

le 19 septembre 1984

T-1-245

FOOD PRODUCTION AND
INSPECTION BRANCH

DIRECTION GÉNÉRALE,
PRODUCTION ET INSPECTION
DES ALIMENTS

SECTION
PESTICIDES

CIRCULAIRE A LA PROFESSION

Objet: Directives concernant la création d'une banque de données toxicologiques sur les pesticides

L'objet de la présente circulaire est de donner aux titulaires d'homologation de pesticides et à d'autres groupes ou organismes intéressés les directives définitives sur les exigences relatives aux données toxicologiques sur les pesticides, qui ont fait l'objet de la circulaire R-1-211, du 30 octobre 1981, publiée pour recueillir des commentaires.

La nécessité de directives précises concernant les données toxicologiques à fournir au moment de l'homologation d'un pesticide s'est fait sentir à plusieurs reprises dans divers milieux, notamment les organismes provinciaux de réglementation et les fabricants de pesticides. Pour répondre à ce besoin, la Division des pesticides du ministère de l'Agriculture du Canada a travaillé, de concert avec la Direction générale de la protection de la santé du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada, à préparer des directives qui font état des épreuves employées habituellement pour déterminer la toxicité d'un pesticide et ses dangers possibles pour l'homme.

Les directives ci-jointes ont été formulées dans la circulaire R-1-211 et ont bénéficié d'une révision constructive par des fonctionnaires provinciaux de la santé et des représentants du secteur de la fabrication des pesticides. De plus, les directives proposées ont fait l'objet de discussions au cours de réunions.

L'objectif de ces directives n'est pas de fixer les données nécessaires et les titulaires d'homologation sont invités à discuter des essais proposés pour leurs produits particuliers avec

les fonctionnaires compétents du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada afin de pouvoir choisir les épreuves appropriées.

S.W. Ormrod
Directeur
Division des pesticides

Document joints

Distribution: KP, KQ, KR, N5, PP, PW. PX, tous les titulaires
d'homologation.

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA PROTECTION DE LA SANTÉ

DIRECTIVES CONCERNANT LES EXIGENCES RELATIVES AUX DONNÉES
TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

Résumé

Le mandat de la Direction générale de la protection de la santé concernant l'innocuité des pesticides comporte l'évaluation des dangers pour la santé que représentent la présence de résidus dans les aliments, ainsi qu'une exposition professionnelle ou une exposition fortuite, qui seraient dues aux nouveaux usages proposés et à des usages existants des pesticides.

En ce qui concerne les résidus de pesticides dans les aliments, la Direction générale de la protection de la santé est responsable de l'application du Règlement sur les aliments et drogues. Ainsi, tout pesticide utilisé sur des aliments ou susceptible de contaminer des aliments doit faire l'objet d'une évaluation par la Direction des aliments en vue de déterminer la nature, la concentration et la toxicité de ces résidus et en établir les concentrations limites qui peuvent être exigées en vertu du Règlement sur les aliments et drogues.

En cas d'une exposition professionnelle ou fortuite susceptible d'être dangereuse pour la santé, la Direction générale de la protection de la santé en informe d'autres organismes, notamment le ministère de l'Agriculture qui est responsable de l'application de la Loi sur les produits antiparasitaires. Tout pesticide vendu ou employé-au Canada doit faire l'objet d'une évaluation par la Direction de l'hygiène du milieu en vue de déterminer les dangers possibles pour des personnes exposées professionnellement ou par inadvertance.

En vue d'évaluer de nouveaux pesticides, de considérer de nouveaux usages de pesticides existants et de réévaluer les pesticides actuellement employés, la Direction des aliments et la Direction de l'hygiène du milieu ont besoin de très nombreuses données. Les directives ci-jointes relatives aux données toxicologiques sur les pesticides ont été élaborées dans le but d'aider les personnes désireuses de faire une demande d'enregistrement, à choisir le type d'essai de toxicité leur permettant d'évaluer les dangers du pesticide, les résultats étant essentiels à l'évaluation des dangers du pesticide. Il y a toutefois lieu de remarquer que, selon la Direction générale de la protection de la santé, le

demandeur est responsable de faire la preuve de l'innocuité du pesticide qu'il désire utiliser ou vendre au Canada. Il lui incombe aussi de discuter des exigences détaillées des données applicables aux produits chimiques spécifiques, avec des agents de la Direction générale de la protection de la santé.

Les présentes directives ne doivent pas être interprétées comme des exigences rigides, mais plutôt comme un ensemble des essais utilisables généralement pour déterminer la toxicité d'un produit chimique et de ses dangers possibles pour l'homme. Il est concevable que certains essais et certaines espèces mentionnés ne sont pas justifiés pour certains produits; la Direction générale de la protection de la santé se réserve le droit d'exiger, au besoin, des études de toxicité supplémentaires.

Les présentes directives ne donnent pas de détails précis sur les modes opératoires, et les demandeurs doivent consulter les protocoles mis au point et publiés par différents organismes, dont la Direction générale et la protection de la santé, du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, l'"Environmental Protection Agency des E.-U.", l'Organisation mondiale de la Santé et l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE). On recommande toutefois de discuter des modes opératoires proposés avec des fonctionnaires de la Direction générale de la santé avant d'entreprendre des études de toxicité car certains aspects des essais pourraient être particuliers à l'homologation au Canada.

2. Organisation des données

La circulaire à la profession T-1-212, datée du 8 septembre 1980 et publiée par Agriculture Canada, expose globalement la façon de présenter toutes les données accompagnant les demandes ainsi que les personnes/organismes à qui il faut en faire parvenir un exemplaire. Il y a lieu de remarquer que la Direction générale de la protection de la santé exige des données sur tous les aspects exposés dans la circulaire T-1-212, sauf celles sur l'efficacité, même si ces directives n'ont trait qu'aux données toxicologiques.

Les paragraphes suivants doivent être considérés en même temps que les tableaux 1 à 4. Il faut noter que bien que les espèces suggérées figurent sur ces tableaux, il faudrait discuter de l'emploi d'autres espèces avec des fonctionnaires de la Direction générale de la protection de la santé.

3. Produit à l'essai

Dans la plupart des cas, le produit à l'essai sera la matière active technique produite par le procédé de fabrication normal. Dans certains cas, on peut exiger l'analyse de la matière active analytiquement pure, d'un constituant inerte de la préparation, d'un contaminant ou d'une impureté, d'un métabolite ou d'un produit de dégradation ou de toute autre combinaison de ces derniers. Certains essais, décrits plus loin, doivent porter sur la préparation.

4. Etudes de toxicité aigue

La plupart de ces études définissent la dose et la gamme de concentration pour lesquelles l'administration du pesticide, en une ou plusieurs fois dans une période de 24 heures ou moins, s'avère létale dans une période donnée d'observation d'après traitement. Les données provenant de ces études, ainsi que les résultats obtenus lors d'études portant sur l'irritation cutanée et oculaire et sur la sensibilisation cutanée servent à identifier la toxicité aigue relative du produit à des fins de classification pour les énoncés de précaution sur les étiquettes. On peut également obtenir des données préliminaires sur les effets toxiques spécifiques et -sur le mode d'action du produit d'essai. Il est souhaitable, dans les cas pertinents, de déterminer les concentrations sans effet (CSE) en rapport avec des signes spécifiques d'empoisonnement, car ces dernières sont utiles dans l'évaluation des dangers possibles d'une exposition aigue. Il faut faire ces observations à intervalles réguliers, pour les signes de toxicité, en notant le temps de début et le temps de durée. Il faut accorder une attention particulière à la sélection des produits à l'essai par exemple, au produit technique, ou aux matières actives ou à la préparation.

5. Etudes à court terme

Ces études déterminent la toxicité possible du pesticide par l'administration répétée de doses durant moins de un sixième (1/6^e) de la durée de vie prévue des espèces à l'essai. Les données obtenues sont utiles pour résoudre des problèmes tels que les risques d'effets cumulatifs, la variation de la sensibilité de l'espèce et l'identification d'effets sur des organes spécifiques. Elles servent également de référence

pour le choix des doses à utiliser dans des études chroniques.

Les études sur la toxicité orale de 90 jours ayant été largement utilisées, on propose d'y recourir seulement pour des comparaisons avec le produit technique. Toutefois, en vue d'évaluer les dangers possibles d'un produit après une exposition professionnelle ou fortuite, il y a lieu d'effectuer des études de toxicité cutanée ou par inhalation avec le produit technique et la préparation. La durée de ces études et la voie d'exposition appropriée doivent être déterminées après l'évaluation des résultats des études pharmacocinétiques. De plus, le profil d'emploi et les propriétés physiques du produit aideront à déterminer les études pertinentes. Il faut aussi penser à inclure une étude sur la récupération dans au moins un des essais de 90 jours avec le produit technique.

6. Etudes à long terme

Ces études fournissent des données sur la dose maximale ne produisant aucun dommage décelable chez des animaux, et sur le pouvoir oncogène d'un pesticide après une administration continue ou quotidienne pendant une grande partie de la durée de vie prévue des animaux à l'essai et peuvent révéler des effets que les études de toxicité à court terme ne permettent pas de prévoir.

En l'absence d'indications contraires émanant d'autres études, les études à long terme doivent être effectuées avec le produit technique normal de la matière active administré par la voie orale.

ETUDES PARTICULIERES

(i) Etudes pharmacocinétiques:

Une bonne compréhension des phénomènes pharmacocinétiques du pesticide permettra de mieux choisir les voies d'exposition appropriées et les concentrations des doses pour les études à long terme, ainsi que les essais qui devraient être faits sur un produit.

Puisque l'un des objectifs de ces études est de faciliter l'extrapolation à l'homme des données sur la toxicité pour

les animaux, il faut habituellement procéder à des essais sur plusieurs espèces d'animaux. Il faut considérer la variation du degré d'absorption du produit à l'essai par différentes voies d'exposition ainsi que ce qui pourrait être un milieu approprié pour dissoudre les produits à l'essai. Il faut penser à la distribution du produit à l'essai dans un organisme vivant et dans les liquides tissulaires ainsi qu'à la méthode analytique dans la planification des études pharmacocinétiques.

(ii) Pouvoir mutagène:

Ces essais sont essentiellement utilisés pour dépister le pouvoir mutagène possible d'un produit ainsi que le pré-dépistage d'un pouvoir cancérigène possible. Ils ont leurs limites, mais ils peuvent apporter des données utiles qui, combinées aux résultats de l'ensemble des expériences sur les animaux fournissent des indications préliminaires sur le pouvoir cancérigène et mutagène du produit à l'essai.

(iii) Produits de dégradation:

Des études de toxicité portant sur les produits de la dégradation métabolique et environnementale peuvent s'avérer nécessaires pour évaluer les dangers possible pour l'homme d'une exposition professionnelle ou fortuite à des produits chimiques par les aliments et dans les zone traitées où les travailleurs et des personnes de passage peuvent entrer.

(iv) Pouvoir tératogène:

Ces études doivent être conduites sur deux espèces et doivent pourvoir des données sur le potentiel qu'ont les pesticides d'induire des malformations congénitales ou d'en altérer la fréquence d'apparition.

(v) Etude sur la reproduction:

Ces études permettent d'obtenir des renseignements sur les effets en puissance que les pesticides peuvent avoir sur les capacités reproductives de la génération parentale depuis l'accouplement jusqu'à la lactation, et sur la progéniture depuis la conception jusqu'à la lactation et l'accouplement. Ces études doivent être conduites sur une portée (a) de deux générations, à moins qu'on observe des effets post-natals

négatifs, des effets douteux sur n'importe-lequel des paramètres de reproduction ou lorsque l'absence de stabilisation des taux dans le sang et les tissus (composés cumulatifs) sont observés. Il faudra alors étudier les portées (b) d'au moins une génération.

(vi) Exposition:

Ces études ne doivent être effectuées qu'après avoir établi avec certitude raisonnable que la personne chargée de l'application ne court aucun risque inutile, et qu'elles pourraient coïncider avec des essais d'efficacité sur le terrain. Elles seront utilisées pour déterminer la marge de sécurité dans des conditions utilisation; des modes opératoires appropriés pour ces études seront ensuite études seront ensuite établis après consultation de fonctionnaires de la Direction générale de la protection de la santé.

Date: aout 1984

Direction générale de la protection de la santé

Ministère de la Santé nationale et du
Bien-être social du Canada

LA/sn
2809P