



Health
Canada

Santé
Canada

Pest
Management
Regulatory
Agency

Agence de
réglementation
de la lutte
antiparasitaire

Courriel : sspaulding@central.com
N° de référence 2021-1851

13 décembre 2021

Steven R. Spaulding
Wellmark International D.B.A. Central Life Sciences
100 Stone Road West, bureau 111
Guelph (Ontario) N1G 5L3

**Objet : Avis d'opposition concernant la Décision d'examen spécial SRD2021-01,
Examen spécial du tétrachlorvinphos et des préparations commerciales
connexes**

Bonjour,

L'avis d'opposition que vous avez déposé en application du paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* à l'égard de la décision d'examen spécial sur le tétrachlorvinphos, notamment quant à la révocation de son utilisation dans les colliers pour animaux de compagnie contre les puces et les tiques, a été examiné et évalué conformément à la *Loi sur les produits antiparasitaires* et à ses règlements.

Le but d'un avis d'opposition est d'identifier le volet scientifique de la décision d'homologation, de réévaluation ou d'examen spécial pour laquelle l'opposition a été déposée, de fournir le fondement scientifique de l'opposition et de demander que le volet scientifique en cause soit renvoyé à une commission d'examen pour nouvel examen et recommandation.

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a pris toutes les mesures raisonnables afin d'assurer l'impartialité lors de l'évaluation de cet avis d'opposition. Les questions que vous avez soulevées et les réponses de l'ARLA sont présentées dans la pièce jointe 1.

Les renseignements que vous avez envoyés pour appuyer votre avis d'opposition ne soulèvent pas un doute de nature scientifique quant à la validité des évaluations qui étayaient la décision rendue, et c'est la raison pour laquelle une commission d'examen ne sera pas formée. Aucune autre mesure ne sera prise à l'égard de cet avis d'opposition.

Les renseignements à la disposition de l'ARLA au moment où la décision d'examen spécial a été rendue appuyaient la décision énoncée dans le SRD2021-01, *Examen spécial du tétrachlorvinphos et des préparations commerciales connexes*. Les titulaires ont la possibilité de soumettre de nouvelles études et des informations supplémentaires à Santé Canada pour ajouter ou modifier une homologation. Toutes les nouvelles demandes seront évaluées conformément au Document d'orientation de l'ARLA, Politique de gestion des demandes d'homologation. Les titulaires peuvent demander une consultation préalable à la demande afin d'obtenir des indications sur les données qui pourraient être nécessaires pour l'ajout des utilisations révoquées.

Si vous avez des questions au sujet de cette lettre, veuillez les envoyer à l'unité des avis d'opposition par courriel à (pmra.noo-ado.arla@hc-sc.gc.ca). Nous vous répondrons le plus rapidement possible. Prière d'indiquer le numéro de référence 2021-1851 dans toute correspondance concernant l'avis d'opposition que vous avez déposé au sujet de l'examen spécial du tétrachlorvinphos.

Meilleures salutations,

Frédéric Bissonnette
Chef de l'homologation
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Pièce jointe 1. Réponses de l'ARLA aux questions soulevées dans l'avis d'opposition

Avis d'opposition – Commentaire I

« L'examen spécial de l'ARLA ne tient pas compte d'une étude de 21 jours sur les effets du TCVP par voie cutanée chez le rat qui a été publiée en 1989 par WIL Research Laboratories, Inc. (Naas, 1989) :

Naas, D.J. 1989. 21-Day Dermal Study in Rats with Rabon Technical. WIL Research Laboratories, Inc. WIL-149007. 4 décembre 1989. Commanditaire : E.I. DuPont de Nemours & Co., Inc. Wilmington, DE. Numéro MRID de l'EPA 41342001. »

« La voie d'exposition cutanée ne devrait pas être nécessaire pour l'évaluation des risques, car il n'y a pas eu de démonstration de danger, et donc aucune quantification du risque n'est nécessaire. L'EPA des États-Unis a tiré les mêmes conclusions dans son évaluation du TCVP en 2020. Il est possible que l'ARLA n'était pas au courant de cette étude, puisque dans son examen spécial, elle a déclaré qu'il n'existait pas d'étude sur les effets par voie cutanée. D'après l'examen spécial de l'ARLA, "Aucune étude adéquate propre à une voie d'exposition n'était disponible pour effectuer l'évaluation de l'exposition par voie cutanée ou par inhalation (toutes les durées)" (voir page 24; Projet de décision d'examen spécial – PSRD2019-04, 26 avril 2019). »

Réponse de l'ARLA

Le critère d'effet associé à l'exposition par voie cutanée repose actuellement sur les résultats d'une étude de neurotoxicité pour le développement chez les descendants. Les auteurs de l'avis d'opposition laissent entendre que l'absence d'effets observés dans l'étude de toxicité par voie cutanée aurait préséance sur l'étude de neurotoxicité pour le développement et que l'ARLA n'avait pas accès à cette étude et ne l'a pas évaluée. L'étude de toxicité par voie cutanée sur 21 jours faisait partie du document RED de l'EPA des États-Unis (EPA 738-R-95-041), publié en septembre 1995. Dans le document de réévaluation toxicologique de la Direction de l'évaluation sanitaire de l'ARLA (n° de l'ARLA 2543910, 2002), l'étude a été jugée complémentaire en raison de la petite taille des groupes et de l'importance des écarts-types; par conséquent, elle n'a pas été considérée comme une étude adéquate. Ainsi, l'étude a été prise en compte dans le cadre de l'examen spécial, lequel se fondait sur le document de réévaluation et le document RED de l'EPA. En outre, l'étude de toxicité par voie cutanée ne serait pas considérée comme appropriée pour l'évaluation des risques, même si elle était jugée acceptable, car les effets observés chez les jeunes dans l'étude de neurotoxicité pour le développement (morphométrie du cerveau) n'ont pas été évalués dans l'étude de toxicité par voie cutanée.

Avis d'opposition – Commentaire II

« L'ARLA et l'EPA des États-Unis ont toutes deux utilisé l'extrapolation linéaire aux doses faibles pour calculer un excès de risque unitaire ($q1^*$) de $1,83 \times 10^{-3}$ (mg/kg/j), bien que leurs bases et leurs critères d'effet respectifs diffèrent les uns des autres, tout comme les conclusions du rapport de l'étude d'oncogénicité. Nous incluons cette discussion, car il semble y avoir de multiples raisons de remettre en question l'utilisation des adénomes/carcinomes hépatocellulaires combinés comme critère d'évaluation du risque de cancer et de se demander si la méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles est appropriée, étant donné la dose excessive employée et l'absence de relation dose-réponse concernant la formation de tumeurs. Le rapport associé à l'étude d'oncogénicité chez la souris B6C3F1 indique une toxicité excessive aux deux doses les plus élevées, comme en témoignent les diminutions de poids corporel, qui vont de 15 à 40 %. L'EPA a noté que ces doses étaient légèrement excessives (8 000 ppm) à excessives (16 000 ppm); historiquement, une diminution du poids corporel supérieure à 10 % est l'indication d'une toxicité/dose excessive, associée au dépassement de la dose maximale tolérée. Ainsi, tous les résultats, y compris la réponse tumorale, doivent être considérés comme secondaires ou contradictoires en raison d'une toxicité excessive. »

Réponse de l'ARLA

L'ARLA répond à cette opposition en trois points :

- 1) Tous les renseignements cités par les auteurs de l'avis d'opposition ont déjà été pris en compte lors de l'examen spécial en regard de leur allégation.
- 2) Selon le document n° 2543910 de l'ARLA, la diminution du poids corporel par rapport aux témoins commençait à 1 200 mg/kg p.c./j chez les souris dans l'étude de 92 semaines; cependant, les tumeurs du foie ont augmenté chez les femelles à 240 mg/kg p.c./j et chez les mâles à 2 400 mg/kg p.c./j. La valeur q^* est basée sur les tumeurs du foie chez les souris femelles, qui sont apparues à des doses inférieures aux effets sur le poids corporel. Ainsi, une éventuelle toxicité excessive aux plus fortes doses d'essai n'aurait pas d'effet sur l'évaluation du risque de cancer.
- 3) La mise en commun des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires est une pratique standard utilisée à la fois par l'ARLA et l'EPA, et aucune information n'a été fournie pour justifier une approche différente.

Avis d'opposition – Commentaire III

Préoccupation concernant les hypothèses utilisées dans l'évaluation des risques relativement à l'utilisation du collier pour animaux de compagnie au cours d'une vie :

« En retenant une hypothèse prudente d'utilisation à long terme de colliers pour animaux de compagnie, l'ARLA a exagéré la contribution présumée de la voie d'exposition cutanée à l'excès théorique de risque de cancer au cours de la vie. L'ARLA n'a estimé qu'un risque excédentaire de cancer à vie marginalement inacceptable, en supposant que les adultes sont exposés aux résidus de tétrachlorvinphos provenant des colliers pour animaux de compagnie tous les jours pendant 90 jours par année, chaque année pendant 35 ans. Si des valeurs scientifiques et des hypothèses plus réalistes avaient été retenues concernant l'utilisation du collier pour animaux de compagnie pendant toute la durée de vie, les estimations du risque de cancer se situeraient dans la fourchette acceptable. »

Réponse de l'ARLA

La fréquence d'exposition de 90 jours/an utilisée dans l'évaluation du risque de cancer était basée sur l'estimation de 180 jours/an de l'EPA des États-Unis (USEPA, 2016) et sur l'hypothèse selon laquelle la saison des puces et des tiques est plus courte au Canada qu'aux États-Unis, en raison des conditions climatiques plus froides. On a supposé que la durée de possession d'un animal de compagnie s'étendait sur une période de 50 ans pendant la vie entière, conformément à l'hypothèse utilisée par l'EPA, avec des durées d'exposition de 35 ans pour les adultes, de 5 ans pour les adolescents et de 5 ans pour les enfants. Des données sur l'utilisation des colliers pour animaux de compagnie ne sont actuellement pas disponibles dans la dernière enquête *Residential Exposure Joint Venture* fournie à l'Agence, et aucune autre référence ou source n'a été soumise pour affiner ces durées d'exposition. Par conséquent, bien que l'ARLA reconnaisse que ces fréquences et durées d'exposition engendrent des incertitudes et représentent des valeurs prudentes dans les évaluations de risques, en l'absence d'information sur l'exposition spécifique aux colliers pour animaux de compagnie, ces valeurs ne peuvent pas être affinées davantage.

Avis d'opposition – Commentaire IV

Préoccupation concernant la surestimation de l'absorption cutanée chez les humains dans l'évaluation des risques :

« En désignant l'ampleur de l'absorption cutanée du tétrachlorvinphos chez les humains à partir d'études sur les rats, l'ARLA a surestimé les risques liés aux produits. On sait depuis longtemps que la plus grande perméabilité de la peau des rats fait de ces derniers un mauvais modèle pour évaluer la perméabilité des composés à travers la peau des humains. D'après le programme de modélisation GastroPlus®, l'absorption cutanée du tétrachlorvinphos chez les humains devrait être environ 3 à 4 fois inférieure à celle observée chez les rats, et ce, à toutes les doses d'application. Si l'on considère une estimation plus raisonnable du risque, les produits seraient jugés acceptables en vue d'une utilisation continue. Nous avons été informés que Hartz était prête à réaliser une étude d'absorption cutanée in vitro, comparant la peau de rat à la peau humaine, à l'aide de TCVP radiomarqué, afin de fournir des preuves supplémentaires à l'ARLA selon lesquelles

les risques d'exposition par voie cutanée associés aux colliers anti-puces et anti-tiques destinés à un usage résidentiel sont acceptables. »

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît que des valeurs prudentes ont été utilisées et que l'utilisation des résultats d'une étude d'absorption cutanée in vivo chez le rat entraîne des limites dans l'évaluation des risques, en raison de la surestimation possible de l'absorption par voie cutanée chez les humains. L'ARLA a également reçu le modèle GastroPlus® que Hartz Canada Inc. a soumis dans le cadre de son avis d'opposition relatif au tétrachlorvinphos. Cependant, les résultats du programme de modélisation GastroPlus® ne peuvent pas servir à affiner la valeur de l'absorption cutanée, puisque l'ARLA n'a pas encore établi d'approche pour l'intégration de la modélisation in silico dans l'évaluation de l'absorption cutanée. Ainsi, sans données supplémentaires sur l'absorption cutanée, la différence d'absorption cutanée entre les rats et les humains dans le cas du tétrachlorvinphos ne peut être quantifiée ni appliquée à l'évaluation des risques.

Comme il est mentionné dans le document SRD2021-01, l'évaluation actuelle de l'exposition au tétrachlorvinphos et des risques connexes est basée sur les données disponibles lors de l'évaluation. Toutefois, les titulaires ont la possibilité de présenter des études (par exemple, une étude comparant l'absorption cutanée in vitro chez le rat et l'humain) et des renseignements supplémentaires à Santé Canada pour annexer/modifier une homologation. Toutes les nouvelles demandes seront évaluées conformément au [Document d'orientation de l'ARLA, Politique sur la gestion des demandes d'homologation](#).