Projet de décision d'homologation PRD2013-04

p-menthane-3,8-diol et composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés

(also available in English)

Le 28 mars 2013

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

Section des 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

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2013-4F (publication imprimée)
H113-9/2013-4F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2013

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 *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés ... 1
Fondement de la décision d'homologation de Santé Canada ... 1
Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés ... 2
Considérations relatives à la santé ... 2
Considérations relatives à l'environnement ... 3
Considérations relatives à la valeur ... 4
Mesures de réduction des risques ... 4
Prochaines étapes ... 5
Autres renseignements ... 5
Évaluation scientifique ... 7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations ... 7
1.1 Description de la matière active ... 7
1.2 Propriétés physiques de la matière active et des préparations commerciales ... 7
1.3 Mode d'emploi ... 9
1.4 Mode d'action ... 9
2.0 Méthodes d'analyse ... 9
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active ... 9
2.2 Méthode d'analyse de la formulation ... 9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale ... 9
3.1 Sommaire toxicologique ... 9
3.2 Évaluation des risques professionnels et occasionnels ... 11
3.2.1 Description de l'utilisation et scénario d'exposition ... 11
3.2.2 Absorption cutanée ... 11
3.2.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes ... 11
3.2.4 Évaluation de l'exposition des consommateurs et des risques connexes ... 12
3.3 Déclarations d'incident lié à la santé humaine et animale ... 13
4.0 Effets sur l'environnement ... 13
5.0 Valeur ... 14
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles ... 14
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables ... 14
5.5 Durabilité ... 14
5.5.1 Recensement des solutions de remplacement ... 14
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires ... 14
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement ... 15
7.0 Sommaire ... 16
7.1 Santé et sécurité humaines ... 16
7.2 Valeur ... 16
8.0 Projet de décision d'homologation ... 17
Liste des abréviations ... 19
Annexe I Tableaux et figures ... 21

Tableau 1 Résumé des données sur la toxicité aiguë, la toxicité à court terme, la toxicité sur le plan du développement et la mutagénicité pour Citriodiol (*p*-menthane-3,8-diol et composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés)... 21
Références 27

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente du *p*-menthane-3,8-diol de qualité technique et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés (vendus sous le nom Citriodiol) et des insectifuges personnels Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent, contenant la matière active de qualité technique *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, destinés à éloigner les moustiques.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques dont elle dispose, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne posent aucun risque inacceptable.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que le volet de l'évaluation scientifique contient des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, de Citrepel Insect Repellent 30 et de Natrapel Insect Repellent contenant du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, du point de vue de la santé humaine et de la valeur du produit.

Fondement de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables, pour les personnes et l'environnement, que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes rigoureuses et modernes d'évaluation des risques. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-populations sensibles chez les humains (par exemple, les

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

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

enfants) et chez les organismes présents dans l'environnement (par exemple, les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes associées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision définitive quant à l'homologation du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] concernant le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés

Citriodiol (*p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés) est utilisé pour préparer des insectifuges personnels que l'on applique sur la peau. Le mode d'action du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés pour repousser les moustiques est inconnu. Cependant, au cours des études menées en laboratoire, on a observé que le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés agissaient en repoussant les moustiques alors qu'ils s'approchaient à proximité de la peau traitée et non en tant qu'agents masquants de manière à ce que les moustiques ne détectent pas l'hôte.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés nuisent à la santé humaine si les produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Les expositions potentielles au *p*-menthane-3,8-diol et aux composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés peuvent survenir lors de la manipulation et de l'application des préparations commerciales Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent, qui sont proposées en tant qu'insectifuges personnels pour repousser les moustiques. Au moment d'évaluer les risques

[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*.

pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux soumis aux essais en laboratoire sont considérées comme étant acceptables à des fins d'homologation.

Chez les animaux de laboratoire, le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés ont entraîné une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée ainsi qu'une légère toxicité aiguë par inhalation. Les substances étaient aussi considérées comme de légers irritants cutanés et des irritants modérés pour les yeux, et elles ne se sont pas révélées des sensibilisants cutanés. Par conséquent, les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX » et « MISE EN GARDE – POISON » doivent apparaître sur l'étiquette. On s'attend à ce que les deux préparations commerciales entraînent une faible toxicité aiguë par inhalation; autrement, elles devraient avoir un profil de toxicité semblable à celui de la matière active de qualité technique. En conséquence, les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX » doivent apparaître sur l'étiquette. Étant donné la taille des contenants des deux préparations commerciales, il est possible qu'un jeune enfant puisse consommer suffisamment de chaque produit pour qu'il y ait une importante toxicité. Les mots indicateurs « MISE EN GARDE – POISON » doivent donc apparaître sur les étiquettes des contenants de 75 mL ou plus.

Risques pour les consommateurs en milieux non professionnels

Les risques non professionnels estimés pour les consommateurs ne sont pas préoccupants tant que le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est suivi.

L'exposition pour les personnes qui entrent en contact avec Citrepel Insect Repellent 30 ou Natrapel Insect Repellent ne devrait pas causer un risque inacceptable lorsque les produits sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Les mises en garde (par exemple, utiliser seulement chez les enfants de 3 ans et plus) et les mesures d'hygiène indiquées sur l'étiquette sont jugées suffisantes pour protéger les personnes contre tout risque inutile lié à une exposition des consommateurs.

Considérations relatives à l'environnement

Aucune évaluation environnementale n'était requise pour l'utilisation proposée en tant qu'insectifuge personnel.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Citrepel Insect Repellent 30 et de Natrapel Insect Repellent?

Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent sont des insectifuges que l'on applique sur la peau et qui repoussent les moustiques pendant 4 à 6 heures après l'application. Ces produits représenteront des choix additionnels pour les utilisateurs d'insectifuges.

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 utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur les étiquettes de Citrepel Insect Repellent 30 et de Natrapel Insect Repellent pour réduire les risques possibles relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX », « MISE EN GARDE – POISON » et « GARDER HORS DE LA PORTÉE DES PERSONNES NON AUTORISÉES » doivent apparaître dans l'aire principale de l'étiquette de la matière active de qualité technique. Les énoncés « GARDER HORS DE LA PORTÉE DES PERSONNES NON AUTORISÉES. Cause une irritation oculaire. NE PAS pulvériser dans les yeux. Nocif si inhalé. Éviter d'inhaler ou de respirer les pulvérisations. » doivent apparaître sous la rubrique MISES EN GARDE de l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette de la matière active de qualité technique.

Les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX » et « GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS » doivent apparaître dans l'aire principale de l'étiquette des deux préparations commerciales et les mots indicateurs « MISE EN GARDE – POISON » doivent également apparaître dans l'aire d'affichage principale des préparations commerciales vendues dans des contenants de 75 mL ou plus. Les énoncés « GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. Cause une irritation oculaire. NE PAS pulvériser dans les yeux. » doivent apparaître dans la rubrique MISES EN GARDE de l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette des deux préparations commerciales. Dans le cas des contenants de 75 mL ou plus, l'énoncé « Nocif si ingéré. » doit également apparaître dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette des deux préparations commerciales.

Puisque Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent sont appliqués directement sur la peau, l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette des deux préparations commerciales doit présenter les énoncés « Appliquer en petite quantité, seulement sur les régions exposées et uniquement lorsque cela est nécessaire », « En rentrant de l'extérieur, laver la région exposée pour enlever le produit et laver les vêtements contaminés », « Ne pas laisser les enfants s'appliquer eux-mêmes ce produit » et « Ne pas appliquer sur les mains des enfants ». La mise en garde « NE PAS utiliser chez les enfants de moins de 3 ans » doit apparaître sur l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette de Citrepel Insect Repellent 30 et de Natrapel Insect Repellent.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

p-menthane-3,8-diol et composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	
Fonction	Insectifuge
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	Aucun nom assigné par cet organisme
2. Chemical Abstracts Service	Huile, eucalyptus, *E. citriodora*, hydrolysée, cyclique
Numéro du Chemical Abstracts Service	1245629-80-4
Formule moléculaire	Sans objet
Masse moléculaire	Sans objet
Formule développée	Sans objet
Pureté de la matière active	100 %

1.2 Propriétés physiques de la matière active et des préparations commerciales

Produit technique : *p*-menthane-3,8-diol et composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés (Citriodiol)

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Jaune pâle, liquide
Odeur	Légère odeur d'agrumes
Point de fusion	Sans objet
Point ou plage d'ébullition	267 °C ± 0,5 à 103,63 kPa
Densité	0,93 à 0,99 g/mL
Pression de vapeur à 25 °C	0,0638 Pa
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	λ_{max} < 300 nm

Propriété	Résultat
Solubilité dans l'eau à 25 °C	670,7 mg/L
Solubilité dans certains solvants organiques à 20 °C (g/100 mL)	Solvant — Solubilité (g/L) n-hexane — > 250 acétone — > 250
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe})	log K_{oe} = 2,42
Constante de dissociation (pK_a)	Sans objet
Stabilité (température, métal)	La substance a été déterminée comme étant stable sur le plan thermique et stable dans l'air et dans l'azote lorsque chauffée à une température de 150 °C.

Préparations commerciales

Propriété	Citrepel Insect Repellent 30	Natrapel Insect Repellent
Couleur	Jaune moyen	Jaune moyen
Odeur	Odeur d'eucalyptus citronné et d'alcool	Odeur d'eucalyptus citronné et d'alcool
État physique	Liquide	Liquide
Type de formulation	Solution	Solution
Garantie	30 %	30 %
Description du contenant	Distributeur de liquide en plastique (polyéthylène haute densité [PEHD]); lotion ou vaporisateur aérosol; capacité de 10 à 1 000 mL	Distributeur de liquide en plastique (polyéthylène haute densité [PEHD]); lotion ou vaporisateur aérosol; capacité de 10 à 1 000 mL
Masse volumique	0,890 à 0,930	0,890 à 0,930
pH en dispersion aqueuse à 1 %	6,5 à 7,5	6,5 à 7,5
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet	Sans objet
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable lorsqu'il est entreposé pendant un an à la température ambiante dans l'emballage commercial.	Le produit est stable lorsqu'il est entreposé pendant un an à la température ambiante dans l'emballage commercial.
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour le matériau du contenant.	Non corrosif pour le matériau du contenant.
Explosivité	Ce produit n'est pas explosif.	Ce produit n'est pas explosif.

1.3 Mode d'emploi

Appliquer sur la peau exposée et les vêtements. Repousse les moustiques pendant 4 à 6 heures.

1.4 Mode d'action

Le mode d'action du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés pour repousser les moustiques est inconnu. Cependant, au cours des études menées en laboratoire, on a observé que le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés agissaient en repoussant les moustiques alors qu'ils s'approchaient à proximité de la peau traitée et non en tant qu'agents masquants de manière à ce que les moustiques ne détectent pas l'hôte.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés présentes dans le produit technique, que le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, ont été validées et jugées acceptables à des fins de dosage.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode présentée pour l'analyse du *p*-menthane-3,8-diol dans la formulation a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

Un examen détaillé de la base de données toxicologiques pour le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés a été réalisé, et cette base de données regroupait les études de toxicité et les justifications à l'appui des demandes d'exemption. La qualité scientifique des données est acceptable et la base de données est considérée assez complète pour définir la majorité des effets toxiques qui peuvent découler d'une exposition au *p*-menthane-3,8-diol et aux composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés.

Le demandeur a présenté des études portant sur la toxicité aiguë par voies orale et cutanée, sur l'irritation (yeux et peau), sur la sensibilisation, sur la toxicité à court terme, sur la toxicité sur le plan du développement et sur la mutagénicité en lien avec le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés. Il a également soumis une demande d'exemption pour que l'exigence liée aux données de toxicité aiguë par inhalation soit traitée par une étude de toxicité aiguë par inhalation menée avec une préparation insectifuge contenant 40 % de *p*-menthane-3,8-diol et de composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés. Le demandeur a aussi présenté une demande d'exemption voulant que les exigences en lien avec l'information sur la toxicité aiguë pour les deux préparations commerciales soient traitées par les études présentées pour le Citriodiol.

Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés entraînent une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée ainsi qu'une légère toxicité par inhalation. Les substances sont des irritants oculaires modérés et des irritants cutanés légers, et elles ne sont pas considérées comme des sensibilisants cutanés. La justification de la demande d'exemption en vue d'utiliser les études de toxicité aiguë menées sur le Citriodiol pour répondre aux exigences en matière de données sur la toxicologie aiguë a été acceptée. Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent ont le même profil de toxicité que le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, sauf qu'ils sont considérés comme provoquant une faible toxicité aiguë par inhalation.

Les études de toxicité à court terme présentées pour le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés comprenaient des études de toxicité de 14 et 28 jours portant sur l'administration par voie cutanée de doses répétées chez des rats. Dans l'étude de 14 jours, une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 3 000 mg/kg p.c./j (plus faible dose mise à l'essai) pour la toxicité cutanée et générale a été observée d'après les effets d'irritation cutanée au site d'application et les signes cliniques de toxicité. Des cas de mortalité, de signes cliniques plus graves de toxicité (par exemple, hypoactivité, tremblements, changements sur le plan de la posture et de la marche), de diminution du poids corporel et d'augmentation du poids du foie ont été observés à la dose la plus élevée mise à l'essai, 5 000 mg/kg p.c./j, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré de l'administration du produit dans ce groupe. Une dose unique de 1 000 mg/kg p.c./j a été administrée dans le cadre de l'étude de 28 jours, et cette dose s'est révélée être la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité générale et la DMENO pour la toxicité cutanée d'après l'irritation cutanée au site d'application.

L'évaluation de la toxicité sur le plan du développement comprenait deux études portant sur le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés administrés par gavage chez des rats femelles durant la gestation et la lactation, et une troisième étude portant sur l'administration par voie cutanée chez des rats durant la gestation. Dans les deux études menées par voie orale, la DSENO pour la toxicité sur le plan du développement était de 1 000 mg/kg p.c./j (dose la plus élevée mise à l'essai), et aucun effet n'a été observé sur l'incidence des altérations, des malformations ou des variations en lien avec le développement des jeunes. La DSENO pour la toxicité maternelle observée au cours de la première étude était de 300 mg/kg p.c./j d'après les signes cliniques de toxicité ainsi que la perte pondérale et la diminution de la prise pondérale à la dose la plus élevée mise à l'essai. Dans la deuxième étude menée par voie orale, la DSENO pour la toxicité maternelle était de 500 mg/kg p.c./j d'après une

augmentation de la gravité des signes cliniques, une perte pondérale et une diminution de la prise pondérale, ainsi qu'une réduction du nombre total de petits par portée et du nombre de petits vivants par portée au sein du groupe soumis à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j. Une seule dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j a été appliquée au cours de l'étude sur la toxicité par voie cutanée sur le plan du développement, et cette dose a été considérée comme étant la DMENO pour la toxicité maternelle cutanée et générale d'après l'irritation cutanée au point d'application et la diminution de la prise pondérale. Aucune toxicité sur le plan du développement liée au traitement n'a été observée au cours de l'étude, et la DSENO pour la toxicité sur le plan du développement est donc considérée comme étant 1 000 mg/kg p.c./j.

Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés ne sont pas révélés mutagènes lorsqu'ils ont été évalués dans le cadre d'un essai de mutation inverse portant sur plusieurs souches de *Salmonella typhimurium* et d'un essai de mutation directe portant sur un lymphome de souris. La matière active de qualité technique a également généré des résultats négatifs au cours d'un essai d'aberration chromosomique mené in vitro sur des lymphocytes et au cours d'un essai in vivo sur micronoyau chez la souris.

3.2 Évaluation des risques professionnels et occasionnels

3.2.1 Description de l'utilisation et scénario d'exposition

Il est proposé d'utiliser Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent au moyen d'un pulvérisateur à poussoir/détente pour repousser les moustiques. Les préparations commerciales doivent être appliquées légèrement sur la peau exposée, puis elles doivent être appliquées de nouveau 4 à 6 heures plus tard, au besoin. Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent ne doivent pas être appliqués plus de deux fois par jour.

3.2.2 Absorption cutanée

Les études in vitro sur l'absorption cutanée menées chez le porc et le rat qui ont été présentées par le demandeur indiquent que les composantes du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés sont volatiles et faiblement absorbées par la peau. Cependant, les données ont été considérées comme étant complémentaires et non concluantes en ce qui a trait au potentiel des composantes du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés d'être absorbées par la peau des individus traités. Par conséquent, l'application de Citrepel Insect Repellent 30 ou de Natrapel Insect Repellent sous les vêtements n'est pas appuyée.

3.2.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent sont des produits à usage domestique prêts à l'emploi. L'évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes n'est donc pas applicable.

3.2.4 Évaluation de l'exposition des consommateurs et des risques connexes

L'exposition des consommateurs à Citrepel Insect Repellent 30 et à Natrapel Insect Repellent est caractérisée comme étant de durée courte à intermédiaire, et elle a lieu principalement par voie cutanée et par inhalation. Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent contiennent du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés à une concentration garantie de 30,0 % en poids.

Étant donné que les insectifuges sont appliqués directement sur la peau, l'exposition est considérée comme étant très élevée. Habituellement, les insectifuges sont utilisés de façon intermittente durant la saison des insectes piqueurs, et on s'attend à ce qu'ils soient appliqués légèrement et uniquement en présence d'insectes piqueurs. Selon le nombre d'insectes piqueurs et la concentration des matières actives, les insectifuges sont généralement appliqués à une fréquence d'une à plusieurs fois par jour. Cependant, les produits Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent sont proposés en vue d'une utilisation à raison de seulement une ou deux fois par jour (en supposant une durée de protection de 4 à 6 heures par application, pour une protection maximale de 12 heures par jour).

L'exposition potentielle surviendrait chez trois groupes de personnes : les adultes, les enfants et les tout-petits. Pour toutes les populations, deux scénarios d'exposition cutanée ont été établis aux fins de l'évaluation des risques des insectifuges personnels : exposition aiguë (utilisation occasionnelle) et intermédiaire (utilisation saisonnière prolongée). Pour les tout-petits, un autre scénario d'exposition a été établi : exposition non alimentaire par voie orale découlant du transfert de résidus à partir de la peau et vers la bouche alors que les tout-petits portent leurs mains à leur bouche.

Étant donné qu'aucun paramètre toxicologique d'intérêt n'a été déterminé, aucune évaluation quantitative des risques n'a été réalisée pour l'utilisation proposée. L'exposition potentielle au *p*-menthane-3,8-diol et aux composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés est considérée comme étant très élevée, car la substance est appliquée directement sur la peau, peut être appliquée deux fois par jour et peut être utilisée fréquemment tout au long des mois d'été au Canada.

D'après les résultats des études de toxicologie portant sur le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, au cours desquelles aucun paramètre toxicologique d'intérêt n'a été établi, on s'attend à ce qu'aucun effet nocif ne survienne avec l'utilisation proposée des produits Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Cependant, l'utilisation de ces produits chez de très jeunes enfants ne sera pas indiquée en raison de l'absence de renseignements additionnels permettant de répondre pleinement aux questions liées à la sensibilité potentielle chez les tout-petits. Par conséquent, l'utilisation de ces produits ne sera pas autorisée chez les enfants de moins de trois ans.

3.3 Déclarations d'incident lié à la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Des renseignements sur ces déclarations d'incident sont accessibles dans le site Web de l'ARLA. Les incidents survenus au Canada et aux États-Unis ont fait l'objet d'une recherche et ont été examinés pour déterminer des liens avec le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés.

En date du 18 octobre 2012, aucun incident lié à la santé en relation avec des produits contenant du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés n'a été signalé à l'ARLA. De plus, aucun incident lié à la santé n'a été signalé à la United Staes EnvironmentaL protection Agency (EPA). Dans le cadre du California Pesticide Illness Surveillance Program, on a signalé un cas d'association probable avec une exposition au *p*-menthane-3,8-diol et à des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés au cours de laquelle un enfant de trois ans s'est pulvérisé accidentellement dans les yeux un insectifuge contenant la matière active de qualité technique, et l'enfant a présenté une irritation oculaire. Cette observation est cohérente avec la base de données toxicologiques disponibles pour le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés.

Le demandeur a présenté de l'information sur des cas de réactions indésirables liées à l'utilisation de produits insectifuges contenant du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés signalés au Royaume-Uni et aux États-Unis. Peu de cas ont été signalés comme étant graves, et la majorité faisait état d'éruption cutanée, de sensation de brûlure ou d'irritation, ou de sensibilisation cutanée et, d'après les renseignements présentés, ces cas représentent une très petite fraction du total des unités de ces produits qui ont été vendus.

En date du 4 décembre 2012, cinq déclarations d'incident ont été présentées à l'ARLA en lien avec le PMK, une forme synthétique de *p*-menthane-3,8-diol. Quatre déclarations étaient en lien avec des incidents survenus chez des humains, tandis qu'une déclaration était en lien avec un incident touchant un animal de compagnie, et toutes ces déclarations étaient associées à un insectifuge contenant du PMK à 10 %. La gravité des incidents survenus chez des humains allait de mineure à modérée, et tous ces incidents comprenaient des signes immédiats ou tardifs d'irritation cutanée ou de sensibilisation cutanée après l'application cutanée de l'insectifuge. Pour ce qui est de l'incident lié à un animal, on a fait état d'un chien présentant un œdème autour des yeux après avoir ingéré de l'insectifuge contenant du PMK après avoir mordu une bouteille. Dans tous les cas, les symptômes ont disparu après avoir retiré la source d'exposition et avoir prodigué des traitements médicaux.

4.0 Effets sur l'environnement

Aucune évaluation environnementale n'était requise pour l'utilisation proposée en tant qu'insectifuge personnel.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Au total, quatre études composées d'essais menés en laboratoire et sur le terrain ont été passées en revue en appui à ces produits. Trois de ces études ont été menées en Californie, tandis qu'une étude a été menée en Angleterre. Dans le cadre de ces études, le *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés à 30 % ont été mis à l'essai en tant qu'insectifuges appliqués sur la peau contre sept espèces de moustiques, soit *Ochlerotatus melanimon, Aedes vexans, Ochlerotatus increpitus, Anopheles freeborni, Culex tarsalis, Aedes aegypti,* et *Culex quinquifasciatus.* Ces études ont démontré un délai de protection complète allant de 4 à 6 heures. À la lumière des données présentées, l'allégation selon laquelle le produit repousse les moustiques pendant 4 à 6 heures est appuyée.

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

Repousse les moustiques pendant 4 à 6 heures.

5.2 Durabilité

5.2.1 Recensement des solutions de remplacement

Les matières actives actuellement homologuées dans les insectifuges personnels pour une utilisation contre les moustiques comprennent les suivantes : DEET; *p*-menthane-3,8-diol; métofluthrine; icaridine; huile de soja; citronnelle; et un mélange à 3 % d'huiles essentielles de citronnelle, d'agrume, d'eucalyptus, de pin, de géranium et de camphre.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés et les deux préparations commerciales, Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent, ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA[5] :

[5] 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*

- Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés ne répond pas aux critères de la voie 1 puisque la matière active n'est pas hautement toxique et ne devrait pas être persistante dans l'environnement ni bioaccumulable.

- De plus, on ne retrouve aucun produit de formulation, contaminant ni aucune impureté dans les préparations commerciales, Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent, répondant aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

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

Dans le cadre de l'examen, les contaminants dans le produit technique et les produits de formulation dans les préparations commerciales sont évalués par rapport aux produits de formulation et aux contaminants inscrits sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, publiée dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste est utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA et est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, dont les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8]. En outre, elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, le Citrepel Insect Repellent 30 et le Natrapel Insect Repellent ne contiennent aucun des produits de formulation ni aucun des contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement énumérés 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.

---

6 *Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, partie II, volume 142, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1, Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2, Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3, Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires.*

8 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

7.0 Sommaire

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques présentée pour le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés est jugée assez complète pour définir la majorité des effets toxiques qui peuvent découler d'une exposition au *p*-menthane-3,8-diol et aux composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés. Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés entraînent une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée ainsi qu'une légère toxicité par inhalation. Les matières sont de légers irritants cutanés et des irritants oculaires modérés, et elles ne sont pas considérées comme des sensibilisants cutanés. Le *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés sont considérés comme n'étant pas mutagènes. Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent devraient avoir un profil toxicologique semblable à celui de Citriodiol, sauf qu'on prévoit qu'ils entraîneront une faible toxicité aiguë par inhalation.

Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent doivent être appliqués en petite quantité, seulement sur les régions exposées et uniquement lorsque cela est nécessaire. En rentrant de l'extérieur, les utilisateurs doivent laver toute la peau traitée et laver les vêtements contaminés avant de les réutiliser. Afin de réduire au minimum l'exposition pour les jeunes enfants, les étiquettes de produits doivent indiquer aux utilisateurs de ne pas laisser les enfants s'appliquer eux-mêmes les produits et de ne pas appliquer le produit sur les mains des enfants ni chez les enfants de moins de trois ans.

On ne prévoit pas que l'exposition des personnes qui manipulent ou qui se font appliquer Citrepel Insect Repellent 30 ou Natrapel Insect Repellent entraînera un risque inacceptable lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

7.2 Valeur

Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent sont des insectifuges que l'on applique sur la peau et qui repoussent les moustiques pendant 4 à 6 heures après l'application. Ces produits représenteront des choix additionnels pour les utilisateurs d'insectifuges.

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 d'application, propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation pour repousser les moustiques du produit technique *p*-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés (Citriodiol) et des préparations commerciales, Citrepel Insect Repellent 30 et Natrapel Insect Repellent, qui contiennent du *p*-menthane-3,8-diol et des composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine.

Liste des abréviations

µg	microgramme
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne maximale
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
ENC	érythrocyte normochromatique
EPA	United States Environmental Protection Agency
EPC	érythrocyte polychromatique
g	gramme
h	heure
IIP	indice d'irritation primaire
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
kPa	kilopascal
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
mg	milligramme
mL	millilitre
nm	nanomètre
Pa	Pascal
p.c.	poids corporel
PEHD	polyéthylène haute densité
p*K*a	constante de dissociation
SM	spectrométrie de masse
SMGM	score moyen du groupe maximal

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Résumé des données sur la toxicité aiguë, la toxicité à court terme, la toxicité sur le plan du développement et la mutagénicité pour *p*-menthane-3,8-diol et composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés (Citriodiol)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	RÉSULTAT	ORGANE CIBLE/ EFFETS SIGNIFICATIFS /COMMENTAIRES	RÉFÉRENCE
Toxicité aiguë par voie orale Exposition par gavage	Rat – Sprague-Dawley (5/sexe/groupe), 1 414, 2 000, 2 828 mg/kg p.c.	DL_{50} (mâles + femelles) = 2 408 mg/kg p.c. **Faible toxicité aiguë**	Ataxie, coma, adoption de la position fœtale, léthargie, ptose; respiration réduite, laborieuse et bruyante. Les animaux qui sont morts durant l'étude présentaient des foies et des reins foncés, ainsi que des hémorragies touchant les poumons, la muqueuse gastrique, l'intestin grêle et un animal avait une hémorragie au gros intestin.	2000780
Toxicité aiguë par voie cutanée Exposition semi-occlusive, 24 heures	Rat – Sprague-Dawley (5/sexe) 2 000 mg/kg p.c., essai limite	DL_{50} (mâles + femelles) > 2 000 mg/kg p.c. **Faible toxicité aiguë**	Aucune mortalité observée	2000783
Toxicité aiguë par inhalation Chambre d'exposition pour tout l'organisme, 4 heures	Rat – Sprague-Dawley (5/sexe), 2,06 mg/L de Repel Natural Aerosol (équivalent à 0,83 mg/L de Citriodiol)[a], DAMM[b] : 2,35 à 2,56	CL_{50} (femelles + mâles) > 0,83 mg/L **Légère toxicité aiguë**	Aucune mortalité observée	2000784
Irritation oculaire Test de Draize	Lapin – blanc de Nouvelle-Zélande (2 mâles + 4 femelles) Dose : 0,1 mL de la substance mise à l'essai. Aucun lavage des yeux.	SMGM[c] = 32,8 CMM[d] = 31,9 **Moyennement irritant**	Disparition de l'iritis et de la conjonctivite dans les 7 jours, disparition de la taie dans les 14 jours.	2000785

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	RÉSULTAT	ORGANE CIBLE/ EFFETS SIGNIFICATIFS /COMMENTAIRES	RÉFÉRENCE
Irritation cutanée Test de Draize, exposition semi-occlusive, 4 heures	Lapin – blanc de Nouvelle-Zélande (4 mâles + 2 femelles) Dose : 0,5 mL	IIP[e] = 1,2 CMM[d] = 1,1 **Légèrement irritant**	Érythème allant de très léger à bien défini disparu dans les 7 jours, et œdème très léger disparu dans les 72 heures	2000787
Sensibilisation cutanée Test de maximisation chez le cobaye	Cobaye – Dunkin Hartley (30 femelles, 10 témoins/20 soumis au traitement) Induction intradermique (0,1 mL) : adjuvant de Freund/eau 1:1,5 % dans de l'huile d'arachide, 5 % dans adjuvant de Freund + huile d'arachide Induction topique (0,2 à 0,3 mL) : non dilué Test de provocation cutanée (0,1 à 0,2 mL) : non dilué ou à 75 % dans de l'huile d'arachide	Résultats négatifs. Pas un sensibilisant cutané.	Aucune réaction positive n'a été observée après le test de provocation chez l'un ou l'autre des animaux soumis aux traitements ou des animaux témoins.	2000788
Essai de mutation bactérienne inverse Test par incorporation	*Salmonella typhimurium*, souches TA98, TA100, TA1535, TA1537, et *Escherichia coli*, souche WP2uvrA Expérience 1 : 0, 8, 40, 200, 1 000, 5 000 µg/gélose Expérience 2 : 0, 312,5, 625, 1 250, 2 500, 5 000 µg/gélose Les deux tests ont été effectués avec et sans activation métabolique.	Non mutagène	Aucune augmentation significative sur le plan des colonies de mutants inverses pour l'une ou l'autre des souches, peu importe la dose, avec ou sans activation métabolique. Aucune toxicité observée avec l'une ou l'autre des souches de *S. typhimurium*; diminution de la fréquence des mutants inverses avec les concentrations élevées.	2000803
Mutations *in vitro* sur cellules de mammifères	Ligne de cellules de lymphome de souris L5178Y TK$^{+/-}$ Essai initial : 0, 50, 75, 100,	Non mutagène	Aucune des concentrations mises à l'essai n'a entraîné une fréquence de mutation supérieure au niveau naturel, avec ou sans activation	2000804

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	RÉSULTAT	ORGANE CIBLE/ EFFETS SIGNIFICATIFS /COMMENTAIRES	RÉFÉRENCE
	150, 175, 200, 210 µg/mL sans activation métabolique; 0, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 275, 300, 325 µg/mL avec activation métabolique Essai de confirmation : 0, 50, 75, 100, 150, 225 µg/mL sans activation métabolique; 0, 250, 275, 300, 310, 320, 330, 340, 350 µg/mL avec activation métabolique		métabolique. Dans les deux essais, le niveau de cytotoxicité variait de nul avec la concentration la plus faible à modéré ou élevé avec la concentration la plus élevée, avec et sans activation.	
Aberrations chromosomiques chez des cellules de mammifères (in vitro)	Lymphocytes humains en culture Expérience 1 : 0, 53, 84, 107,69, 215,38, 430,75, 861,5, 1 723 µg/mL, 4 heures d'exposition/20 heures d'incubation, avec et sans activation métabolique Expérience 2 : 0, 26,92, 53, 84, 107,69, 161,53, 215,38, 430,75 µg/mL, 24 heures d'exposition avec ou sans activation métabolique; 0, 107,69, 215,38, 430,75, 861,5, 1 292,25, 1 723 µg/mL, 4 heures d'exposition/20 heures d'incubation avec activation métabolique	Non mutagène	Aucune augmentation significative des aberrations chromosomiques et de la polyploïdie, avec et sans activation métabolique. Cytotoxicité (diminution de l'indice mitotique) observée aux concentrations moyennes à élevées, sans activation métabolique, et aux concentrations élevées, avec activation métabolique.	2000805
Essai cytogénétique in vivo chez des mammifères (micronoyaux de moelle osseuse)	Souris – CD-1 (6 mâles/temps de culture/groupe); 0, 250, 500, 1 000 mg/kg p.c. par voie intrapéritonéale dans de l'huile de maïs. Un échantillon de moelle osseuse a été prélevé après 24 heures pour les deux doses les plus faibles et après 24 et 48 heures pour le groupe soumis à la dose de 1 000 mg/kg p.c.	Non mutagène	Aucune augmentation statistiquement significative dans les micronoyaux de moelle osseuse, peu importe la dose et le moment. ≥ 500 mg/kg p.c. : Prostration, respiration laborieuse, ataxie, hypoactivité; 1 000 mg/kg p.c. : 8 décès sur 18. Aucune cytotoxicité pour la moelle osseuse à toutes les	2000806

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	RÉSULTAT	ORGANE CIBLE/ EFFETS SIGNIFICATIFS /COMMENTAIRES	RÉFÉRENCE
			doses (aucun changement sur le plan du rapport EPC/ENC[f]).	
Toxicité cutanée à court terme Application semi-occlusive pendant 14 jours	Rat – Sprague-Dawley (15 femelles/groupe) 0, 300, 5 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile minérale, 6 h/j, 7 jours/semaine	DMENO (toxicité cutanée et générale) = 3 000 mg/kg p.c./j	5 000 mg/kg p.c./j : signes cliniques de toxicité, ↓ poids corporel/gain pondéral, ↑ poids du foie absolu/relatif. ≥ 3 000 mg/kg p.c./j : érythème et desquamation au site d'application; signes cliniques de toxicité.	2000790
Toxicité cutanée à court terme Application semi-occlusive pendant 28 jours	Rat – Sprague-Dawley (10/sexe/groupe) 0, 1 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile minérale, (essai limite), 6 h/j, 7 jours/semaine	DSENO (toxicité générale) = 1 000 mg/kg p.c./j DMENO (toxicité cutanée) = 1 000 mg/kg p.c./j	1 000 mg/kg p.c./j : irritation cutanée (érythème, œdème, desquamation) et histopathologie (hyperplasie/hyperkératose de l'épiderme, hyperplasie des glandes sébacées, infiltration de cellules inflammatoires dans le derme) au site d'application.	2000794
Toxicité sur le plan du développement – par voie orale Exposition par gavage	Rat – Sprague-Dawley (25 femelles/groupe) 0, 100, 300, 1 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs, jours de gestation 6 à 20	Maternelle DSENO = 300 mg/kg p.c./j DMENO = 1 000 mg/kg p.c./j Développement DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j	Maternelle : 1 000 mg/kg p.c./j : signes cliniques de toxicité, ↓ poids corporel/gain pondéral (JG[g] 7-9), ↓ gains en poids corporel (JG 6-9, 18-21), ↓ consommation alimentaire absolue/relative (JG 6-9) Développement : Aucune toxicité liée au traitement sur le plan du développement, à toutes les doses mises à l'essai.	20007999
Toxicité sur le plan du développement – par voie orale Exposition par gavage	Rat – Sprague-Dawley (10 femelles/groupe) 0, 50, 100, 500, 1 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs, du 6e jour de gestation jusqu'au 3e jour de lactation	Maternelle : DSENO = 500 mg/kg p.c./j DMENO = 1 000 mg/kg p.c./j Développement : DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j	Maternelle : 1 000 mg/kg p.c./j : signes cliniques de toxicité, ↓ poids corporel/gain pondéral, ↓ nombre total de petits par portées/nombre de petits vivants par portée. Développement : Aucune toxicité liée au traitement sur le plan du développement, à toutes les	2000797

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	RÉSULTAT	ORGANE CIBLE/ EFFETS SIGNIFICATIFS /COMMENTAIRES	RÉFÉRENCE
			doses mises à l'essai.	
Toxicité sur le plan du développement – par voie cutanée Application semi-occlusive	Rat – Sprague-Dawley (25 femelles/groupe) 0, 1 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile minérale (essai limite), 6 h/j, 7 jours/semaine aux jours de gestation 6 à 20	Maternelle : DMENO (toxicité cutanée et générale) = 1 000 mg/kg p.c./j Développement : DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j	Maternelle : Érythème, œdème, desquamation au site d'application; diminution de la prise pondérale. Développement : Aucune toxicité liée au traitement sur le plan du développement.	2000800

[a] Repel Natural Aerosol contient 40 % de Citriodiol
[b] DAMM = diamètre aérodynamique moyen en masse
[c] SMGM = score moyen du groupe maximal
[d] CMM = cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 h.
[e] IIP = indice d'irritation primaire
[f] EPC/ENC = rapport entre les érythrocytes polychromatiques et les érythrocytes normochromatiques
[g] JG = Jour de gestation

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de document de l'ARLA	Référence
2000763	2010, Chemistry TGAI: DACO Part 2: Product and Registrant Identification & Characterization: summary, DACO: 2,0, 2.1, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.2, 2.3, 2.3,1, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 CBI
2000764	2010, CAS # Assignment, DACO: 2,6
2000766	1999, A practical and efficient synthesis of p-menthane-3,8-diols., DACO: 2,11, 2.11,1, 2.11,2, 2.11,3, 2.11,4
2000767	1999, [CBI removed] of Citriodiol, DACO: 2,13, 2.13,1 CBI
2000768	2010, Analytical Methodology & Confirmation of Identity summary, DACO: 2.13.1, 2.13,2 CBI
2000769	2009, Validated [CBI removed] Determination of Selected Active Ingredient Components in 5 Batches, made from [CBI removed], DACO: 2,12, 2.13,1, 2.13,2, 2.13,3 CBI
2000770	1998, [CBI removed]: physical and chemical characteristics data volume, DACO: 2.14.1, 2.14,10, 2.14,11, 2.14,12, 2.14,13, 2.14,14, 2.14,2, 2.14,3, 2.14,4, 2.14,5, 2.14,6, 2.14,7, 2.14,8, 2.14,9
2000771	2006, Citriodiol: determination of general physico-chemical properties, DACO: 2.14.13, 2.14,5, 2.14,8, 2.16 CBI
2287051	2009, PMDRBO: Estimation of the of the vapour pressure, water solubility and octanol / water partition coefficients(revised), DACO: 2.14.11, 2.14.7, 2.14.9 CBI
2140560	2011, Description of Starting Materials, DACO: 2.11.2 CBI
2140561	2011, Detailed Production Process Description, DACO: 2.11.3 CBI
2140562	2011, Determination of [CBI removed] content in a specimen of citriodora oil, DACO: 2,12 CBI
2140563	2011, Methodology/Validation, DACO: 2.13.1 CBI
2140564	2011, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
2140565	2011, Impurities of Heath Concern, DACO: 2.13.4 CBI
2140567	2011, Storage Stability Data, DACO: 2.14.14 CBI
2140569	2011, Effect of Reducing or Removing the Concentration of [CBI removed] in PMDRBO technical, DACO: 2,16 CBI

2140571	2011, Effect of Reducing or Removing the Concentration of [CBI removed} in PMDRBO technical, DACO: 2,16 CBI
2142274	2011, Determination of [CBI removed] content in a specimen of citriodora oil final report, DACO: 2,12 CBI
2204304	2012, DACO 2.13.1 Supplement, DACO: 2.13.1 CBI
2204305	2012, DACO 2.13.1 Supplement, DACO: 2.13.1 CBI
2204306	2012, DACO 2.13.1 Supplement, DACO: 2.13.1 CBI
2204307	2012, DACO 2.13.1 Supplement, DACO: 2.13.1 CBI
2204308	2012, Replacement 5 Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
2000876	2010, Chemistry EUP: DACO Part 3: Product and Registrant Identification & Characterization: summary, DACO: 3,0, 3.1, 3.1,1, 3.1,2, 3.1,3, 3.1,4, 3.2, 3.2,1, 3.2,2, 3.3,1, 3.4, 3.4,1, 3.5, 3.5,1, 3.5,10, 3.5,11, 3.5,12, 3.5,13, 3.5,14, 3.5,15, 3.5,2, 3.5,3, 3.5,4, 3.5,5, 3.5,6,
2000891	2004, Mosi-guard (Citrepel 30) GC Report - Multiple Production Batches, DACO: 3.4.1 CBI
2000892	2005, Physical and chemical properties determination, Repel Insect Repellent 30LE, DACO: 3,5, 3.5,1, 3.5,10, 3.5,11, 3.5,12, 3.5,13, 3.5,14, 3.5,2, 3.5,3, 3.5,4, 3.5,5, 3.5,6, 3.5,7, 3.5,8, 3.5,9 CBI
2000893	2006, Container stability determination real time and accelerated chemical stability, DACO: 3.5.10, 3.5,14, 3.5,5 CBI
2000894	2008, Flash point testing of Mosi-guard Insect Repellent, DACO: 3.5.11 CBI
2141077	2011, Enforcement Analytical Method, DACO: 3.4.1 CBI
2141078	2011, Impurities of Health Concern, DACO: 3.4.2 CBI
2141079	2011, Colour, DACO: 3.5.1 CBI
2141080	2011, Physical State, DACO: 3.5.2 CBI
2141081	2011, Odour, DACO: 3.5.3 CBI
2141082	2011, Container Material, DACO: 3.5.5 CBI
2141083	2011, Density or Specific Gravity, DACO: 3.5.6 CBI
2141084	2011, pH, DACO: 3.5.7 CBI
2141085	2011, Viscosity, DACO: 3.5.9 CBI
2141086	2011, Mosi-guard Natural Spray (30% PMDRBO) Formulation Testing, DACO: 3.5.1, 3.5,3, 3.5,4, 3.5,6, 3.5,7, 3.5,9 CBI
2141087	2011, Storage Stability, DACO: 3.5.10 CBI
2141088	2011, Storage Stability, DACO: 3.5.10 CBI

2141089	2011, Flammability, DACO: 3.5.11 CBI
2141090	2011, Flammability, DACO: 3.5.11 CBI
2141091	2011, Explodability, DACO: 3.5.12 CBI
2141092	2011, Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.14 CBI
2142363	2011, Enforcement Analytical Method, DACO: 3.4.1 CBI
2142364	2011, Impurities of Health Concern, DACO: 3.4.2 CBI
2142366	2011, Colour, DACO: 3.5.1 CBI
2142367	2011, Physical State, DACO: 3.5.2 CBI
2142369	2011, Odour, DACO: 3.5.3 CBI
2142370	2011, Container Material, DACO: 3.5.5 CBI
2142371	2011, Density or Specific Gravity, DACO: 3.5.6 CBI
2142373	2011, pH, DACO: 3.5.7 CBI
2142374	2011, Viscosity, DACO: 3.5.9 CBI
2142375	2011, Mosi-guard Natural Spray (30% PMDRBO) Formulation Testing, DACO: 3.5.1, 3.5,3, 3.5,4, 3.5,6, 3.5,7, 3.5,9 CBI
2142376	2011, Storage Stability, DACO: 3.5.10 CBI
2142378	2011, Storage Stability, DACO: 3.5.10 CBI
2142379	2011, Flammability, DACO: 3.5.11 CBI
2142380	2011, Flammability, DACO: 3.5.11 CBI
2142381	2011, Explodability, DACO: 3.5.12 CBI
2142382	2011, Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.14 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	**Référence**
2000773	2010, 4,1-1: Comprehensive Data Summary: Toxicological and Metabolic Studies, DACO: 4,1
2000774	2009, 4,1-2: Comprehensive Toxicology Summary - PMDRBO components: Group 1 Menthol and PMD, DACO: 12,7, 4.1
2000775	2009, 4,1-3: Comprehensive Toxicology Summary - PMDRBO components: Group 2 Isopulegol, DACO: 12,7, 4.1

2000776 2009, 4,1-4: Comprehensive Toxicology Summary - PMDRBO components: Group 3 PMD-Citronellal acetals, DACO: 12,7, 4.1

2000777 2009, 4,1-5: Comprehensive Toxicology Summary - PMDRBO components: Group 4 Citronellol, DACO: 12,7, 4.1

2000778 2009, 4,1-6: Comprehensive Toxicology Summary - PMDRBO components: Groups 5, 6, 7, 8, DACO: 12,7, 4.1

2000779 2009, 4,1-7: Comprehensive Toxicology Summary - PMDRBO components: Group 9 Methyl Eugenol, DACO: 12,7, 4.1

2000780 1994, PMD-07: Acute Oral Toxicity Test in the Rat, DACO: 4.2.1

2000783 1994, PMD-07: Acute dermal toxicity (limit test) in the rat, DACO: 4.2.2

2000784 1998, Repel Aerosol: Acute Inhalation Toxicity Study, DACO: 4.2.3

2000785 1994, PMD-07: Acute eye irritation test in the rabbit, DACO: 4.2.4

2000787 1994, PMD-07: Acute dermal irritation test in the rabbit, DACO: 4.2.5

2000788 1994, PMD-07: Maximisation study in the Guinea Pig, DACO: 4.2.6

2000789 1994, PMD-07: Determination of the phototoxic potential in the Guinea-pig by topical application, DACO: 4.2.6

2000790 2001, 14-day repeated dermal dose toxicity study in rats with Oil of Lemon Eucalyptus, DACO: 4.3.5

2000794 2000, 28-day dermal toxicity study with Oil of Lemon Eucalyptus in rats, DACO: 4.3.5

2000797 2010, PMDRBO (p-menthane diol rich botanic oil): an oral gavage peri- and post-natal reproduction/developmental toxicity screening study in rats, DACO: 4.5.1

2000799 2001, Oral (gavage) dosage developmental toxicity study of Oil of Lemon Eucalyptus (OLE) in rats, DACO: 4.5.2

2000800 2000, Dermal developmental toxicity study of oil of lemon eucalyptus in rats, DACO: 4.5.2

2000803 1994, PMD-07: Reverse mutation assay Ames test using *Salmonella* Typhimurium, DACO: 4.5.4

2000804 2000, L5178Y TK +/- mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay with oil of lemon eucalyptus, DACO: 4.5.5

2000805 2002, Citriodiol: Chromosome aberration test in human lymphocytes in vitro, DACO: 4.5.6

2000806	2000, In vivo mouse micronucleus assay with oil of lemon eucalyptus, DACO: 4.5.7
2000895	2010, Citrepel Insect Repellent 30 - summary (4,1; 4.6.1 through 4.6.6 Waiver Request; 5,8 Dermal Penetration/Absorption Exposure Studies Summary), DACO: 4,1, 4.6, 5.1, 5.2, 5.8
2000897	2010, 5,1- Citrepel Insect Repellent 30 - EU Exposure Assess. - IIB 8 Exposure assessment, DACO: 5,1, 5.2, 5.7, 5.8
2000898	2003, Skin Penetration Test of Mosquito Protector MPCT 1502/KC01, DACO: 5,8
2000899	2009, Citriodiol formulations: Preliminary dermal absorption study and evaluation of study techniques, DACO: 5,8
2000902	2008, Percutaneous Absorption of an Insect Repellent p-Methane-3,8-DIOL: A Model for Human Dermal Absorption., DACO: 5,8
2000903	2003, Cutaneous absorption and elimination of [CBI Removed] in vitro studies, DACO: 5,8
2032489	2010, Technical Bulletin for [CBI Removed] DACO: 0.9.1
2140573	2011, Toxicological Relevance of Reducing or Removing the Concentration [CBI Removed] in PMDRBO Technical, DACO: 4,8
2184004	2012, Discussion and Conclusions Concerning the Dermal Absorption of Mosi-guard Natural Insect Repellents Containing Citriodiol (PMDRBO), DACO: 4,1
2140574	2011, Toxicological Relevance of Reducing or Removing the Concentration of [CBI Removed] in PMDRBO Technical, DACO: 4,8
2141093	2011, Request for Waiver, DACO: 4.6.1, 4.6,2, 4.6,3, 4.6,4, 4.6,5, 4.6,6

3.0 Valeur

N° de document de l'ARLA	**Référence**
2142388	2011, Additional Efficacy Data, DACO: 10.2.3
2142392	2003, Laboratory and Field Tests of the Effectiveness of the Lemon Eucalyptus Exract Citriodiol, DACO: 10.2.3
2142394	2000, Report on repellency effects of Mosi-guard Natural against ticks in Germany, DACO: 10.2.3
2142397	2006, PMD, A Registred Botanical Mosquito Repellent with Deet Like

	Efficacy, DACO: 10.2.3
2142399	1999, Field Test- Mosquito Repellent Efficacy/Duration of Wisconsin Pharmacal Company Formula, DACO: 10.2.3
2175219	2012, Letter of Explanation and Interpretation, DACO: 10.2.3
2175220	2012, Report Of Insect Repellency Tests For Citrefine International Ltd, DACO: 10.2.3

B. Autres renseignements pris en compte

i) Information publiée

1.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	Référence
2000811	2004, Menthols (Group 1): Screening Information Data Set (SIDS) for SIAM 16: United Nations Environment Programme Publications, DACO: 12,5, 12.5.2, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.6, 12.5.8, 12.5.9
2000812	2002, Linalool (Group 2): Screening Information Data Set (SIDS) for SIAM 14: United Nations Environment Programme Publications, DACO: 12,5, 12.5.2, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.6, 12.5.8, 12.5.9
2000815	1998, Limonene (Group 6): Concise International Chemical Assessment Document 5, World Health Organization. DACO: 12,5, 12.5.2, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.6, 12.5.8, 12.5.9
2000817	1998, limonene (Group 6): Limonene EPA RED (EPA 738-R-94-034), DACO: 12,5, 12.5.2, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.6, 12.5.8, 12.5.9
2000818	1998, p-Menthane-3,8-diol (Group 1): p-Menthane-3,8-diol (011550) Biopesticide Registration Eligibility Document, DACO: 12,5, 12.5.2, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.6, 12.5.8, 12.5.9
2242786	Lapczynski, A., Bhatia, S.P., Letizia, C.S., and Api, A.M., 2008, Fragrance material review on l-citronellol, Lapczynski, A., Bhatia, S.P., Letizia, C.S., and Api, A.M., 2008, Fragrance material review on l-citronellol, Food and Chemical Toxicology, 46: S110-113, DACO: 12.5.4

ii) Information non publiée

1.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	Référence
2255755	2009, List of incidents report
2241397	2010, List of incidents report