Phorate) - Developmental neurotoxicity study in Wistar rats. Oral administration to the dams and pups (gavage), DACO: 4.5.14
- 2471546 2004, BAS 225 I (Phorate) - Developmental neurotoxicity study in Wistar rats. Oral administration to the dams and pups (gavage), DACO: 4.5.14
- 2471549 2004, BAS 225 I (Phorate) - Range finding developmental neurotoxicity study in Wistar rats; Oral administration to the dams and pups (gavage), DACO: 4.5.14
- 2471551 2012, PHORATE: 4-week dietary immunotoxicity study in the female Sprague Dawley rat, DACO: 4.8
- 2471553 2012, Phorate oxon, phorate sulfoxide oxon or phorate sulfone oxon: single dose time to peak effect oral gavage study in 11 day old juvenile Crl:CD(SD) rats by clinical observations and cholinesterase analysis, DACO: 4.8
- 2471554 2012, Three phorate degradates (phorate oxon, phorate sulfoxide oxon and phorate sulfone oxon): validation of an analytical method and liquid formulation preparation, homogeneity and stability, DACO: 4.8
- 2471555 2012, Phorate oxon, phorate sulfoxide oxon or phorate sulfone oxon: dose range-finding gestational exposure study in the Crl:CD(SD) rat by oral administration, DACO: 4.8
- 2471558 2012, Phorate oxon, phorate sulfoxide oxon or phorate sulfone oxon: single dose time to peak effect oral gavage study in young adult Crl:CD(SD) rats by clinical observations and cholinesterase analysis, DACO: 4.8
- 2471560 2012, Phorate oxon, phorate sulfoxide oxon or phorate sulfone oxon: Pilot/tolerance study in young adult and juvenile Crl:CD(SD) rats by oral gavage administration, DACO: 4.8

- 2471563 2004, BAS 225 I (phorate) - Study of the effects on cholinesterase levels in juvenile and young adult Wistar rats (age sensitivity) oral administration (gavage), DACO: 4.8
- 2536135 2015, Phorate Canadian Data Waiver Requests, DACO: 4.3.6,4.5.10

B. Additional Information Considered

**i) Published Information
Human and Animal Health**

- | | |
|---------------------------------------|---|
| PMRA
Document
Number
2552322 | Reference

2015, Phorate Data from California Pesticide Illness Query Database (1992-2012), DACO: 4.8 |
|---------------------------------------|---|

**ii) Unpublished Information
Human and Animal Health**

- | | |
|--------------------------------------|--|
| PMRA
Document
Number
779011 | Reference

2003, Methylazoxy Methanol Acetate – Positive Control Developmental Neurotoxicity Study in Wistar Rats – Single Intraperitoneal Administration to the Dams, DACO 4.5.12 |
|--------------------------------------|--|

ISSN : 1911-8015

8 Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2015

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.