

# Acibenzolar-S-méthyle

*(also available in English)*

**Le 30 mars 2012**

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. 6604-E2  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [pmra.publications@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.publications@hc-sc.gc.ca)  
[santecanada.gc.ca/arla](http://santecanada.gc.ca/arla)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca)

ISSN : 1925-0916 (imprimée)  
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2012-12F (publication imprimée)  
H113-25/2012-12F-PDF (version PDF)

**© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012**

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 d'homologation concernant l'acibenzolar- <i>S</i> -méthyle .....	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada .....	1
Qu'est-ce que l'acibenzolar- <i>S</i> -méthyle?.....	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations relatives à l'environnement .....	5
Considérations relatives à la valeur.....	5
Mesures de réduction des risques .....	6
Autres renseignements.....	6
Annexe I Commentaires et réponses .....	7

## Décision d'homologation concernant l'acibenzolar-S-méthyle

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada accorde une homologation complète au produit technique Acibenzolar-S-méthyle et à Actigard 50WG, qui contiennent la matière active de qualité technique acibenzolar-S-méthyle, à des fins de vente et d'utilisation pour la suppression ou la répression de diverses maladies fongiques dans les cultures de tomates et de tabac.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

L'homologation de ces produits a d'abord été proposée dans un document de consultation<sup>1</sup> intitulé PRD2010-19, *Acibenzolar-S-méthyle*, de la série Projet de décision d'homologation. Dans ce document de décision<sup>2</sup>, l'ARLA décrit cette étape du processus de réglementation pour l'acibenzolar-S-méthyle et présente sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus durant le processus de consultation (à l'annexe I) et sa réponse à ces commentaires. La présente décision est conforme au projet de décision d'homologation, tel qu'il est énoncé dans le PRD2010-19.

Pour des précisions sur les renseignements exposés dans le présent document de décision d'homologation, veuillez consulter le PRD2010-19, qui contient l'évaluation complète des données présentées à l'appui de l'homologation de ce produit.

### Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables<sup>3</sup> s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur<sup>4</sup> lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi

---

<sup>1</sup> « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>2</sup> « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>3</sup> « Risques acceptables », tels qu'ils sont définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>4</sup> « Valeur », telle qu'elle est définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques modernes et rigoureuses en matière d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à [santecanada.gc.ca/arla](http://santecanada.gc.ca/arla).

## **Qu'est-ce que l'acibenzolar-S-méthyle?**

L'acibenzolar-S-méthyle est la matière active contenue dans la préparation commerciale sous forme de granulés mouillables Actigard 50WG. Ce produit supprime ou réprime les agents pathologiques en stimulant les défenses naturelles de la plante hôte. Actigard 50WG est destiné à réprimer la tache bactérienne (*Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) et la moucheture bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates et à supprimer le mildiou (moisissure bleue; *Peronospora tabacina*) sur le tabac.

## **Considérations relatives à la santé**

### **Les utilisations approuvées de l'acibenzolar-S-méthyle peuvent-elles nuire à la santé humaine?**

**Il est peu probable que l'acibenzolar-S-méthyle nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

Une personne peut être exposée à l'acibenzolar-S-méthyle par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau) ou encore par la manipulation ou l'application du produit. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les personnes sont susceptibles d'être exposées. Les doses utilisées pour l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les femmes qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux soumis aux essais en laboratoire sont considérées comme étant acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent la dose à laquelle aucun effet nocif n'est observé. Les effets constatés sur la santé des animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus)

aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant de l'acibenzolar-*S*-méthyle sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, l'acibenzolar-*S*-méthyle a causé une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée ainsi que par inhalation. Il a provoqué une irritation minimale des yeux et de la peau, mais il est considéré comme un sensibilisant cutané potentiel. Par conséquent, les mots-indicateurs « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette. De même, chez les animaux de laboratoire, la préparation commerciale Actigard 50WG a présenté une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée ainsi que par inhalation. Elle a causé une irritation oculaire minimale et une irritation cutanée modérée, mais elle n'est pas considérée comme un sensibilisant cutané. Par conséquent, les mots-indicateurs « ATTENTION : IRRITANT CUTANÉ » doivent figurer sur l'étiquette.

L'acibenzolar-*S*-méthyle ne s'est révélé ni cancérigène ni génotoxique pour les animaux soumis aux essais. En outre, aucun effet sur la reproduction n'a été observé. Chez les animaux adultes ayant reçu des doses quotidiennes d'acibenzolar-*S*-méthyle pendant de longues périodes, les premiers signes de toxicité se sont manifestés au niveau de la rate chez la souris. Aux doses les plus élevées ou par suite de longues périodes d'exposition, le produit était toxique pour le sang, le foie, la rate et la moelle osseuse chez la souris, le rat et le chien. Des effets sur le poids corporel ont également été observés chez ces trois espèces ainsi que chez le lapin. Rien n'indique que l'acibenzolar-*S*-méthyle a causé des dommages au système nerveux chez les animaux adultes. Cependant, l'acibenzolar-*S*-méthyle administré aux femelles gravides a entraîné des changements dans le développement du cerveau ainsi que des anomalies congénitales à des doses qui n'étaient pas toxiques pour la mère. Les fœtus en développement et les petits aux premiers stades de vie pourraient être plus sensibles à l'acibenzolar-*S*-méthyle que les animaux adultes. Par conséquent, on a appliqué des mesures de protection supplémentaires au cours de l'évaluation des risques afin de réduire davantage le degré d'exposition admissible chez l'humain à l'acibenzolar-*S*-méthyle. L'évaluation des risques vise à protéger la santé humaine contre ces effets en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains peuvent être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant produit ces effets chez les animaux soumis aux essais.

## **Résidus dans l'eau et les aliments**

### **Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.**

Selon les estimations de la quantité globale ingérée par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau), la population générale et les nourrissons (enfants âgés de moins d'un an), soit la sous-population susceptible d'ingérer la plus grande quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle par rapport au poids corporel, devraient être exposés à moins de 9 % de la dose journalière admissible. Compte tenu de ces estimations, le risque alimentaire lié à une exposition chronique à cette substance n'est préoccupant pour aucun sous-groupe de population.

L'acibenzolar-*S*-méthyle n'étant pas cancérigène, il n'est donc pas nécessaire d'effectuer une évaluation des risques de cancer liés à l'exposition chronique par le régime alimentaire.

La quantité globale ingérée par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau) en ce qui concerne la population la plus exposée (enfants âgés d'un à deux ans) a été estimée à moins de 94 % de la dose aiguë de référence, laquelle est inférieure au niveau préoccupant. Par conséquent, le risque lié à une exposition aiguë à l'acibenzolar-*S*-méthyle par le régime alimentaire est inférieur au niveau préoccupant pour tous les sous-groupes de population.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des résidus de pesticides en concentration supérieure à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR pour les pesticides sont établies dans le cadre de la *Loi sur les aliments et drogues* au moyen de l'évaluation des données scientifiques soumises conformément à la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des résidus de pesticide à une concentration qui ne dépasse pas la LMR établie ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les essais sur les résidus réalisés dans l'ensemble des États-Unis sur des cultures de tomates et de tabac traitées à l'acibenzolar-*S*-méthyle ont été jugés acceptables pour appuyer les utilisations du produit au Canada. Pour l'instant, aucune autre LMR n'est recommandée, car des LMR ont déjà été établies pour les tomates et la pâte de tomate et tiennent compte les résidus dans les denrées importées. Les LMR établies pour cette matière active sont présentées dans le volet de l'évaluation scientifique du PRD2010-19.

### **Risques professionnels liés à la manipulation d'Actigard 50WG**

**Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Actigard 50WG est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.**

Les agriculteurs et les spécialistes de la lutte antiparasitaire qui mélangent, chargent ou appliquent Actigard 50WG, ainsi que les travailleurs qui pénètrent dans un champ fraîchement traité, peuvent être exposés aux résidus d'Actigard 50WG par voie cutanée directe. Par conséquent, l'étiquette précise que quiconque mélange, charge ou applique Actigard 50WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures ou des bottes, et des chaussettes, et ne peut traiter plus de 100 hectares par jour. De plus, les travailleurs qui mélangent et chargent le produit concentré doivent porter des gants résistant aux produits chimiques et de lunettes de protection. Il est également précisé sur l'étiquette que les travailleurs doivent respecter un délai de sécurité de 12 heures après l'application du produit sur des cultures de tomates et de 8 jours après son application sur des cultures de tabac avant de pénétrer dans un champ traité. Compte tenu de ces énoncés d'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition prévue des travailleurs et des personnes qui manipulent le produit, les risques pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

Quant à l'exposition occasionnelle, elle devrait être largement inférieure à celle que subissent les travailleurs; on estime donc que ce risque est négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

## Considérations relatives à l'environnement

### Qu'arrive-t-il lorsque l'acibenzolar-*S*-méthyle pénètre dans l'environnement?

**Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.**

La dégradation de l'acibenzolar-*S*-méthyle résulte à la fois de réactions chimiques et de l'action des microorganismes présents dans le sol et l'eau. Il n'est persistant ni dans le sol ni en milieu aquatique. Sa transformation dans l'eau est favorisée par les rayons solaires, mais ce n'est pas le cas dans le sol. Son principal produit de transformation, CGA 210007, est mobile dans le sol. Une évaluation du lessivage de CGA 210007 indique qu'un grand nombre de facteurs interviennent dans le processus. D'après les conclusions de cette évaluation, le lessivage de CGA 210007 vers les eaux souterraines entraîne des préoccupations minimales. L'acibenzolar-*S*-méthyle et CGA 210007 ne se bioconcentrent pas et, par conséquent, il est peu probable qu'ils se bioaccumulent.

Bien que l'acibenzolar-*S*-méthyle soit fortement toxique pour les organismes aquatiques, il est peu probable qu'il leur cause des effets nocifs par dérive de pulvérisation dans les habitats aquatiques adjacents aux sites traités et aux doses d'application indiquées. Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants en ce qui concerne les effets de l'acibenzolar-*S*-méthyle ou de ses produits de transformation pour les organismes terrestres non ciblés par suite d'une dérive de pulvérisation dans des zones adjacentes aux sites traités et aux doses d'application indiquées.

## Considérations relatives à la valeur

### Quelle est la valeur d'Actigard 50WG?

**L'acibenzolar-*S*-méthyle, la matière active d'Actigard 50WG, réprime *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*, l'agent de la tache bactérienne, et *Pseudomonas syringae* pv. *tomato*, l'agent de la moucheture bactérienne, sur les tomates, et supprime *Peronospora tabacina*, l'agent du mildiou (moisissure bleue), sur le tabac.**

L'acibenzolar-*S*-méthyle est une matière active importante pour les producteurs canadiens. Ceux-ci l'utilisent sur diverses cultures, notamment les pommes, les artichauts, le basilic, le brocoli, les choux, les concombres, la laitue, les poivrons, les haricots, les fraises, les tomates, les pommes de terre, les citrouilles, les courges et les épinards.

L'homologation d'Actigard 50WG pour utilisation sur les cultures de tomates et de tabac sera utile aux producteurs, car le produit présente un mode d'action différent; il contribuera donc à la gestion des maladies touchant ces cultures. À l'heure actuelle, on ne compte que deux matières actives homologuées contre la tache bactérienne et la moucheture bactérienne sur les cultures de tomates, tandis qu'il en existe quatre qui sont homologuées pour la suppression du mildiou (moisissure bleue) sur les cultures de tabac.



## Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur tout pesticide homologué comprend un mode d'emploi qui précise, notamment, quelles sont les mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures qu'il est proposé d'inscrire sur l'étiquette d'Actigard 50WG pour réduire les risques relevés dans la présente évaluation sont décrites ci-dessous.

### Principales mesures de réduction des risques

#### Santé humaine

Compte tenu de la préoccupation selon laquelle les utilisateurs d'Actigard 50WG y sont exposés par voie cutanée directe, toute personne qui mélange, charge ou applique ce fongicide doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures ou des bottes, ainsi que des chaussettes, et ne peut traiter plus de 100 hectares par jour. De plus, les travailleurs qui mélangent et chargent le produit concentré doivent porter des gants résistant aux produits chimiques et de lunettes de protection. Il est également précisé sur l'étiquette que les travailleurs doivent respecter un délai de sécurité de 12 heures après l'application du produit sur des cultures de tomates, et de 8 jours après son application sur des cultures de tabac, avant de pénétrer dans un champ traité. Les mises en garde habituelles visant à protéger les utilisateurs contre la dérive de pulvérisation pendant l'application ont été ajoutées à l'étiquette.

#### Autres renseignements

Les données d'essai pertinentes sur lesquelles la décision a été fondée (qui ont fait l'objet de renvois dans le PRD2010-19) seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA, située à Ottawa. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courriel à l'adresse [pmra.inforserv@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.inforserv@hc-sc.gc.ca).

Toute personne peut déposer un avis d'opposition<sup>5</sup> à l'égard de cette décision d'homologation dans les 60 jours suivant la date de publication du présent document de décision d'homologation. Pour de plus amples renseignements sur la manière de procéder (l'avis d'opposition doit reposer sur un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (Demander l'examen d'une décision, <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/publi-regist/index-fra.php#rrd>), ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire.

---

<sup>5</sup> Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

## Annexe I Commentaires et réponses

### 1. Voici les commentaires reçus et examinés concernant la toxicité sur le plan du développement chez le rat découlant d'une exposition par voie orale ou cutanée et la neurotoxicité sur le plan du développement, ainsi que les réponses formulées.

#### Exposition par voie orale

**Commentaire n° 1** : Le poids de la preuve présentée à l'ARLA était suffisant pour confirmer que « les cas d'hernie ombilicale observés à 10 mg/kg dans l'étude originale de toxicité sur le plan du développement chez le rat ne sont pas liés au traitement ». En bref, le poids de la preuve est constitué des observations suivantes : i) « aucune autre malformation ou variation à la dose de 10 mg/kg », ii) « aucune malformation à la dose de 50 mg/kg », iii) « aucune hernie ombilicale aux doses les plus élevées » (c'est-à-dire pas de relation dose-effet), iv) « aucune hernie ombilicale observée dans d'autres études réglementaires ou exploratoires de toxicité sur le plan du développement chez le rat » et v) « les données historiques se rapportant aux sujets témoins ont indiqué une incidence semblable de ces constatations chez les rats non traités de même lignée ».

Étant donné l'absence de signe de toxicité sur le plan du développement, la United States Environmental Protection Agency (EPA) a attribué une valeur à la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 50 mg/kg. Par conséquent, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* peut être réduit à 1. Les doses aiguë et chronique de référence ainsi que les critères d'effet toxicologique pour l'exposition professionnelle peuvent être modifiés de manière à tenir compte du facteur d'incertitude usuel de 100.

**Réponse au commentaire n° 1** : En ce qui concerne plus particulièrement les éléments qui constituent le poids de la preuve et qui sont énumérés dans le commentaire n° 1, l'ARLA considère que les anomalies de fermeture de la ligne médiane et les hernies ombilicales, qui surviennent à la dose de 10 mg/kg p.c./j, ne peuvent être écartées comme effets liés au traitement, compte tenu des : i) autres effets sur le développement observés dans d'autres études effectuées essentiellement à la même dose ou à une dose plus élevée. Ces effets sur le développement étaient notamment des changements morphométriques du cervelet et du cortex dorsal à la dose de 8,2 mg/kg p.c. dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement chez le rat, et des malformations à un taux d'incidence plus élevé que le taux d'incidence spontanée aux doses de 10 et 75 mg/kg p.c. dans une autre étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat réalisée par voie orale. Les autres facteurs sont : ii) le fait que, pour les malformations rares, ni une relation dose-effet claire, ni une réaction positive à toutes les doses ne constituent un résultat expérimental réaliste étant donné le faible nombre de portées examinées par groupe de traitement; iii) la survenue d'autres anomalies de fermeture de la ligne médiane, comme l'omphalocèle, le gastroschisis et le craniorachischisis, aux doses les plus élevées; iv) la survenue d'une hernie ombilicale supplémentaire (étude de toxicité sur le plan du développement et de détermination des doses chez le rat, 250 mg/kg p.c./j, document de l'ARLA n° 1586953) dans les 54 portées examinées dans d'autres études réglementaires et exploratoires dont les conditions d'administration des doses étaient comparables et les rats, de même lignée; v) une incidence totale d'hernies ombilicales chez les rats soumis au traitement, dans toutes les études de toxicité sur le plan du développement comparables (2,27 % des portées, 3/132 portées

soumises au traitement examinées), qui a dépassé le taux d'incidence spontanée pour cette lignée de rat (0,77 % des portées, 6/784 des portées témoins).

Par conséquent, un facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* de 10 a été retenu (tel que précisé au point 3.1.1 du PRD2010-19) en raison de la sensibilité accrue des jeunes aux effets toxiques sur le plan du développement (souligné dans l'étude de neurotoxicité et dans l'étude de toxicité sur le plan du développement réalisée par voie orale), effets considérés importants et qui sont survenus en l'absence de toxicité maternelle.

### **Exposition par voie cutanée**

**Commentaire n° 2** : En ce qui concerne le troisième paragraphe de la page 17 du PRD2010-19, l'ARLA a conclu à tort que la dose de 500 mg/kg administrée par voie cutanée est équivalente à une dose égale ou inférieure à 0,65 mg/kg p.c./j administrée par voie orale. Cette conclusion n'est pas appuyée par les données de l'étude sur le métabolisme réalisée par voie cutanée. Dans cette étude, le taux de pénétration percutanée à la dose la plus élevée était presque constant, affichant un état stationnaire pendant 24 heures. À la dose la plus faible, l'atteinte de l'état stationnaire n'a pas été évidente à déterminer; le taux de pénétration percutanée a culminé à 4 heures (0,81 µg/cm<sup>2</sup>/h), puis a diminué graduellement pendant la période d'exposition de 24 heures. Par conséquent, les taux de pénétration percutanée peuvent être liés à la dose et à la durée de l'exposition. De même, le pourcentage d'absorption, qui est une mesure différente du taux de pénétration percutanée, s'est révélé lui aussi lié à la dose et à la durée de l'exposition. Étant donné que la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle absorbée par la peau est nettement liée à la dose appliquée et à la durée de l'exposition, la conclusion de l'ARLA selon laquelle la dose cutanée est équivalente à la dose orale de 0,65 mg/kg p.c./j est erronée. En outre, les différences dans les conditions expérimentales entre l'étude sur le métabolisme réalisée par voie cutanée et l'étude de toxicité sur le plan du développement par exposition cutanée (par exemple, avec un excipient) rend difficile une telle comparaison directe d'équivalence de dose.

**Réponse au commentaire n° 2** : Comparer les effets nuisibles pour la santé qui découlent d'une exposition orale à ceux qui découlent d'une exposition cutanée peut permettre de mieux connaître la toxicité en fonction de la voie d'exposition. Puisque cette comparaison est des plus significatives à une dose interne équivalente, l'ARLA s'est appuyée sur l'étude sur le métabolisme réalisée par voie cutanée afin de rendre cette évaluation plus facile. L'ARLA reconnaît que la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle absorbée par voie cutanée varie en fonction de la dose et de la durée de l'exposition. En outre, la quantité absorbée varie en fonction de la superficie de la zone exposée et selon que la dose administrée dépasse ou non la capacité intrinsèque de la peau à transporter l'acibenzolar-*S*-méthyle. Si la dose dépasse cette capacité de transport, les processus de transport sous-jacents deviennent saturés; le taux de pénétration et la quantité absorbée ne varient plus en fonction de la dose administrée. Lorsqu'il y a saturation, une augmentation de la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle appliquée sur une zone cutanée localisée n'entraîne pas une augmentation correspondante du *taux* de transport à travers la peau. Dans ces conditions, le taux de pénétration percutanée d'un produit chimique est considéré comme *maximal*; les caractéristiques de transport atteindront transitoirement un état quasi-stationnaire (c'est-à-dire presque constant), aussi longtemps qu'il y a saturation et que les mécanismes d'élimination au point d'absorption sont suffisants pour réduire l'accumulation locale dans la peau. Par conséquent, le taux initial de pénétration percutanée et la quantité absorbée

augmenteront en fonction de l'augmentation de la dose, mais seulement dans des conditions où les processus responsables du transport percutané de l'acibenzolar-*S*-méthyle ne sont pas saturés.

Une façon fiable de caractériser la relation entre la pénétration percutanée et la dose, et de démontrer s'il y a eu saturation du transport chimique par la dose appliquée, est d'estimer le taux de transport *initial*. Pour l'acibenzolar-*S*-méthyle, les valeurs de pénétration percutanée initiale, aux doses de 0,53 mg/kg p.c. (11,2 µg/cm<sup>2</sup>, dose faible) et de 4,51 mg/kg p.c. (103,7 µg/cm<sup>2</sup>, dose élevée), ont été estimées à 0,77 et à 0,78 µg/cm<sup>2</sup>/h, respectivement. Donc, l'augmentation par un facteur de 10 de la dose d'acibenzolar-*S*-méthyle administrée ne s'est pas traduite par une augmentation du taux de transport percutané initial. Ce résultat indique que, pour les doses à l'essai dans l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée chez le rat, le taux initial de pénétration percutanée a été maximal et les processus de transport sous-jacents ont été entièrement saturés. D'après les valeurs de quantification directe de la quantité totale d'acibenzolar-*S*-méthyle qui a été absorbée, les processus de transport ont été saturés pendant au moins 4 heures, à la dose faible; le taux de pénétration percutanée résultant pour cette période a été estimé à 0,81 µg/cm<sup>2</sup>/h. Ce taux estimatif est effectivement le même que le taux initial moyen estimé (0,78 µg/cm<sup>2</sup>/h) pour les deux doses à l'essai. Tant qu'il y a saturation de la dose, ce taux initial moyen peut constituer une estimation fiable de la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle absorbée pour toute durée d'exposition, quelle que soit la dose. Par exemple, dans l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée, 3, 6 et 16 % de la dose élevée a été absorbée pendant les périodes d'exposition de 4, 8 et 24 heures, respectivement; les valeurs de 3, 6 et 18 %, respectivement, ont été obtenues par calcul à l'aide du taux initial moyen estimé. On peut également déduire, par calcul, que 12,8 µg/cm<sup>2</sup> est la dose cutanée la plus faible nécessaire pour maintenir les conditions de saturation des processus de transport pendant 6 heures, soit la durée de l'exposition dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée.

Dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée, les rats auxquels on a administré 10, 100 et 500 mg/kg p.c./j ont reçu des doses cutanées d'environ 59, 601 et 2 936 µg/cm<sup>2</sup> de peau, respectivement. Toutes ces doses devraient saturer les processus de pénétration percutanée de l'acibenzolar-*S*-méthyle durant toute la période d'exposition de 6 heures; la dose la plus faible est presque cinq fois supérieure à la dose minimale nécessaire pour atteindre la saturation. En raison de cette saturation de dose, la quantité maximale d'acibenzolar-*S*-méthyle absorbée par la peau dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée ne devrait pas être supérieure à ~ 0,65 mg/kg p.c./j, quelle que soit la dose appliquée. Cette valeur a été obtenue par calcul, par la multiplication du taux de pénétration percutanée maximal (0,78 µg/cm<sup>2</sup>/h) par la durée de l'exposition (6 h/j) et par la superficie de la zone d'application (~ 41 cm<sup>2</sup>) dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée. La valeur estimative obtenue de la quantité totale absorbée par voie cutanée (~ 192 µg/j) a été normalisée selon le poids corporel moyenné dans le temps (~297 g) des animaux soumis au traitement dans cette étude. La valeur obtenue a été jugée équivalente à une dose administrée par voie orale, car les animaux ayant reçu, par gavage, une dose allant jusqu'à 100 mg/kg p.c. dans l'étude sur le métabolisme réalisée par voie orale ont absorbé au moins 91 à 96 % de la dose. Si on avait administré une dose de 0,65 mg/kg p.c./j par gavage (voie orale), la quasi-totalité de la dose aurait été absorbée.

L'ARLA convient que, compte tenu des différences dans les conditions expérimentales entre l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée et l'étude de toxicité sur le plan du

développement par voie cutanée, il peut être difficile de comparer directement les deux études et d'établir l'équivalence des doses. Les seules différences qui pourraient être significatives entre ces deux études sont l'excipient utilisé et le sexe des animaux. Bien que les numéros de lots d'acibenzolar-*S*-méthyle utilisés aient aussi été différents, la pureté déclarée ne différait pas de plus de 1,1 %. Les deux études ont été menées par le personnel du même laboratoire, à moins d'un an d'intervalle, avec essentiellement les mêmes installations et conditions d'élevage, ainsi que le même régime alimentaire, et les animaux provenaient du même fournisseur et étaient du même âge, de la même lignée et approximativement du même poids. Bien que l'excipient n'ait pas été le même dans les deux études, l'absorption percutanée était probablement supérieure dans l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée que dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée, en raison des caractéristiques physicochimiques de l'excipient choisi et de la faible solubilité aqueuse de l'acibenzolar-*S*-méthyle. Par conséquent, le taux de pénétration initial estimé à partir de l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée est considéré comme une surestimation de la dose absorbée dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée. Finalement, tel qu'il a été mentionné plus tôt, la dose la plus faible de l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée est d'environ cinq fois supérieure à la dose la plus faible nécessaire pour saturer les processus de transport percutané de l'acibenzolar-*S*-méthyle dans l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée. Au minimum, la capacité de transport de la peau dans l'étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat aurait dû être cinq fois plus élevée pour que toute différence entre ces deux études ait invalidé la dose équivalente estimée par voie orale de 0,65 mg/kg p.c./j. Les comparaisons des observations sur la *toxicité* de l'acibenzolar-*S*-méthyle pour le développement entre les voies d'exposition sont donc limitées, car la dose interne la plus élevée estimée dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée est bien inférieure à la dose la plus faible entraînant des effets toxiques pour le développement par voie orale; la dose interne équivalente n'a pas été atteinte.

**Commentaire n° 3** : La dernière phrase du dernier paragraphe de la page 17 du PRD2010-19 est inexacte. De fait, l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée *fournit* de bonnes indications quant aux conséquences développementales d'une exposition à l'acibenzolar par voie cutanée par rapport à l'exposition par voie orale (ingestion). Cette étude et l'étude de toxicité cutanée chez le rat échelonnée sur 28 jours ont montré que, dans des conditions occlusives, les concentrations élevées du produit chimique n'entraînent « aucune toxicité sur le plan du développement ou d'ordre général après une absorption cutanée ». Ces études de toxicité cutanée contribuent à l'évaluation des risques, confirment l'innocuité de l'acibenzolar-*S*-méthyle et indiquent que des facteurs d'incertitude additionnels ne sont pas nécessaires pour assurer la protection des travailleurs. L'exposition par voie cutanée est habituellement le vecteur d'exposition le plus important durant l'utilisation du produit et après son application.

**Réponse au commentaire n° 3** : L'ARLA a indiqué que, dans le contexte de l'évaluation des risques, « l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée fournit très peu d'indications quant aux conséquences développementales d'une exposition à l'acibenzolar-*S*-méthyle par voie cutanée », car la quantité qui semble avoir été absorbée dans cette étude est bien inférieure à la dose administrée par voie orale ayant entraîné soit des hernies ombilicales soit des changements morphométriques du cerveau (voir la réponse au commentaire n° 2). Aucune DSENO n'a été établie relativement à ces effets toxiques pour le développement. Les indications fournies par l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée

sont donc considérées comme limitées, car la dose la plus faible administrée par voie orale pouvant produire de tels effets sur le développement n'a pas été atteinte et la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle réellement absorbée, dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée, n'est pas connue. On ne connaît pas non plus avec certitude la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle que l'humain peut absorber, car les caractéristiques physicochimiques de l'excipient utilisé dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée chez le rat sont différentes de celles de la préparation commerciale Actigard 50WG à laquelle les travailleurs seront exposés. Comme il est indiqué précédemment, il est difficile de comparer directement les taux d'absorption du produit chimique à cause des différences dans la composition des excipients (voir le commentaire n° 2; difficultés liées à l'excipient choisi). En outre, puisque les effets morphométriques sur le cerveau constatés dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement *n'ont pas* été évalués dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée, on ne sait pas si la dose absorbée, ou appliquée, a entraîné des effets comparables sur le cerveau dans cette étude. Finalement, mis à part la faible dose absorbée, le nombre de portées examinées dans cette étude était trop peu élevé pour pouvoir exclure avec fiabilité la possibilité que l'exposition par voie cutanée entraîne aussi des malformations rares comparables, liées au développement (voir la réponse au commentaire n° 1). Dans l'ensemble, l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée fournit très peu d'indications permettant d'établir clairement une DSENO en fonction des effets sur le développement découlant d'une exposition par la voie cutanée. Par conséquent, l'application de facteurs d'incertitude proposée pour assurer la protection des travailleurs est justifiée.

L'ARLA convient que l'exposition de 28 jours à l'acibenzolar-*S*-méthyle par voie cutanée a entraîné un spectre d'effets toxiques généraux plus restreint que par voie orale. Néanmoins, les DSENO de ces études à court terme sont comparables, quelle que soit la voie d'exposition. De même que dans l'étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée, la quantité d'acibenzolar-*S*-méthyle réellement absorbée dans l'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours n'est pas connue et ne peut être déduite qu'à partir des données de l'étude de métabolisme réalisée par voie cutanée (voir la réponse au commentaire n° 2). L'ARLA reconnaît que ces études de toxicité par voie cutanée contribuent en effet à l'évaluation des risques et semblent indiquer que l'exposition par voie cutanée peut entraîner moins de risques connexes que l'exposition par voie orale. Quoi qu'il en soit, les résultats de ces études ne sont pas suffisants pour permettre de réduire ou d'éliminer les facteurs d'incertitude qui ont été recommandés pour assurer la protection des travailleurs.

### **Neurotoxicité sur le plan du développement**

**Commentaire n° 4 :** À la page 18 du PRD2010-19, l'ARLA précise l'absence de toute preuve de toxicité maternelle dans l'étude de neurotoxicité sur le plan du développement (NTD) chez le rat jusqu'à la dose la plus élevée à l'essai, soit 4 000 ppm. Il est précisé que, dans le cadre d'une étude bigénérationnelle de la toxicité sur le plan de la reproduction réalisée chez le rat à des doses semblables, une preuve de toxicité maternelle a été observée à des doses de 2 000 et de 4 000 ppm. Compte tenu du nombre plus faible de paramètres maternels mesurés dans l'étude sur la NTD, il est probable que la toxicité maternelle était présente, mais elle n'a pas été évaluée.

**Réponse au commentaire n° 4 :** L'ARLA convient que les effets maternels dans l'étude sur la reproduction devraient être pris en considération dans le cadre de l'étude sur la NTD. Ce



commentaire concorde avec l'approche générale de l'ARLA selon laquelle il importe de tenir compte de l'ensemble des bases de données toxicologiques dans le cadre de l'évaluation des caractéristiques des risques d'un produit chimique. Les effets de toxicité maternelle dans l'étude de toxicité sur la reproduction ont été pris en considération lorsque l'on a établi une absence de toxicité maternelle dans l'étude sur la NTD. Conformément au commentaire n° 2 et relativement aux comparaisons des études, l'ARLA a également tenu compte du fait que huit années se sont écoulées entre ces deux études réalisées par le personnel de laboratoires différents sur diverses lignées de rats dont l'âge, le poids et le régime alimentaire différaient et qui provenaient de divers fournisseurs. Ces différences ont écarté la possibilité de toute comparaison entre ces études.

**Commentaire n° 5 :** Contrairement à l'évaluation des résultats morphométriques de l'étude sur la NTD effectuée par l'ARLA (page 18 du PRD2010-19), on n'a observé, chez les mâles, aucune relation dose-effet pour ce qui est des modifications du cortex dorsal. En outre, les modifications du cervelet étaient uniquement significatives sur le plan statistique aux doses moyenne et élevée.

**Réponse au commentaire n° 5 :** Les courbes de la relation dose-effet en ce qui concerne un amincissement de la couche moléculaire du cervelet et du cortex dorsal présentaient toutes deux un effet de plateau. Dans le cas du cervelet, la modification en lien avec le développement a commencé à plafonner aux doses moyenne et élevée. Dans le cas du cortex dorsal, un plateau était également évident à la dose la plus faible. Dans un contexte de développement, ce type de relation dose-effet peut survenir lorsqu'il existe un laps de *temps* déterminant au cours duquel le développement est sensible aux effets toxiques d'une substance chimique. Dans ces circonstances, l'ampleur des effets sur le développement peut être influencée par la dose administrée *et* la durée de cette période fixe durant laquelle le développement est sensible. Il se peut aussi qu'une saturation du transfert placentaire puisse avoir contribué aux effets observés correspondant à la dose, si les modifications morphométriques observées ont pris naissance pendant la période prénatale. Quoi qu'il en soit, l'ARLA ne dispose pas de données directes sur la dose efficace chez les petits au cours du développement et d'aucune indication claire sur la période de sensibilité.

Bien que les modifications du cervelet soient statistiquement significatives aux doses moyenne et élevée uniquement, la modification à faible dose correspondait à 78 et à 55 % de celle survenue aux doses moyenne et élevée, respectivement. La modification survenue à la dose la plus faible correspondait à plus de la moitié de celle observée à la dose la plus forte, en dépit d'une augmentation de la dose de 40 fois. L'ampleur de la modification à la dose faible, considérée comme biologiquement significative, souligne le caractère abrupt de la courbe de la relation dose-effet en dessous de la dose faible. On a observé des effets comparables en fonction de la dose pour ce qui est de l'épaisseur du cortex dorsal, lequel était associé à un amincissement statistiquement significatif à toutes les doses étudiées. Tel qu'il est indiqué dans le PRD2010-19, en raison de la pente abrupte de ces courbes en dessous de la dose la plus faible étudiée, l'ARLA était davantage préoccupée par le fait que des doses très faibles d'acibenzolar-*S*-méthyle puissent avoir des effets considérables sur le développement normal d'un cerveau.

L'ARLA a examiné les données morphométriques du cerveau des animaux témoins provenant de treize études historiques sur la NTD menées par le même laboratoire. Ces données indiquent que les données morphométriques du groupe témoin concomitant n'étaient généralement pas

atypiques, et il est peu probable qu'elles aient joué un rôle dans les effets en fonction de la dose observés dans le cortex dorsal et le cervelet.

**Commentaire n° 6** : La plupart des modifications morphométriques du cerveau dans l'étude sur la NTD se situaient dans l'intervalle des données sur les témoins historiques, et on n'a observé aucune modification statistiquement significative chez les femelles. En tenant compte de tous les résultats et de la variabilité inhérente aux études sur la NTD, on croit que les modifications morphométriques apparentes ne sont pas biologiquement ou toxicologiquement significatives et que la DSENO relative au développement de cette étude est la dose maximale étudiée, soit 4 000 ppm.

**Réponse au commentaire n° 6** : L'examen des données sur les témoins historiques provenant du laboratoire a révélé une variation non aléatoire entre les études pour ce qui est des mesures morphométriques du cerveau. En ce qui concerne l'épaisseur du cortex dorsal, cette variation semble être systématique et dépend du moment au cours duquel l'étude a été menée. On a soulevé des problèmes comparables sur le plan des données historiques concernant le comportement tirées des études sur la NTD. Cette variation attribuable au laboratoire élargit l'éventail des témoins historiques d'une manière non liée à la variation biologique inhérente au développement normal du cerveau, en plus de souligner l'importance cruciale du groupe témoin concomitant dans l'évaluation des effets qui semblent liés au traitement. À partir des données sur les témoins historiques fournies, l'ARLA a établi que les données sur les témoins historiques chez les rats mâles n'étaient pas atypiques et ne constituaient pas un déterminant sous-jacent des modifications morphométriques observées. Contrairement à l'opinion de l'intervenant qui a formulé ce commentaire, l'ARLA considère que les modifications chez les rats mâles sont réelles et non apparentes. Dans son évaluation, elle a donné davantage d'importance au groupe témoin concurrent, ce qui est conforme au document d'orientation de l'Organisation de coopération et de développement économiques sur les analyses de toxicité pour la reproduction des mammifères (n° 43, ENV/JM/MOMO2008-16).

Aucune modification statistiquement importante n'a été observée chez les femelles, mais les analyses morphométriques étaient limitées uniquement aux témoins et à la dose élevée. Tel qu'il est précisé dans le PRD2010-19, les données sur les témoins historiques laissent également penser que certains effets ont peut-être été masqués. En outre, on a observé des valeurs témoins atypiques dans le cas de certaines mesures morphométriques.

**Commentaire n° 7** : L'ARLA réitère son interprétation des données morphométriques cérébrales au dernier paragraphe de la page 18 du PRD2010-19. L'ARLA ajoute que les modifications morphométriques cérébrales chez les animaux mâles ne semblent pas « claires et constantes », compte tenu de l'absence d'une relation dose-effet, de seulement quatre résultats statistiquement significatifs sur les vingt mesures morphométriques cérébrales prises chez les animaux mâles, du manque de concordance dans les résultats et de la conclusion de la United States Environmental Protection Agency à l'effet que « l'importance biologique de l'amincissement du cortex dorsal, un phénomène non dépendant de la dose, est ambiguë ».

**Réponse au commentaire n° 7** : L'ARLA précise que « chez les rats mâles, des changements morphométriques nets et constants se sont produits à une dose aussi faible que la plus faible dose étudiée [...] ». L'acceptabilité et les limites de la relation dose-effet ont été abordées dans la



réponse au commentaire n° 5. L'ARLA a conclu à une concordance spatiale, temporelle et développementale, ainsi qu'à la cohésion interne des modifications morphométriques cérébrales, en raison des éléments suivants : i) deux régions distinctes du cortex dorsal ont présenté un changement de même ampleur et orientation après mesure, ii) deux régions distinctes du cervelet ayant fait l'objet de mesures ont présenté un changement de même ampleur et orientation, iii) deux régions différentes du cerveau ont présenté le même type de modification morphologique à l'examen macroscopique, iv) les deux régions cérébrales touchées sont deux régions qui se développent tardivement, v) il a été démontré que la couche granulaire avait été également touchée, vi) il a été démontré que les petites femelles avaient subi des modifications comparables, même si ces modifications n'étaient pas statistiquement significatives. Les effets sur le développement de l'acibenzolar-*S*-méthyle, limités selon la région, laissent croire que son mécanisme de toxicité est spécifique plutôt que général, une hypothèse qui concorde avec les effets toxiques produits à la plus faible dose à l'essai.

L'ARLA souscrit au point de vue de l'EPA à l'effet que l'importance biologique d'un amincissement du cortex dorsal est ambiguë. Cependant, selon les connaissances actuelles sur la période de développement des différentes régions et structures du cerveau de rat, on sait que certains aspects du développement du cortex dorsal concordent, de façon temporelle, avec ceux du cervelet. On sait également que la présence de populations de cellules granulaires qui apparaissent tardivement dans ces régions du cerveau constitue un élément biologique sous-jacent, lequel explique cette concordance de développement. Par conséquent, l'apparente concordance temporelle des effets de l'acibenzolar-*S*-méthyle dans ces deux régions du cerveau s'explique probablement sur le plan biologique. Sans connaissances détaillées de la période et de la nature des modifications dans les deux régions cérébrales touchées, l'ARLA ne peut pas écarter la possibilité que ces effets toxiques soient comparables sur le plan du développement.

**Commentaire n° 8** : Le dernier paragraphe de la page 18 et le premier paragraphe de la page 19 du PRD2010-19 traitent d'une hypothèse qui devrait être clairement indiquée comme telle. Il n'existe aucune preuve d'hypoplasie dans les cellules du cerveau. En outre, le commentaire de l'ARLA selon lequel les tâches dans cette étude particulière n'étaient pas suffisamment difficiles est fondé sur une extrapolation de l'ARLA basée sur des publications et non sur les données elles-mêmes.

**Réponse au commentaire n° 8** : Les modifications morphométriques cérébrales observées dans l'étude sur la NTD ont été clairement indiquées dans le PRD2010-19. L'ARLA a pris soin de faire la distinction entre les conclusions de cette étude et l'analyse de leur éventuelle importance biologique sous-jacente. Il a été clairement reconnu que les phénomènes biologiques expliquant les malformations du cerveau qui apparaissent au cours du développement ne sont pas bien compris. L'ARLA convient que l'étude sur la NTD présentée ne contient aucune preuve directe d'hypoplasie dans les cellules du cerveau. Cependant, les méthodes histologiques utilisées dans l'étude sur la NTD ne visaient pas spécifiquement à détecter l'hypoplasie. De plus, les amincissements observés dans ces régions du cerveau pourraient être le résultat d'autres causes sous-jacentes, notamment une diminution de la taille des cellules, une mort cellulaire accrue, une migration cellulaire altérée et, dans le cas de la couche moléculaire, une diminution de l'arborisation dendritique. Aucune de ces possibilités n'est directement explorable à l'aide des méthodes histologiques utilisées dans l'étude sur la NTD.

La tâche comportementale exécutée dans l'étude sur la NTD pour évaluer l'apprentissage et la mémoire était acceptable et conforme aux lignes directrices relatives à ce type d'étude. Avant de réaliser l'étude sur la NTD présentée, il aurait été impossible pour Syngenta ou l'ARLA de connaître la tâche comportementale ou le niveau de difficulté le plus convenable pour l'évaluation. Néanmoins, compte tenu de la compréhension actuelle du développement du cerveau, les modifications morphométriques décelées devraient être utilisées pour guider l'élaboration du plan de toute étude subséquente, s'il y a lieu. Dans un même ordre d'idées, les modifications morphométriques cérébrales manifestées devraient être examinées de façon rétrospective pour évaluer la pertinence et la sensibilité probables des tâches comportementales qui ont effectivement été exécutées dans l'étude sur la NTD.

**Commentaire n° 9 :** À la page 21 du PRD2010-19, l'ARLA précise que « les effets sur le développement du cerveau et les hernies ombilicales constatés dans le cadre de l'étude sur la NTD sont survenus essentiellement à la même dose (la plus faible) ». Selon nous, ces effets ne reflètent pas fidèlement les données. Dans l'étude sur la NTD, les animaux ont été exposés par leur régime alimentaire; dans l'étude de toxicité pour le développement, l'exposition était attribuable à un gavage (voie orale) d'une solution aqueuse dans laquelle la carboxyméthylcellulose agissait à titre d'excipient. La cinétique de l'acibenzolar-*S*-méthyle était donc très différente dans les deux études. Des précisions de l'ARLA relativement au raisonnement de cet énoncé seraient appréciées.

**Réponse au commentaire n° 9 :** L'ARLA convient que la cinétique d'absorption d'un produit chimique est influencée par les propriétés de l'excipient utilisé pour administrer la dose. Cependant, la base de données toxicologiques sur l'acibenzolar-*S*-méthyle ne comporte aucune analyse comparative de la cinétique d'absorption chez des rats exposés par leur régime alimentaire ou par la carboxyméthylcellulose aqueuse agissant comme excipient. En outre, l'excipient utilisé pour caractériser la cinétique d'absorption dans l'étude du métabolisme par voie orale était un mélange de *N*-méthylpyrrolidone et de polyéthylène glycol, un excipient différent de ceux auxquels on a eu recours dans ces études de toxicité pour le développement. Compte tenu de ces limites, la « dose », selon le PRD2010-19, renvoie nécessairement à la quantité moyenne de produit chimique administré quotidiennement, par kilogramme de poids corporel, par voie orale. L'ARLA n'a fourni aucune donnée toxicocinétique particulière qui contribuerait à déterminer la dose biologiquement efficace dans le cas des différents excipients utilisés dans l'étude évaluant les effets toxiques sur le développement après une administration par voie orale.

**Commentaire n° 10 :** L'examen de toutes les conclusions de l'étude sur la NTD confirme l'absence d'effets neurotoxiques sur le développement. Par conséquent, le facteur d'incertitude supplémentaire de 3 pourrait être éliminé. L'EPA a attribué une DSENO de 8,2 mg/kg à l'étude sur la NTD menée chez le rat. De plus, la définition appropriée d'une DSENO sous-entend que le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*, s'il est appliqué, peut se limiter aux femmes d'un groupe d'âge particulier (âgées de 13 à 49 ans).

**Réponse au commentaire n° 10 :** L'ARLA et l'EPA ont tous deux conclu qu'une exposition à l'acibenzolar-*S*-méthyle entraînait des effets neurotoxiques sur le développement chez les rats. Le PRD2010-19 et les réponses aux commentaires n<sup>os</sup> 4 à 8 fournissent des indications sur les raisons expliquant les légères différences entre l'évaluation de l'étude sur la NTD effectuée par

---

l'ARLA et celle de l'EPA. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué en raison de l'absence d'une DSENO; la courbe de la relation dose-effet est analysée dans le PRD2010-19 et dans la réponse au commentaire n° 5. Le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* de 10 a été appliqué pour les motifs soulignés à la section 3.1.1 du PRD2010-19. Les préoccupations liées à l'application d'un facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* sont indépendantes de celles qui sont liées à l'application d'un facteur d'incertitude de 3 pour l'absence d'une DSENO. Les préoccupations relatives à la *Loi sur les produits antiparasitaires* concernant la neurotoxicité pour le développement s'appliquent à toutes les populations parce que, dans l'étude sur la NTD, les données étaient insuffisantes pour déterminer si les modifications morphométriques cérébrales découlaient d'une exposition à l'acibenzolar-*S*-méthyle pendant la période prénatale, la période postnatale ou les deux. Cette question concernant l'exposition est davantage compliquée par les différences relatives à la période de développement des régions cérébrales touchées chez le rat et chez l'humain.