



Projet de décision réglementaire

PRDD2002-02

p-Menthane-3,8-diol

L'ingrédient actif p-menthane-3,8-diol et sa préparation commerciale connexe, OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, contenant du p-menthane-3,8-diol, font l'objet d'une proposition en vue d'une homologation complète en vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* à titre d'insectifuge personnel pour chasser les maringouins et les mouches noires.

Ce projet de décision réglementaire présente un résumé des données examinées et l'exposé raisonné justifiant l'homologation complète de ces produits. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera des commentaires écrits au sujet de cette proposition d'homologation au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir vos commentaires à la Coordinatrice des publications à l'adresse indiquée ci-dessous.

(also available in English)

Le 18 septembre 2002

Ce document est publié par la Division de la documentation et de la coordination des demandes d'homologation, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordinatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-87559-1

Numéro de catalogue : H113-9/2002-2F-IN

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2002

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA a examiné la demande d'homologation complète de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale connexe, OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, fabriquée par S.C. Johnson & Son, Limited, à titre d'insectifuge personnel contre les maringouins et les mouches noires.

Le p-menthane-3,8-diol est un analogue synthétique d'un composé dérivé de l'eucalyptus à odeur de citronnelle (*Eucalyptus citriodora*). Il a été homologué récemment comme insectifuge biopesticide personnel aux États-Unis. Le p-menthane-3,8-diol est un métabolite du menthol que l'on utilise comme additif alimentaire et qui est présent dans plusieurs préparations pharmaceutiques.

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA) et les trouve suffisants, conformément au paragraphe 18*b*) du RPA, pour déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1. L'ARLA a conclu que l'emploi de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 selon le mode d'emploi de l'étiquette présente des avantages et une valeur, conformément au paragraphe 18*c*) du Règlement, et ne comporte pas un risque inacceptable, conformément au paragraphe 18*d*) du Règlement. Dès lors, l'ARLA propose, en se fondant sur les considérations énoncées ci-haut et en vertu de l'article 13 du RPA, l'homologation complète de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 pour utilisation à titre d'insectifuge personnel contre les maringouins et les mouches noires.

L'ARLA acceptera des commentaires écrits au sujet de cette proposition d'homologation au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de faire part de leurs opinions dans le cadre de la décision réglementaire concernant ces produits.

Table des matières

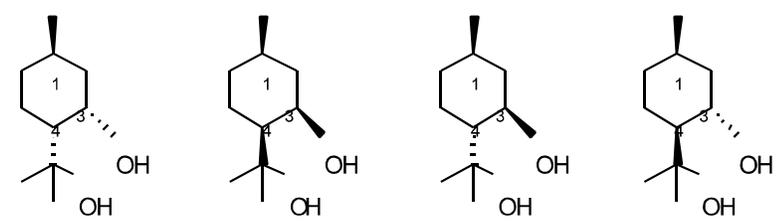
1.0	La matière active, ses propriétés et ses utilisations	1
1.1	Description de la matière active et de ses impuretés	1
1.2	Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale	2
1.3	Détails relatifs aux utilisations	4
2.0	Méthodes d'analyse	4
2.1	Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée	4
2.2	Méthode d'analyse de la formulation	4
2.3	Méthodes d'analyse des résidus	5
3.0	Effets sur la santé humaine et animale	5
3.1	Sommaire intégré de la toxicité	5
3.2	Détermination de la dose journalière admissible	7
3.3	Dose aiguë de référence	7
3.4	Sélection du point limite toxicologique : évaluation du risque de l'exposition professionnelle et occasionnelle	8
3.5	Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés	8
3.5.1	Évaluation de l'exposition des personnes qui manutentionnent ce produit	8
3.5.2	Évaluation de l'exposition occasionnelle	8
3.5.3	Évaluation de l'exposition des travailleurs à la suite du traitement de leur lieu de travail	8
3.5.4	Évaluation de l'exposition des consommateurs	9
4.0	Résidus	10
5.0	Devenir et comportement dans l'environnement	10
6.0	Effets sur les espèces non visées	10
7.0	Efficacité	10
7.1	Assertion relative à l'efficacité	10
7.1.1	Utilisation prévue	10
7.1.2	Mode d'action	10
7.1.3	Efficacité antiparasitaire	11
7.2	Économie	12

7.3	Pérennité	12
7.3.1	Recensement des solutions de rechange (produits chimiques et non chimiques)	12
7.3.2	Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte, y compris la LI ...	12
7.3.3	Contribution à la réduction des risques	12
7.3.4	Renseignements sur l'acquisition réelle ou éventuelle de résistance	12
7.4	Conclusions	12
7.4.1	Résumé	13
8.0	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques	13
9.0	Décision réglementaire	14
	Liste des abréviations	15
	Annexe I : Sommaire des études toxicologiques	16

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et de ses impuretés

Tableau 1.1-1 Détermination de la matière active de qualité technique (MAQT)

Matière active	p-menthane-3,8-diol
Utilité	Insecticide
Nom chimique Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA)	2-(2-hydroxy-2-méthyl)-5-méthyl-cyclohexanol
Nom chimique Chemical Abstract Service (CAS)	Cyclohexaneméthanol, 2-hydroxy- .alpha.,.alpha, 4-triméthyl-
Numéro CAS	42822-86-6
Formule moléculaire	C ₁₀ H ₂₀ O ₂
Masse moléculaire	172
Formule développée	 <p>(+) cis 1R;3S;4R (-) cis 1R;3R;4S (-) trans 1R;3R;4R (+) trans 1R;3S;4S</p>
Pureté de la matière active	99,0 % nominal (limite certifiée supérieure (LCS) = 100,0 %, limite certifiée inférieure (LCI) = 96,0 %) Rapport cis/isomères trans : min. 60 % (±) cis et max. 40 % (±) trans
Nature des impuretés pertinentes d'importance toxicologique, environnementale et/ou autre	En se fondant sur la matière de départ et sur le procédé de fabrication utilisé, on ne prévoit pas que ce produit contienne des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), selon l'annexe II de la directive réglementaire, DIR99-03, <i>Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.</i>

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale

Tableau 1.2-1 Produit technique : p-menthane-3,8-diol

Propriété	Résultat	Commentaire
Couleur et état physique	Opaque – solide blanc	
Odeur	Odeur légère de menthe	
Point de fusion	34,5 °C	
Point/plage d'ébullition	Sans objet.	
Densité	0,989 g/mL à 24 °C	
Pression de vapeur	0,00136 mm Hg à 25 °C	
Constante de la loi d'Henry à 25 °C	$K_H = 4,342 \times 10^5$ $1/K_H = 2,303 \times 10^4$	Classification de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis (É.-U.) Faible volatilité
Spectre d'absorption UV/visible	Absorbance nulle pour $\lambda > 350$ nm	
Solubilité dans l'eau (g/L) à 25 °C	29	Très soluble dans l'eau
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C	Soluble jusqu'à au moins 10 % dans les solvants suivants : éthanol, isopropanol, octyl dodécanol, éthylèneglycol, solvants d'isoparaffine, huile minérale, huiles végétales, myristate et palmitate d'isopropyle.	
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol/eau K_{ow} à la température ambiante	Sans objet.	Il s'agit d'un produit qui servira d'insectifuge personnel.

Propriété	Résultat	Commentaire
Constante de dissociation	Sans objet.	
Stabilité (température, métaux)	Stable à l'exposition à la lumière du soleil, à une température de (54 °C), en présence de métaux (fer, aluminium) et d'ions métalliques (acétate de fer (II), acétate d'aluminium)	

Tableau 1.2-2 Préparation commerciale : OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc neutre
Odeur	Senteur fraîche
État physique	Liquide
Type de formulation	Émulsion
Garantie	10 % nominal (LCS = 10,49 %, LCI = 9,5 %)
Produits de formulation	Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'EPA des É.-U. ou faisant partie de la catégorie de substances de la voie 1 de la PGST.
Matériau du contenant	Bouteille de plastique refermable de 10 – 175 mL
Masse volumétrique	0,978 g/mL à 24 °C
pH	7,3 (5 % en eau désionisée)
Action oxydante ou réductrice	Aucune
Stabilité à l'entreposage	Stable lorsqu'entreposé durant 12 mois à une température de 20 °C à 25 °C et à une humidité relative de 25 % à 75 % dans un emballage commercial.
Explosivité	Sans objet.

1.3 Détails relatifs aux utilisations

Le produit OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 est proposé pour une utilisation en tant qu'insectifuge personnel à usage domestique contenant 10 % de p-menthane-3,8-diol pour chasser les maringouins et les mouches noires.

Aux É.-U., l'EPA a homologué le produit proposé par S.C. Johnson & Son, Inc. en mars 2000 en tant que biopesticide dont les allégations de l'étiquette stipulent que ce produit chasse les maringouins, les mouches noires, les aoûtats et les brûlots.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Tableau 2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Produit	Analyte	Identifi- cation de la méthode	Plage de l'analyse g/mL	Récupéra- tion moyenne	Écart type relatif (%)	Méthode
Technique	Actif	CG/DIF*	0,029 – 0,087	Sans objet	± 0,46	Acceptable
	Principales impuretés		0,015 – 0,045		0,46 – 0,85	Acceptable

(Chromatographie gazeuse/détecteur d'ionisation à flamme)

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Tableau 2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Produit	Analyte	Méthode	Plage de linéarité (%)	Plage de récupéra- tion (%) (nominal [n])	Écart- type (n)	Méthode
OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1	Actif	CG/DIF	5 – 25	97,8 – 102 (5)	± 0,32 (6)	Acceptable

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Sans objet.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire intégré de la toxicité

L'ensemble des données toxicologiques présenté pour le p-menthane-3,8-diol correspondait à ce que l'EPA des É.-U. exige pour les biopesticides. Les données comprenaient cinq études aiguës (demande d'exemption d'une étude aiguë par inhalation), une étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours sur les rats, une étude de dépistage d'immunotoxicité par voie cutanée sur les souris, une étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée sur les rats et une batterie d'études de mutagenicité avec le p-menthane-3,8-diol et signalées dans les études de toxicité sous l'appellation Granola 97. Le demandeur d'homologation a fait référence à des renseignements sur le menthol, citant la similarité de la structure chimique avec le p-menthane-3,8-diol, pour répondre aux autres exigences en matière de données toxicologiques.

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

Les rapports indiquent que le p-menthane-3,8-diol est un important métabolite urinaire chez le rat après une exposition orale au menthol. Le menthol a donc été cité comme un indicateur adéquat du comportement toxicologique du p-menthane-3,8-diol. La structure du p-menthane-3,8-diol suggère qu'il est plus polaire et plus accessible à la conjugaison, et que son élimination est donc plus rapide que celle du menthol. Après une dose orale de 500 mg/kg masse corporelle (m. c.) de menthol à des rats Fischer (intacts ou introduction d'une canule dans le canal cholédoque), 71 % de la dose a été excrétée dans les 48 heures suivantes en des quantités égales dans l'urine et les matières fécales. La majorité de l'excrétion fécale a eu lieu dans les 24 heures suivantes. Chez les rats dans lesquels on avait introduit une canule dans le canal cholédoque, 74 % de la dose a été excrétée, 67 % dans la bile et 7 % dans l'urine. Aucune trace de menthol non transformé n'a été détectée dans l'urine, les matières fécales et la bile. Il y avait une différence importante dans les métabolites trouvés dans l'urine et la bile, le menthol glucuroconjugué dominant dans la bile et une variété de produits d'oxydation se trouvant dans l'urine. Des produits d'oxydation des groupes méthyles et isopropyles se sont avérés des métabolites urinaires importants après l'administration quotidienne du menthol aux rats durant une période pouvant atteindre 20 jours. Les métabolites urinaires de l'hydroxylation au groupe méthyl C-7 ou C-8 et C-9 dans la fraction d'isopropyle, résultent en une série de mono et dihydroxylmenthols et d'acides carboxyliques, dont certains sont excrétés en partie sous forme d'acides glycuroniques conjugués. On a trouvé aussi le menthol glucuroconjugué dans l'urine. Cette information a permis de dresser une carte métabolique du menthol chez le rat qui fournit le fondement des rapports structure-métabolisme qui décrivent le devenir de plusieurs congénères du menthol.

Toxicité aiguë

Le p-menthane-3,8-diol technique avait une faible toxicité dans les voies d'exposition orale et cutanée. Il causait une irritation grave aux yeux, mais légère à la peau. Il n'a pas montré de potentiel de sensibilisation de la peau dans les essais sur les cobayes recourant à la méthode de Buehler modifiée. Il y a eu exemption de l'exigence d'une étude aiguë par inhalation car le produit est un solide à la température ambiante et la matière est destinée à une utilisation sous forme de formulation seulement. L'inhalation ne devrait donc pas être une voie d'exposition.

La préparation commerciale, Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, a démontré une faible toxicité à la suite d'un dosage oral et cutané aigu. En raison du genre de formulation, il y a eu exemption de l'exigence de procéder à une expérience de toxicité aiguë par inhalation. Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 s'est avéré un irritant moyen et léger pour les yeux et la peau, respectivement. Lors d'essais sur des sujets humains volontaires, Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 n'a pas produit d'irritation ou de sensibilisation de la peau. Les produits de formulation que contient la préparation commerciale apparaissent sur les listes des matières inertes 3, 4A ou 4B de l'EPA, ou sur la liste canadienne des produits homologués, ou les deux, et il a été établi qu'ils ne suscitaient pas de préoccupation toxicologique.

Toxicité à court terme/subaiguë

Une étude de 90 jours par voie cutanée sur le rat conduite à la dose limite (1 000 mg/kg m. c./jour) ainsi qu'une dose supérieure (3 000 mg/kg m. c./jour) n'ont révélé aucun point limite spécifique de toxicité. Il y a eu observation d'une irritation cutanée pour les deux doses sous forme d'érythèmes, d'escarres et de desquamation. À la dose la plus élevée, il y a eu observation de lésions aux reins vraisemblablement associées à la α -2-u globuline (gouttes hyalines et néphropathie chronique) chez les mâles.

Toxicité à long terme

Le demandeur a indiqué des références à des expériences National Toxicology Program (NTP) des É.-U. conduites avec du menthol chez les rats et les souris. L'ARLA n'a pas examiné ces études. Les deux étaient négatives en ce qui concerne l'oncogénicité.

Génotoxicité

Alors que le p-menthane-3,8-diol (avec activation métabolique S9) a produit une réaction positive lors d'un essai d'aberration microsomale *in vitro*, il n'a pas produit une réaction positive lors du test du micronoyau chez la souris dans des conditions *in vivo*. Dans l'ensemble, le poids de l'évidence ne suggère pas que le p-menthane-3,8-diol soit génotoxique.

Le menthol produit des résultats négatifs dans les essais d'aberration chromosomale et d'échange de chromatides sœurs utilisant des lymphocytes humains *in vitro*. Il n'a pas produit de mutation dans les testeurs *Salmonella typhimurium* TA 92, 1535, 100, 1537, 94 et 98 avec ou sans activation métabolique. Le menthol n'a pas produit d'aberrations chromosomales dans les fibroblastes du hamster chinois.

L'information combinée sur le p-menthane-3,8-diol et le menthol ne suggère aucune mise en garde sur le plan de la génotoxicité.

Carcinogénicité

Sur la foi du poids de l'évidence combinée relative au p-menthane-3,8-diol et au menthol, le p-menthane-3,8-diol ne pose aucun risque sur le plan de la carcinogénicité.

Toxicité sur le plan du développement et de la reproduction

L'étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat a indiqué que le p-menthane-3,8-diol n'est pas tératogène à des doses pouvant atteindre, inclusivement, 3 000 mg/kg m. c./jour. La fœtotoxicité comportait une variation osseuse et une ossification réduite observées à la dose la plus élevée. La dose sans effet nocif observable (DSENO) de la toxicité maternelle a été établie à 1 000 mg/kg m. c./jour, en se fondant sur la réduction du gain de masse corporelle (GMC) et sur la consommation alimentaire au début de la période de gestation (jour de gestation 6 – 9) chez les animaux ayant reçu la dose de 3 000 mg/kg m. c./jour.

Il n'y a pas eu de présentation d'études sur la toxicité de la reproduction avec le p-menthane-3,8-diol. Il n'y a eu aucune évidence de toxicité observée aux organes de reproduction dans l'expérience de toxicité cutanée subaiguë chez les rats à des doses supérieures à la dose limite de l'essai (3 000 mg/kg m. c./jour). Dans l'ensemble, l'information fournie ne permet pas de croire que le système de reproduction, en soi, soit une cible pour la toxicité. Cependant, l'étude de toxicité de la reproduction et deux études de toxicité du développement constituent des études-clés d'évaluation du potentiel de sensibilité chez les jeunes. Le manque d'études de toxicité de la reproduction, combiné au manque d'une deuxième étude de toxicité sur le plan du développement, ne permet donc pas une évaluation complète du potentiel de sensibilité chez les jeunes associée au p-menthane-3,8-diol en ce qui concerne l'utilisation proposée, soit un insectifuge.

Études spéciales

Une étude d'immunotoxicité par voie cutanée de 28 jours chez les souris femelles B6C3F1 n'a démontré aucune immunosuppression à la dose 3 000 mg/kg m. c./jour, la dose la plus élevée ayant fait l'objet de l'étude. Cette étude a été considérée comme supplémentaire parce qu'un seul paramètre immunologique a été mesuré.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

Une dose journalière admissible (DJA) n'est pas nécessaire car il n'y a pas d'utilisations alimentaires demandées pour cet ingrédient actif.

3.3 Dose aiguë de référence

Puisque le produit n'a aucune utilisation finale de nature alimentaire, il n'y a pas de détermination d'une dose aiguë de référence (DAR).

3.4 Sélection du point limite toxicologique : évaluation du risque de l'exposition professionnelle et occasionnelle

Les études de toxicologie présentées ont été conduites principalement par voie cutanée. Le p-menthane-3,8-diol a été de faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et d'inhalation.

Dans les deux études, celle de toxicité subaiguë par la voie cutanée et celle de tératogénicité, à la dose limite de 1 000 mg/kg m. c./jour, les animaux traités au p-menthane-3,8-diol n'ont montré aucun effet systémique relié au traitement et il n'y a eu aucune évidence suggérant des effets neurotoxiques. Bien qu'un seul paramètre immunologique ait été mesuré dans l'expérience d'immunotoxicité de 28 jours, le p-menthane-3,8-diol n'a montré aucune évidence d'immunosuppression. La batterie d'essais biologiques administrés relativement au p-menthane-3,8-diol et au menthol ne suggère aucun potentiel génotoxique. Les résultats des essais biologiques chroniques/oncogénicité du NTP avec le menthol chez les rats et les souris mentionnés en références ont été négatifs.

Le menthol a un long historique d'utilisation comme ingrédient alimentaire et dans des produits utilisés par voie orale et cutanée, comme les produits pharmaceutiques et de soins personnels. Le menthol est approuvé à titre d'additif alimentaire direct par la Food and Drug Administration des É.-U.

Dans l'ensemble, les données toxicologiques présentées pour le p-menthane-3,8-diol et les renseignements disponibles sur le menthol n'ont établi aucun point limite toxicologique sujet à préoccupation; par conséquent, une évaluation quantitative des risques n'a pas été conduite pour l'utilisation proposée. Cependant, le potentiel de sensibilité pour les jeunes n'a pas été traité entièrement.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manutentionnent ce produit

Sans objet.

3.5.2 Évaluation de l'exposition occasionnelle

Sans objet.

3.5.3 Évaluation de l'exposition des travailleurs à la suite du traitement de leur lieu de travail

Sans objet.

3.5.4 Évaluation de l'exposition des consommateurs

OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 contient du p-menthane-3,8-diol avec une garantie de 10 %. Le produit est efficace contre les maringouins et les mouches noires durant environ deux heures et cinq heures, respectivement. Le produit serait utilisé par les enfants et les adultes.

Comme les insectifuges sont appliqués directement sur la peau, l'exposition est considérée comme très élevée. Normalement, les insectifuges sont utilisés de façon intermittente durant la saison des insectes (c.-à-d. en mai, juin, juillet, août). Il faut utiliser les insectifuges modérément et les appliquer seulement lorsque les insectes piqueurs sont présents. Selon la pression des piqûres d'insecte et la concentration des ingrédients actifs, l'on peut appliquer les insectifuges entre une et plusieurs fois par jour.

Le produit est proposé pour usage entre une et six fois par jour (selon la durée de protection et en présumant qu'une protection de 12 heures serait nécessaire). En général, la population appliquerait normalement le produit deux ou trois fois par jour. Toutefois, dans des conditions de forte pression de la part des insectes (p. ex. les métiers en forêt) ou là où des durées de protection plus longues sont nécessaires, il pourrait y avoir jusqu'à six applications par jour.

Le potentiel d'exposition se retrouve dans trois groupes de la population : les adultes, les enfants et les tout-petits. Pour toutes ces populations, deux scénarios d'exposition ont été identifiés pour l'évaluation des risques des insectifuges : l'exposition cutanée aiguë (utilisation occasionnelle) et intermédiaire (utilisation saisonnière prolongée). Pour les tout-petits, un scénario d'exposition additionnel a été établi : l'exposition orale non alimentaire résultant du transfert des résidus de la peau à la bouche découlant d'activités par lesquelles on porte les mains à la bouche.

Évaluation des risques

Comme aucun point limite toxicologique sujet à préoccupation n'a été identifié (voir la partie 3.4 : Sélection du point limite toxicologique : évaluation du risque de l'exposition professionnelle et occasionnelle), il n'y a pas eu d'évaluation quantitative des risques pour l'utilisation proposée. Le potentiel d'exposition au p-menthane-3,8-diol est considéré comme très élevé puisqu'on l'applique directement sur la peau, qu'on peut l'appliquer plusieurs fois par jour et qu'on peut l'utiliser fréquemment durant les mois d'été au Canada. Le p-menthane-3,8-diol est un métabolite du menthol, utilisé comme additif alimentaire et aussi présent dans des préparations pharmaceutiques, comme les analgésiques externes (concentrations typiques d'environ 10 %), dans des préparations pour friction de la peau pour contrôler les symptômes des toux et des rhumes (concentrations normales de 1 à 4 %) et dans les comprimés contre la toux (normalement des comprimés de 10 mg).

En se fondant sur les études de toxicologie conduites avec le p-menthane-3,8-diol et le menthol, dans lesquelles aucun point limite toxicologique sujet à préoccupation n'a été identifié, et en se fondant sur le long historique d'utilisation de produits contenant du menthol, l'utilisation proposée pour le OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 ne devrait produire aucun effet nocif, à condition que l'exposition à l'insectifuge soit comparable à l'exposition provenant d'autres sources.

Toutefois, l'utilisation de ce produit chez les enfants très jeunes sera restreinte en l'absence de nouveaux renseignements pour traiter de manière complète du potentiel de sensibilité des jeunes. Par conséquent, ce produit ne sera pas utilisé chez les enfants de trois ans et moins. De plus, l'utilisation du produit sera limitée à deux applications par jour pour les adultes et les enfants afin d'assurer que l'exposition au p-menthane-3,8-diol provenant d'un insectifuge sera comparable ou plus faible à l'exposition au menthol provenant d'autres sources comme les médicaments.

4.0 Résidus

Sans objet.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

Sans objet.

6.0 Effets sur les espèces non visées

Sans objet.

7.0 Efficacité

7.1 Assertion relative à l'efficacité

7.1.1 Utilisation prévue

OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 est proposé pour une utilisation en tant qu'insectifuge personnel à usage domestique contenant 10 % de p-menthane-3,8-diol pour chasser les maringouins et les mouches noires.

7.1.2 Mode d'action

Le p-menthane-3,8-diol est un analogue synthétique d'un composé dérivé de l'eucalyptus à odeur de citronnelle (*Eucalyptus maculata citriodon*) qui, selon le demandeur d'homologation, peut chasser les insectes piqueurs en bloquant ou en interférant avec les sites récepteurs utilisés dans l'emplacement hôte.

7.1.3 Efficacité antiparasitaire

7.1.3.1 Description du problème parasitaire

Les maringouins et les mouches noires sont considérés comme des organismes nuisibles parce qu'ils sont réputés piquer les gens et se nourrir de sang. Chez les maringouins (*Culicidae*) et les mouches noires (*Simuliidae*), seules les femelles adultes se nourrissent de sang.

Les animaux hématophages peuvent indisposer, causer la perte de sang et causer des réactions allergiques et peuvent être le moyen par lequel des personnes sont infectées par des organismes pathogènes. Les pathogènes arthropodes qui surviennent au Canada comprennent plusieurs types d'encéphalites virales (équine de l'Ouest, équine de l'Est, Saint-Louis et Nil occidental) qui sont transmises par diverses espèces de maringouins.

7.1.3.2 Essais d'efficacité

Des études qui vérifiaient l'efficacité du p-menthane-3,8-diol pour chasser les maringouins, les mouches noires et les insectes piqueurs ont été présentées. Pour vérifier l'effet repoussant de la matière active elle-même, un essai en laboratoire utilisant 50 % de p-menthane-3,8-diol dans l'éthanol contre des maringouins élevés en laboratoire (*Aedes aegypti*) et des mouches piquantes des étables (*Stomoxys calcitrans*), et des essais en conditions réelles utilisant 5 % et 10 % de p-menthane-3,8-diol dans l'éthanol contre des populations de maringouins sur le terrain (*A. taeniorhynchus*) ont été présentés. Ces études ont démontré que la matière active est réellement insectifuge. Pour démontrer l'effet insectifuge de la formulation de 10 % de p-menthane-3,8-diol proposée pour l'homologation, des essais d'efficacité sur le terrain contre des populations de maringouins, de mouches noires et de brûlots ont été présentés. Les trois essais en conditions réelles utilisant le produit proposé contre les maringouins ont été conduits en Floride (contre *A. taeniorhynchus*, *Psorophora ferox* et *Mansonia dyari*) et au Manitoba (*A. vexans*, *A. cinereus* et *A. dorsalis*). Dans tous les cas, le produit a été trouvé efficace durant au moins 1,5 heure. Les deux essais en conditions réelles utilisant le produit contre les mouches noires ont été conduits au Michigan (contre *Simulium venustum* et *Prosimulium mixtum*) et en Ontario (contre *S. venustum*, *S. truncatum*, *S. rostratum* et *S. decorum*). Le produit proposé a été trouvé efficace durant au moins quatre heures dans un essai (temps de protection complet non déterminé, car l'essai a pris fin après quatre heures) et cinq heures quarante-cinq minutes dans l'autre essai. Un essai en conditions réelles effectué en Floride utilisant le produit proposé contre les brûlots (*Culicoides* spp.) a été présenté, mais l'espèce de brûlot contre lequel il a été vérifié n'a pas été identifié (on ne sait pas s'il se trouve au Canada) et le concept de l'étude n'était pas suffisamment à point pour permettre d'utiliser les données pour soutenir l'allégation, car les comptes de contrôle n'ont pas été pris durant l'ensemble de l'essai d'efficacité de manière à démontrer que la pression des piqûres se maintenait.

7.2 Économie

Non évaluée.

7.3 Pérennité

7.3.1 Recensement des solutions de rechange (produits chimiques et non chimiques)

La plupart des insectifuges personnels homologués au Canada ont du DEET (*N,N*-diéthyl-*m*-toluamide) comme matière active principale. D'autres insectifuges personnels qui contiennent de l'huile de citronnelle ou de l'huile de lavande comme matière active sont aussi homologués. Le DEET a fait l'objet d'une réévaluation récente par l'ARLA et l'huile de citronnelle ainsi que l'huile de lavande sont en cours de réévaluation. La comparaison de l'efficacité du *p*-menthane-3,8-diol avec l'huile de citronnelle ou l'huile de lavande ne peut être faite à ce moment-ci puisque la réévaluation de ces deux matières actives n'est pas terminée.

7.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte, y compris la LI

Non évaluée.

7.3.3 Contribution à la réduction des risques

Non évaluée dans le contexte de la valeur.

7.3.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou éventuelle de résistance

Non évaluée car aucun renseignement n'a été fourni. Cependant, en se fondant sur le modèle d'utilisation à titre d'insectifuge personnel, l'acquisition de résistance n'est pas vraisemblable. Qui plus est, un énoncé sur la gestion de la résistance n'est pas nécessaire puisque la directive d'homologation intitulée *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action pesticides* (DIR99-06) s'applique seulement aux produits pesticides destinés à une utilisation agricole générale et non pas aux produits à usage domestique comme les insectifuges personnels.

7.4 Conclusions

En se fondant sur les données présentées sur l'efficacité, l'utilisation du produit *p*-menthane-3,8-diol à 10 % pour chasser les maringouins et les mouches noires peut être soutenue, comme l'indique le tableau 7.4.1.

7.4.1 Résumé

	Modifications exigées à l'étiquette (fondées sur l'évaluation de l'efficacité)
Allégations relatives aux organismes nuisibles	Chasse les maringouins durant environ deux heures. Chasse aussi les mouches noires durant environ cinq heures.
Méthode d'application	Pour de meilleurs résultats, appliquez une mince couche uniforme sur toute la peau exposée. Pour une protection continue contre les insectes mentionnés, appliquez de nouveau après deux heures pour les maringouins ou après cinq heures pour les mouches noires, si nécessaire. Une nouvelle application peut être nécessaire après vous être baigné(e) ou essuyé(e) ou après avoir transpiré ou eu une activité vigoureuse.
Gestion de la résistance	Non nécessaire pour les produits à usage domestique

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Au cours de l'examen du produit OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, l'ARLA a tenu compte de la Politique de gestion des substances toxiques¹ et s'est conformée à sa directive d'homologation DIR99-03² intitulée *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques*.

En raison du profil d'emploi (insectifuge personnel, CU 26) du p-menthane-3,8-diol, il n'y aura pas d'exposition de nature environnementale. Il n'y a pas de préoccupations relatives à la PGST au sujet de la matière active ou des produits de formulation contenus dans la PC proposée.

¹ Il est possible d'obtenir la *Politique de gestion des substances toxiques* du gouvernement fédéral en consultant le site Web d'Environnement Canada : www.ec.gc.ca/toxics.

² Il est possible d'obtenir la directive DIR99-03, auprès du Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire en composant le numéro de téléphone 1-800-267-6315, de l'intérieur du Canada, ou 1-613-736-3799, de l'extérieur du Canada (des frais d'appels interurbains s'appliquent); en composant le numéro de télécopieur (613) 736-3798; par courrier électronique à l'adresse pminfoserv@hc-sc.gc.ca; ou en consultant notre site Web à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/arla-arla.

9.0 Décision réglementaire

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA) et les trouve suffisants, conformément au paragraphe 18*b*) du RPA, pour déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1. L'ARLA a conclu que l'emploi de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 selon le mode d'emploi de l'étiquette présente des avantages et une valeur, conformément au paragraphe 18*c*) du Règlement, et ne comporte pas un risque inacceptable, conformément au paragraphe 18*d*) du Règlement. Dès lors, l'ARLA propose, en se fondant sur les considérations énoncées ci-haut et en vertu de l'article 13 du RPA, l'homologation complète de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 pour utilisation à titre d'insectifuge personnel contre les maringouins et les mouches noires.

L'ARLA acceptera des commentaires écrits au sujet de cette proposition d'homologation au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de faire part de leurs opinions dans le cadre de la décision réglementaire concernant ces produits.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CG	chromatographie gazeuse
CMM	cote moyenne maximale
DSENO	concentration sans effet nocif observable
DAR	dose aiguë de référence
DIF	détecteur d'ionisation à flamme
DJA	dose journalière admissible (DJA)
DL ₅₀	dose létale à 50 %
É.-U.	États-Unis
EPA	Environmental Protection Agency
GMC	gain en masse corporelle
IIP	indice d'irritation primaire
IMI	indice maximum d'irritation
LCI	limite certifiée inférieure
LCS	limite certifiée supérieure
m. c.	masse corporelle
m. a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
n	nominal
NTP	National Toxicology Program
NZB	Néo-Zélandais blanc
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
RPA	Règlement sur les produits antiparasitaires
SENO	seuil d'effets nocifs observables
UV	ultraviolet

Annexe I : Sommaire des études toxicologiques

Toxicologie

Métabolisme			
<p>Les rapports indiquent que le p-menthane-3,8-diol est un important métabolite urinaire chez le rat après une exposition orale au menthol. Le menthol a donc été cité comme un indicateur adéquat du comportement toxicologique du p-menthane-3,8-diol. La structure du p-menthane-3,8-diol suggère qu'il est plus polaire et plus accessible à la conjugaison, et que son élimination est donc plus rapide que celle du menthol. Après une dose orale de 500 mg/kg masse corporelle (m. c.) de menthol à des rats Fischer (intacts ou introduction d'une canule dans le canal cholédoque), 71 % de la dose a été excrétée dans les 48 heures suivantes en des quantités égales dans l'urine et les matières fécales. La majorité de l'excrétion fécale a eu lieu dans les 24 heures suivantes. Chez les rats dans lesquels on avait introduit une canule dans le canal cholédoque, 74 % de la dose a été excrétée, 67 % dans la bile et 7 % dans l'urine. Aucune trace de menthol non transformé n'a été détectée dans l'urine, les matières fécales et la bile. Il y avait une différence importante dans les métabolites trouvés dans l'urine et la bile, le menthol glucuroconjugué dominant dans la bile et une variété de produits d'oxydation se trouvant dans l'urine. Des produits d'oxydation des groupes méthyles et isopropyles se sont avérés des métabolites urinaires importants après l'administration quotidienne du menthol aux rats durant une période pouvant atteindre 20 jours. Les métabolites urinaires de l'hydroxylation au groupe méthyl C-7 ou C-8 et C-9 dans la fraction d'isopropyle, résultent en une série de mono et dihydroxylmenthols et d'acides carboxyliques, dont certains sont excrétés en partie sous forme d'acides glycuroniques conjugués. On a trouvé aussi le menthol glucuroconjugué dans l'urine. Cette information a permis de dresser une carte métabolique du menthol chez le rat qui fournit le fondement des rapports structure-métabolisme qui décrivent le devenir de plusieurs congénères du menthol.</p>			
Étude	Espèce/souche et doses	DL₅₀ / DSENO (mg/kg m. c./jour)	SENO (mg/kg m. c./jour) ORGANE CIBLÉ / EFFETS IMPORTANTES / COMMENTAIRES
Études aiguës - p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Oral	Rat (Sprague-Dawley)	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Cutané	Lapin (NZZ)	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Inhalation	Sans objet.	Sans objet.	Exemption accordée
Irritation cutanée	Lapin (NZZ)	IMI = 1,67 CMM = 1,06	Irritation moyenne [Mise en garde – irritant cutané]
Irritation des yeux	Lapin (NZZ)	IMI = 51,00 CMM = 48,56	Irritation grave [Danger – irrite gravement les yeux]
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobaye (dérivé de Hartley)		Pas un sensibilisant de la peau
Études aiguës - Formulation (10 % p-menthane-3,8-diol)			
Oral	Rat (Sprague-Dawley)	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Cutané	Lapin (NZZ)	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Inhalation	Sans objet.	Sans objet.	Exemption accordée
Irritation cutanée	Lapin (NZZ)	IIP = 0,92 CMM = 0,833	Irritation légère
Irritation des yeux	Lapin (NZZ)	IMI = 6,67 CMM = 3,06	Irritation moyenne [Mise en garde – irrite les yeux]

Étude	Espèce/souche et doses	DL ₅₀ / DSENO (mg/kg m. c./jour)	SENO (mg/kg m. c./jour) ORGANE CIBLÉ / EFFETS IMPORTANTES / COMMENTAIRES
Sensibilisation de la peau (test épicutané)	Sujets humains volontaires	Pas d'irritation cutanée durant l'induction ou de réaction de sensibilisation après le test	Pas un sensibilisant
Toxicité à court terme : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Immunotoxicité – 28 jours (exposition cutanée)	Souris – femelles B6C3F1 10/dose, 0, 1 000 ou 3 000 mg/kg m. c.	SENO et DSENO n'ont pu être déterminés en raison de l'absence d'une réaction reliée à la dose.	À 3 000 mg/kg m. c./jour : immunosuppression non détectée Étude considérée comme supplémentaire car un seul paramètre immunologique a été mesuré.
Toxicité subaiguë : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Application cutanée – 90 jours	Rat – Sprague Dawley, 15/sexe/groupe, 0, 1 000, ou 3 000 mg/kg/jour	Toxicité systémique : DSENO = 1 000 SENO = 3 000 Irritation cutanée : SENO = 1 000	À 1 000 mg/kg m. c./jour : irritation cutanée (érythèmes, escarres et desquamation) À 3 000 mg/kg m. c./jour : ↓ m. c./gmc (mâles), ↑ lésions aux reins chez les mâles (formation de gouttes hyalines, néphropathie chronique); dommages cutanés (acanthose, parakératose et inflammation chronique)
Toxicité du développement : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Tératogénicité (Application cutanée à partir des jours 6 – 19 de la gestation)	Rat – SD, 25/groupe, 0, 1 000 et 3 000 mg/kg m. c./jour	Toxicité maternelle : DSENO = 1 000 SENO = 3 000	À 3 000 mg/kg m. c./jour; ↓ gmc durant la période de traitement (jours 6 – 19) et consommation alimentaire durant les jours 6 – 9
		Toxicité sur le plan du développement : DSENO = 1 000 SENO = 3 000	À 3 000 mg/kg m. c./jour, ↑ variations osseuses et ossification réduite dans les fœtus p-menthane-3,8 -diol n'était pas tératogénique.
Génotoxicité : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
<i>Salmonella</i> Test d'Ames <i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> – TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537; <i>E. Coli</i> - WP2uvrA	6.7 – 5 000 µg/plaque (± S9)	Négatif
<i>In vitro</i> essai cytogénétique sur les mammifères (aberration chromosomale)	Cellules d'ovaire du hamster chinois – CHO-K1	Premier essai : 50, 150, 500 et 1 500 µg/mL (± S9) Nouvel essai : 125, 250, 500, 1 000 µg/mL (-S9; traitement de 20/44 heures) 250, 500, 1 000 et 1 500 µg/mL (traitement de 6 heures, rétablissement 14 et 38 heures)	Négatif (sans activation métabolique S9) Positif (avec activation métabolique S9)

Étude	Espèce/souche et doses	DL ₅₀ / DSENO (mg/kg m. c./jour)	SENO (mg/kg m. c./jour) ORGANE CIBLÉ / EFFETS IMPORTANTES / COMMENTAIRES
Essai de mutation génétique de cellules de mammifères en culture	Cellules L5178Y/TK [±]	500 – 2 000 µg/mL (± S9)	Négatif
<i>In vivo</i> essai cytogénétique sur les mammifères (micronoyau)	Souris – ICR	0, 104, 208 ou 416 mg/kg m. c. avec sacrifice à 24 heures pour toutes les doses, et 24 et 48 heures pour les groupes témoins et à dose élevée	Négatif
Mortalité induite par composé : aucune			
Dose aiguë de référence recommandée : comme aucune utilisation alimentaire n'est proposée, aucune dose aiguë de référence n'est établie.			
DJA recommandée : comme aucune utilisation alimentaire n'est proposée, aucune DJA n'est établie.			