Décision de réévaluation RVD2018-39

Zirame et préparations commerciales connexes destinées à des utilisations agricoles

Décision finale

(also available in English)

Le 14 décembre 2018

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
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

Canada

ISSN : 1925-0991 (imprimée)
1925-1009 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-28/2018-39F (publication imprimée)
H113-28/2018-39F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

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 du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision de réévaluation 1
Résultat de l'évaluation scientifique 2
Décision réglementaire concernant le zirame 2
Prochaines étapes 2
Autres renseignements 3
Mise à jour de l'évaluation scientifique 4
1.0 Effets sur la santé humaine et animale 4
1.1 Évaluation toxicologique du zirame 4
1.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 4
1.2.1 Limites maximales de résidus du zirame dans les aliments 5
1.3 Évaluation de l'exposition et des risques en milieux professionnel et résidentiel 5
1.4 Évaluation des risques cumulatifs 6
2.0 Mise à jour de l'évaluation des risques environnementaux 6
2.1 Devenir et comportement dans l'environnement 6
2.2 Caractérisation des risques environnementaux 6
2.2.1 Risques pour les organismes terrestres 7
2.2.2 Risque pour les organismes aquatiques 7
3.0 Rapports d'incidents 7
4.0 Évaluation de la valeur du produit 8
5.0 Conclusion de l'évaluation scientifique 8
Liste des abréviations 9
Annexe I Produits contenant du zirame homologués au Canada[1] 10
Annexe II Commentaires et réponses 11
Annexe III Mise à jour des valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques 22
Annexe IV Mise à jour des estimations de l'exposition alimentaire et des risques connexes 26
Références 27

Décision de réévaluation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit régulièrement réévaluer les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes de sécurité en matière de santé et d'environnement et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation est effectuée en prenant en considération les données et les renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. Santé Canada se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques acceptées internationalement, et sur des démarches et des politiques actuelles de gestion des risques.

Le zirame est un fongicide à action préventive homologué pour supprimer diverses maladies fongiques sur les pommes, les pêches et les abricots en Colombie-Britannique et sur les concombres, les tomates, les melons, les citrouilles et les courges d'un océan à l'autre au Canada. Les produits contenant du zirame qui sont actuellement homologués pour les utilisations agricoles sont énumérés à l'annexe I.

Le zirame est aussi employé comme agent de préservation des matériaux. Toutefois, Santé Canada prévoit publier un document distinct portant sur l'utilisation du zirame comme agent de préservation des matériaux. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la note de réévaluation REV2018-02, *Démarche de réévaluation des produits antiparasitaires employés comme agents de préservation dans les peintures et enduits et utilisations connexes*. En tant que tel, le présent document s'applique uniquement aux usages agricoles du zirame.

La démarche réglementaire de réévaluation du zirame a initialement été présentée dans le Projet de décision de réévaluation PRVD2016-06, *Zirame*[1]. Dans ce document, l'ARLA a proposé l'abandon de toutes les utilisations homologuées et la révocation de toutes les limites maximales de résidus relatives au zirame puisque les risques pour la santé ou l'environnement n'ont pas été jugés acceptables. Santé Canada a reçu des commentaires liés à l'évaluation des risques pour la santé ainsi qu'à l'évaluation de la valeur du produit. Les commentaires reçus ainsi que les réponses de Santé Canada sont présentés à l'annexe II. Ces commentaires et les nouvelles données reçues ont entraîné des modifications de l'évaluation des risques (voir la section Mise à jour de l'évaluation scientifique), mais n'ont pas donné lieu à la modification du projet de décision de réévaluation PRVD2016-06. Une liste de référence des données utilisées comme fondement du projet de décision de réévaluation est incluse dans le document PRVD2016-06, et les autres données utilisées pour la décision de réévaluation sont indiquées dans le présent document.

Le présent document expose la décision de réévaluation finale[2] concernant les utilisations agricoles du zirame, soit l'abandon de l'homologation de tous les produits à usage agricole contenant du zirame dans le but de protéger la santé humaine. Tous les produits agricoles

[1] « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

[2] « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

contenant du zirame qui sont homologués au Canada sont visés par cette décision de réévaluation.

Résultat de l'évaluation scientifique

L'ARLA a jugé que les risques sanitaires liés au zirame et à ses préparations commerciales sont inacceptables dans le cas des utilisations agricoles lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective ou lorsque des mesures d'atténuation supplémentaires sont prises en compte. Par contre, il en va autrement des risques environnementaux du zirame et de ses préparations commerciales qui sont acceptables lorsque les produits concernés sont utilisés conformément au mode d'emploi révisé figurant sur leur étiquette respective. Santé Canada reconnaît la valeur du zirame dans les cultures fruitières, en particulier pour contrer la tavelure mouchetée sur les pommes, ainsi que la criblure sur les pêches et les abricots en Colombie-Britannique.

Décision réglementaire concernant le zirame

Santé Canada a terminé la réévaluation du zirame pour les utilisations agricoles. En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, Santé Canada révoque l'homologation de toutes les utilisations agricoles actuellement homologuées pour le zirame au Canada. Une évaluation des renseignements scientifiques disponibles a révélé que toutes les utilisations agricoles du zirame présentent des risques inacceptables pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés conformément aux conditions d'homologation ou lorsque des mesures d'atténuation supplémentaires sont prises en compte. Aucune donnée supplémentaire n'est requise.

Toutes les limites maximales de résidus (LMR) du zirame seront révoquées étant donné l'abandon de toutes les utilisations alimentaires actuellement homologuées. Une consultation portant sur la révocation de toutes les LMR sera réalisée par l'entremise d'un document intitulé *Limites maximales de résidus proposées* (PMRL).

Prochaines étapes

Conformément à cette décision, les produits destinés à une utilisation agricole seront graduellement éliminés selon l'échéancier présenté ci-dessous. L'annexe I contient la liste des produits agricoles contenant du zirame qui sont homologués en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

- Une (1) année de vente par le titulaire à partir de la date de publication du présent document de décision, plus;
- une (1) année de vente par le détaillant à partir de la date de la dernière vente par le titulaire, plus;
- une (1) année d'utilisation permise à partir de la date de la dernière vente par le détaillant.

Autres renseignements

Toute personne peut déposer un avis d'opposition à l'égard de cette décision concernant le zirame[3] dans les 60 jours suivant la date de publication du présent document de décision de réévaluation. Pour de plus amples renseignements sur les conditions à remplir pour déposer un avis d'opposition (l'avis d'opposition doit avoir un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides du site Web Canada.ca ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

[3] En vertu du paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

Mise à jour de l’évaluation scientifique

1.0 Effets sur la santé humaine et animale

1.1 Évaluation toxicologique du zirame

Les données et les commentaires reçus en ce qui a trait au document PRVD2016-06, *Zirame*, étaient très variés. Il y avait notamment une demande d’exclure les études qui portaient sur le zirame de faible pureté ainsi que de revoir la conclusion sur la génotoxicité, l’évaluation des risques de cancer, l’utilisation de l’étude de neurotoxicité pour le développement (NTD) comme outil de sélection des critères et l’application des facteurs d’incertitude. Une nouvelle étude non exigée de NTD et deux études additionnelles sur la génotoxicité, dont une était inacceptable, ont été présentées par le titulaire.

À la lumière de ces renseignements, toutes les valeurs toxicologiques de référence indiquées dans le document PRVD2016-06 ont été revues :

- La nouvelle dose aiguë de référence (DARf) repose sur les études antérieures et nouvelles de NTD.
- La nouvelle dose journalière admissible (DJA) est fondée sur une étude de deux ans menée chez le rat (régime alimentaire), elle-même appuyée sur deux études cocritiques de toxicité chronique (souris et rat), ainsi que sur une étude d’un an chez le chien qui utilisait un critère conférant une protection contre les effets notés dans les études de NTD.
- Les nouveaux critères d’effet pour l’exposition de durée courte et moyenne en milieux professionnel et résidentiel ainsi que l’évaluation du risque global sont fondés sur des études de NTD. Les nouveaux critères d’effet pour l’exposition de longue durée dans un milieu professionnel par voie cutanée et par inhalation reposent sur une étude de toxicité chronique (cancérogénicité) chez le rat (régime alimentaire).
- À l’exception de l’étude du National Toxicology Program sur la cancérogénicité du produit à une faible pureté prise en compte dans le document PRVD2016-06, l’évaluation des risques de cancer a été mise à jour d'après une valeur q_1* modifiée de $1{,}82 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c. par jour)$^{-1}$ pour les hémangiomes des nœuds lymphatiques mésentériques et de la rate selon une étude de toxicité chronique (cancérogénicité) chez le rat menée avec du zirame présentant une plus grande pureté.

Les réponses détaillées aux commentaires reçus, y compris la justification du choix des nouvelles valeurs de référence, figurent à l’annexe II. Les nouvelles valeurs de référence sont fournies dans le tableau 1 de l’annexe III.

1.2 Évaluation de l’exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

Dans le document PRVD2016-06, Santé Canada a proposé l’abandon de toutes les utilisations alimentaires et la révocation de toutes les limites maximales des résidus (LMR) canadiennes en raison des risques inacceptables liés à l’exposition par le régime alimentaire. Le titulaire de l’homologation du produit de qualité technique n’a pas présenté de commentaires portant

explicitement sur le zirame, mais a plutôt cité des commentaires tirés du document PRVD2016-07, *Thirame*. Par conséquent, les réponses de Santé Canada aux commentaires formulés pour le thirame s'appliquent aussi au zirame. Aucune nouvelle étude n'a été reçue pendant la période de consultation publique.

Quand toutes les utilisations ont été intégrées à l'évaluation révisée de l'exposition par le régime alimentaire, l'ARLA a conclu que les risques aigus et chroniques n'étaient pas acceptables. Malgré l'approfondissement de l'évaluation, y compris l'examen séparé de chaque utilisation en soi, et le niveau élevé d'atténuation utilisé dans l'évaluation révisée de l'exposition par le régime alimentaire, les risques liés uniquement à la consommation d'eau potable ne se sont pas révélés acceptables. Les détails de cette évaluation révisée sont présentés dans l'annexe IV.

1.2.1 Limites maximales de résidus du zirame dans les aliments

Des limites maximales de résidus canadiennes de zirame existent pour certaines denrées d'après une définition des résidus exprimés en (T-4)-biss(diméthylcarbamodithioato-κS,κS′)zinc (calculés en zinèbe). Toutes les limites maximales des résidus (LMR) du zirame seront révoquées puisque toutes les utilisations alimentaires homologuées sont abandonnées. Une consultation portant sur la révocation de toutes les LMR sera réalisée par l'entremise d'un document intitulé *Limites maximales de résidus proposées* (PMRL).

1.3 Évaluation de l'exposition et des risques en milieux professionnel et résidentiel

Des évaluations en milieux professionnel et non professionnel avaient déjà été réalisées et publiées dans le document PRVD2016-06. Le présent document aborde seulement les commentaires reçus pour les utilisations agricoles du zirame (sauf indication contraire).

Dans le PRVD2016-06, Santé Canada proposait d'abandonner toutes les utilisations du zirame, y compris les utilisations agricoles. Des risques préoccupants ont été mis en évidence pour les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent des produits contenant du zirame, ainsi que pour ceux qui entrent dans des sites agricoles fraîchement traités à la suite d'une seule application de zirame. Des risques préoccupants ont aussi été liés à l'application de zirame sur des arbres fruitiers en milieu résidentiel.

Le titulaire a soumis d'autres renseignements et études d'absorption cutanée pendant la période de consultation concernant le projet de décision de réévaluation. Les réponses de Santé Canada aux différents commentaires figurent à l'annexe II. Comme il est indiqué à la section 1.2, toutes les utilisations foliaires du zirame sont liées à des risques préoccupants en ce qui concerne l'exposition par le régime alimentaire. Étant donné que toutes ces utilisations ont été abandonnées, les évaluations des risques liés à l'exposition professionnelle qui se trouvent dans le document PRVD2016-06 n'ont pas été revues. De plus, l'évaluation des risques professionnels relatifs aux utilisations du zirame comme agent de préservation des matériaux fera plus tard l'objet d'une publication distincte.

1.4 Évaluation des risques cumulatifs

Le zirame est un membre de la classe des pesticides des dithiocarbamates de même que le ferbame et le thirame. Le zirame et le ferbame se dégradent aussi en thirame. Puisque toutes les utilisations agricoles du ferbame et du zirame seront abandonnées (RVD2018-37), il n'est pas nécessaire de procéder à une évaluation des risques cumulatifs liés aux utilisations agricoles, du zirame, du thirame et du ferbame. Toutefois, le zirame est également employé pour la préservation des matériaux et l'évaluation de ce type d'utilisation sera réalisée séparément conformément au document REV2018-02, *Démarche de réévaluation des produits antiparasitaires employés comme agents de préservation dans les peintures et enduits et utilisations connexes*). De ce fait, il est possible qu'il faudra faire l'évaluation des risques cumulatifs des produits de dégradation du thirame issus de l'utilisation du zirame comme agent de préservation des matériaux, en concomitance avec celle portant sur les utilisations du thirame pour le traitement des semences, à la suite de la fin de l'évaluation des risques de l'utilisation du zirame comme agent de préservation des matériaux.

2.0 Mise à jour de l'évaluation des risques environnementaux

L'évaluation des risques pour l'environnement présentée dans le document PRVD2016-06 tenait compte du profil d'emploi homologué à ce moment, ainsi que des mesures d'atténuation sous forme de zones tampons pour l'application par pulvérisation et de mises en garde sur les étiquettes soulignant les risques de ruissellement. On avait alors conclu que les risques pour les oiseaux et les organismes aquatiques ne pouvaient être entièrement atténués. Or, les évaluations des risques réalisées pour le projet de décision de réévaluation ont depuis été revues par Santé Canada. Durant la période de consultation publique, aucun commentaire n'a été reçu en ce qui a trait à l'évaluation environnementale du zirame. Une étude reçue pendant la période de consultation démontrait que les oiseaux évitent les semences traitées par le thirame ce qui permet de penser qu'ils éviteraient aussi les aliments traités par le zirame étant donné que ce dernier se transforme rapidement en thirame dans l'environnement.

2.1 Devenir et comportement dans l'environnement

En ce qui a trait à l'eau potable, les concentrations estimées dans l'environnement ont été modélisées pour les tomates de champ d'après la nouvelle définition des résidus du zirame, qui comprend les produits de transformation que sont le thirame et l'acide *N,N* diméthyl-carbamasulfonique (DMCS). Ces scénarios de niveau 2 sont peaufinés dans toute la mesure du possible compte tenu des renseignements actuels.

2.2 Caractérisation des risques environnementaux

Il n'a pas été nécessaire de revoir les quotients de risque, si bien que le profil général des risques pour l'environnement n'a pas été modifié.

2.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Le zirame se transforme rapidement dans l'environnement en thirame, celui-ci devrait repousser les oiseaux et les mammifères. L'énoncé sur l'étiquette des produits contenant du zirame indiquant que cette substance est toxique pour les oiseaux et les mammifères devra demeurer en place puisque cet énoncé est nécessaire pour indiquer la toxicité inhérente du zirame à ces organismes vivants.

2.2.2 Risque pour les organismes aquatiques

Les évaluations des risques pour les organismes aquatiques réalisées pour le projet de décision de réévaluation ont été revues. Les risques liés à la dérive de pulvérisation dans les habitats aquatiques au moment de l'application pourraient être atténués au moyen de zones tampons de pulvérisation. Les risques liés au ruissellement depuis les champs agricoles sont fondés sur des concentrations estimées dans l'environnement qui sont prudentes (niveau 1) et ont été obtenues par modélisation. De plus, aucune donnée issue de la surveillance n'est disponible pour le zirame. Même si le niveau préoccupant était dépassé pour les amphibiens (quotient de risque = 42,3 [risque aigu] et 13,4 [risque chronique] pour les doses d'application maximales sur les tomates), tous les autres quotients de risque étaient inférieurs à 10. Compte tenu de l'utilisation de scénarios de modélisation prudents, les populations d'organismes aquatiques ne devraient pas subir d'effets selon les conditions d'utilisation.

3.0 Rapports d'incidents

Depuis la publication du PRVD2016-06, aucun autre incident mettant en cause le zirame et impliquant des humains ou des animaux domestiques n'a été signalé à Santé Canada. De plus, depuis la publication du PRVD2016-06, aucune donnée supplémentaire sur les incidents touchant des humains ou des animaux domestiques n'était disponible dans le site Web regulations.gov de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis ni dans la base de données California EPA Pesticide Illness. Aucun incident environnemental attribuable au zirame n'a été trouvé dans la base de données Ecological Incident Information System de l'EPA.

Depuis la publication du document PRVD2016-06, un incident environnemental lié au zirame a été versé dans la base de données de Santé Canada. Cet incident environnemental, classé comme un incident d'importance majeure, a causé l'exposition d'un grand nombre de poissons à plusieurs pesticides, notamment le zirame, lorsque de l'eau utilisée pour éteindre un incendie dans un entrepôt de pesticides s'est écoulée dans un ruisseau. Le zirame n'a pas été analysé dans les échantillons prélevés dans le ruisseau. Compte tenu des informations manquantes, l'ARLA ne peut savoir si cette substance a joué un rôle dans la mortalité observée chez les poissons. Il a été déterminé que cet incident pouvait avoir été causé par les autres principes actifs analysés dans les échantillons d'eau du ruisseau.

4.0 Évaluation de la valeur du produit

Santé Canada reconnaît la valeur du zirame dans les cultures fruitières, y compris le besoin de lutter contre la tavelure mouchetée sur les pommes et empêcher l'acquisition d'une résistance, ainsi que de lutter contre la criblure sur les pêches et les abricots en Colombie-Britannique.

5.0 Conclusion de l'évaluation scientifique

L'ARLA a conclu que les risques pour la santé ne se sont pas révélés acceptables dans le cas des utilisations agricoles lorsque les produits contenant du zirame sont utilisés conformément au mode d'emploi qui figure actuellement sur leur étiquette ou lorsque des mesures d'atténuation supplémentaires sont prises en compte. L'Agence a aussi jugé que les risques environnementaux liés à l'emploi du zirame et de ses préparations commerciales sont acceptables quand ces produits sont utilisés selon le mode d'emploi révisé de leur étiquette respective. L'utilisation du zirame est importante aux fins de la suppression des maladies fongiques et la gestion de la résistance dans de nombreuses cultures.

Liste des abréviations

BPL	bonne pratique de laboratoire
CA	consommation alimentaire
DARf	dose aiguë de référence
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DIE	dose intermédiaire d'essai
DJA	dose journalière admissible
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EBDC	éthylène-bis-dithiocarbamate (mancozèbe, métirame)
FCID	Food Commodity Intake Database
FEG	facteur d'évaluation global
JAN	jour après la naissance
JG	jour de gestation
kg	kilogramme
LMR	limite maximale de résidus
PMRL	Limite maximale de résidus proposée
MA	mode d'action
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
MRID	Master Record Identification
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NSS	non statistiquement significatif
NTD	neurotoxicité pour le développement
p.c./prise de p.c.	poids corporel/prise de poids corporel
PRVD	Projet de décision de réévaluation
RVD	Décision de réévaluation
SS	statistiquement significatif
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
WWEIA	What We Eat in America

Annexe I Produits contenant du zirame homologués au Canada[1]

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Teneur garantie
28426	Produit de qualité technique	Taminco US LLC.	Ziram Technical (98,4 %)	Poudre	98,4 %
29140	Usage commercial	Loveland Products Canada Inc.	Fongicide Ziram 85W	Poudre mouillable	85 %
29685	Usage commercial	Taminco US LLC.	Ziram Granuflo	Granulés mouillables	76 %

[1] En date du 17 mai 2018, à l'exception des produits abandonnés et ceux visés par une demande d'abandon.

Annexe II Commentaires et réponses

Après la publication du projet de décision de réévaluation PRVD2016-06, *Zirame*, Santé Canada a reçu des commentaires écrits de la part des titulaires, du public et d'autres intervenants, comme le Conseil canadien de l'horticulture. Les commentaires et les réponses de Santé Canada ont été résumés ou regroupés par thème scientifique et sont présentés ci-dessous.

1.0 Commentaires concernant l'évaluation des risques pour la santé

1.1 Commentaires et réponses concernant la toxicologie

Des commentaires portant sur l'évaluation toxicologique ont été reçus de la part des titulaires.

1.1.1 Commentaire sur la sélection des critères

Le titulaire a demandé une révision du point de référence retenu pour la dose aiguë de référence (DARf) et la dose chronique de référence par le régime alimentaire.

Le titulaire a demandé à Santé Canada de réexaminer l'utilisation de la DSENO de l'étude de NTD pour tous les critères d'évaluation de l'exposition afin que ceux-ci concordent avec ceux de l'EPA. Le titulaire s'est opposé à l'utilisation de l'étude de NTD pour l'établissement d'une DARf visant la population générale en particulier. De plus, le titulaire a remis en question la pertinence de la durée d'exposition dans l'étude de NTD et du choix de la DSENO dans cette étude comme point de départ pour la dose chronique de référence par le régime alimentaire.

Réponse

Les nouveaux renseignements présentés en réponse au document PRVD2016-06 ont eu une incidence sur le choix des points de départ pour la DARf et la dose chronique de référence par le régime alimentaire. Ces renseignements comprenaient une nouvelle étude non exigée complémentaire à l'étude initiale de NTD, ainsi que de l'information sur le zirame de faible pureté utilisé dans certaines études toxicologiques.

Comme cela est traité plus en détail dans la réponse au commentaire 1.1.4 portant sur l'évaluation des risques de cancer, les études utilisant du zirame de faible pureté ont été exclues de la caractérisation des risques que pose ce produit. Ce choix a eu une incidence sur certaines études prises en compte précédemment dans le document PRVD2016-06 comme fondement de la dose chronique de référence par le régime alimentaire. Le réexamen des points de départ de la dose aiguë de référence (DARf) et de la dose de référence pour l'exposition chronique par le régime alimentaire est abordé plus bas.

L'évaluation par Santé Canada de l'étude initiale de NTD a permis d'établir une DSENO de 13 mg/kg p.c. par jour pour les mères et une DMENO de 5 mg/kg p.c. par jour pour les petits à la plus faible dose d'essai. La sensibilité des petits a été établie sur la base de l'observation d'une toxicité pour les petits sans qu'il y ait une toxicité pour les mères. Cette étude ainsi que la DMENO pour les petits ont été utilisées pour toutes les valeurs de référence sur le plan toxicologique indiquées dans le document PRVD2016-06. Un facteur d'évaluation global/marge d'exposition (FEG/ME) de 1 000 a été établi sur la base des facteurs d'incertitude standard de 10

pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude de 3 tenant compte de l'absence d'une DSENO et d'un facteur de 3 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Des lacunes ont aussi été notées dans la réalisation de cette étude.

Une nouvelle étude de NTD non exigée (n° de document de l'ARLA : 2647409) a été présentée par le titulaire. Il s'agissait d'une étude acceptable, quoique limitée puisqu'elle visait à combler les lacunes notées précédemment dans l'étude initiale de NTD (examen de l'EPA, n° de document de l'ARLA : 252231).

Dans cette nouvelle étude, les effets sur le niveau global d'activité motrice et ambulatoire étaient plus constants que dans l'étude initiale, et une signification statistique a été obtenue à partir du 17e jour après la naissance dans les groupes traités par des doses intermédiaires et élevées. Les jeunes mâles étaient plus sensibles à ces effets que les femelles. Une accoutumance a été observée, mais l'état de référence est survenu à un niveau d'activité plus élevé chez les animaux recevant les doses intermédiaires et élevées, en particulier les mâles, comparativement aux témoins. Les données morphométriques du cerveau ont révélé des effets manifestes dans les groupes recevant les doses intermédiaires et élevées, et les mâles étaient affectés à une plus faible dose que les femelles.

À la même dose et à des doses supérieures, les effets chez les mères comprenaient la diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire. Une DSENO de 5 mg/kg p.c. par jour a été établie pour les mères et une DMENO prudente de cette même valeur a été établie pour les petits sur la base d'une légère baisse non statistiquement significative du poids corporel chez les mâles 21 jours après la naissance. Toutefois, compte tenu de la réponse marginale et de la nature de l'effet, le niveau de préoccupation relativement à la sensibilité des petits par rapport aux parents est faible dans cette nouvelle étude de NTD. Même si l'étude de NTD initiale indiquait une DMENO de 5 mg/kg p.c. par jour chez les petits fondée sur la hausse de l'activité motrice à toutes les doses, cette dose n'a pas eu d'effet sur l'activité motrice dans la nouvelle étude, laquelle repose sur des données plus robustes et claires à cet égard.

À la lumière du poids des résultats obtenus dans les deux études de NTD, une DSENO globale de 5 mg/kg p.c. par jour a été établie pour les mères et les petits, sans indication d'une sensibilité manifeste des petits. Les effets sur la morphométrie du cerveau dans la nouvelle étude de NTD ont été jugés graves en présence d'une toxicité maternelle. Le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* est demeuré à 3 en raison de la gravité de l'effet en présence d'une toxicité maternelle lorsque les deux études de NTD étaient utilisées pour le choix du critère. La caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* est traitée plus en détail dans la réponse au commentaire 1.1.2 portant sur ce sujet ainsi que sur les facteurs d'incertitude.

En ce qui concerne le réexamen du point de départ choisi pour la DARf, les effets attribués à une exposition aiguë proviennent de l'étude de neurotoxicité aiguë (ataxie et démarche entravée chez les mâles, effets minimes selon une batterie d'observations fonctionnelles à une DMENO de 15 mg/kg p.c. par jour), ainsi que des études combinées de NTD chez les petits (changements morphométriques du cerveau chez les mâles et activité motrice accrue à une DSENO de 5 mg/kg p.c. par jour).

Les résultats des deux études de NTD concernent les stades biologiques les plus sensibles et peuvent s'appliquer à des durées d'exposition courtes ou longues chez diverses populations, puisque même une seule exposition pendant un moment critique du développement lors de la gestation ou après la naissance pourrait entraîner un effet permanent lié au traitement chez le fœtus ou le petit. Le document d'orientation nº 124 de l'Organisation de coopération et de développement économiques stipule que les signes de neurotoxicité devraient être considérés comme pertinents pour établir une DARf pour plusieurs populations ou toutes les populations, à moins qu'il puisse être démontré que les effets surviennent uniquement après l'administration de doses répétées. La base de données sur la toxicité du zirame ne contenait pas suffisamment de renseignements pour déterminer si les résultats constatés dans l'étude de NTD découlaient d'une dose unique ou de doses répétées. Ces effets ont été considérés comme pertinents pour établir une DARf visant toutes les populations étant donné que l'étude de NTD s'étendait sur plusieurs étapes du cycle de vie. Les effets observés sur l'activité motrice et ambulatoire, l'accoutumance et la morphométrie du cerveau sont jugés pertinents pour la population générale, y compris les jeunes.

La nouvelle DARf a été obtenue à partir des deux études de neurotoxicité pour le développement dans lesquelles une DSENO de 5 mg/kg p.c. par jour a été établie. Un facteur d'évaluation global (FEG) de 300 a été appliqué, y compris les facteurs d'incertitude standard de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur de 3 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* (comme cela est indiqué à la réponse au commentaire 1.1.2). Le choix de ce critère repose sur l'étude de neurotoxicité aiguë réalisée chez le rat, laquelle a permis d'établir une DMENO de 15 mg/kg p.c. par jour à la lumière de l'ataxie, de la démarche entravée (mâles) et des effets minimes selon une batterie d'observations fonctionnelles.

La nouvelle DARf est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{5\ \text{mg/kg p.c.}}{300} = 0{,}017\ \text{mg/kg p.c. de zirame}$$

On estime que cette DARf protège toutes les sous-populations, y compris les nourrissons et les enfants.

Pour ce qui est de l'évaluation de la toxicité chronique, une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel, de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire, ainsi que des effets sur la chimie hématologique et clinique, ont généralement été observés dans les études de toxicité alimentaire de longue durée, comme cela est mentionné dans le document PRVD2016-06. Chez le rat, on a généralement observé une légère anémie, une augmentation de l'hématopoïèse, ainsi qu'une élévation de l'activité des enzymes hépatiques.

Les effets chroniques importants chez le rat comprenaient également une mobilité réduite, une atrophie du muscle du mollet et une dégénérescence axonale, un rétrécissement des fibres nerveuses, une hyperkératose, des changements dégénératifs dans l'estomac, une hémosidérose dans la rate et le foie, une diminution du poids des testicules et un retard de fermeture du cartilage de conjugaison.

En ce qui concerne la réévaluation du point de départ choisi pour la valeur de référence sur le plan de la toxicité alimentaire chronique (DJA), des effets attribués à une exposition chronique ont été observés dans les études suivantes : une étude d'exposition chronique chez le rat (Maita, DSENO de 0,7 mg/kg p.c. par jour); une étude d'exposition par le régime alimentaire de 2 ans chez le rat (Powell, DMENO de 2,5 mg/kg p.c. par jour); une étude d'oncogénicité sur des souris exposées par le régime alimentaire pendant 80 semaines (DMENO de 3 mg/kg p.c. par jour); et une étude d'exposition par le régime alimentaire de 1 an chez le chien (DSENO de 1,6 mg/kg p.c. par jour). Les études de NTD combinées ont également été prises en compte puisque les observations liées au traitement ont été faites durant les stades biologiques les plus sensibles et peuvent s'appliquer à une exposition aiguë ou chronique, comme cela a déjà été mentionné.

La nouvelle valeur de référence pour l'exposition chronique par le régime alimentaire repose sur l'étude menée chez le rat (Maita), dans laquelle la DSENO était de 0,7 mg/kg p.c. par jour, la plus faible DSENO dans la base de données, et le FEG était de 100. (Cette étude a aussi servi de fondement pour le critère d'effet associé à une exposition de longue durée en milieu professionnel, la marge d'exposition cible étant de 100.)

La nouvelle dose journalière admissible est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{0{,}7 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0{,}007 \text{ mg/kg p.c. par jour de zirame}$$

Cette dose journalière admissible offre une marge de 714 par rapport à la DSENO de 5 mg/kg p.c. pour la modification des paramètres morphométriques du cerveau et l'augmentation de l'activité motrice indiquées dans l'étude de NTD.

À la lumière des nouveaux renseignements et commentaires présentés en réponse au document PRVD2016-06, et conformément à l'analyse ci-dessus, les valeurs toxicologiques de référence ont été modifiées. Elles sont présentées au tableau 1 de l'annexe III.

1.1.2 Commentaire portant sur les facteurs d'incertitude et la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Le titulaire a proposé que le facteur d'incertitude selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* passe de 3, la valeur utilisée dans le document PRVD2016-06, à 1. Ce commentaire repose sur la caractérisation qu'a réalisée le titulaire en ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données et sur l'absence d'information sur la sensibilité des petits ou sur l'incertitude résiduelle à la suite de la présentation de la deuxième étude de NTD.

Réponse

Santé Canada a réexaminé la caractérisation des risques, selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, présentée dans le document PRVD2016-06 à la lumière des nouvelles données et des commentaires qui lui ont été envoyés.

Dans le document PRVD2016-06, un facteur de 3 a été retenu en raison de la modification de l'activité motrice et de l'absence de données morphométriques dans l'étude initiale de NTD. La nouvelle étude de NTD corrige les lacunes en matière de données dont souffrait l'étude initiale. Les effets observés sur la morphométrie du cerveau dans la nouvelle étude sont jugés graves; toutefois, le niveau de préoccupation relativement à ces résultats est limité en raison de la toxicité maternelle observée à la même dose. À la lumière du poids des résultats obtenus dans les deux études de NTD, une DSENO globale de 5 mg/kg p.c. par jour a été établie pour les mères et les petits, sans indication d'une sensibilité des petits. Même si l'étude initiale de NTD indiquait une DMENO de 5 mg/kg p.c. par jour fondée sur la hausse de l'activité motrice, cet effet n'a pas été confirmé dans la nouvelle étude de NTD portant sur la même dose. La nouvelle étude de NTD a fait ressortir une légère réduction du poids corporel des mâles 21 jours après la naissance, laquelle était statistiquement significative, mais seulement à une dose élevée.

Compte tenu des éléments ci-dessus et de ceux indiqués précédemment dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* du document PRVD2016-06, un facteur de 3 a été retenu pour le choix d'une dose de référence fondée sur les effets notés dans les études combinées de NTD. Le choix de ce facteur de 3 pour la gravité de l'effet (modification de la morphométrie du cerveau), en présence d'une toxicité maternelle, respecte le contenu du document de principes 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*, lequel est habituellement utilisé par Santé Canada.

1.1.3 Commentaire portant sur l'évaluation de la mutagénicité

Le titulaire a indiqué qu'une démarche utilisant le poids de la preuve pour la détermination du potentiel génotoxique d'un composé, soit « comme discuté récemment pour les essais de toxicité génétique » (USFDA, 2006; Dearfield *et al*., 2011), indique que le zirame n'est pas mutagène.

Il a noté que l'unique indication d'un effet mutagène provenait d'une seule souche bactérienne, et que les résultats des études menées sur des cellules de souris in vivo étaient négatifs. Selon le titulaire et conformément à ce qui est indiqué par l'EPA (2003), le potentiel mutagène du zirame n'était pas préoccupant dans les études du National Toxicology Program qui avaient été exclues parce qu'elles étaient considérées comme inacceptables in vitro. Deux nouvelles études de génotoxicité ont été présentées par le titulaire en réponse au document PRVD2016-06, et il a proposé que six études soient utilisées pour revoir le potentiel génotoxique sur la base du poids de la preuve.

Il a aussi fait état des limites d'un grand nombre des études de génotoxicité utilisées par Santé Canada. Dans plusieurs de ces études, tirées de la littérature scientifique, il n'y avait pas de témoins positifs ou la pureté du produit à l'essai, les méthodes utilisées et les résultats étaient mal présentés ou ils n'étaient pas confirmés par une seconde expérience, et les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) n'étaient pas suivies.

Réponse

Le potentiel génotoxique du zirame d'une pureté allant de ~ 86 % à 98,5 % (la pureté était inconnue dans certains cas) a été évalué dans le document PRVD2016-06 à partir de diverses études de génotoxicité in vitro et in vivo réalisées sur des bactéries et des mammifères. Après avoir reçu des renseignements supplémentaires sur l'historique et la source du zirame de faible pureté utilisé dans certaines études toxicologiques, Santé Canada a exclu de l'évaluation de la génotoxicité fondée sur le poids de la preuve les études de génotoxicité réalisées à l'aide de zirame de faible pureté. À l'échelle internationale, la pureté du zirame produit est normalement élevée (~ 98 %). Les études utilisant du zirame dont la pureté est inconnue ont été conservées à titre d'information complémentaire. Santé Canada reconnaît que les résultats de nombreuses études sont négatifs en ce qui a trait à la génotoxicité du zirame. Par contre, Santé Canada a noté que des signes de génotoxicité sont ressortis dans les études qui utilisent du zirame de grande pureté. Par exemple, dans une étude conforme aux BPL utilisant un témoin positif, Mosesso et ses collaborateurs (1994, n° de document de l'ARLA : 1900467) ont noté une quantité accrue d'aberrations chromosomiques structurelles dans des cellules ovariennes et épithéliales hépatiques de hamsters chinois ayant été exposées in vitro au zirame (pureté de 98,5 %). Ardito et ses collaborateurs (1997, n° de document de l'ARLA : 1900465) ont signalé que le zirame (pureté de 98 %) causait une augmentation significative de la fréquence des micronoyaux dans les lymphocytes humains in vitro. Certaines études complémentaires ont également donné des résultats positifs. Dans un récent document d'orientation de l'EPA (2015) sur le zirame, deux études de génotoxicité publiées ont donné des résultats positifs pour la génotoxicité de cette substance : un essai d'échange de chromatides dans les cellules ovariennes de hamsters chinois réalisé par Gulati (1989, positif pour les aberrations chromosomiques [± S9]) et un essai sur des cellules de lymphomes de souris réalisé par McGregor et ses collaborateurs (1988, positif pour l'induction de mutations génétiques [- S9]). Santé Canada a examiné ces résultats lors de l'évaluation initiale, mais il y avait très peu de détails sur les données et les protocoles de ces études.

Deux nouvelles études de génotoxicité ont été présentées par le titulaire aux fins d'examen : un essai de mutation des cellules de mammifères (1999, n° de document de l'ARLA : 2647411) et un test du micronoyau dans les cellules du sang périphérique de souris exposées par le régime alimentaire (1992, n° de document de l'ARLA : 2647412). L'essai de mutation des cellules de mammifères (n° de document de l'ARLA : 2647411) a donné une réponse mutagène négative. L'étude cytogénétique in vivo (n° de document de l'ARLA : 2647412) a été jugée inacceptable en raison de l'absence de témoins positifs, de l'utilisation de doses inadéquates et du recours à des protocoles non standard.

Dans l'ensemble, les études réalisées à l'aide de zirame d'une grande pureté ont révélé une certaine activité mutagène et clastogène du zirame, même s'il existe une certaine incertitude en ce qui concerne ses autres formes de génotoxicité possibles en raison des résultats variables obtenus dans les essais qui ont été considérés comme acceptables et exempts de limites. Dans le cas du thirame, une substance chimique apparentée qui est un métabolite du zirame, Santé Canada a tiré une conclusion semblable en ce qui a trait à son potentiel génotoxique.

1.1.4 Commentaire portant sur l'évaluation des risques de cancer

Le titulaire a indiqué que l'étude du National Toxicology Program (2 ans chez les rats : n° de document de l'ARLA : 1122400) ne devrait pas être incluse dans le poids de la preuve pour la cancérogénicité du zirame, puisqu'elle n'a pas été réalisée conformément aux BPL et que seulement deux doses de zirame de faible pureté ont été utilisées. Il a également noté que les données des groupes témoins des études de cancérogénicité de 2 ans réalisées en 1994 montraient des taux spontanés plus élevés d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde. Selon lui, les nouvelles études sur le cancer utilisant du zirame d'une plus grande pureté ne montraient pas une incidence accrue de tumeurs de la thyroïde, et les résultats des études de mutagénicité étaient négatifs. L'EPA a classé le zirame comme une substance présentant des signes de cancérogénicité, mais pas dans une mesure permettant d'évaluer sa cancérogénicité pour l'homme (Cancer Assessment Review Committee, 2003), et a recommandé de ne pas utiliser une démarche linéaire d'évaluation des risques de cancer.

Il convient de noter que la conclusion de l'EPA n'a pas été modifiée dans le document d'orientation (2015) et que l'EPA a déterminé que la quantification des risques au moyen d'une démarche non linéaire (c.-à-d. une dose de référence et un poids de la preuve fondé sur la ME) permettra de bien tenir compte de la toxicité chronique globale, y compris la cancérogénicité, découlant de l'exposition au zirame.

Réponse

Compte tenu des renseignements supplémentaires présentés en réponse au document PRVD2016-06 sur l'historique et la source du zirame de faible pureté et de la norme actuelle de fabrication, Santé Canada a exclu les études du National Toxicology Program sur le cancer, lesquelles reposaient sur du zirame de faible pureté, de la nouvelle évaluation de la cancérogénicité fondée sur le poids de la preuve.

Deux études de toxicité chronique par le régime alimentaire chez le rat et une étude chez la souris (nos de document de l'ARLA : 1900463; 1900457; 1210409) ont été retenues aux fins d'évaluation de la cancérogénicité.

Dans une étude d'oncogénicité par le régime alimentaire chez des souris, des modifications histopathologiques du foie (hypertrophie, vacuolisation) et une diminution de la consommation de nourriture (femelles) ont été constatées à toutes les doses à l'essai, mais il n'y avait pas de signes d'oncogénicité.

Une étude de toxicité chronique par le régime alimentaire réalisée sur des rats SD (pureté de 98,7 %, Powell, 1994; n° de document de l'ARLA : 1210432, n° MRID de l'EPA : 43404201) a révélé des signes d'oncogénicité, notamment une incidence accrue des tumeurs bénignes (hémangiomes) dans la rate et les nœuds lymphatiques mésentériques des mâles traités par une dose élevée. L'incidence de ces changements néoplasiques mineurs à la dose élevée était plus élevée de façon statistiquement significative ($p < 0,05$) que chez les témoins utilisés à ce moment et dans le passé. Cette étude faisait partie de la précédente évaluation de Santé Canada, mais la présence de tumeurs dans les cellules C de la thyroïde indiquée dans l'étude du National Toxicology Program sur le cancer (maintenant exclue) indiquait un coefficient de cancérogénicité plus élevé (plus prudent). Par conséquent, les hémangiomes n'ont pas été utilisés comme

fondement de l'évaluation du risque de cancer décrite dans le document PRVD2016-06. Dans une deuxième étude de toxicité chronique par le régime alimentaire, réalisée sur des rats Fisher (pureté de 97,5 %, Maita, 1997; nº de document de l'ARLA : 1900457, nº MRID de l'EPA : 45770201), les rats mâles ont présenté une hausse statistiquement significative de l'incidence des adénomes des glandes préputiales. D'ailleurs, l'augmentation survenue dans le groupe traité par la dose maximale excédait la plage des témoins historiques. L'incidence de l'hyperplasie des glandes préputiales à la dose maximale dépassait également celle des témoins historiques.

Faute d'un mode d'action valide permettant d'expliquer les hémangiomes observés et leur pertinence chez l'humain, et compte tenu de la préoccupation résiduelle sur le plan de la génotoxicité, le potentiel oncogène du zirame n'a pu être écarté. Par conséquent, une extrapolation linéaire aux doses faibles (q_1*) fondée sur la présence d'hémangiomes des nœuds lymphatiques mésentériques et de la rate dans une étude de toxicité chronique (cancérogénicité) réalisée sur des rats mâles a été effectuée. La valeur q_1* calculée pour l'incidence de ces tumeurs était de $1{,}82 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c. par jour) $^{-1}$.

1.2 Commentaires et réponses concernant l'exposition par le régime alimentaire

Le titulaire n'a pas présenté de commentaires explicites sur l'évaluation des risques liés à l'exposition au zirame par le régime alimentaire dans le document PRVD2016-06, mais a cité les commentaires présentés à cet égard pour le thirame dans le document PRVD2016-07. Par conséquent, les réponses de Santé Canada aux commentaires formulés pour le thirame s'appliquent aussi au zirame. Cela dit, certains commentaires doivent être abordés séparément, et les réponses portant sur le zirame sont fournies ci-dessous. Veuillez consulter les autres commentaires et réponses dans la décision de réévaluation portant sur le thirame.

1.2.1 Commentaire concernant les facteurs de transformation pour la purée et le jus de tomate

Le titulaire a formulé un commentaire sur les facteurs de concentration par défaut du modèle DEEM utilisé par Santé Canada en l'absence d'études sur la transformation. Il a indiqué que la seule étude disponible sur le nettoyage et la transformation des pommes montre une réduction considérable de la quantité de résidus lors du nettoyage (0,21×) et de la fabrication de jus (0,12×) et de purée (0,18×). La même étude a révélé une concentration dans les pommes séchées. Bien que ces facteurs ne puissent pas être appliqués directement à une denrée comme la tomate, l'étude montre qu'il est probable que le thirame soit lessivé des tomates et qu'il ne se concentre pas dans le jus ou la purée. Dans l'évaluation alimentaire menée par le titulaire, les facteurs de transformation pour le jus et la purée de tomate ont été établis à 1,0 en comparaison des facteurs par défaut de 1,5 et 3,3, respectivement, tandis que les facteurs de transformation par défaut pour la pâte de tomate et les tomates séchées ont été appliqués.

Le titulaire avait précédemment présenté une étude de transformation du zirame sur les tomates.

Réponse

Les facteurs de transformation du zirame tirés de l'étude de transformation de cette substance sur les tomates présentée précédemment par le titulaire ont été utilisés dans la présente évaluation des risques liés à l'exposition à la pâte (0,6× et 0,5× pour l'exposition aiguë et chronique, respectivement) et à la purée de tomate (0,34× et 0,3× pour l'exposition aiguë et chronique, respectivement) par le régime alimentaire. Comme il n'existe pas de données sur le zirame dans les tomates séchées, le facteur de transformation par défaut a été utilisé aux fins d'évaluation des risques par le régime alimentaire. Dans le cas du jus de tomate, l'ARLA a accepté la proposition du titulaire et a appliqué un facteur de transformation de 1.

1.2.2 Commentaire concernant les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

a) Estimation des risques d'exposition aiguë par le régime alimentaire

Le titulaire n'a pas proposé un approfondissement détaillée de l'évaluation de l'exposition au zirame par le régime alimentaire, mais a mentionné que celle qu'il avait réalisée sur le thirame pouvait s'appliquer au zirame. Il importe de noter que l'évaluation du titulaire du thirame dépassait la DARf pour ce même principe actif.

Réponse

L'évaluation faite par Santé Canada en 2016 reposait sur les LMR canadiennes concernant le zirame et sur les données d'essais au champ menés avec du zirame et du thirame pour l'estimation de l'exposition aux résidus. Par conséquent, l'ARLA a pris en compte d'autres éléments d'approfondissement dans l'évaluation révisée par le régime alimentaire en ce qui touche les aliments et l'eau potable. Toutefois, malgré ces approfondissements, les risques aigus et chroniques liés à l'exposition par le régime alimentaire ne se sont pas révélés acceptables. (Voir l'annexe IV pour obtenir de plus amples renseignements sur l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire.

1.3 Commentaires et réponses concernant l'exposition professionnelle

1.3.1 Absorption par voie cutanée

Le titulaire a mentionné que la valeur de l'absorption cutanée de 50 % retenue par Santé Canada était prudente. Pour mieux définir la valeur d'absorption cutanée, une étude d'absorption cutanée in vitro chez l'humain a donc été présentée.

Réponse

Pour le document PRVD2016-06, il n'y avait aucune étude d'absorption cutanée sur le zirame; par conséquent, une valeur de l'absorption cutanée de 50 % a été établie d'après les propriétés physiques et chimiques du principe actif (solubilité, état physique, taille moléculaire). Puisque toutes les utilisations alimentaires sont abandonnées compte tenu des risques alimentaires cernés, il n'a pas été opportun de revoir l'évaluation des risques professionnels de ces utilisations sur la nourriture présentée dans le PRVD2016-06.

Bien que l'évaluation des risques professionnels (utilisations alimentaires et utilisations comme agent de préservation des matériaux) n'a pas été mise à jour dans le cadre du présent RVD, les valeurs liées à l'absorption cutanée ont été actualisées en fonction des données soumises en réponse au contenu du PRVD2016-06. Ces valeurs seront prises en compte dans l'évaluation révisée des risques pour les utilisations du zirame comme agent de préservation des matériaux qui sera menée conformément au document REV2018-02, *Démarche de réévaluation des produits antiparasitaires employés comme agents de préservation dans les peintures et enduits et utilisations connexes*.

Pour mettre à jour la valeur de l'absorption cutanée relative aux utilisations du zirame comme agent de préservation des matériaux, Santé Canada a pris en compte un large éventail de renseignements : l'étude d'absorption cutanée présentée par le titulaire, une étude sur l'absorption cutanée in vivo chez le rat; et les données sur le métabolisme chez le rat. De plus, une comparaison des doses utilisées dans les études d'absorption cutanée par rapport aux produits à usage commercial contenant du zirame manipulés selon plusieurs scénarios d'exposition lors de son utilisation comme agent de préservation des matériaux a également été prise en compte.

À la lumière des observations faites dans le groupe traité par la dose maximale dans l'étude in vivo sur les rats, une valeur d'absorption cutanée de 2 % a été retenue pour les ouvriers qui mélangent et chargent le produit en poudre à usage commercial durant la fabrication des adhésifs imprégnés. Dans le cas des scénarios dans lesquels des adhésifs imprégnés sont manipulés et des scénarios d'exposition potentielle à la suite de l'application, une valeur d'absorption cutanée de 30 % a été retenue à la lumière des résultats pour le groupe traité par la dose minimale dans l'étude in vivo chez les rats. Ces valeurs, qui reposent sur les données in vitro chez l'humain, assurent une protection suffisante compte tenu de la prudence des données complémentaires.

Ces valeurs d'absorption cutanée seront prises en compte dans la nouvelle évaluation des risques liés aux utilisations des agents de préservation des matériaux, laquelle sera réalisée conformément au document REV2018-02, *Démarche de réévaluation des produits antiparasitaires employés comme agents de préservation dans les peintures et enduits et utilisations connexes*.

1.3.2 Renseignements sur le profil d'emploi

Pendant la période de consultation sur le document PRVD2016-06, le titulaire et le Conseil canadien de l'horticulture ont fourni des renseignements sur le profil d'emploi agricole du zirame (notamment les doses d'application et le moment de l'application).

Réponse

Les renseignements sur le profil d'emploi sont importants pour l'amélioration des évaluations des risques professionnels. Toutefois, comme il est indiqué à la section 1.2, toutes les utilisations alimentaires du zirame sont associées à des risques préoccupants par le régime alimentaire. Les évaluations des risques en milieux professionnel et résidentiel du document PRVD2016-06 n'ont donc pas été revues pour ces cultures.

2.0 Commentaires concernant l'évaluation de la valeur du produit

Loveland Products et le Conseil canadien de l'horticulture ont présenté des commentaires sur la valeur du produit dans le cadre de la consultation sur le projet de décision de réévaluation du zirame.

2.1 Commentaire : Le zirame est important pour la viabilité de la lutte contre les maladies

L'utilisation du zirame fait partie d'une démarche générale de lutte contre les maladies touchant les fruits d'arbres et les légumes de champ, et il est d'une importance primordiale pour assurer une saine gestion de ces maladies. Le zirame et les autres fongicides à sites multiples sont essentiels comme fongicides utilisés en rotation pour gérer la résistance des pathogènes dans les populations où une telle résistance a été observée. Même si le zirame est peu utilisé au Canada, ce fongicide joue un rôle important dans la lutte durable contre les maladies.

Réponse

Santé Canada reconnaît l'importance du zirame dans la lutte durable contre les maladies, y compris le besoin de gérer la tavelure mouchetée sur les pommes en fin de saison ainsi que la criblure sur les pêches et les abricots en Colombie-Britannique. Cependant, plusieurs fongicides dotés de divers modes d'action, notamment les fongicides à sites multiples que sont le captane et le folpet, sont homologués pour le traitement de la tavelure mouchetée en fin de saison. Santé Canada reconnaît aussi qu'il n'existe que deux autres principes actifs, soit le cuivre et la trifloxystrobine, pour lutter contre la criblure sur les pêches et les abricots en Colombie-Britannique.

L'utilisation du zirame sur les légumes de grande culture est minime. D'autres solutions sont homologuées, notamment les fongicides à sites multiples que sont le cuivre, le soufre, le captane, le folpet et le chlorothalonil, pour lutter contre la plupart des maladies touchant les légumes de champ. Les producteurs peuvent utiliser ces fongicides pour lutter contre les maladies et assurer une gestion de la résistance.

Annexe III Mise à jour des valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques

Tableau 1 Nouvelles valeurs toxicologiques de référence aux fins de l'évaluation des risques du zirame pour la santé

Scénario d'exposition	Point de départ et critère d'effet	Étude	FEG ou ME[1]
Exposition aiguë par le régime alimentaire (toutes les populations)	DSENO = 5 mg/kg p.c. par jour Modification de la morphométrie du cerveau (mâles), activité motrice accrue (repose sur l'étude de neurotoxicité aiguë réalisée chez le rat, laquelle a permis d'établir une DMENO de 15 mg/kg p.c. par jour à la lumière de l'ataxie, de la démarche entravée [mâles] et des effets minimes selon la batterie d'observations fonctionnelles)	Études de neurotoxicité pour le développement chez le rat	300
	DARf = 0,017 mg/kg p.c.		
Exposition chronique par le régime alimentaire (toutes les populations)	DSENO = 0,7 mg/kg p.c. par jour Anémie, poids accru des organes (thyroïde, foie, rate), modifications histopathologiques (préestomac, thyroïde), dégénérescence du nerf sciatique et du muscle du mollet, retard de fermeture du cartilage de conjugaison	Étude de 2 ans sur l'exposition par le régime alimentaire chez le rat (Maita) et études complémentaires	100
	DMENO = 2,5 mg/kg p.c. par jour Baisse du nombre de globules rouges, hémosidérose splénique, hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac, œdème sous-épithélial de l'estomac, altération des muscles squelettiques, hypertrophie avec vacuolisation du cortex surrénal (mâles), incidence accrue de kystes dans la thyroïde (femelles)	Étude de 2 ans sur l'exposition par le régime alimentaire chez le rat (Powell)	
	DMENO = 3 mg/kg p.c. par jour Modifications histopathologiques du foie (hypertrophie, vacuolisation), diminution de la CA (femelles)	Étude d'oncogénicité sur des souris exposées par le régime alimentaire pendant 80 semaines	
	DSENO = 1,6 mg/kg p.c. par jour Diminution de la prise de poids corporel (femelles), modifications histopathologiques du foie (mâles)	Étude d'un an sur l'exposition par le régime alimentaire chez le chien	

Scénario d'exposition	Point de départ et critère d'effet	Étude	FEG ou ME[1]
	DJA = 0,007 mg/kg p.c. par jour		
Exposition professionnelle de durée courte et moyenne par voie cutanée et par inhalation	DSENO = 5 mg/kg p.c. par jour Modification de la morphométrie du cerveau (mâles), activité motrice accrue (repose sur l'étude de neurotoxicité aiguë réalisée chez le rat, laquelle a permis d'établir une DMENO de 15 mg/kg p.c. par jour à la lumière de l'ataxie, de la démarche entravée [mâles] et des effets minimes selon la batterie d'observations fonctionnelles)	Études de neurotoxicité pour le développement chez le rat	300
Exposition professionnelle de longue durée par voie cutanée et par inhalation	DSENO = 0,7 mg/kg p.c. par jour Anémie, poids accru des organes (thyroïde, foie, rate), modifications histopathologiques (préestomac, thyroïde), dégénérescence du nerf sciatique et du muscle du mollet, retard de fermeture du cartilage de conjugaison DMENO = 2,5 mg/kg p.c. par jour Baisse du nombre de globules rouges, hémosidérose splénique, hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac, œdème sous-épithélial de l'estomac, altération des muscles squelettiques, hypertrophie avec vacuolisation du cortex surrénal (mâles), incidence accrue de kystes dans la thyroïde (femelles) DMENO = 3 mg/kg p.c. par jour Modifications histopathologiques du foie (hypertrophie, vacuolisation), diminution de la CA (femelles) DSENO = 1,6 mg/kg p.c. par jour Diminution de la prise de poids corporel (femelles) modifications histopathologiques du foie (mâles)	Étude de 2 ans sur l'exposition par le régime alimentaire chez le rat (Maita) et études cocritiques Étude de 2 ans sur l'exposition par le régime alimentaire chez le rat (Powell) Étude d'oncogénicité sur des souris exposées par le régime alimentaire pendant 80 semaines Étude d'un an sur l'exposition par le régime alimentaire chez le chien	100
Exposition de courte durée en milieu résidentiel par voie cutanée et par inhalation	DSENO = 5 mg/kg p.c. par jour Modification de la morphométrie du cerveau (mâles), activité motrice accrue (repose sur l'étude de neurotoxicité aiguë réalisée chez le rat, laquelle a permis d'établir une DMENO de 15 mg/kg p.c. sur la base de	Études de neurotoxicité pour le développement chez le rat	300

Scénario d'exposition	Point de départ et critère d'effet	Étude	FEG ou ME[1]
	l'ataxie, de la démarche entravée [mâles] et des effets minimes selon la batterie d'observations fonctionnelles)		
Exposition globale par voie cutanée et par inhalation	DSENO = 5 mg/kg p.c. par jour Modification de la morphométrie du cerveau (mâles), activité motrice accrue (repose sur l'étude de neurotoxicité aiguë réalisée chez le rat, laquelle a permis d'établir une DMENO de 15 mg/kg p.c. sur la base de l'ataxie, de la démarche entravée [mâles] et des effets minimums selon la batterie d'observations fonctionnelles)	Études de neurotoxicité pour le développement chez le rat	300
Cancer	$q_1^* = 1{,}82 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c. par jour)$^{-1}$ sur la base des hémangiomes des nœuds lymphatiques mésentériques et de la rate dans une étude de toxicité chronique (cancérogénicité) chez le rat		

[1] Le FEG renvoie à la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour l'évaluation des risques alimentaires et résidentiels; la ME renvoie à la ME cible pour l'évaluation de l'exposition par voie cutanée et par inhalation.

Tableau 2 Résumé des nouvelles études de toxicité présentées par le titulaire

REMARQUE : À moins d'indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes.

Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité pour le développement Exposition orale (régime alimentaire) Rat (SD) 25/sexe/groupe Nº de l'ARLA : 2647409 Nº MRID : 47900401	**Mères :** DSENO = 5 mg/kg p.c. par jour Aucun signe de toxicité ou de changements neurocomportementaux chez les mères. ≥ 13 mg/kg p.c. par jour : ↓ p.c. et de la prise de p.c. les JG 0 à 20 pendant la gestation et la lactation 27 mg/kg p.c. par jour : ↓ de la CA globale **Développement :** DMENO = 5 mg/kg p.c. par jour **DSENO selon les études de NTD combinées (nos de l'ARLA : 2647409 et 252231) = 5 mg/kg p.c. par jour** ≥ 5 mg/kg p.c. par jour : ↓ p.c. (NSS le JAN 21) [mâles] ≥ 13 mg/kg p.c. par jour : ↓ p.c. (JAN 21), ↑ activité motrice (JAN 21 et 61); ↓ poids absolu du cerveau (SS les JAN 21 et 72, JAN 72 à la DME), ↓ épaisseur radiale du cortex (niveau 3) (JAN 21), longueur du hile du gyrus denté du lobe ventral (niveau 4) (JAN 21 à la DIE, NSS les JAN 21 et 72 à la DME) [mâles] 27 mg/kg p.c. par jour : ↓ poids du cerveau (SS le JAN 72), ↓ longueur du cerveau (JAN 21

Études de neurotoxicité	
	[mâles] JAN 72 [femelles]); ↑ incidence d'avortons (11/6 c. 5/2 pour le groupe témoin), ↓ largeur du cerveau (JAN 21); ↑ équivoque des ganglions de la base ectopiques (JAN 72) [mâles]; ↓ hauteur de l'hémisphère [niveau 1] (SS le JAN 72), ↓ épaisseur radiale du cortex de (niveau 3) (NSS le JAN 72) [femelles] **Pas de sensibilité chez les petits (études de NTD combinées)**
Études de génotoxicité	
Essai in vitro sur cellules de mammifères Cellules lymphatiques de souris (TK +/-) Nº de l'ARLA : 2647411	**Négatif** Remarque : le zirame a causé une fréquence de mutations de $3,77 \times 10^{-4}$ (SS) contre $1,79 \times 10^{-4}$ dans le groupe témoin exposé au solvant à raison de 2 µg/ml en l'absence d'activation métabolique au cours du premier essai, et le taux de survie relative était seulement de 30 %. Ce résultat n'était pas reproductible à cette dose dans le second essai, car le taux de survie relative (%) n'était pas le même.
Essai cytogénétique in vivo Test du micronoyau chez les souris (CD-1) Nº de l'ARLA : 2647412 (animaux : 1210409)	**Étude inacceptable** Pas de témoin positif, pas d'écart-type L'↑ de la fréquence des érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse n'était pas significative après l'un ou l'autre des traitements dans cette étude.

Annexe IV Mise à jour des estimations de l'exposition alimentaire et des risques connexes

L'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques pour la santé a été revue comme suit :

1) Mise à jour des valeurs toxicologiques de référence et de l'excès de risque unitaire du zirame.
2) Outre l'évaluation de toutes les utilisations alimentaires actuellement homologuées du zirame, chaque utilisation alimentaire a aussi été évaluée en soi, d'une manière distincte.
3) Les données des essais au champ et des activités de surveillance de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) ont été utilisées pour peaufiner l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes.
4) Pour les évaluations de l'exposition aiguë et chronique, de nouvelles estimations du pourcentage des cultures traitées et de la proportion de l'approvisionnement national et étranger ont été utilisées pour ajuster les données disponibles sur les résidus.
5) De nouvelles concentrations estimées dans l'environnement ont été utilisées dans l'évaluation des risques en ce qui concerne l'eau potable.
6) Les évaluations des risques aigus et chroniques par le régime alimentaire liés au zirame ont été réalisées à l'aide de la dernière version du programme DEEM-FCID™ (Dietary Exposition Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™), version 4.02, 05-10-c, qui comporte des données sur la consommation alimentaire obtenues grâce à l'enquête *National Health and Nutrition Examination Survey, What We Eat in America* (NHANES/WWEIA) de 2005 à 2010, accessible par l'entremise du National Center for Health Statistics des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis.

Lorsque toutes les utilisations étaient prises en considération dans l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire, des risques aigus et chroniques et des risques de cancer préoccupants se sont révélés inacceptables. Par conséquent, chaque utilisation alimentaire a été évaluée séparément dans le cadre de l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire.

- Pour les pommes, les risques alimentaires ne se sont pas révélés acceptables lors d'une exposition uniquement par la nourriture, ou uniquement par l'eau potable (c'est-à-dire que l'exposition aux résidus de zirame dans l'eau potable résultant de l'application de ce principe actif dans les vergers de pommes s'est révélée inacceptable).
- Pour les abricots et les pêches, les risques alimentaires ne se sont pas révélés acceptables lors d'une exposition uniquement par l'eau potable.
- Pour les tomates, les risques alimentaires ne se sont pas révélés acceptables lors d'une exposition uniquement par l'eau potable.
- Pour les cucurbitacées, les risques alimentaires ne se sont pas révélés acceptables lors d'une exposition uniquement par l'eau potable.

Les risques pour la santé ne se sont pas révélés acceptables, malgré les améliorations prises en compte et le niveau élevé d'atténuation utilisé dans la nouvelle évaluation de l'exposition par le régime alimentaire. Par conséquent, il est nécessaire d'abandonner toutes les utilisations alimentaires homologuées du zirame et de révoquer toutes les LMR fixées pour ce principe actif.

Références

A. Renseignements pris en compte dans la nouvelle évaluation sanitaire

Toxicologie

Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2647411	(1999). Ziram technical: Mammalian cell mutation assay Huntingdon Life Sciences, Ltd. For Ziram Task Force. DACO 4.5.5
2647412	(1992) Ziram (technical): Peripheral blood micronucleus test in mouse after 89 days of dietary exposure. Proudlock and Taylor. Ziram Task Force. DACO 4.5.7
2647409	(2009) A dietary developmental neurotoxicity study of ziram in rats. WIL Research Laboratories, LLC for Ziram Task Force. DACO 4.4.14

Autres renseignements pris en compte

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2759088	Marquea D. King, Ph.D et al. Ziram Scoping Document. (September 1, 2015) Office of Chemical Safety And Pollution Prevention. EPA. DACO 12.5.4
2860990	2001, USEPA (U.S. Environmental Protection Agency). The determination of whether dithiocarbamate pesticides share a common mechanism of toxicity, DACO 12.5.4
	NAFTA technical working group on pesticides' Developmental Neurotoxicity Study (DNT) guidance document. DACO 12.5.4 { https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-02/documents/developmental_neurotoxicity_study_internal_guidance_document_final_0.pdf }
2907220	Gulati, D. K., Witt, K., Anderson, B., Zeiger, E. and Shelby, M. D. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro III: Results with 27 chemicals. Environ Mol Mutagen 13:133-193.
2907216	McGregor, D. B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W. J. (1988). Responses of the L5178Y TK^+/TK^- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen 12: 85-154.

Renseignements non publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2759086	(2003). Jessica Kidwell. Ziram: Second Report of the Cancer Assessment Review Committee.

Études et renseignements sur le régime alimentaire présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1129401	Ziram: Magnitude of Residue on Tomatoes (Summary Information)
1129402	Ziram: Magnitude of Residue on Tomatoes
1129406	Ziram: Magnitude of Residue on Tomatoes (Summary Information)
2646650	Registrant Comments for the Consultation on Thiram, Proposed Re-Evaluation Decision PRVD2016-07.
2647407	Registrant Comments for the Consultation on Ziram, Proposed Re-Evaluation Decision PRVD2016-06.

Autres renseignements pris en compte

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2906733	Cajka, T., Riddellova, K., Zomer, P., Mol, H. and Hajslova, J. 2011. Direct analysis of dithiocarbamate fungicides in fruit by ambient mass spectrometry, Food Additives & Contaminants: Part A, 28:10, 1372-1382, DOI: 10.1080/19440049.2011.590456.
2906734	CFIA. 2014. National Chemical Residue Monitoring Program 2012-2013 Report.
2907099	EFSA. 2016. Draft Renewal Assessment Report Prepared According to Regulation (EC) NO 1141/2010: Ziram.
2907100	EFSA. 2017. Public consultation on the active substance ziram.
2906740	Schmidta, B., H.B. Christensena, A. Petersena, J.J. Slotha and M.E. Poulsena, 2013. Method Validation and Analysis of Nine Dithiocarbamates in Fruits and Vegetables by LC-MS/MS. Food Additives & Contaminants Part A, 30(7): 1287-1298.
2907101	USEPA. 2014. Ziram (034805) Screening Level Usage Analysis (SLUA) Date: 20 June 2014. EPA-HQ-OPP-2015-0568-0007.
2907102	USEPA. 2015. Ziram Final Work Plan. EPA-HQ-OPP-2015-0568-0015.

Renseignements pris en compte dans le cadre de l'évaluation professionnelle et celle en milieu résidentiel

Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2647410	2006, ZIRAM (76 WG) IN VITRO DERMAL PENETRATION STUDY AT TWO DOSE LEVELS USING HUMAN SKIN, DACO: 5.8
1210449	1991, Dermal Absorption of 14C- Ziram in Male Rats, DACO: 4.3.8