

Le 6 août 2009

Madame Meg Sears
Route rurale 1, casier postal 9012
Dunrobin (Ontario) K0A 1T0

**Objet : Avis d'opposition – Acide (2,4-dichlorophénoxy)acétique [2,4-D],
décision de réévaluation RVD2008-11**

Madame Sears,

Nous avons soigneusement examiné votre avis d'opposition, déposé en août 2008, portant sur la décision de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de maintenir l'homologation du 2,4-D (RVD2008-11). Nous reconnaissons votre intérêt de longue date pour le 2,4-D et nous continuerons de tout mettre en œuvre pour répondre à vos questions et pour tenir compte de vos préoccupations.

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, tout individu croyant qu'il existe une justification scientifique à l'examen d'une décision pour laquelle le paragraphe 28(1) s'applique peut déposer un avis d'opposition au cours des 60 jours suivant la publication de ladite décision. L'opposition doit porter sur le fondement scientifique de la décision relativement aux risques sanitaires et environnementaux, à la valeur du pesticide en cause et à la nécessité de porter la décision devant un comité d'experts aux fins d'examen de l'argumentation scientifique présentée dans l'avis et afin de fournir des conseils au ministre à ce sujet.

Lors du dépôt d'un avis d'opposition, une équipe est formée et composée de scientifiques de l'ARLA n'ayant pas participé à la prise de décision initiale. Cette équipe se penche sur le fondement scientifique de l'opposition et juge si les critères d'établissement du groupe d'étude ont été respectés.

Les critères d'établissement d'un groupe d'experts comprennent notamment :

- a. l'examen de l'information fournie, à savoir si les renseignements mettent en doute la validité scientifique de l'évaluation ou de la réévaluation des risques sanitaires et environnementaux ainsi que de la valeur attribuée au pesticide;
- b. l'évaluation de la pertinence d'obtenir les conseils d'un comité d'experts

scientifiques pour traiter l'opposition.

Plusieurs des préoccupations soulevées dans votre opposition ont été abordées au cours de l'examen approfondi et du processus de consultation relatifs à la réévaluation du 2,4-D, ainsi que lors des communications que nous avons échangées avec vous au fil du temps. Les membres de notre équipe de scientifiques de l'ARLA ont effectué un examen minutieux et approfondi de vos questions et préoccupations. Ils ont répondu à chacun des éléments et ont indiqué dans le document joint les renseignements pris en compte lors de la prise de décision sur la réévaluation du 2,4-D. Parmi les renseignements appuyant votre opposition, l'équipe n'a trouvé aucune donnée remettant en cause la validité scientifique de la réévaluation. Par conséquent, cet avis d'opposition ne remplit pas les critères requis à l'établissement d'un comité d'experts pour examiner de nouveau la décision du maintien de l'homologation du 2,4-D.

Nous espérons que l'information présentée dans la réponse détaillée jointe à cette lettre élucide les questions que vous avez soulevées. L'ARLA continue de donner la priorité à la santé humaine et à l'environnement pour tout ce qui touche nos activités de réglementation : l'Agence autorisera uniquement l'homologation des produits pour lesquels il existe une certitude raisonnable de l'innocuité d'un usage conforme au mode d'emploi. Ceci s'applique au 2,4-D.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Marion Law
Greffière principale
AGENCE DE RÉGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE

Pièce jointe :
Réponse détaillée à l'avis d'opposition

Numéro 2008-3120

Réponse détaillée à l'avis d'opposition – Acide (2,4-dichlorophénoxy)acétique [2,4-D], décision de réévaluation RVD2008-11

L'avis d'opposition, déposé par madame Meg Sears en vertu du paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) et portant sur la réévaluation de la décision d'homologation du 2,4-D, a été examiné et évalué conformément aux dispositions de la Loi et de ses règlements d'application.

Les renseignements suivants ont été reçus et examinés pour le traitement de l'avis d'opposition :

- pièce jointe à l'avis d'opposition (justification);
- Sears, M., CR Walker, RHC van der Jagt et P Claman. 2006. *Pesticide Assessment: Protecting Public Health on the Home Turf. Paediatrics and Child Health* 11:229-234;
- courriel de l'ARLA, daté du 18 juin 2008, décrivant les rapports portant sur diverses doses sans effet nocif observé (DSENO);
- références annotées accompagnées d'extraits.

Les questions soulevées dans l'avis d'opposition sont en **caractères gras**, alors que les réponses de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) sont en police régulière.

- 1. Les rapports confidentiels de toxicologie animale fournis par l'industrie sous-estiment les effets toxiques. Par exemple, des symptômes, dont une salivation excessive ou la présence de sécrétions rouges autour des yeux, ne sont pas considérés comme découlant des effets toxiques. Ces symptômes devraient être pris en considération : ils ont été observés chez la majorité des animaux exposés à des doses bien inférieures à la « dose sans effet nocif observé » (DSENO). Il est également possible que des résultats prouvant la toxicité (par exemple, le poids corporel moyen des sujets est inférieur de moitié à celui du groupe témoin) ne s'avèrent pas statistiquement significatifs, soit parce que les essais ont été réalisés dans de mauvaises conditions entraînant des écarts excessifs dans les données recueillies ou parce que le nombre d'animaux utilisés était insuffisant. Seules les toxicités extrêmes (de manière générale, le décès) apparaissent comme étant significatives. Dans certains rapports clés, des effets toxiques ont été observés à l'exposition à chacune des doses. L'un des éléments particulièrement importants porte sur l'augmentation inadéquate de la DSENO à l'exposition chronique, passant de 1 mg/kg p.c./j (milligramme par**

kilogramme de poids corporel par jour) à 5 mg/kg p.c./j à la suite de l'examen de nouveaux tissus rénaux prélevés sur d'anciens spécimens de rats. De plus, je souhaite porter à l'attention de l'ARLA le fait qu'une étude récente effectuée avec des rats démontre qu'un niveau d'exposition aussi faible que 10 mg/kg p.c./j lors des premiers jours suivants la parturition entraîne des modifications au comportement maternel, ainsi qu'aux niveaux de prolactine et de monoamine dans l'acétonitrile (AcN) des mères exposées². Ces données contredisent les DSENO de 12,5 et de 25 mg/kg p.c./j indiquées pour une exposition de courte durée lors de la réévaluation du 2,4-D. La correction de ces valeurs obtenues à l'exposition chronique et de courte durée devrait mener à l'obtention d'un niveau d'exposition humaine révisé, comprenant un facteur de 10 supplémentaire pour l'extrapolation des données de « dose minimale entraînant un effet nocif observé » (DMENO) en vue de l'identification d'une DSENO. L'intégration adéquate de cette nouvelle DMENO pourrait mener à l'interdiction de certaines ou de l'ensemble des utilisations du 2,4-D.

Il est important de noter que l'ARLA étudie les données transmises par l'industrie afin de prendre ses propres décisions, même si l'industrie fournit les rapports confidentiels de toxicologie animale. L'évaluation réalisée par l'ARLA porte sur les données et l'analyse statistique des études; nos décisions sont prises indépendamment des résolutions de l'industrie.

Effets nocifs par opposition aux effets non nocifs

Une salivation excessive ou la présence de sécrétions rouges autour des yeux ne sont pas nécessairement identifiées comme faisant partie des réactions aux effets nocifs. Une salivation excessive peut être causée par plusieurs facteurs, dont des problèmes d'appétibilité de l'aliment contenant la substance à l'essai. De plus, les symptômes observés de salivation excessive et de présence de sécrétions rouges autour des yeux étaient transitoires et ne sont donc pas estimés comme des réactions indésirables. Une DSENO est la dose sans effet nocif observé. Par opposition, la dose sans effet observé, c'est-à-dire la DSEO, correspond au niveau de dose auquel aucun effet n'est observé, qu'il s'agisse d'effet nocif ou non; ce niveau comprend donc ces paramètres. Les DSENO sont internationalement acceptées comme étant les critères d'effet toxicologique les plus adéquats lors de l'évaluation des risques. Par conséquent, puisque l'ARLA établit les critères d'effet toxicologique à l'aide de la DSENO, la salivation excessive et les sécrétions rouges autour des yeux n'ont aucune incidence sur la détermination de ces critères. Il faut noter que les paramètres de réactions ophtalmiques ont été évalués dans le cadre de plusieurs des études, conformément aux lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). En ce qui concerne le 2,4-D sous forme d'EHE, de sel de DEA (dont la production est graduellement abandonnée à la suite de la réévaluation de l'ARLA) et de sel de DMA, une dégénérescence rétinienne bilatérale a été observée au cours des études de 90 jours menées sur des rats. Quant à l'administration du 2,4-D sous forme de sel de sodium et d'acide libre, des résultats similaires ont été obtenus dans le cadre de l'étude d'une

durée de deux ans d'exposition chronique des rats. Il faut mentionner que ces résultats étaient inférieurs ou égaux à la DMENO établie pour ces études. Les réactions ophtalmiques indésirables ont donc été prises en compte lors de l'évaluation des risques réalisée par l'ARLA.

Effets toxiques

L'énoncé suivant est inexact : « seules les toxicités extrêmes (de manière générale, les décès) apparaissent comme étant significatives ». Plusieurs paramètres étaient perçus comme étant des réactions indésirables lors de l'examen du 2,4-D, comme la perte ou le gain de poids corporel, la consommation alimentaire, les effets sur le foie et sur la thyroïde, etc. Dans plusieurs cas, certaines ou l'ensemble de ces réactions ont été observées lors de l'administration de doses inférieures sans que le décès ne survienne et ont constitué les paramètres employés pour établir la DMENO.

L'ARLA ne se fie pas uniquement à la signification statistique pour établir le caractère nocif des valeurs observées. L'impact biologique (changement global, relatif à l'évaluation) ainsi que les données obtenues lors d'essais distincts sur les animaux entrent également en ligne de compte. Veuillez également noter que le nombre d'animaux formant le groupe expérimental des études sur le 2,4-D était conforme aux lignes directrices de l'OCDE quant au nombre d'animaux requis pour chacun des types d'étude.

Pathologie du rein

Les lames d'histopathologie du rein recueillies lors de l'étude d'une durée de deux ans réalisée sur les rats ont été examinées de nouveau dans un établissement indépendant par un groupe d'experts constitué de pathologistes. Ce groupe d'évaluation par les pairs scientifiques a conclu qu'aucun effet nocif n'a été observé en matière de pathologie du rein lors de l'exposition à une dose de 5 mg/kg p.c./j. Ces lames ont fait l'objet d'un second examen afin de valider les résultats initiaux, puisqu'une nouvelle étude d'exposition chronique a démontré des effets différents lors de l'exposition à cette dose. Par la suite, cette information a été évaluée par l'ARLA et, en l'absence d'autres effets nocifs observés à cette dose, la DSENO établie lors de l'étude d'exposition chronique des rats a été modifiée à 5 mg/kg p.c./j.

Article publié en 2008

Dans l'article « Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat maternal behaviour » (Strutz *et. al.*, 2008), on mentionne que la plus faible dose mise à l'essai est 15 mg/kg p.c./j, laquelle est 10 fois supérieure à la DSENO établie lors de l'étude sur la chronicité, et qu'aucun effet n'est observé à 10 mg/kg p.c./j. Les paramètres annotés (c'est-à-dire les niveaux de prolactine et de monoamine dans l'AcN et le comportement maternel) ne sont généralement pas évalués dans le cadre des études d'exposition à court terme réalisées selon les lignes directrices de l'OCDE, puisque ces études sont effectuées sur des animaux non gravides. Les données portant sur le comportement

maternel ou sur des effets secondaires relatifs à d'autres paramètres énumérés ont toutefois été comptabilisées dans plusieurs études, y compris dans l'étude de reproduction sur deux générations incluse dans la base de données de toxicité.

- 2. Il n'existe aucun doute à savoir que des dioxines contaminent le 2,4-D. Il est économiquement intéressant de fabriquer des herbicides à plus haut potentiel de contamination puisque la production de dioxines augmente lorsque la température du réacteur est plus élevée. Il s'agit des mêmes conditions qui favorisent une production plus rapide et une conversion plus complète. Les questions qui demeurent en suspens portent sur l'étendue de la contamination des produits utilisés au Canada et sur les effets sanitaires possibles des dioxines comportant moins de quatre atomes de chlore :**
 - a. Il n'existe aucun doute à savoir que des dioxines contaminent le 2,4-D. En effet, selon Environnement Canada, les phytohormones herbicides constituent la plus importante source de dioxines contenant peu d'atomes de chlore dans l'environnement canadien.⁴⁰**

Dans la référence numéro 40, on ne fait aucune mention indiquant que les phytohormones herbicides constituent la plus importante source de dioxines contenant peu d'atomes de chlore dans l'environnement canadien. On y aborde plutôt les sources de contamination environnementale, les plus importantes sources de dioxines mentionnées étant le pentachlorophénol, qui sert à la préservation du bois, les incinérateurs municipaux ainsi que les usines de pâtes et papiers qui utilisent du chlore au cours du processus de blanchiment. On indique dans la référence numéro 40 que la plupart des sources produisent des mélanges complexes contenant des dioxines et des furanes; le 2,4-D est un exemple fourni, puisqu'il contient un mélange de dichloro-, trichloro- et tétrachloro-dioxines. Bien que cette référence indique que l'herbicide 2,4-D constitue la deuxième source chimique de dioxines en importance, on y précise que les dioxines contenues dans le 2,4-D n'ont pas d'atome de chlore substitué en 2, 3, 7 et 8, et c'est pourquoi on considère qu'elles sont relativement anodines.

Il est économiquement intéressant de fabriquer des herbicides à plus haut potentiel de contamination puisque la production de dioxines augmente lorsque la température du réacteur est plus élevée. Il s'agit des mêmes conditions qui favorisent une production plus rapide et une conversion des matières premières plus complète. Les mesures proposées par l'ARLA pour obtenir des demandeurs les renseignements sur les contaminants ne constitueront toutefois pas une source fiable d'information, puisque les fabricants surveillent la température du réacteur et la contamination par les dioxines. Les demandeurs sélectionnent d'emblée les données transmises et celles-ci peuvent donc ne pas être représentatives des produits utilisés au Canada. L'ARLA devrait examiner les données portant sur la production de contaminant par les entreprises au cours des cinq dernières années et

réaliser ses propres essais sur les phytohormones herbicides en vente libre.

Le processus de fabrication du 2,4-D faisant partie des renseignements commerciaux confidentiels, l'ARLA ne peut pas commenter les températures et les conditions de réaction. Par contre, l'énoncé suivant n'est pas valable : « Il est économiquement intéressant de fabriquer des herbicides à plus haut potentiel de contamination puisque la production de dioxines augmente lorsque la température du réacteur est plus élevée. Il s'agit des mêmes conditions qui favorisent une production plus rapide et une conversion des matières premières plus complète. », et ce, parce que le pourcentage du produit souhaité diminue proportionnellement à l'augmentation du pourcentage de dioxines. Donc, il est économiquement intéressant de produire des herbicides comportant de faibles niveaux de contamination et dotés de la concentration optimale des matières actives. De plus, en vertu de la Politique de gestion des substances toxiques d'Environnement Canada, les titulaires d'homologation doivent déployer des efforts pour atteindre l'élimination virtuelle des dioxines et des furanes de leurs produits. Dans le cadre de la réévaluation du 2,4-D, les titulaires devaient soumettre des données récentes d'analyse de toutes les dioxines et de tous les furanes identifiables dans au moins cinq lots consécutifs du produit de qualité technique issus des sites de fabrication homologués pour chacun des produits de qualité technique homologués. L'ARLA tiendra compte de votre suggestion de réexaminer les données sur les contaminants dans le cadre de sa campagne de surveillance et de mise en application de la loi. L'évaluation de cette suggestion sera effectuée de concert avec d'autres priorités ministérielles.

b. Dans les résultats publiés d'essais sur l'immunosuppression, la puissance du contaminant à la dioxine principal du 2,4-D était similaire à celle de la dioxine la plus toxique. L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry des États-Unis tire la même conclusion. L'ARLA a présenté de manière inexacte la toxicité du 2,7-dichlorodibenzo-*para*-dioxine dans le document RVD2008-11.

L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) a cité deux références portant sur l'immunosuppression par la 2,7-dichlorodibenzo-*para*-dioxine pour établir un résultat positif (les articles Kramer *et al.*, 1986, et Holsapple *et al.*, 1986). Comme indiqué dans le document RVD2008-11, l'article Kramer *et al.* (1986) n'a aucun lien avec l'immunosuppression ou avec la 2,7-DCDD. Les résultats présentés dans Holsapple *et al.* (1986) indiquent effectivement que la 2,7-DCDD a certains effets d'immunosuppression chez les souris femelles. Ni la réponse anticorps thymodépendante ni la réponse anticorps thymoindépendante ne sont équivalentes à celles obtenues dans le cas de la TCDD (plus de 100 fois moins puissante); la réponse anticorps polyclonale *in vitro* laisse supposer que la 2,7-DCDD pourrait être 10 fois moins puissante. À notre connaissance, ces résultats n'ont été reproduits dans aucun autre laboratoire ni avec d'autres substances.

L'ATSDR a également mentionné en page 2 que « la 2,3,7,8-TCDD est l'une des

dioxines les plus toxiques pour les mammifères et a fait l'objet de plus de surveillance. La 2,3,7,8-TCDD tient donc lieu de prototype pour les dioxines. » Bien que la 2,3,7,8-TCDD ou d'autres dioxines préoccupantes soient présentes à des degrés inférieurs aux niveaux acceptables en production selon Santé Canada, le niveau de contamination est si faible qu'il ne serait pas détecté comme dépassant les concentrations de fond après l'emploi de produits contenant du 2,4-D et ne poserait donc pas de risque supplémentaire pour la santé.

Références

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1998. *Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins (CDDs)*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. États-Unis. 1998.

Kramer, C.M., J.J. Sando et M.P. Holsapple. 1986. Lack of direct effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-P-dioxin (TCDD) on protein kinase C activity in EL4 cells. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 140:267-272.

Holsapple, M.P., J.A. McCay, D.W. Barnes. 1986. Immunosuppression without liver induction by subchronic exposure to 2,7-dichlorodibenzo-p-dioxin in adult female B6C3F1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 83:445-455.

- c. **Il est urgent d'entreprendre des recherches sur les effets sanitaires des dioxines comportant peu d'atomes de chlore et sur la prévalence de ces effets au sein de la population canadienne et de l'environnement, ainsi que dans les aliments.**

Santé Canada poursuivra la surveillance de tout fait nouveau à ce sujet.

3. **Non seulement accorde-t-on une faible importance à l'épidémiologie humaine lors de l'évaluation des pesticides, mais il existe dans le document RVD2008-11 une grave erreur d'interprétation d'une étude qui porte sur les lymphomes non hodgkiniens et qui fait autorité. Il s'agit d'une erreur importante et fondamentale, qui entraîne la remise en cause de la compétence en matière d'épidémiologie et d'interprétation des statistiques. L'étude réalisée en 2006 par Chiu *et al.*,³ ainsi que plusieurs autres études signalent clairement l'association entre les phytohormones herbicides et la forme la plus maligne de lymphome non hodgkinien, qui connaît la plus rapide augmentation du nombre de cas. La documentation sur l'épidémiologie n'occupe pas une place représentative dans la bibliographie du document de l'ARLA. En tenant compte des conclusions tirées des études citées dans des publications subséquentes, il y a raison de croire que seules les études indiquées par des tiers ont été incluses à la liste (les promoteurs des pesticides ont fourni la documentation citée dans le cadre du projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2005-01 et les études indiquées par des tiers ont été mentionnées**

dans des documents subséquents). Dans le même ordre d'idées, d'autres études, recensées dans la documentation publique évaluée par les pairs, n'étaient pas systématiquement incluses ou réexaminées. Au cours des dernières années, de nombreuses études (la majorité de celles qui ont été publiées) dressaient des constats clairs quant aux dommages causés par les phytohormones herbicides, plus particulièrement par le 2,4-D. Des résultats importants ont été obtenus chez les humains pour le lymphome non hodgkinien, ainsi que pour la leucémie, le cancer du sein et les tumeurs cérébrales. Les études épidémiologiques devraient être examinées lors de l'évaluation des pesticides, ou lorsque les résultats en sont connus, lors de la gestion adaptative ultérieure de l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de ces produits n'aura aucun effet nocif.

L'affirmation suivante est inexacte : « les promoteurs des pesticides ont fourni la documentation citée dans le cadre du projet PACR2005-01 ». La plupart des études citées provenaient de la recherche documentaire réalisée par l'ARLA. Comme mentionné dans la section de bibliographie des documents PACR2005-01 et PACR2007-06 : « Cette bibliographie ne comprend qu'un sous-ensemble des études publiées, y compris d'articles ayant été passés en revue ainsi que des textes d'application de la réglementation internationale. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de toutes les études sur le 2,4-D préalablement publiées. D'autres renseignements pertinents cités en référence dans chacun des examens et documents internationaux publiés ont également été pris en considération lors de cette réévaluation; il est possible de consulter ces documents pour la constitution ultérieure de listes de références. Cette liste ne comprend pas de références aux données exclusives inédites utilisées dans le cadre de cette évaluation. »

L'étude cas-témoin de Chiu *et al.* (2006) réalisée au Nebraska, aux États-Unis, portait sur l'utilisation de pesticides agricoles et sur le lymphome non hodgkinien. Les sujets étaient 385 hommes et femmes choisis par l'intermédiaire des hôpitaux des environs et du *Nebraska Lymphoma Study Group* (NLSG). Quatre-vingt-dix pour cent des sujets admissibles ont participé à l'étude. Les sujets témoins étaient sélectionnés au hasard dans la même région géographique que les sujets de l'étude et étaient souvent jumelés selon le sexe, l'état civil et l'âge. Quatre-vingt-dix-sept pour cent des sujets témoins admissibles, soit 1 432 personnes sur 1 655, ont pris part à l'étude. Les données de l'exposition aux pesticides ont été recueillies lors d'autoévaluations réalisées dans le cadre d'entrevues téléphoniques. Un sous-ensemble de 175 sujets a fait l'objet d'un inventaire génotype pour établir la présence ou l'absence d'une translocation chromosomale (forme positive ou négative du t(14;18)). Les données des variables confusionnelles possibles, dont les antécédents professionnels, l'obésité et l'alimentation, étaient compilées dans le cadre de la méthodologie employée, mais l'incidence de ces variables sur les constats obtenus n'a pas fait l'objet d'une analyse. Les expositions aux divers pesticides étaient étroitement corrélées et les auteurs n'ont pas rectifié les données en fonction de l'exposition à de multiples pesticides.

Après le remaniement des données en fonction de l'âge, du sexe, du type de répondant (entrevue directe ou par procuration) et de l'historique familial de cancer, il a été constaté que les agriculteurs utilisant des herbicides (contenant du 2,4-D ou un autre produit) présentent un risque accru de lymphome non hodgkinien t(14;18) positif (rapport de cotes = 2,9; intervalle de confiance de 95 % : 1,1; 7,9), mais non de lymphome non hodgkinien t(14;18) négatif (rapport de cotes = 0,7; IC de 95 % : 0,3; 1,2). Bien que les auteurs aient abordé des évaluations du risque pour certains groupes chimiques de pesticides en particulier, ils ont expressément affirmé qu'ils ne pouvaient établir une relation entre les données et « une catégorie chimique de pesticides distincte », à cause des corrélations étroites existant entre les groupes de pesticides. Quant aux producteurs agricoles qui n'utilisent pas de pesticides, les agriculteurs qui utilisaient des herbicides de type autre que le phytohormone herbicide présentaient un risque plus élevé de lymphome non hodgkinien t(14;18) positif que leurs pairs qui utilisaient des phytohormones herbicides. On se serait attendu au contraire si le 2,4-D était une cause de lymphome non hodgkinien.

4. La documentation épidémiologique, biochimique et toxicologique ne fait pas l'objet d'une recherche et d'une synthèse systématiques afin de réunir les « pièces du casse-tête » scientifique. Il n'existe aucun mécanisme systématique pour accomplir ceci à l'ARLA. Des membres de la communauté médicale canadienne qui ont réalisé ces tâches ont toutefois dit à maintes reprises être préoccupés par les données probantes associant le 2,4-D à des cancers, à des troubles neurologiques ainsi qu'à des problèmes sur les plans de la reproduction et du développement. On m'a informée que, si une étude épidémiologique ou autre est portée à l'attention du personnel et que cette étude individuelle comporte des données suffisantes, en soi, pour annuler la décision, alors des mesures seront prises. Ce scénario semble peu probable.

L'ARLA effectue une recherche documentaire systématique des ouvrages scientifiques dans le cadre du processus de réévaluation. L'ARLA a étudié les données épidémiologiques lors de son examen du 2,4-D. Certaines des études faisaient état d'associations contestables entre l'utilisation du 2,4-D et des effets nocifs pour la santé, alors que d'autres études ne mentionnaient aucune relation entre ces éléments. Quelques-unes des études, s'il en est, caractérisaient l'exposition dans un contexte donné selon l'utilisation particulière du produit. En l'absence d'évaluations plus directes du degré d'exposition, il est difficile d'inclure les données des études épidémiologiques dans le processus de prise de décisions d'homologation.

Les études épidémiologiques qui démontrent une association entre l'utilisation d'un produit et des effets sur la santé sont vérifiées au moyen d'une évaluation toxicologique permettant d'établir le risque réel d'une relation de cause à effet.

L'ARLA entreprend ces évaluations de toxicité afin de compléter les données sur les associations qui peuvent avoir été établies dans le cadre d'études épidémiologiques.

Le personnel de l'ARLA a accès à des revues scientifiques évaluées par des pairs et se tient régulièrement informé. Le nouveau Programme de déclaration d'incident permet également que des études d'intérêt soient portées à l'attention de l'ARLA par des tiers.

- 5. Il existe une différence entre les études de toxicologie animale et les études par observation chez l'humain étant donné que les études expérimentales sur les animaux sont menées à des doses d'un ordre de grandeur dépassant celles auxquelles les humains sont exposés. Le personnel de l'ARLA répète le mantra simpliste du 16^e siècle privilégié par l'industrie des pesticides : c'est la dose qui fait le poison. Aujourd'hui, nous savons toutefois que les réactions non linéaires aux doses sont communes et même exploitées pour certains médicaments. Les réactions non linéaires sont communes aux produits chimiques qui présentent des effets sur les hormones ou sur le système immunitaire (effets signalés avec l'utilisation du 2,4-D). Lors de ma brève évaluation des données d'essai confidentielles, des réactions non linéaires ont été signalées dans le cadre d'études de toxicologie animale (celles-ci ont toujours été rejetées étant donné la variation des données). L'utilisation de doses d'essai élevées permet de déclencher des réactions chez un grand nombre d'animaux et de réduire les temps de décalage des effets retardés. Il faut toutefois reconnaître que les essais à dose élevée sont des artéfacts du système d'évaluation. Aucun essai ne sera effectué au sein de l'industrie à des doses qui ne pourraient pas résister à l'application des facteurs d'extrapolation et qui resteront au-dessus des évaluations d'exposition chez l'humain. Dans ce contexte, la rétroingénierie du schéma expérimental signifie qu'aucun essai ne reproduira les niveaux d'exposition chez l'humain. Par conséquent, les effets d'une dose faible ne seront jamais observés. C'est pourquoi la recherche non financée par l'industrie est essentielle. Le gouvernement devrait appuyer la recherche universitaire et gouvernementale portant sur les effets des pesticides et d'autres produits chimiques courants ou potentiellement toxiques.**

L'énoncé de Paracelsus voulant que ce soit la dose qui fait le poison ne signifie pas nécessairement que seule une réaction linéaire aux doses soit applicable. Des effets sur les hormones ou sur le système immunitaire peuvent se manifester à des doses exceptionnellement faibles. Les composés génotoxiques appartiennent également à cette catégorie. Il est vrai que le système d'évaluation actuel est conçu pour produire des effets toxicologiques. C'est ainsi que les organismes de réglementation, y compris l'ARLA, sont capables de déterminer les dangers potentiels d'un composé et d'adopter la réglementation en conséquence, en établissant un niveau d'exposition qui serait non toxique. Des essais effectués à des doses équivalant à des niveaux d'exposition chez l'humain valideraient les évaluations de risque; l'ARLA continue de surveiller la recherche dans ce domaine. L'obtention de ces renseignements sur une base routinière serait toutefois difficile, voire impossible, car il faudrait mettre à l'essai et interpréter plusieurs scénarios d'exposition.

Les scientifiques de l'ARLA appuient fortement les essais effectués par des tiers sur les effets toxiques des produits chimiques. Ces études approfondissent encore plus les renseignements disponibles pour prendre des décisions d'homologation éclairées. L'ARLA collabore avec d'autres directions de Santé Canada et d'Environnement Canada qui évaluent la toxicité potentielle d'une vaste gamme de produits chimiques, y compris les pesticides.

6. La toxicité sur les plans du développement et de la neurologie a longtemps été une préoccupation et l'ARLA, dans sa décision, requiert de nouvelles données « de confirmation » d'une nouvelle étude. Les études à confirmer ont été mal menées et sont désuètes (les rapports datent de 1990 environ) et elles ne permettent pas de prendre une décision éclairée pour le maintien de l'homologation du 2,4-D. On discute présentement de la méthodologie de la nouvelle étude. Je ne suis pas une experte en évaluation des paramètres de mesure de la neurotoxicité chez les animaux, mais, à ma connaissance, aucune validation des paramètres de mesure, dont l'autisme et la déficience de l'attention, n'existe. En plus des mesures mentionnées dans les récents travaux cités au point 1 ci-dessus, les recommandations suivantes concernant la méthodologie de base permettent, cependant, d'améliorer la recherche proposée conformément aux normes modernes :

- a. Étendre l'objet de l'étude proposée à trois générations en tout (deux naissances), étant donné que des recherches antérieures ont montré des effets à ce stade;**

De récentes recherches ont montré que l'accouplement des animaux au-delà de la première génération ne fournit pas nécessairement des renseignements supplémentaires utiles (Janer *et al.*, 2007). Au lieu d'étendre l'étude pour y inclure plusieurs générations, une utilisation optimale des animaux pourrait être effectuée, notamment en évaluant des paramètres de mesure additionnels jugés préoccupants qui n'ont pas été vérifiés de manière routinière chez les jeunes animaux, comme les mesures immunologiques et les niveaux hormonaux. Ces évaluations permettraient une protection supplémentaire de la santé chez l'humain en réduisant l'incertitude entourant l'effet potentiel des produits chimiques, y compris les pesticides, sur le développement de l'humain et les conséquences ultérieures chez l'adulte. Même si la plupart des cas indiquent un mince avantage à effectuer des essais au-delà de la première génération, des « déclencheurs » pour étendre l'étude au-delà d'une génération, lorsque justifiés et comme le propose l'Institut international des sciences de la vie (Cooper *et al.*, 2006), peuvent également être utilisés et permettraient de faire une évaluation des générations subséquentes. Les scientifiques de l'ARLA font présentement partie de groupes de travail internationaux pour développer et promouvoir ces protocoles.

G. Janer, B.C. Hakkert, W. Slob, T. Vermeire, A.H. Piersma. (2007). A retrospective analysis of the two-generation study: What is the added value of the second generation? *Reproductive Toxicology*, 24:97-102.

R.L. Cooper, J.C. Lamb, S.M. Barlow, K. Bentley, A.M. Brady, N.G. Doerrer, D.L. Eisenbrandt, P.A. Fenner-Crisp, R.N. Hines, L.F.H. Irvine, C.A. Kimmel, H. Koeter, A.A. Li, S.L. Makris. (2006). A tiered approach to life stages testing for agricultural chemical safety assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 36:69-98.

b. Inclure des doses supplémentaires pertinentes sur le plan environnemental;

Les doses sélectionnées pour les études sur les pesticides sont administrées à des niveaux de dose très variés, y compris des doses plus élevées que celles trouvées dans l'environnement, afin d'établir les doses pour lesquelles des effets nocifs sont observés et celles pour lesquelles il n'y a *aucun* effet nocif. Ceci permet à l'ARLA d'établir, par ricochet, les niveaux acceptables dans l'environnement.

c. Utiliser des méthodes aléatoires pour prélever les échantillons et mélanger des concentrés de production pour effectuer des essais au lieu d'utiliser une forme de 2,4-D hautement purifiée qui serait dépourvue de tout contaminant toxique;

La pureté du 2,4-D utilisée dans les études, comme c'est le cas avec tous les pesticides, est celle qui sera utilisée et produite pour les nombreuses préparations commerciales; ceci garantit que les données cumulées sur le pesticide reflètent bel et bien les produits disponibles sur le marché.

d. Dissimuler, le plus possible, les groupes étudiés des chercheurs;

La directive n° 426 de l'OCDE sur la neurotoxicité développementale ne requiert pas une méthodologie d'essai à double insu, mais la plupart des entreprises adoptent toutefois cette pratique.

e. Améliorer l'expérience afin qu'elle détecte les différences dans les paramètres déjà mesurés, tels que la consommation de nourriture et le poids corporel;

Les lignes directrices de l'OCDE relatives aux études sont conçues avec un nombre adéquat d'animaux afin de détecter les différences dans les paramètres mentionnés ci-dessus. Dans le cas des études relatives à la reproduction, 20 animaux par sexe et par dose sont employés pour dégager les effets potentiels.

f. Analyser tous les aliments et toutes les litières pour s'assurer qu'ils

n'ont pas été contaminés de manière inappropriée avec du 2,4-D, des produits de dégradation ou des contaminants, ou d'autres matières qui pourraient avoir un effet sur les résultats des expériences (de récentes recherches montrent que les aliments pour animaux pourraient biaiser les résultats des recherches lorsque les effets endocriniens sont à l'étude);

Conformément aux lignes directrices sur les bonnes pratiques de laboratoire et de l'OCDE, tous les aliments doivent être analysés pour détecter la présence de contaminants qui pourraient avoir un effet sur les résultats des études menées. La litière est achetée de fournisseurs dignes de confiance qui garantissent que la qualité des produits est convenable pour la recherche en laboratoire.

g. Analyser les données et les normes expérimentales de manière indépendante.

L'ARLA mène une évaluation indépendante des données de l'étude, y compris une analyse statistique, le cas échéant.

7. Les renseignements que possède l'ARLA sur le 2,4-D sont manifestement désordonnés. Des visites à la salle de lecture (*Reading Room*) se sont révélées très instructives. Les membres du personnel de l'ARLA ont tous été accueillants et semblaient très coopératifs. Le personnel ne m'a cependant toujours pas fourni une bibliographie simple et claire des rapports utilisés lors de la réévaluation. Récemment, deux bibliographies ont été fournies; elles étaient censées comporter toutes les références. Une liste comprend cinq références partielles (les numéros de page des revues seulement, sans que les auteurs ni les titres soient indiqués) qui ont été signalées à l'ARLA à la suite de la publication de la décision. De manière générale, le format des références n'est pas cohérent et plusieurs sont incomplètes. En effet, il est impossible d'identifier plusieurs de ces références puisque certains renseignements sont absents. Lors de la deuxième journée dans la salle de lecture, lorsque les études étaient finalement disponibles à l'ordinateur, de volumineux documents électroniques d'importance ne pouvaient être consultés. Des recherches avec des mots-clés comme « dioxine » ou « enfant » se sont ainsi avérées incomplètes.

En 2007, l'ARLA a entrepris un projet pilote afin d'obtenir des commentaires sur la fonctionnalité de la salle de lecture. À la lumière de la rétroaction donnée par les participants, l'ARLA explorera les options pour améliorer l'expérience des usagers de la salle de lecture. Nous préparons actuellement un rapport intitulé *Une réponse au rapport sur le projet pilote de la salle de lecture* qui sera publié sur le site Internet de Santé Canada lorsque terminé. Les commentaires émis dans les avis d'opposition concernant la salle de lecture sont pris en considération dans l'élaboration de la réponse.

- 8. Une recommandation clé du projet pilote de la salle de lecture était de rendre accessibles les rapports d'évaluation de données (RED) de l'ARLA ou l'équivalent, ce qui n'a pas été fait. Ils devraient être accessibles au public, car ils permettraient de discerner la logique et les éléments ayant une incidence sur le processus d'évaluation.**

Comme indiqué ci-dessus, nous préparons actuellement un rapport intitulé *Une réponse au projet pilote de la salle de lecture*. L'ARLA explore les options concernant le type de renseignements à rendre accessibles dans la salle de lecture afin d'accroître la transparence liée aux données et aux interprétations qui sous-tendent les décisions d'homologation de l'ARLA. Les commentaires émis dans l'avis d'opposition concernant la salle de lecture sont également pris en compte.

- 9. On consacre un minimum d'efforts pour les recherches sur les mélanges de pesticides, et ce, malgré le fait que le 2,4-D est presque toujours utilisé dans des mélanges (seul le pesticide pur est homologué) et que tous les produits pour le gazon en plaques (la majorité des individus sont exposés à ce type de produit) sont des mélanges. La LPA exige une évaluation des effets cumulatifs des pesticides qui ont des mécanismes communs de toxicité, mais les phytohormones herbicides n'ont pas été évaluées de cette façon. L'évaluation d'un pesticide devrait tenir compte de la manière dont la matière est utilisée, pas seulement sur le plan des méthodes d'application, mais aussi d'autres pesticides et ingrédients qui peuvent avoir une incidence sur la pénétration, l'absorption, le métabolisme et la toxicité.**

Les mélanges de pesticides ou « les préparations commerciales » sont évalués par l'ARLA dans le cadre d'études de toxicité aiguë. Les résultats de ces études établissent les énoncés de danger de l'étiquette respective de chacune des préparations commerciales. Les études de toxicité aiguë pour les préparations commerciales contenant du 2,4-D démontrent que ces produits sont moins toxiques pour les mammifères que la matière active de qualité technique non diluée.

La LPA exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulée aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. En 2001, l'ARLA a publié un document d'orientation concernant l'approche d'une évaluation des effets cumulatifs dans le document de principe SPN2001-01 intitulé *Guide pour identifier les pesticides qui ont un mécanisme de toxicité commun afin d'évaluer les risques pour la santé humaine*. L'approche de l'ARLA s'apparente à celle de la United Environmental Protection Agency (EPA) qui distingue quatre catégories de pesticides sujets à l'évaluation des effets cumulatifs en vertu d'un mécanisme commun de toxicité. Ces catégories incluent les composés organophosphorés, les N-méthyle-carbamates, les triazines et les chloro-

acétamides. Aucune donnée n'existe en ce moment concernant les mécanismes communs pour la toxicité du 2,4-D et d'autres phytohormones herbicides. Par conséquent, il est impossible de réaliser une évaluation des effets cumulatifs.

Le cancer chez l'enfant

Dans le PACR2005-01, le comité consultatif scientifique a recommandé que le cancer chez l'enfant lié à l'exposition au 2,4-D méritait d'être étudié en profondeur. Il n'existe aucune preuve que l'ARLA a entrepris des travaux en ce sens. En 2007, Dr. Infante-Rivard *et al.* ont cependant publié « Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review, » indiquant « que nous pouvons affirmer avec assurance qu'il existe un lien entre l'exposition aux pesticides et le cancer chez l'enfant³⁴. Une relation mécaniste claire de cause à effet entre l'exposition aux pesticides et le cancer chez l'enfant n'a toutefois pas été démontrée dans le cadre de ces études. Des gènes modificateurs, comme une prédisposition génétique, sont rarement pris en compte dans les études examinées et sont susceptibles d'y jouer un rôle important. Bien que la période d'exposition puisse être un facteur déterminant pour les effets biologiques liés à l'exposition aux pesticides chez les enfants, les études n'ont apporté aucune donnée définitive quant à la période la plus vulnérable. Des évaluations précises concernant l'exposition demeurent un défi en soi; des études épidémiques seront nécessaires pour évaluer les interactions entre les gènes et l'environnement, et pourront être utilisées pour améliorer les mesures liées à l'exposition, y compris des entrevues parentales séparées, des questions portant spécifiquement sur l'exposition aux pesticides et des mesures d'exposition semi-quantitatives qui peuvent être utilisées pour valider les renseignements obtenus au moyen de questionnaires. » (*traduction libre*). Dans cette situation, il est du devoir de l'ARLA de réduire au minimum chez les enfants les expositions aux pesticides évalués dans ces études, le 2,4-D étant couramment utilisé.

Comme il est mentionné dans la note de réévaluation REV2006-11, la problématique des cancers chez l'enfant et toute relation potentielle avec les expositions aux pesticides en général dépassent largement la réévaluation du 2,4-D, car les données disponibles peuvent inclure ou non l'exposition au 2,4-D. En s'appuyant sur l'analyse de l'ensemble des données liées à la toxicité et à l'épidémiologie disponibles pour le 2,4-D, l'ARLA ne considère pas le 2,4-D comme cancérigène. Cette décision est cohérente avec les évaluations du 2,4-D effectuées par d'autres organismes de réglementation, y compris l'EPA et la Commission européenne. De plus, en l'absence de cancers dans les données sur la toxicité animale, une évaluation quantitative des risques de cancer pour le 2,4-D n'est pas requise ni même possible. Comme il est mentionné par l'observateur, une étude récente menée par les chercheurs de l'Université McGill (2007) a permis de noter un lien potentiel entre les cancers chez l'enfant et les pesticides en général. Étant donné que les pesticides pris individuellement ont des profils de toxicité qui sont très

différents, des liens généraux comme ceux rapportés dans l'étude mentionnée ne sont pas facilement interprétés et intégrés dans les décisions réglementaires pour chacun des composés. Des études épidémiques qui caractérisent convenablement l'exposition à un pesticide donné sont des plus utiles pour le processus de prise de décisions réglementaires.

Pour les raisons exposées dans les réponses précédentes, il a été établi que les renseignements fournis appuyant l'opposition ne répondent pas aux exigences permettant de dégager des questions liées à une décision d'homologation, ce qui justifieraient l'établissement d'un comité d'examen pour donner un avis scientifique. Par conséquent, un comité d'examen ne sera pas formé pour examiner la décision d'homologation en réponse à cette demande.