



Santé
Canada

Health
Canada

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation

PRD2010-18

Thymol

(also available in English)

Le 23 juillet 2010

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

Canada 

SC pub : 100361

ISBN : 978-1-100-95227-7 978-1-100-95228-4
Numéro de catalogue : H113-9/2010-18F H113-9/2010-18F-PDF

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2010

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

Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision d'homologation concernant le thymol.....	1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?.....	1
Qu'est-ce que le thymol?.....	2
Considérations relatives à la santé.....	2
Considérations relatives à l'environnement.....	4
Considérations relatives à la valeur.....	4
Mesures de réduction des risques.....	4
Prochaines étapes.....	5
Autres renseignements.....	5
Évaluation scientifique.....	7
Thymol.....	7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations.....	7
1.1 Description de la matière active.....	7
1.2 Propriétés chimiques et physiques de la matière active et de la préparation commerciale.....	8
1.3 Mode d'emploi.....	9
1.4 Mode d'action.....	10
2.0 Méthodes d'analyse.....	10
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active.....	10
2.2 Méthode d'analyse de la formulation.....	10
2.3 Méthodes d'analyse des résidus.....	10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	11
3.1 Métabolisation.....	11
3.2 Évaluation toxicologique.....	11
3.2.1 Toxicité aiguë.....	12
3.2.2 Toxicité à court terme.....	12
3.2.3 Toxicité sur le plan du développement prénatal.....	13
3.2.4 Génotoxicité.....	13
3.2.5 Toxicité chronique.....	14
3.3 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle.....	15
3.3.1 Exposition professionnelle.....	15
3.3.2 Exposition occasionnelle.....	16
3.4 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes.....	16
3.4.1 Aliments.....	16
3.4.2 Eau potable.....	18
3.4.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations vulnérables.....	18
3.5 Limites maximales de résidus.....	18
3.6 Exposition globale.....	19
4.0 Effets sur l'environnement.....	19
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	19
4.2 Caractérisation des risques.....	20

5.0	Valeur.....	20
5.1	Efficacité contre les organismes nuisibles.....	20
5.1.1	Allégations acceptables quant à l'efficacité.....	20
5.2	Durabilité.....	21
5.2.1	Recensement des solutions de remplacement.....	21
5.2.2	Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, dont la lutte intégrée.....	21
5.2.3	Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, d'une résistance.....	21
5.2.4	Contribution à l'atténuation des risques et à la durabilité.....	21
6.0	Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires.....	21
6.1	Politique de gestion des substances toxiques.....	21
6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	22
7.0	Résumé.....	22
7.1	Santé et sécurité humaines.....	22
7.2	Risques pour l'environnement.....	23
7.3	Valeur.....	23
8.0	Projet de décision d'homologation.....	23
	Liste des abréviations.....	25
	Annexe I Tableaux et figures.....	27
	Tableau 1 Toxicité aiguë de la matière active de qualité technique, Thymol E_9509758, et de sa préparation commerciale, Thymovar.....	27
	Tableau 2 Profil de toxicité chronique et à court terme de la matière active de qualité technique Thymol E_9509758.....	28
	Tableau 3 Allégation d'utilisation (sur l'étiquette) proposée par le demandeur et état.....	28
	Références.....	29

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le thymol

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements, propose l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du produit technique Thymol E_9509758 et de la préparation commerciale Thymovar, contenant la matière active de qualité technique thymol, pour la suppression du varroa (*Varroa destructor*), un acarien, dans les ruches d'abeilles domestiques.

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

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique fournit des renseignements techniques détaillés sur la valeur du thymol et du Thymovar et l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement qui y sont liés.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision d'homologation?

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement liés à l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables¹ s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun tort à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur² lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout, sur l'étiquette du produit, de mesures de précaution particulières visant à réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-groupes de population vulnérables chez les humains (par exemple, les enfants) et les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus vulnérables aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les effets des produits antiparasitaires. Pour obtenir

¹ « Risques acceptables », tels qu'ils sont définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

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

de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation du thymol, l'ARLA examinera tous les commentaires formulés par le public en réponse au présent document de consultation³. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation⁴ sur le thymol, dans lequel elle présentera sa décision, les motifs de celle-ci ainsi qu'un sommaire des commentaires reçus sur le projet de décision d'homologation et les réponses qu'elle a apportées à ces commentaires.

Pour des précisions sur les renseignements fournis dans cet aperçu, consulter l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le thymol?

Le thymol est une huile volatile qu'on retrouve dans l'huile de thym. Bien qu'on ne connaisse pas son mode d'action, on pense qu'il agit sur le système nerveux des insectes. La concentration à laquelle le thymol passe à l'état vapeur varie en fonction de la température. Thymovar est un produit renfermant du thymol qui est conçu pour la suppression du varroa (*Varroa destructor*), un acarien, dans les ruches d'abeilles domestiques. Les vapeurs du thymol contenues dans les plaquettes Thymovar se concentrent dans la ruche par volatilisation. Les varroas sont plus vulnérables au thymol que les abeilles et les vapeurs de thymol s'accumulent à une concentration suffisante pour être toxique pour les varroas, mais pas assez pour nuire aux abeilles. Le thymol n'est pas efficace contre les varroas qui se trouvent dans les alvéoles; par conséquent, la durée du traitement doit être suffisamment longue pour que les imagos, dans les alvéoles operculées au début du traitement, aient le temps d'émerger.

Considérations relatives à la santé

- **Les utilisations approuvées du thymol peuvent-elles affecter la santé humaine?**

Il est peu probable que le thymol nuira à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

On peut être exposé au thymol lors de la manipulation et de l'application de la préparation commerciale, Thymovar. Lorsqu'on évalue les risques pour la santé, on doit prendre en considération deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus vulnérables (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses

³ « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁴ « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

bien inférieures à celles ne causant aucun effet dans les essais sur les animaux sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

La toxicité aiguë de la matière active de qualité technique, Thymol E_9509758, est modérée par voie orale, légère par voie cutanée et faible par inhalation. Le thymol est corrosif pour les yeux et extrêmement irritant pour la peau. De plus, il est un irritant respiratoire et un sensibilisant cutané connu. D'après les renseignements disponibles et étant donné qu'il est utilisé depuis longtemps sans danger comme additif alimentaire ou ingrédient dans les cosmétiques, et qu'il est présent dans les aliments et les boissons, il est peu probable que l'exposition au thymol entraînera une toxicité à court terme, une toxicité prénatale ou une génotoxicité.

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

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

La quantité de thymol présent sous forme de résidu dans le miel, après l'introduction de Thymovar dans les ruches d'abeilles, ne devrait pas dépasser les quantités de thymol naturel ou artificiel utilisées habituellement pour parfumer les aliments et les boissons. Par conséquent, l'application directe par l'introduction des plaquettes imprégnées de thymol dans les ruches d'abeilles ne devrait poser aucun risque de toxicité alimentaire découlant d'une exposition à l'eau ou aux aliments.

- **Risques professionnels posés par la manipulation de Thymovar**

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

Les préposés à l'application pourraient être exposés au thymol lors de la manipulation et de l'application du produit Thymovar aux ruches d'abeilles. Les voies d'exposition peuvent être par contact direct de la peau avec le produit et par contact indirect des yeux et des poumons avec les vapeurs de thymol. Bien que le thymol soit connu pour ses propriétés corrosives et irritantes, l'étiquette de ce produit affiche un certain nombre de mesures d'atténuation visant à limiter les possibilités d'exposition des préposés à l'application.

Comme Thymovar est un produit à usage commercial qui exige une application directe à l'intérieur des ruches d'abeilles, l'exposition occasionnelle devrait être négligeable et, par conséquent, non préoccupante.

Considérations relatives à l'environnement

- **Que se passe-t-il lorsque du thymol pénètre dans l'environnement?**

Le thymol est une huile essentielle, naturellement présente dans l'environnement, qui se transforme rapidement dans les conditions naturelles. Lors de l'utilisation du produit Thymovar pour la suppression des varroas dans les ruches d'abeilles domestiques, l'exposition de l'environnement au produit chimique devrait être restreinte. Le produit se présente sous forme de plaquette en matière textile contenant la matière active thymol qui s'évapore dans la ruche d'abeilles fermée. L'environnement serait exposé principalement par une fuite durant l'application ou par une élimination inadéquate des plaquettes utilisées. Compte tenu de l'exposition limitée, de la présence naturelle de la substance chimique et de la probabilité que la transformation soit relativement rapide dans les conditions naturelles, l'utilisation proposée du thymol ne devrait pas poser de risques significatifs pour l'environnement. Par conséquent, l'ARLA considère qu'aucun autre examen des propriétés chimiques, du devenir et de la toxicologie du thymol dans l'environnement n'est nécessaire.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du produit Thymovar?

Thymovar supprime le varroa (*Varroa destructor*) dans les ruches d'abeilles domestiques.

Les études sur l'efficacité réalisées à divers endroits, notamment au Québec, en Suisse, au Portugal, en Turquie, en Italie, en Allemagne, en Grèce et aux Pays-Bas, ont été examinées en appui au produit Thymovar. Ces études ont révélé, en général, que Thymovar est efficace à plus de 90 % pour supprimer des varroas lorsqu'il est appliqué conformément au mode d'emploi sur l'étiquette et ne cause aucun effet nocif important. Thymovar est utilisé pour la suppression des varroas dans les ruches d'abeilles domestiques en deux applications consécutives d'une demi-plaquette, pour les ruchettes à nucléus, d'une plaquette, pour les ruches à une caisse, et de deux plaquettes, pour les ruches à deux caisses. Les plaquettes sont laissées dans la ruche de trois à quatre semaines. Elles ne doivent être installées que lorsque la température se situe entre 12 et 30 °C. L'utilisation du produit ne devrait causer aucun effet nocif important, pourvu que les plaquettes Thymovar ne soient pas posées directement sur le couvain et que la température ne dépasse pas 30 °C.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les préposés à l'application sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures qu'il est proposé d'inscrire sur l'étiquette du produit Thymovar pour réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation sont décrites ci-dessous.

Santé humaine

Les mises en garde « AVERTISSEMENT - POISON », « DANGER – CORROSIF POUR LES YEUX » et « DANGER – IRRITANT POUR LA PEAU » ont été ajoutées sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette générique et les mises en garde « Nocif ou mortel si ingéré », « CORROSIF pour les yeux », « CORROSIF pour la peau », « ÉVITER tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements », « Éviter d'inhaler » et « Manipuler Thymovar dans un endroit bien aéré » ont été ajoutées à la rubrique Mises en garde de l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette générique. De plus, l'étiquette du produit prescrit aux préposés à l'application de porter des gants résistant aux produits chimiques, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures ainsi que des lunettes de protection ou un écran facial pour la manipulation du produit Thymovar.

L'étiquette du produit Thymovar exige de retirer toutes les hausses avant le traitement et d'appliquer le produit avant la miellée ou après avoir récolté tout le surplus de miel. En outre, l'étiquette prescrit également aux apiculteurs de ne pas extraire le miel des rayons des caisses de ruche au printemps suivant.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet du thymol, l'ARLA examinera tous les commentaires communiqués par le public en réponse au présent document de consultation. L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet de décision pendant les 45 jours suivant la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications (dont les coordonnées figurent en page couverture). Elle publiera ensuite un document sur la décision d'homologation, dans lequel seront exposés la décision, les motifs qui la fondent, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation ainsi que les réponses de l'ARLA à ceux-ci.

Autres renseignements

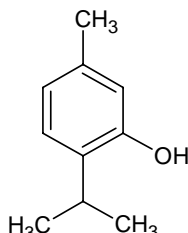
Une fois qu'elle aura arrêté sa décision concernant l'homologation du thymol, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, sur demande, le public pourra consulter les données d'essai citées dans le présent document de consultation à la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Thymol

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Thymol
Utilité	Insecticide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	5-méthyl-2-(propan-2-yl)-phénol
2. Chemical Abstracts Service	5-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-phénol
Numéro du Chemical Abstracts Service	89-83-8
Formule moléculaire	$C_{10}H_{14}O$
Masse moléculaire	150,2
Formule développée	
Pureté nominale de la matière active	99,9 %

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

Produit technique : Thymol E_9509758

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Blanc
Odeur	Odeur âcre caractéristique
Point de fusion	49 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet
Masse volumique	0,97 g/cm ³
Pression de vapeur à 20 °C	Non précisée
Constante de la loi de Henry à 20 °C	Sans objet
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	N'absorbe pas la lumière à $\lambda > 300$ nm
Solubilité dans l'eau à 20 °C	Légèrement soluble dans l'eau
Solubilité dans certains solvants organiques à 20 °C	Très soluble dans l'alcool
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K_{oc})	3,28 +/- 0,20 (calculé)
Constante de dissociation (pK_a)	10,8 (calculée)
Stabilité (température, métaux)	Stable, en conditions normales

Préparation commerciale : Thymovar

Propriété	Résultat
Couleur	Jaune
Odeur	Odeur aromatique/thymol
État physique	Solide
Type de formulation	Géotextile imprégné
Garantie	15 g par plaquette
Description du contenant	Sac de plastique souple
Masse volumique	0,97 g/cm ³ (pour la matière active)
pH d'une dispersion aqueuse à 1 %	Sans objet
Potentiel oxydant ou réducteur	Données non disponibles

Propriété	Résultat
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable à la température ambiante. La conservation dans des sachets en plastique pendant 12 mois entraîne une diminution d'environ 2,3 % de la concentration en matière active, ce qui est dans les limites normales.
Caractéristiques de corrosion	Aucun changement n'a été observé dans les caractéristiques physiques du produit.
Explosibilité	Le produit ne contient pas d'ingrédients pouvant présenter un risque d'explosion.

1.3 Mode d'emploi

Pour la suppression des varroas (*Varroa destructor*) dans les ruches d'abeilles domestiques, effectuer deux applications consécutives de Thymovar, à raison d'une demi-plaquette, pour les ruchettes à nucléus, d'une plaquette, pour les ruches à une caisse, et de deux plaquettes, pour les ruches à deux caisses. Laisser les plaquettes Thymovar dans la ruche pendant la période de traitement de trois à quatre semaines, puis ôter aussitôt la ou les plaquettes utilisées et effectuer une deuxième application de Thymovar. Laisser aussi les plaquettes de la deuxième application dans la ruche de trois à quatre semaines. Toutes les plaquettes doivent être utilisées immédiatement après l'ouverture du sachet scellé. Retirer toutes les plaquettes de la ruche après chaque période de traitement.

Avant de procéder au traitement avec les plaquettes Thymovar, retirer toutes les hausses et fermer ou remplacer les fonds de ruche ouverts ou en grillage par des planchers pleins, puis réduire l'entrée de la ruche à sa taille normale. Si le degré d'infestation par le varroa et la température le permet, il est recommandé de nourrir en partie les abeilles avant le traitement avec les plaquettes Thymovar.

Pour l'installation d'une seule plaquette dans une ruche à une seule caisse, couper une plaquette en deux. Pour l'application de deux plaquettes dans une ruche à deux caisses, utiliser deux plaquettes entières. Placer les plaquettes et les demi-plaquettes au-dessus des rayons de miel de la caisse supérieure de la ruche, de part et d'autre du couvain, près du couvain ouvert ou operculé, mais pas directement dessus. Disposer les plaquettes de préférence à au moins quatre centimètres du couvain. Fermer la ruche en laissant un espace d'environ cinq millimètres entre les plaquettes et le couvercle de la ruche afin de favoriser l'évaporation du thymol. Ne pas poser de film de plastique directement sur les plaquettes.

N'utiliser les plaquettes Thymovar que si les hausses ne sont pas sur la ruche. L'application peut se faire au printemps, avant la miellée, ou de la fin de l'été au début de l'automne, après la récolte de tout le surplus le miel. Appliquer lorsque la température diurne maximale se situe entre 12 et 30 °C. Aux températures inférieures à 12 °C, l'efficacité du traitement est réduite, tandis qu'au-dessus de 30 °C, le stress et la mortalité augmentent chez les abeilles adultes et le couvain.

1.4 Mode d'action

Le thymol est une huile volatile qu'on retrouve dans l'huile de thym. Bien qu'on ne connaisse pas son mode d'action, on pense qu'il agit sur le système nerveux des insectes. La concentration à laquelle le thymol passe à l'état vapeur varie en fonction de la température. Thymovar est utilisé pour la suppression du varroa (*Varroa destructor*), un acarien, dans les ruches d'abeilles domestiques. Chaque plaquette Thymovar contient 15 g d'huile de thymol volatile. Les vapeurs du thymol contenu dans les plaquettes Thymovar se concentrent dans la ruche par volatilisation. Les varroas sont plus vulnérables au thymol que les abeilles et les vapeurs de thymol s'accumulent à une concentration suffisante pour être toxique pour les varroas, mais pas assez pour nuire aux abeilles. Le thymol n'est pas efficace contre les varroas qui se trouvent dans les alvéoles; par conséquent, la durée du traitement doit être suffisamment longue pour que les imagos, dans les alvéoles operculées au début du traitement, aient le temps d'émerger.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes présentées pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans la matière active de qualité technique Thymol E_9509758 ont été validées et jugées acceptables aux fins des analyses.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la formulation a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Il est possible de doser les résidus de thymol dans le miel et la cire d'abeille, à l'aide d'une chromatographie en phase gazeuse ou d'une chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Métabolisation

Le thymol est rapidement absorbé dans le tube digestif et environ 50 % de la dose administrée est excrétée par les reins, soit sous forme non conjuguée soit sous forme de dérivé glucurono-conjugué ou sulfo-conjugué dans les 24 heures suivant l'administration. Les vérifications réalisés chez le lapin et l'être humain ont confirmé la formation de conjugués glucuronides et sulfates et l'excrétion de ces conjugués dans l'urine. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 500 mg thymol/kg p.c. à des lapins, une augmentation notable des conjugués glucuronides et sulfates a été constatée dans l'urine pendant 24 heures. Dans les échantillons d'urine récoltée des sujets humains après 24 heures, on a aussi décelé du thymohydroquinone, un métabolite, outre les conjugués glucuronides et sulfates du thymol.

Des résultats semblables ont également été signalés chez des rats albinos mâles (dérivés de la lignée Wistar). Les rats ont reçu une dose unique de 1 mmol (environ 150 mg) de thymol/kg p.c. L'étude a révélé que la plus grande partie du thymol administré a été excrétée pendant les 24 heures suivant l'administration. Dans un essai clinique réalisé chez l'être humain, on a donné à des sujets volontaires en santé 1,08 mg de thymol sous forme de comprimé (renfermant des extraits secs de primevère et de thym). La présence du thymol n'a pu être décelée dans le plasma et l'urine. Les métabolites, soit le sulfate de thymol et le glucuronide de thymol, ont été récupérés dans l'urine. La demi-vie plasmatique est de 10,2 heures.

3.2 Évaluation toxicologique

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques concernant le thymol. L'Agence a pris en considération les sommaires d'évaluation préparés par des organismes de réglementation dont les normes et les critères en matière d'évaluation sanitaire sont équivalents. Elle s'est appuyée en partie sur les sommaires des données d'essai publiés dans le document Biopesticide Registration Action Document pour le thymol de la United States Environmental Protection Agency (EPA), ainsi que dans le rapport sommaire sur le thymol du Comité des médicaments à usage vétérinaire de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

Le demandeur a fourni des renseignements sous forme de comptes rendus d'études publiées sur le thymol à l'appui de l'évaluation requise concernant la toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation ainsi que l'irritation, la sensibilisation, la toxicité à court terme, la toxicité sur le plan du développement prénatal et la génotoxicité. Il a aussi soumis des demandes d'exemption relatives à la présentation de données fondées sur des recensements des écrits au lieu de présenter des données propres au produit. L'ARLA exige habituellement des études de toxicité aiguë et d'irritation tant pour la matière active de qualité technique que pour la préparation commerciale. Étant donné que la préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation préoccupant sur le plan toxicologique, les renseignements utilisés pour l'évaluation des risques toxicologiques de la matière active de qualité technique (Thymol E_9509758) ont également servi à l'évaluation des risques toxicologiques de la préparation commerciale connexe (Thymovar). La qualité scientifique globale des renseignements toxicologiques est considérée

comme suffisante (voir l'annexe I) pour la caractérisation de la toxicité de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale en ce qui concerne les besoins de l'évaluation du risque pour la santé humaine lorsque le thymol est utilisé pour supprimer les varroas sur les abeilles domestiques.

3.2.1 Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë par voie orale indiquent que le thymol est de toxicité modérée, la dose létale à 50 % (DL₅₀) étant de 640 mg/kg p.c. chez la souris. La DL₅₀ par voie orale du thymol serait de 980 mg/kg p.c., chez le rat, et de 880 mg/kg p.c., chez le cobaye. Parmi les signes de toxicité observés dans ces études, on compte la dépression, l'ataxie, l'irritation du tube digestif, les tremblements, le coma et l'insuffisance respiratoire.

La DL₅₀ par voie cutanée du thymol serait de 1 049 mg/kg p.c., chez la souris, et de plus de 2 000 mg/kg p.c., chez le rat, selon différentes études. Le thymol est considéré comme ayant une toxicité aiguë légère par la voie d'exposition cutanée.

Bien qu'il existe un nombre limité d'études de toxicité par inhalation disponibles, le thymol est un ingrédient approuvé pour l'utilisation dans les médicaments en vente libre, notamment dans les décongestionnants nasaux. À notre connaissance, aucun effet nocif n'a été signalé relatif à l'utilisation du thymol par inhalation chez l'être humain pour le traitement de troubles respiratoires. Étant donné qu'il est utilisé depuis longtemps et qu'aucun incident n'a été déclaré, le thymol devrait présenter une toxicité aiguë faible par inhalation.

D'après des sources scientifiques publiées, le thymol est corrosif pour les yeux et extrêmement irritant pour la peau. Une dermatite de contact a été signalée avec des produits de grande consommation contenant du thymol, notamment les produits pour douches vaginales, les produits d'hygiène dentaire et les anesthésiques topiques. D'après les renseignements disponibles, le thymol devrait être un sensibilisant cutané.

3.2.2 Toxicité à court terme

Une seule étude portant sur la toxicité à court terme du thymol a été trouvée dans les publications scientifiques. Dans une étude de 19 semaines, on a ajouté au régime alimentaire de rats Osborne-Mendel pas encore sevrés (en groupes de cinq mâles et cinq femelles) 1 000 ou 10 000 parties par million (ppm) de thymol de qualité alimentaire. Le poids corporel, la consommation d'aliments et l'état général des sujets ont été pris en note chaque semaine. Les paramètres hématologiques et le poids des organes (le foie, les reins, la rate, le cœur et les testicules) ont été analysés à la fin de l'étude. Les tissus de tous les rats ont été soumis à un examen macroscopique à la mort. Il n'y a eu aucune excroissance ni de changement hématologique ou macroscopique dans les tissus des rats des groupes de dose par rapport au groupe témoin. De plus, seuls les rats du groupe ayant reçu la dose la plus élevée ont été soumis à l'examen microscopique des tissus et aucun changement n'a été constaté. Puisque le thymol synthétique est utilisé depuis longtemps dans les produits alimentaires, les cosmétiques et les

médicaments pour usage humain et que l'espèce humaine consomme du thymol depuis des siècles, la toxicité du thymol à court terme ne devrait pas être préoccupante.

3.2.3 Toxicité sur le plan du développement prénatal

La toxicité prénatale du thymol a été examinée à l'aide d'embryons de poulet en développement. Du thymol a été injecté dans la chambre à air ou le sac vitellin des embryons. Chaque groupe d'injection a été traité à deux temps d'incubation : en pré-incubation (0 heure) et au quatrième jour (96 heures d'incubation). À la pré-incubation, le thymol a causé un développement anormal chez 0 à 36,13 % des embryons ayant reçu l'injection dans la chambre à air et chez 1,73 à 15,65 % des embryons auxquels le thymol a été injecté dans le sac vitellin. À 96 heures d'incubation, le thymol a causé un développement anormal chez 0 à 13,57 % des embryons ayant reçu l'injection dans la chambre à air et chez 0,90 à 6,36 % des embryons auxquels le thymol a été injecté dans le sac vitellin. L'incidence de développement embryonnaire anormal a été statistiquement significative comparée aux groupes témoins ayant reçu du thymol dans la chambre à air, mais pas dans le cas de l'injection du thymol dans le sac vitellin.

Bien que cette méthode d'essai puisse être utile pour l'examen préliminaire d'un grand nombre de composés, le modèle animal qu'elle utilise n'est pas reconnu à l'étranger comme modèle animal régulier pour les études de toxicité sur le plan du développement. Étant donné les différences constatées dans la physiologie et l'anatomie du développement entre les espèces aviaires et les mammifères, il n'est pas possible d'extrapoler les effets observés dans les embryons de poulets aux effets sur le développement chez les mammifères, notamment chez les humains. Étant donné que le thymol est utilisé depuis longtemps dans l'alimentation humaine et qu'il n'y a eu aucune déclaration d'effet nocif (incident), l'exposition au thymol n'entraînera probablement pas d'effet toxicologique sur le développement prénatal.

3.2.4 Génotoxicité

Un certain nombre d'études *in vivo* et *in vitro* disponibles ont permis à l'ARLA d'évaluer le potentiel génotoxique du thymol. Cependant, des résultats contradictoires ont été relevés. Le potentiel mutagène du thymol (pureté de 99,73 %) a été déterminé par des essais sur *Salmonella* et microsomes (méthode par dilution usuelle), sur les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique (mélange S9 de microsomes de foie de rats exposés à l'inducteur Aroclor 1254), et à des concentrations variant de 6 à 5 000 µg/plaque. Aux concentrations les plus élevées, le degré de toxicité bactérienne du thymol variait selon la souche. D'après les observations, le thymol n'a produit aucun effet génotoxique par cette méthode expérimentale. Des résultats négatifs ont été également signalés dans des études semblables.

Le potentiel génotoxique du thymol (pureté de 99,5 %) a été évalué à l'aide de fibroblastes pulmonaires de hamster chinois de la lignée cellulaire V79. Les cellules ont été traitées avec 1,5 et 25 micromoles de thymol pendant 30 minutes. On a effectué un test des comètes avec l'enzyme formamidopyrimidine glycosylase. Les résultats n'ont révélé aucune activité clastogène du thymol à des concentrations ayant une incidence biologique.

De plus, selon une étude de génotoxicité *in vivo* réalisée récemment, des groupes de quatre rats Sprague-Dawley (deux mâles et deux femelles) ont reçu, par voie intrapéritonéale, une dose de 40, 60, 80 ou 100 mg/kg p.c. de thymol (pureté de 99,6 %) pendant 6, 12 et 24 heures. Une induction significative d'anomalies de la structure des chromosomes et du nombre total de chromosomes a été constatée dans les cellules de moelle osseuse des rats à toutes les concentrations et à toutes les durées de traitement. Une cytotoxicité découlant d'une diminution de l'indice mitotique a aussi été observée à toutes les concentrations et à toutes les durées de traitement. Bien qu'une génotoxicité ait été relevée dans cette étude, les effets ne sont apparus qu'à des doses cytotoxiques.

Les effets génotoxiques du thymol ont également été évalués au moyen du test d'échange de chromatides sœurs, de l'épreuve de détection des aberrations chromosomiques et du test de numération des micronoyaux sur les lymphocytes périphériques humains. Les lymphocytes ont été traités à des concentrations de 25, 50, 75 et 100 µg/ml de thymol (pureté de 99,6 %) pendant 24 et 48 heures. On a constaté une induction de l'échange de chromatides sœurs, une aberration chromosomique structurale et une augmentation du nombre de micronoyaux pour tous les groupes de traitement et à toutes les durées de traitement, ainsi que des effets cytotoxiques, mesurés par une diminution de l'indice de réplication, de l'indice mitotique et de l'indice de division nucléaire.

De plus, des souris A/He (groupes de 15 souris A/He par sexe et par dose) ont reçu des injections intrapéritonéales de thymol trois fois par semaine pendant huit semaines. La dose totale de thymol administrée par souris était de 1,2 ou 6,0 g/kg p.c. Les résultats étaient négatifs pour ce qui est de l'induction de tumeurs pulmonaires primaires chez la souris. Globalement, la force de la preuve semble indiquer que le thymol n'est pas génotoxique ni mutagène aux doses non cytotoxiques.

3.2.5 Toxicité chronique

D'après l'examen très important des publications scientifiques sur la toxicité aiguë et la toxicité à court terme du thymol, et le fait que le thymol soit utilisé depuis longtemps comme additif alimentaire et comme matière active dans les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les assainissants, il n'existe aucune preuve irréfutable que le thymol est cancérigène, génotoxique, neurotoxique ou toxique pour le développement ou la reproduction.

3.3 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle

Bien que Thymol E_9509758 soit considéré comme une nouvelle matière active de qualité technique destinée à la fabrication de produits antiparasitaires au Canada, il s'agit d'un produit chimique qui est souvent utilisé comme ingrédient dans l'industrie alimentaire, l'industrie des boissons, l'industrie des cosmétiques et l'industrie dentaire. Il est également un composant principal des produits de désinfection superficielle à usage domestique et à usage industriel (en milieu hospitalier et dans les usines de transformation des aliments et les exploitations agricoles). Un certain nombre d'assainissants ainsi que de médicaments à usage humain et à usage vétérinaire contenant du thymol d'origine synthétique ou naturelle ont été approuvés pour la vente au Canada.

3.3.1 Exposition professionnelle

L'application de Thymovar ne requiert aucun mélange, car le produit se présente sous forme de plaquette prête à l'emploi. L'exposition est restreinte au nombre de plaquettes installées par un préposé à l'application. L'exposition possible du préposé à l'application par contact est limitée aux activités d'installation et de retrait des plaquettes Thymovar dans les ruches d'abeilles. Puisque Thymovar est conçu pour libérer lentement des vapeurs de thymol, il est peu probable que l'application entraîne une exposition importante au thymol.

D'après le scénario d'utilisation proposé, si toutes les ruches sont composées de deux caisses, un préposé à l'application peut placer au maximum environ 2 900 à 5 800 plaquettes Thymovar pendant un quart de travail de huit heures. Au Canada, les apiculteurs industriels des Prairies s'occupent de 500 à 13 000 ruches, pour une moyenne de 2 000 ruches par apiculteur, tandis que dans l'Est du pays et en Colombie-Britannique, les apiculteurs industriels exploitent 50 à 5 000 ruches, pour une moyenne de 600 ruches par apiculteur (Conseil canadien du miel, 2010). On prévoit qu'il y aura plus d'un préposé à l'application qui fera un traitement pendant la saison de traitement contre le varroa dans la plupart des ruchers. Si l'on suppose qu'un seul préposé est nécessaire pour traiter un rucher de 13 000 ruches (dans le scénario d'utilisation maximale), le nombre maximal de plaquettes qu'une telle personne peut poser est d'environ 52 000 pendant la saison entière de traitement (deux applications), si toutes les ruches sont constituées de deux caisses. Une application complète peut prendre deux à quatre semaines pour un préposé, ou une à deux semaines pour deux préposés, durée qui peut être beaucoup plus courte si davantage de préposés à l'application participent à l'installation des plaquettes.

Les préposés à l'application de plaquettes Thymovar peuvent être exposés au thymol par voie cutanée et par inhalation. En raison de la nature corrosive du thymol, de son potentiel de sensibilisation cutanée et du scénario d'exposition répétée par voie cutanée, des préoccupations d'ordre toxicologique découlent de l'exposition par voie cutanée à ce produit. Par conséquent, l'étiquette prescrira aux préposés à l'application de porter des gants à l'épreuve des produits chimiques et des vêtements de protection pendant la manipulation et l'installation de plaquettes Thymovar afin d'atténuer tout risque potentiel lié à une exposition cutanée.

Le thymol est un irritant connu des voies respiratoires. D'après les scénarios d'utilisation proposés, les préposés à l'application peuvent s'attendre à ressentir une irritation des voies respiratoires à la suite d'une exposition à des concentrations élevées de vapeurs de thymol localisées lorsqu'ils retirent la plaquette Thymovar de l'emballage (sachets). Le thymol a une odeur très âcre qui avertit le préposé à l'application d'éviter de prendre une grande respiration et de s'exposer longtemps lorsque la concentration de thymol peut être élevée. Compte tenu du scénario d'exposition répétée liée à l'utilisation des plaquettes Thymovar, l'étiquette affichera, à l'intention des préposés à l'application, les conseils « Éviter d'inhaler » et « Manipuler Thymovar dans un endroit bien aéré » afin d'atténuer les risques inutiles liés à une exposition par inhalation.

De plus, les vapeurs de thymol sont connues pour être corrosives pour les yeux et extrêmement irritantes. Comme mesure d'atténuation, l'étiquette du produit prescrira aux préposés à l'application de porter des lunettes de sécurité ou un écran facial lors de la manipulation des plaquettes Thymovar pour réduire au minimum l'exposition des yeux aux vapeurs.

En dernier lieu, l'exposition après le traitement devrait être minime, car elle ne comporte que le retrait des plaquettes Thymovar usagées des ruches d'abeilles en vue de les éliminer. Puisque la concentration de thymol dans les plaquettes usagées ou utilisées sera significativement plus faible trois à quatre semaines après l'application, l'exposition après le traitement devrait être minime et non préoccupante.

3.3.2 Exposition occasionnelle

Comme Thymovar est un produit à usage commercial qui exige d'être installé directement dans la ruche d'abeilles, l'exposition des tiers devrait être négligeable et, par conséquent, non préoccupante.

3.4 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.4.1 Aliments

Le thymol (numéro du Chemical Abstracts Service 89-83-8), un dérivé alkylé du phénol, se trouve dans les huiles essentielles d'un grand nombre de végétaux, en particulier dans le thym (*Thymus vulgaris* et *Thymbra spicata*). Il dégage une odeur phénolée aromatique caractéristique, et a une saveur sucrée, médicinale et épicée. Le seuil de gustation pour le thymol dans le miel serait de 1,1 à 1,3 mg/kg (ppm). Des études ont montré que le consommateur moyen peut distinguer le goût « médicinal » du thymol lorsque la concentration de résidus de thymol dans le miel dépasse le seuil de gustation.

Dans le miel de tilleul, le thymol est un constituant naturel qui est présent à la valeur mesurée de 0,16 mg/kg. Le thymol synthétique est utilisé comme aromatisant et additif alimentaire. Les quantités maximales de thymol dans les aliments sont présentées dans le tableau ci-dessous (données de la Flavour and Extract Manufacturers Association, aux États-Unis).

Catégorie d'aliments destinés à la consommation humaine	Quantités habituelles (ppm)	Quantités maximales (ppm)
Boissons alcoolisées	2,13	5,78
Produits de boulangerie	17,35	23,24
Produits laitiers glacés	10,70	14,94
Gélatines, poudings	15,62	19,38
Bonbons durs	78,05	78,05
Boissons non alcoolisées	3,79	5,94
Bonbons mous	10,71	15,68

Comme l'a révélé une étude canadienne sur le terrain concerne le produit Thymovar utilisé en traitement automnal, la concentration de résidus de thymol dans le miel est de 0,009 ppm. D'après les renseignements disponibles, la concentration de résidus de thymol dans le miel varierait de 0,009 à 0,600 ppm lorsque les échantillons de miel sont analysés après les traitements recommandés et modifiés.

De plus, comme l'illustre une étude réalisée sur le produit Thymovar aux Pays-Bas, même lorsqu'il est appliqué immédiatement avant la miellée, ce qui représente le pire moment pour une exposition potentielle aux résidus, la concentration des résidus de thymol dans le miel n'a pas dépassé le seuil de gustation de 1,1 à 1,3 ppm. La concentration de résidus de thymol mesurée dans le miel récolté de ruches traitées était en moyenne de 0,384 ppm (0,270 à 0,600 ppm), tandis que celle des ruches témoins était en moyenne de 0,036 ppm (0,02 à 0,06 ppm). Donc, afin de réduire au minimum la concentration de résidus de thymol, l'étiquette du produit Thymovar exige le retrait de toutes les hausses durant le traitement.

En outre, selon une autre étude sur les résidus de Thymovar menée en Suisse, les résidus de thymol dans le miel ne devraient pas s'accumuler ou augmenter avec le temps si Thymovar est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette. Ce résultat repose sur des analyses d'échantillons de miel issues d'une étude sur les résidus dans laquelle le traitement des ruches suisses au Thymovar a été observé d'août 1998 à 2002. La concentration la plus élevée de résidus de thymol signalée pour l'étude à long terme était de 0,26 ppm, ce qui est bien inférieur au seuil de gustation de 1,1 à 1,3 ppm pour le thymol dans le miel. Des résultats semblables ont aussi été obtenus dans un essai sur les résidus effectué en Suisse avec Apilife Var, un produit comparable à Thymovar sur les plans de la formulation et de la teneur en thymol. La concentration la plus élevée de résidus de thymol dans le miel était de 0,48 ppm pour les ruches traitées.

En ce qui concerne les résidus de thymol dans la cire d'abeille, la concentration des résidus pourrait être plus élevée que dans le miel, en raison de la nature lipophile du thymol. Comme l'indique l'étude sur les résidus de thymol avec le produit Apilife Var, on a mesuré environ 500 ppm de thymol dans la cire des cadres à couvain, et environ 22 ppm de thymol, dans la cire des rayons de miel, après des années d'applications répétées de thymol. Pour réduire au minimum la concentration des résidus de thymol qui pourraient modifier le goût sucré naturel du miel, l'étiquette prescrit aux apiculteurs de ne pas extraire le miel des rayons des caisses de la

ruche au printemps suivant. Au Canada, le miel en rayon est défini par l'Agence canadienne d'inspection des aliments comme étant du « miel entreposé par les abeilles dans des cellules de rayons fraîchement construits et ne contenant pas de couvain, et qui est vendu dans des rayons entiers ou dans des sections de rayon ». Les rayons de miel comestibles dans ce produit commercialisé proviennent probablement des hausses des ruches et non de cadres à couvain pouvant avoir été traités, de moins belle apparence et plus susceptibles de contenir des substances qui donnent une saveur anormale au miel.

3.4.2 Eau potable

L'installation de plaquettes Thymovar dans les ruches d'abeilles ne devrait pas donner lieu à une exposition des sources d'eau potable. Par conséquent, l'utilisation du thymol ne devrait pas entraîner de risques par le régime alimentaire découlant de la consommation d'eau potable.

3.4.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations vulnérables

S'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette, le produit Thymovar ne devrait pas engendrer de concentrations de résidus de thymol préoccupantes sur le plan toxicologique, et l'éventail de concentrations possibles est bien inférieur aux concentrations mesurées dans les aliments et les boissons. De plus, les résidus de thymol découlant de l'utilisation de Thymovar, quels qu'ils soient, ne devraient pas se retrouver dans l'environnement. Pour l'instant, aucune autre utilisation antiparasitaire du thymol n'est homologuée. L'exposition de la population générale et des sous-groupes de population qui pourraient être vulnérables, notamment les nourrissons et les enfants, aux résidus de thymol à une concentration supérieure aux concentrations naturelles de thymol dans le miel de tilleul et dans d'autres aliments ne devrait pas survenir à la suite de l'utilisation proposée du produit Thymovar.

3.5 Limites maximales de résidus

Le thymol est naturellement présent dans un certain nombre de végétaux et dans le miel de tilleul. Sa présence et sa concentration dans le miel dépendent des sources florales et varient selon les sources florales que les abeilles domestiques butinent. Il est impossible de doser séparément, dans le miel, le thymol issu de sources endogènes de celui découlant d'un traitement. Les données sur les résidus provenant d'études menées au Canada et en Europe ont mis en évidence que la concentration dans le miel de résidus découlant d'un traitement au Thymovar devrait être bien inférieure aux concentrations de thymol mesurées dans les aliments et les boissons. De plus, d'après les études publiées chez le rat et chez l'être humain, le thymol est rapidement métabolisé et éliminé par le tube digestif.

La fixation en Suisse d'une limite maximale de résidus de 0,8 ppm dans le miel avait pour but d'empêcher que les résidus potentiels de thymol dépassent les concentrations pouvant modifier le goût sucré originel du miel. En Union européenne, le thymol est considéré comme un médicament à usage vétérinaire non toxique et est inscrit dans l'annexe II du règlement (CEE) numéro 2377/90 du Conseil. En revanche, une limite maximale de résidus n'est pas exigée.

L'EPA a exempté le thymol de l'exigence d'une tolérance pour les résidus dans le miel et dans les rayons de miel avec ou sans miel, lorsque celui-ci est utilisé comme traitement de suppression du varroa dans les ruches d'abeilles domestiques. Récemment, un examen réalisé sur le thymol par le Comité mixte de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'organisation mondiale de la santé composé d'experts dans le domaine des additifs alimentaires a conclu que l'utilisation du thymol est acceptable et appuie la désignation du thymol comme une substance étant « généralement reconnue inoffensive » pour une utilisation dans les ruches d'abeilles domestiques.

Étant donné le faible seuil de gustation du thymol (1,1 à 1,3 ppm), il est probable que la consommation de miel renfermant une concentration plus élevée de résidus diminuera à cause de son goût médicinal, ce qui réduira à son tour l'exposition possible par le régime alimentaire. Par conséquent, compte tenu de ce qui précède, la fixation d'une limite maximale de résidus ne sera pas exigée pour le thymol, et l'utilisation du produit Thymovar (contenant du thymol) pour la suppression des varroas dans les ruches d'abeilles domestiques ne devrait pas entraîner de risques inacceptables par le régime alimentaire lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette.

3.6 Exposition globale

La possibilité que la population générale soit exposée par le régime alimentaire aux résidus de thymol à la suite de son utilisation dans les ruches d'abeilles domestiques pour la suppression des varroas ne devrait pas être préoccupante, étant donné les concentrations naturelles d'autres sources mesurées dans les aliments. Cette utilisation ne devrait pas engendrer une exposition par l'eau potable puisque aucun résidu, quel qu'il soit, ne devrait se retrouver dans l'environnement à la suite de cette utilisation. Cette utilisation ne devrait pas entraîner une exposition non professionnelle (par exemple, produit à usage domestique) parce qu'aucune utilisation en milieu résidentiel ou autre utilisation n'est homologuée pour le thymol.

La population générale est exposée au thymol par la présence naturelle de celui-ci dans le miel de tilleul et dans d'autres aliments. Étant donné qu'il ne devrait y avoir aucune augmentation appréciable de l'exposition par le régime alimentaire ou l'exposition en milieu résidentiel par rapport aux concentrations naturelles à la suite de cette utilisation, une exposition globale aux résidus de thymol ne devrait poser aucun risque inacceptable pour la santé.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le thymol est une substance naturellement présente dans un grand nombre d'espèces végétales. Elle se dégrade rapidement dès qu'elle pénètre dans l'environnement. De plus, elle ne doit être appliquée que dans les ruches d'abeilles domestiques fermées. La fraction principale du produit Thymovar est l'huile essentielle thymol, laquelle s'évapore. Le profil d'emploi proposé du thymol ne devrait pas contribuer considérablement à l'exposition des habitats aquatiques et terrestres. L'utilisation de Thymovar ne modifiera pas la concentration et la répartition du

thymol dans l'environnement. Le produit utilisé, contenant le reste de la matière active, peut être éliminé dans le flux des ordures ménagères, ce qui réduira au minimum la dispersion de la matière active dans l'environnement.

4.2 Caractérisation des risques

Compte tenu de l'exposition limitée, de la présence naturelle de la substance chimique et de la probabilité que la transformation soit relativement rapide dans les conditions naturelles, l'utilisation proposée du thymol ne devrait pas poser un risque significatif pour l'environnement. Par conséquent, aucun autre examen des propriétés chimiques, du devenir et de la toxicologie du thymol dans l'environnement n'est requis.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Au total, 18 études et rapports d'évaluation étrangers ont été examinés à l'appui du produit Thymovar. Ces études ont été réalisées à divers endroits, notamment au Québec, en Suisse, au Portugal, en Turquie, en Italie, en Allemagne, en Grèce et aux Pays-Bas. La plupart des études ont révélé que Thymovar est efficace à plus de 90 % pour supprimer des varroas lorsqu'on l'applique conformément au mode d'emploi sur son étiquette et ne cause aucun effet nocif significatif. Les renseignements et les données examinées concernant Thymovar appuient l'allégation qu'il supprime les varroas dans les ruches d'abeilles domestiques en deux applications consécutives d'une demi-plaquette, pour les ruchettes à nucléus, d'une plaquette, pour les ruches à une caisse, et de deux plaquettes, pour les ruches à deux caisses. Les plaquettes Thymovar demeurent dans la ruche de trois à quatre semaines et ne doivent y être placées que lorsque la température se situe entre 12 et 30 °C. Un traitement de rappel avec un produit ne contenant pas de thymol, comme l'acide oxalique, peut être appliqué si les données de surveillance indiquent qu'une intervention est nécessaire. Le produit ne devrait causer aucun effet nocif significatif, pourvu que les plaquettes Thymovar ne soient pas placées directement sur le couvain et que la température ne dépasse pas 30 °C.

5.1.1 Allégations acceptables quant à l'efficacité

La suppression du varroa (*Varroa destructor*) dans les ruches d'abeilles domestiques en deux applications consécutives d'une demi-plaquette, pour les ruchettes à nucléus, d'une plaquette, pour les ruches à une caisse, et de deux plaquettes, pour les ruches à deux caisses, a été mise en évidence. Les plaquettes Thymovar demeurent dans la ruche de trois à quatre semaines. Le traitement est appliqué lorsque la température se situe entre 12 et 30 °C.

5.2 Durabilité

5.2.1 Recensement des solutions de remplacement

Les matières actives de remplacement pour la suppression du varroa dans les ruches d'abeilles domestiques sont l'acide formique, l'acide oxalique, le coumaphos et le tau-fluvalinate.

5.2.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte antiparasitaire, dont la lutte intégrée

L'utilisation du produit Thymovar est compatible avec les pratiques de lutte intégrée actuelles contre les varroas dans les ruches d'abeilles domestiques.

5.2.3 Renseignements sur l'acquisition, réelle ou potentielle, d'une résistance

Bien que les varroas aient acquis une résistance à certains produits antiparasitaires disponibles, aucun rapport n'a été publié sur sa résistance au thymol. Le varroa ne devrait pas acquérir de résistance au thymol en raison du mode d'action complexe de cette substance.

5.2.4 Contribution à l'atténuation des risques et à la durabilité

Thymovar peut contribuer à la lutte antiparasitaire durable contre le varroa dans les colonies d'abeille domestique, parce qu'il a un mode d'action nouveau pour la suppression de cet organisme nuisible et qu'il est peu probable que le varroa acquiert une résistance au thymol.

6.0 Considérations relatives à la Politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à fournir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. La Politique prévoit l'élimination quasi totale des substances de la voie 1, qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique (c'est-à-dire les substances bioaccumulables, persistantes [dans l'air, le sol, l'eau et/ou les sédiments], principalement d'origine anthropiques [activités humaines] et toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*).

Au cours du processus d'examen, le thymol et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*, et selon les critères qui définissent la voie 1. L'ARLA est parvenue aux conclusions suivantes :

- Le thymol ne répond pas aux critères de la voie 1; il ne peut donc pas être considéré comme une substance de la voie 1 et ne générera pas de produit de transformation répondant à ces critères. Le thymol est naturellement présent dans l'environnement; il ne devrait pas être persistant ou bioaccumulable dans l'environnement.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

La matière active de qualité technique Thymol E_9509758 et la préparation commerciale Thymovar ne contiennent aucun produit de formulation ou contaminant préoccupant pour la santé humaine ou l'environnement qui soit répertorié dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

Les études du métabolisme chez le rat et chez l'être humain ont révélé que le thymol est rapidement absorbé dans le tube digestif.

La qualité des renseignements toxicologiques disponibles sur le thymol est suffisante pour qu'on puisse dégager la plupart des effets toxiques qui pourraient découler d'une exposition à la matière active. Le thymol est corrosif et extrêmement irritant pour les yeux et la peau, et ses vapeurs sont un irritant respiratoire connu. Il a aussi été établi qu'il est un sensibilisant cutané potentiel. Il provoque une toxicité aiguë modérée par voie orale et une toxicité aiguë légère par voie cutanée. Les données de toxicité à court terme disponibles ont été fournies par une seule étude, non conforme aux lignes directrices, laquelle n'a signalé aucun effet sur la croissance des animaux ou sur les paramètres hématologiques et histologiques à des doses sublétales administrées par le régime alimentaire. Aucune étude de toxicité chronique n'a été soumise ou trouvée dans les publications scientifiques, mais étant donné que le thymol est utilisé depuis longtemps comme additif alimentaire et comme matière active dans un grand éventail de produits pharmaceutiques, de cosmétiques et d'assainissants, il n'existe aucune preuve irréfutable que le thymol est cancérigène, génotoxique, neurotoxique ou toxique sur le plan du développement ou de la reproduction.

Les préposés à l'application pourraient être exposés au thymol lors de la manipulation et de l'application du produit Thymovar dans les ruches d'abeilles domestiques par contact direct de la peau avec le produit et par contact indirect des yeux et des poumons avec les vapeurs de thymol. Bien que le thymol soit connu pour ses propriétés corrosives et irritantes, l'étiquette du produit affiche un certain nombre de mesures d'atténuation visant à limiter les possibilités d'exposition des préposés à l'application.

La fixation d'une limite maximale de résidus pour le thymol n'est pas requise, car l'augmentation des résidus dans le miel découlant de l'application du pesticide dans les ruches d'abeilles domestiques devrait être négligeable par comparaison aux concentrations mesurées dans les aliments et les boissons.

7.2 Risques pour l'environnement

Compte tenu de l'exposition limitée, de la présence naturelle de la substance et de la probabilité que la transformation soit relativement rapide dans les conditions naturelles, l'utilisation proposée du thymol ne devrait pas poser de risques significatifs pour l'environnement.

7.3 Valeur

Thymovar supprime le varroa dans les ruches d'abeilles domestiques en deux applications consécutives d'une demi-plaquette, pour les ruchettes à nucléus, d'une plaquette, pour les ruches à une caisse, et de deux plaquettes, pour les ruches à deux caisses. Les plaquettes Thymovar, qui ne doivent être installées que lorsque la température se situe entre 12 et 30 °C, sont laissées dans la ruche de trois à quatre semaines. Le produit ne devrait causer aucun effet nocif significatif, pourvu que les plaquettes Thymovar ne soient pas posées directement sur le couvain et que la température extérieure ne dépasse pas 30 °C.

8.0 Projet de décision d'homologation

L'ARLA de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements, propose l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du produit technique Thymol E_9509758 et de la préparation commerciale Thymovar, contenant la matière active de qualité technique thymol, pour la suppression du varroa (*Varroa destructor*) dans les ruches d'abeilles domestiques (*Apis mellifera*).

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

Liste des abréviations

µg	microgramme
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
cm	centimètre
DL ₅₀	dose létale à 50 %
EPA	United States Environmental Protection Agency
g	gramme
kg	kilogramme
K _{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
m.a.	matière active
mg	milligramme
ml	millilitre
mmol	millimole
nm	nanomètre
p.c.	poids corporel
pK _a	constante de dissociation
ppm	partie par million

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité aiguë de la matière active de qualité technique, Thymol E_9509758, et de sa préparation commerciale, Thymovar

Type d'étude	Espèce	Résultat	Commentaire	Référence
Toxicité aiguë — Thymol E_9509758				
Par voie orale	Souris	DL ₅₀ = 640 mg/kg p.c.	Toxicité aiguë modérée	1690185 1890186 1894311
Par voie cutanée	Souris et rats	DL ₅₀ variant de 1 049 mg/kg p.c., chez la souris, à 2 000 mg/kg p.c., chez le rat	Toxicité aiguë légère	1690185 1894312
Par inhalation	D'après l'utilisation clinique connue du thymol chez l'être humain.		Faible toxicité	1894312
Irritation cutanée	D'après les études publiées, le thymol est réputé être corrosif.		Extrêmement irritant	1690185 1894312
Irritation oculaire			Extrêmement irritant	1894320
Sensibilisation cutanée	D'après les études publiées, le thymol est un sensibilisant connu.		Sensibilisant cutané potentiel	1894312 1902319 1902320 1902321
Toxicité aiguë — Thymovar				
Par voie orale	Souris	DL ₅₀ = 640 mg/kg p.c.	Toxicité aiguë modérée	1690185 1890186 1894311
Par voie cutanée	Souris et rats	DL ₅₀ varie de 1 049 mg/kg p.c., chez la souris, à 2 000 mg/kg p.c., chez le rat	Toxicité aiguë légère	1690185 1894312 1894320
Par inhalation	D'après l'utilisation clinique connue du thymol chez l'être humain.		Faible toxicité	1894312
Irritation cutanée	D'après les études publiées, le thymol est réputé être corrosif.		Extrêmement irritant	1690185 1894312
Irritation oculaire			Extrêmement irritant	
Sensibilisation cutanée	D'après les études publiées, le thymol est un sensibilisant connu.		Sensibilisant cutané potentiel	1894312 1902319 1902320 1902321

Tableau 2 Profil de toxicité chronique et à court terme de la matière active de qualité technique Thymol E_9509758

Type d'étude	Espèce	Résultats (mg/kg/jour chez les mâles et les femelles)	Référence
Toxicité à court terme, par voie orale	La demande d'exemption pour la présentation de ces données exigées a été acceptée compte tenu des renseignements publiés disponibles.		1690185
Toxicité sur le plan du développement prénatal			1690197
Mutation génétique inverse			1690202
Mutations <i>in vitro</i> dans des cellules de mammifères			1894311 1894312

Tableau 3 Allégation d'utilisation (sur l'étiquette) proposée par le demandeur et état

Allégation proposée	Allégation d'utilisation appuyée par la Direction de l'évaluation de la valeur et de la pérennité
Le produit supprime le varroa dans les ruches d'abeilles domestiques en deux applications consécutives d'une demi-plaquette, pour les ruchettes à nucléus, d'une plaquette, pour les ruches à une caisse, et de deux plaquettes, pour les ruches à deux caisses. Installer les plaquettes lorsque la température se situe entre 12 et 30 °C et les laisser dans la ruche de trois à quatre semaines.	Acceptée telle que proposée

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de l'ARLA	Référence
1690166	2008, Technical Data Sheet, DACO: 1.1.1, 2.2, and 2.3
1690168	2008, Thymol Technical PMRA Dossier 2008, DACO: 2.1 CBI
1690169	2001, Flow Chart of the synthesis of Thymol Mane, DACO: 2.11, 2.11.1 CBI
1690171	2001, Flow chart of the synthesis of Thymol, DACO: 2.11.3 CBI
1690172	2003, Analysis Certificate of Thymol, DACO: 2.11.4, 2.12.1 CBI
1690176	Thymol, DACO: 2.13.2 CBI
1690178	2006, Batch Analysis by Mane fils, DACO: 2.13.3 CBI
1776602	Chromatophic analysis of vaporised Thymol, DACO: 2.13.1 CBI
1776603	Analysys certificate, DACO: 2.13.2 CBI
1778938	Chromatophic analysis of vaporised Thymol, DACO: 2.13.1 CBI
1690476	Flow Chart of in process control of the manufacturing process, DACO: 3.2.1 CBI
1690482	3.2.2 Description of the Formulation Process, DACO: 3.2.2 CBI
1690483	2005, GMP Certificate, DACO: 3.2.2 CBI
1690488	Validation Report on the Determination of Thymol in Foam Sheets, DACO: 3.4.1 CBI
1690490	METHOD OF ANALYSIS Determination of Thymol, DACO: 3.4.1 CBI
1690506	Storage Stability Tables, DACO: 3.5.10 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
1690165	Material Safety Data Sheet – Thymol, DACO 0.9, 2.14.1, 2.14.14, 2.14.3, 2.14.6, 2.15
1690168	Registration summary for Thymol technical, DACO 2.1
1690185	Toxicological evaluation – Thymol (No. 259), BG Chemie, 2000, DACO 4.1, 4.2, 4.2.2, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.7, 4.8
1690186	2000, IUCLID Datasheet, authored by the European commission, European Chemicals Bureau, February 19, 2000, DACO 4.1
1690187	1996, EMEA summary report - thymol, EMEA/MRL/075/96-Final, March 1996, DACO 4.1
1690191	Kohlert et al., 2002, Systemic availability and pharmacokinetics of thymol in humans, J. Clin Pharmacol. 42: 731-737, DACO 4.2.9
1690192	Verrett <i>et al.</i> , 1980. Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo, Toxicology and applied

N° de l'ARLA	Référence
1690194	pharmacology 56: 265-273, DACO 4.2.9 Bogdanov <i>et al.</i> , 1998, Residues in wax and honey after Apilife Var treatment, <i>Apidologie</i> 29: 513-524, DACO 6.4
1690197	Part I C 3.2 Expert report on safety and residues –Thymovar, DACO 6.4
1690202	Part III, Safety and Residue documentation – Thymovar, DACO M12.5.8, M12.5.9, M12.7
1690437	Material Safety Data Sheet – Thymovar, DACO 0.9
1690444	Final efficacy study report – Canadian field study
1690452	Part IV, Efficacy documentation, DACO 10.3.1
1690462	Part I C3.1, Expert report on the Chemical, pharmaceutical and biological documentation of Thymovar, DACO 12.5.3
1690463	Part I C3.4, Summary on the ecotoxicity and consumer safety of Thymovar, DACO 12.5.3, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.8, 12.5.9
1690516	2004, Residue analysis in honey after a spring treatment with Thymovar and formic acid, <i>Applied Plant Research</i> (The Netherlands), DACO 7.8
1690519	2004, Residues in honey after Thymovar treatments, Internal Andermatt BioVet AG report, DACO 7.8
1737615	Draft label for Thymovar, DACO 1.2.1
1776602	GC Chromatographic analyses of N-thymol, DACO 2.13.1
1896101	Response to e-mail clarification request, DACO 5.2

3.0 Valeur

1690444	2008, Évaluation de l'efficacité de trois traitements en fin d'été combinés a un traitement automnal a l'aide d'acide oxalique en novembre contre <i>Varroa destructor</i> dans ruchers en Montérégie, DACO: 10.2.3
1690447	2004, Projets de recherche sur la lutte intégrée contre le parasite <i>Varroa destructor</i> dans les ruchers du Québec, DACO: 10.2.3.2
1690448	Imdorf, A., V. Kilchenmann, C. Maquelin and S. Bogdanov. 1994. Optimisation of the application of Apilife Var for the control of <i>Varroa jacobsoni</i> Oud in bee colonies, <i>Apidologie</i> 25: 49-60. DACO: 10.2.3.2
1690449	Thymovar for the control of <i>Varroa jacobsoni</i> , DACO: 10.2.3.2
1690452	2006, Andermatt Biocontrol, DACO: 10.3.1
1690453	Use of Different Formulated (<i>sic</i>) with thymol for summer treatment antivarroa (<i>sic</i>) in a Mediterranean Environment, DACO: 10.3.2
1690454	Bogdanov, S., A. Imdorf and V. Kilchenmann. 1998. Residues in wax after Apilife Var treatment. <i>Apidologie</i> 29: 513-524. DACO: 10.3.2
1690455	Expert Report Part IV, DACO: 10.3.2

- 1690456 Imdorf, A., V. Kilchenmann, S. Bogdanov, B. Bachofen and C. Beretta. 1995. Toxicity of Thymol, Camphor, Menthol and Eucalyptol on *Varroa jacobsoni* Oud and *Apis mellifera* L. in a laboratory test, *Apidologie* 26: 27-31. DACO: 10.5.1
- 1690457 1992. The effect of a mixture of etheric oils on *Varroa*, DACO: 10.5.1
- 1690458 Isman M.B., 2000, Plant essential oils for pest and disease management. *Crop Protection* 12: 603-608. DACO: 10.5.1
- 1690459 2005, Summer treatment against the Varroosis with preparations of thymol, DACO: 10.5.1
- 1690460 Nanetti A., R. Buchler, J.-D. Charriere, I. Friesd, S. Helland, A. Imdorf, S. Korpela and P. Kristiansen. 2003. Oxalic acid treatments for varroa control (review). *Apiacta* 38: 81-87. DACO: 10.5.2
- 1732080 Valuation de l'efficacité de 3 traitements *Varroa destructor*, DACO: 10.2.3.3

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
1894294	Dr. E. Guzman, Research project SR9172 – Pathogen's resistance to current chemical treatments, novel control agents, and chemical residues in honey of Ontario's honey bee colonies, University of Guelph, DACO 7.8
1894295	Bogdanov, et al., 1999, Influence of organic acids and components of essential oils on honey taste, Swiss Bee Research Centre, DACO 7.8
1894296	2009, Joint FAO/WHO Expert committee on food additives (JECFA), Seventieth meeting (residue of veterinary drugs) held on October 21-29, 2008, Summary and Conclusions – Corrected, published on March 10, 2009, DACO 7.8
1894299	Lazaro et al., 2005, Evaluation of residues of essential oil components in honey after different anti-varroa treatments, <i>Journal of Agric. Food Chem.</i> 53: 10085-10090, DACO 7.8
1894300	2000, Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, DACO 7.8
1894311	2006, Cosmetic Ingredient Review: final report on the safety assessment of sodium <i>p</i> -chloro- <i>m</i> -cresol, <i>p</i> -chloro- <i>m</i> -cresol, chlorothymol, mixed cresols, <i>m</i> -cresol, <i>o</i> -cresol, <i>p</i> -cresol, isopropyl cresols, thymol, <i>o</i> -cymen-5-ol and carvarol, American College of Toxicology, <i>International Journal of Toxicology</i> 25: 29-127, DACO 4.8
1894312	U.S. EPA Registration Action Document for Thymol (PC code 080402), DACO 4.8

N° de l'ARLA	Référence
1894314	Jenner et al., 1964, Food flavourings and compounds of related structure, I. Acute oral toxicity, <i>Fd Cosmet. Toxicol.</i> 2: 327-343, DACO 4.2.1
1894316	Hagan et al., 1967, Food flavourings and compounds of related structure, II. sub acute and chronic toxicity, <i>Cosmet. Toxicol.</i> 5: 141-157, DACO 4.3.1
1894319	Stammati et al., 1999, Toxicity of selected plant volatiles in microbial and mammalian short-term assays, <i>Food and Chemical Toxicology</i> 37: 813-823, DACO 4.8
1894320	McOmie et al., 1949, Comparative toxicity of certain t-butyl substituted cresols and xylenols, <i>Journal of the American Pharmaceutical Association</i> , 366-369
1894322	E. Rencuzogullari, 2009, The effects of thymol on sister chromatid exchange, chromosome aberration and micronucleus in human lymphocytes, <i>Ecotoxicology and environmental safety</i> 72: 943-947, DACO 4.8
1894323	Rencuzogullari et al., 2008, The <i>in vivo</i> genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells, <i>Environmental Toxicology</i> 728-735, DACO 4.8
1894325	N. Basaran et al., 2009, Antioxidant activities of major thyme ingredients and lack of (oxidative) DNA damage in V79 Chinese hamster lung fibroblast cells at low levels of carvacrol and thymol, <i>Food and chemical toxicology</i> 47: 2037-2043, DACO 4.8
1894400	G.A. Burdock, 2005, <i>Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients</i> , CRC Press, 1800-1801, DACO 7.8
1902318	Susan D. Shaw and Monona Rossol, 1991, Overexposure, <i>Health Hazards in Photography</i> , DACO 4.8
1902319	Robert L. Rietschel, Joseph F. Fowler, Alexander A. Fisher, 2008,
1902320	<i>Fisher's Contact Dermatitis</i> , DACO 4.8
1902321	

2.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
1902050	2004, First European Conference of Apidology, Out of control? <i>Varroa destructor</i> in Europe, DACO: 10.6
1902052	CONTROLLO DELLA VARROA CON TIMOLO, Studio comparativo su sei formulati contenenti timolo nel controllo di <i>Varroa destructor</i> (Anderson & Trueman) in Grecia, DACO: 10.6
1902058	2008, Controlling <i>Varroa destructor</i> (Acari: Varroidae) in honeybee <i>Apis mellifera</i> (Hymenoptera: Apidae) colonies by using Thymovar and BeeVital, DACO: 10.6
1902069	2004, American Bee Journal - Apicultural Research, Field Trials with Different Thymol-based Products for the Control of Varroosis, DACO: 10.6
1902615	2004, First European Conference of Apidology, Thymovar efficacy in fighting <i>Varroa destructor</i> in Mediterranean <i>A. mellifera iberica</i> colonies, DACO: 10.6