Projet de décision de réévaluation PRVD2021-14

p-menthane-3,8-diol et préparations commerciales connexes

Document de consultation

(also available in English)

Le 20 décembre 2021

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. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

Canada

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2021-14F (publication imprimée)
H113-27/2021-14F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2021

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 de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

Table des matières

Projet de décision de réévaluation concernant le p-menthane-3,8-diol et les préparations commerciales connexes 1
Projet de décision de réévaluation concernant le p-menthane-3,8-diol 1
Mesures d'atténuation des risques 2
Contexte international 2
Prochaines étapes 2
Renseignements scientifiques supplémentaires 2
Évaluation scientifique 3
1.0 Introduction 3
2.0 Principe actif de qualité technique 3
2.1 Description 3
2.2 Propriétés physico-chimiques 4
3.0 Évaluation des risques pour la santé humaine 4
3.1 Résumé toxicologique 4
3.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 6
3.3 Évaluation de l'exposition en milieu professionnel et en milieux autres que professionnels et des risques connexes 6
3.3.1 Absorption cutanée 6
3.3.2 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes 7
3.3.3 Évaluation de l'exposition après le traitement et des risques connexes 7
3.3.4 Évaluation de l'exposition et des risques pour les utilisateurs résidentiels et les non-utilisateurs 7
3.4 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes 8
3.5 Évaluation cumulative 8
3.6 Rapports d'incidents concernant la santé 8
4.0 Évaluation des risques pour l'environnement 9
4.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 9
4.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 9
5.0 Évaluation de la valeur 10
Liste des abréviations 11
Annexe I Produits homologués contenant du p-menthane-3,8-diol au Canada 12
Tableau 1 Produits homologués contenant du p-menthane-3,8-diol au Canada[1] 12
Annexe II 13
Tableau 1 Profil de toxicité du p-menthane-3,8-diol de qualité technique 13
Références 16

Projet de décision de réévaluation concernant le p-menthane-3,8-diol et les préparations commerciales connexes

Sous le régime de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit régulièrement réévaluer tous les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes en vigueur en matière de santé et d'environnement et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation est effectuée en prenant en considération les données et les renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. Santé Canada se fonde sur des méthodes d'évaluation des risques conformes aux normes internationales, et sur les méthodes et les politiques actuelles de gestion des risques.

Le p-menthane-3,8-diol est un analogue synthétique d'un composé dérivé de l'eucalyptus citronné. Les produits contenant du p-menthane-3,8-diol sont appliqués comme insectifuge personnel pour repousser les moustiques, les moucherons piqueurs, les mouches noires et les tiques. La liste des produits actuellement homologués qui contiennent du p-menthane-3,8-diol se trouvent dans la base de données Recherche dans les étiquettes de pesticides et à l'annexe I ci-jointe.

Le présent document énonce le projet de décision de réévaluation concernant le p-menthane-3,8-diol de même que l'évaluation scientifique sur laquelle repose le projet de décision. Tous les produits homologués au Canada contenant du p-menthane-3,8-diol sont visés par ce projet de décision de réévaluation. Le présent document fera l'objet d'une période de consultation[1] publique de 90 jours durant laquelle les membres du public, y compris les fabricants de pesticides et les intervenants, pourront soumettre par écrit des commentaires et des renseignements supplémentaires à la Section des publications de l'ARLA. La décision de réévaluation finale qui sera publiée tiendra compte des commentaires et des renseignements reçus durant la période de consultation.

Projet de décision de réévaluation concernant le p-menthane-3,8-diol

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et d'après une évaluation des renseignements scientifiques disponibles, Santé Canada propose le maintien de l'homologation du p-menthane-3,8-diol et des préparations commerciales connexes à des fins de vente et d'utilisation au Canada. Aucune autre mesure visant à atténuer les risques n'est proposée.

L'ARLA a jugé que les risques pour la santé humaine liés à l'utilisation du p-menthane-3,8-diol et de ses préparations commerciales sont acceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Par conséquent, Santé Canada propose de maintenir l'homologation des produits contenant du p-menthane-3,8-diol au Canada.

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

Une évaluation environnementale n’est pas nécessaire pour l’utilisation du p-menthane-3,8-diol comme insectifuge personnel.

Le p-menthane-3,8-diol a une valeur en tant qu’insectifuge personnel, car il offre un choix supplémentaire aux utilisateurs de répulsifs pour éloigner les moustiques, les moucherons piqueurs, les tiques et les mouches noires.

Mesures d’atténuation des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués comportent un mode d’emploi précis. On y trouve notamment des mesures d’atténuation des risques visant à protéger la santé humaine et l’environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s’y conformer. À la suite de la réévaluation du p-menthane-3,8-diol, Santé Canada ne propose aucune mesure supplémentaire d’atténuation des risques aux étiquettes des produits.

Contexte international

L’utilisation du p-menthane-3,8-diol est actuellement acceptable dans d’autres pays membres de l’Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), notamment les États-Unis et l’Australie. L’ARLA a noté qu’aucun pays membre de l’OCDE n’avait pris la décision d’interdire toutes les utilisations du p-menthane-3,8-diol pour des raisons sanitaires ou environnementales.

Prochaines étapes

Les membres du public, y compris les titulaires et les intervenants, sont invités à soumettre des renseignements supplémentaires pouvant permettre d’approfondir les évaluations des risques durant la période de consultation publique de 90 jours qui suivra la publication du présent projet de décision de réévaluation.

Tous les commentaires reçus durant la période de consultation publique de 90 jours seront pris en considération au moment de préparer le document de décision[2] de réévaluation, ce qui pourrait entraîner la modification de certaines mesures d’atténuation des risques. Ce document comprendra la décision finale, les raisons qui la justifient, ainsi qu’un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision accompagné des réponses de Santé Canada à ces commentaires.

L’annexe I contient des précisions sur les produits touchés par ce projet de décision.

Renseignements scientifiques supplémentaires

Aucune autre donnée scientifique n’est requise pour le moment.

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

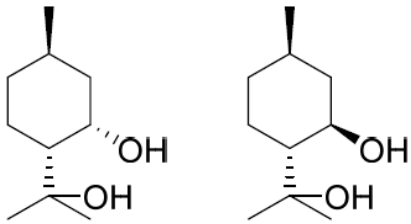
Évaluation scientifique

1.0 Introduction

Le p-menthane-3,8-diol est un analogue synthétique d'un composé dérivé de l'eucalyptus citronné. Les produits contenant du p-menthane-3,8-diol peuvent être appliqués jusqu'à deux fois par jour comme insectifuge personnel et repoussent les moustiques, les moucherons piqueurs et les tiques jusqu'à deux heures après l'application, et jusqu'à cinq heures dans le cas des mouches noires. Un principe actif de qualité technique (PAQT) et cinq préparations commerciales à usage domestique contenant du p-menthane-3,8-diol sont actuellement homologués au Canada. Les préparations commerciales à base de p-menthane-3,8-diol sont préparées sous forme de solutions, de concentrés émulsifiables ou d'émulsions.

2.0 Principe actif de qualité technique

2.1 Description

Nom commun		p-menthane-3,8-diol
Utilité		Insectifuge
Famille chimique		Huiles essentielles
Noms chimiques		
1	**Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)**	2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-méthylcyclohexanol
2	**Chemical Abstracts Service (CAS)**	2-hydroxy- alpha, alpha, 4-trimethylcyclohexanemethanol
Numéro de registre CAS		42822-86-6
Formule moléculaire		$C_{10}H_{20}O_2$
Formule développée		
Masse moléculaire		172
Pureté du principe actif de qualité technique		99,3 %
Numéro d'homologation		27193

2.2 Propriétés physico-chimiques

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 25 °C	0,181 Pa
Ultraviolet (UV) – spectre visible	Ne devrait pas absorber les rayons UV à $\lambda > 350$ nm
Solubilité dans l'eau à 25 °C	0,29 g/L
Coefficient de partage n-octanol:eau (K_{oe}) à 25 °C	Log K_{oe} = 1,37 ± 0,23
Constante de dissociation	La molécule ne contient pas de fraction dissociable.

3.0 Évaluation des risques pour la santé humaine

3.1 Résumé toxicologique

Un examen approfondi de la base de données toxicologiques sur le p-menthane-3,8-diol a été effectué. La base de données comprenait des études de toxicité aiguë, d'irritation cutanée et oculaire, et de sensibilisation de la peau avec le p-menthane-3,8-diol et deux préparations commerciales, OFF! Botanique lotion chasse-moustiques 1 et OFF! protection familiale Botanique chasse-moustiques en vaporisateur, ainsi que des études de toxicité cutanée à doses répétées, de toxicité pour le développement prénatal, de neurotoxicité postnatale, d'évaluation préliminaire de l'immunotoxicité et une série d'études de génotoxicité menées avec le p-menthane-3,8-diol. La base de données est incomplète en ce qui concerne les études visant à évaluer le potentiel de toxicité pour la reproduction. La toxicité pour le développement a été évaluée chez une seule espèce. Des données provenant de la littérature scientifique publiée ont été fournies pour le métabolisme, la toxicité à long terme et la génotoxicité du menthol, sur la base de sa similitude structurelle avec le p-menthane-3,8-diol, et du fait que le p-menthane-3,8-diol a été considéré comme métabolite urinaire majeur du menthol après une exposition orale chez le rat.

Il a été déterminé que le p-menthane-3,8-diol présentait une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée. Il était très irritant pour les yeux, légèrement irritant pour la peau et il ne s'est pas révélé être un sensibilisant cutané. L'exigence d'une étude sur l'exposition aiguë par inhalation a été levée, car le principe actif de qualité technique est un solide cireux à température ambiante, et l'inhalation n'est donc pas une voie d'exposition prévue.

Dans une étude de toxicité cutanée à court terme de 90 jours menée avec le p-menthane-3,8-diol chez le rat, les effets à la dose maximale d'essai consistaient en une diminution du poids corporel et une prise de poids corporel chez les deux sexes, une augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les femelles et une augmentation du poids relatif du foie, des reins et des surrénales chez les mâles. Des lésions microscopiques ont été observées dans les reins des mâles ayant reçu

la dose élevée, notamment une accumulation de gouttelettes hyalines et une néphropathie chronique progressive. On a estimé que ces résultats étaient dus à la protéine spécifique du rat mâle, l'α-2-u globuline. On a également observé une augmentation, liée à la dose, de l'irritation cutanée chez les deux sexes, marquée par un érythème, une escarre et une desquamation. Les observations microscopiques des échantillons de peau ont révélé une acanthose, une inflammation chronique et une parakératose à la dose maximale.

Dans une étude de toxicité cutanée prénatale pour le développement, réalisée avec le p-menthane-3,8-diol chez le rat, toutes les femelles ont survécu jusqu'à la fin de l'étude et n'ont présenté aucun signe clinique de toxicité liée au traitement. Aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction dû au traitement n'a été observé. Cependant, à la dose maximale d'essai, on a constaté une réduction de la prise de poids corporel pendant la période de traitement, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire pendant les jours de gestation 6 à 9. Une augmentation des variations squelettiques (sites non ossifiés et incomplètement ossifiés) chez les fœtus (portées) a également été observée à la dose la plus élevée.

Bien que le p-menthane-3,8-diol ait induit une réponse positive dans un test cytogénétique in vitro d'aberration chromosomique sur cellules ovariennes de mammifères (hamster chinois), avec activation métabolique, aucune réponse positive n'a été induite dans un test de mutation génique inverse sur *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 et TA1537) et *Escherichia coli* (WP2 urvA), dans un test de mutation génique in vitro sur des cellules de lymphomes de souris L5178Y et dans un test du micronoyau osseux in vivo chez la souris. De plus, aucune préoccupation concernant la génotoxicité du menthol n'a été relevée dans la littérature scientifique publiée. Dans l'ensemble, le poids de la preuve, qui comprend une étude in vivo, ne semble pas indiquer que le p-menthane-3,8-diol soit génotoxique.

Les études de toxicité chronique menées par le National Toxicology Program avec le menthol chez le rat et la souris se sont avérées négatives pour ce qui est de la cancérogénicité. Les renseignements disponibles sur le p-menthane-3,8-diol et le menthol ne suscitent aucune inquiétude quant à leur cancérogénicité.

Dans une étude de neurotoxicité pour le développement postnatal, le p-menthane-3,8-diol a été administré par voie topique à des ratons entre les jours postnataux 10 à 21. On a constaté une réduction de la prise de poids corporel à divers moments chez les ratons des deux sexes dans les groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées. Cependant, aucun autre changement lié au traitement n'a été constaté pour le poids corporel terminal ou tout autre paramètre mesuré. Le niveau d'effet sur les mères n'a pas été déterminé dans cette étude, car celles-ci n'ont pas été traitées avec la substance d'essai, et donc les effets *in utero* n'ont pas été pris en considération dans cette étude. Comme cette étude ne répondait pas à l'exigence des lignes directrices concernant une étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat, elle a été jugée complémentaire.

Dans une étude d'immunotoxicité de 28 jours chez la souris, le p-menthane-3,8-diol a été appliqué par voie cutanée sur la peau rasée de souris femelles pendant 28 jours consécutifs. Le test de formation de plaques d'anticorps (technique des plaques de Jerne modifiée) a été utilisé

pour évaluer l'induction de cellules formant des anticorps spléniques sécrétant des anticorps propres aux globules rouges du mouton. Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité liée au traitement n'ont été observés chez les animaux de laboratoire. Même si on a observé dans le groupe ayant reçu la dose moyenne une augmentation statistiquement significative du nombre de cellules formatrices d'anticorps (10^6), de cellules spléniques viables et de cellules produites par la rate, aucune augmentation n'a été observée à la dose élevée. Des lacunes dans la méthode ont été relevées et cette étude a donc été jugée complémentaire.

Selon une évaluation des similitudes structurelles qui a été suggérée, il semblerait que le p-menthane-3,8-diol soit plus polaire que le menthol. Par conséquent, le p-menthane-3,8-diol devrait être plus susceptible à la conjugaison et être plus rapidement éliminé que le menthol. Chez les rats Fischer 344, 71 % d'une dose orale de menthol a été récupéré en 48 heures, avec des quantités égales dans les matières fécales et l'urine. La majeure partie de l'élimination des matières fécales s'est produite dans les 48 heures. Chez les rats dont le canal biliaire a été canulé, environ 30 % de la dose a été éliminé en 6 heures, et environ 70 % en 24 heures. Le composé d'origine, le menthol, n'a pas été détecté dans l'urine, les matières fécales ou la bile. Le métabolite (glucuronide de menthol) se trouvait principalement dans la bile, tandis que divers produits d'oxydation, dont le p-menthane-3,8-diol, se trouvaient principalement dans l'urine. Un certain nombre de produits d'oxydation des groupes méthyle et isopropyle ont été trouvés comme métabolites urinaires après l'administration quotidienne de menthol à des rats pendant une période allant jusqu'à 20 jours.

Les résultats des études toxicologiques sur le p-menthane-3,8-diol menées sur des animaux de laboratoire sont résumés dans le tableau 1 de l'annexe II. Des valeurs toxicologiques de référence n'ont pas été établies, car les données toxicologiques soumises pour le p-menthane-3,8-diol ainsi que les renseignements disponibles pour le menthol n'ont pas permis de trouver des critères d'effet toxicologiques préoccupants.

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

L'utilisation du p-menthane-3,8-diol n'est pas homologuée sur les denrées alimentaires et le p-menthane-3,8-diol ne devrait pas contaminer les sources d'eau potable lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur les étiquettes. Le risque par le régime alimentaire ne constitue pas un problème de santé pour toutes les populations. Aucune mesure additionnelle de réduction des risques n'est proposée.

3.3 Évaluation de l'exposition en milieu professionnel et en milieux autres que professionnels et des risques connexes

3.3.1 Absorption cutanée

La base de données pour le p-menthane-3,8-diol comprend une étude in vitro sur la peau de porc et de rat. Auparavant, l'ARLA exigeait des études in vivo pour déterminer la valeur d'absorption cutanée d'un pesticide, car les études in vitro seules étaient jugées insuffisantes. Ainsi, une valeur d'absorption cutanée, dans le cadre d'une évaluation approfondie, pour le p-menthane-3,8-diol n'a pas été établie. Récemment, l'ARLA a révisé cette politique et, à l'avenir, elle s'appuiera

uniquement sur les études in vitro pour déterminer la valeur d'absorption cutanée des pesticides. Bien qu'il n'ait pas été nécessaire d'approfondir l'évaluation des risques cutanés, les données disponibles peuvent être prises en compte dans les évaluations futures du p-menthane-3,8-diol.

3.3.2 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

Étant donné que le p-menthane-3,8-diol est un principe actif utilisé dans des préparations commerciales à usage domestique homologuées uniquement pour être utilisées comme insectifuges personnels, une évaluation de l'exposition professionnelle n'était pas nécessaire.

3.3.3 Évaluation de l'exposition après le traitement et des risques connexes

Comme les préparations commerciales sont des insectifuges personnels, une évaluation séparée de l'exposition et des risques après application n'est pas applicable.

3.3.4 Évaluation de l'exposition et des risques pour les utilisateurs résidentiels et les non-utilisateurs

L'exposition des utilisateurs résidentiels est jugée élevée, car les insectifuges personnels sont appliqués directement sur la peau, les préparations commerciales pouvant être employées deux fois par jour, voire plus fréquemment pendant les mois d'été. En règle générale, les insectifuges personnels sont utilisés par intermittence pendant la saison des insectes piqueurs (mai à août) au Canada, et ces produits doivent être utilisés avec parcimonie et uniquement lorsqu'il y a des insectes piqueurs. L'exposition potentielle se produirait chez deux groupes de population : les adultes et les enfants. Les tout-petits n'ont pas été pris en compte, car le mode d'emploi indique que les préparations commerciales ne doivent pas être utilisées sur les enfants de moins de trois ans. Pour les adultes et les enfants, deux scénarios d'exposition cutanée ont été établis afin d'évaluer les risques des insectifuges personnels : l'exposition aiguë (utilisation occasionnelle) et l'exposition intermédiaire (utilisation saisonnière prolongée). Une exposition potentielle de l'utilisateur, en sus de l'application personnelle, pourrait se produire lorsque les adultes appliquent les insectifuges personnels à de jeunes enfants. Cependant, cette exposition est considérée comme minime par rapport à l'exposition résultant de l'application par une personne sur sa propre peau. L'exposition devrait se faire principalement par voie cutanée pour les consommateurs. L'exposition par inhalation n'est pas jugée importante, car en raison de sa pression de vapeur, le p-menthane-3,8-diol est relativement peu volatil.

Comme aucun critère d'effet toxicologique préoccupant n'a été relevé, une évaluation quantitative des risques n'a pas été réalisée pour l'utilisation proposée. D'après les résultats des études toxicologiques menées sur le p-menthane-3,8-diol, aucun effet nocif n'est prévu avec l'utilisation des préparations commerciales lorsqu'elles sont appliquées conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Toutefois, en l'absence de renseignements supplémentaires permettant d'évaluer pleinement la sensibilité potentielle des jeunes, y compris une étude de toxicité pour la reproduction et une deuxième étude acceptable pour le développement, l'énoncé figurant sur l'étiquette et limitant l'utilisation des préparations commerciales (à savoir : ne pas appliquer sur les enfants de moins de trois ans) demeure en place. De plus, comme il est indiqué

dans le PRDD2002-02, l'utilisation des produits au maximum deux fois par jour permet de garantir que l'exposition au p-menthane-3,8-diol due à l'utilisation d'insectifuges personnels ne dépasserait pas l'exposition au menthol par d'autres sources, notamment les produits de soins personnels, les produits pharmaceutiques et sa présence dans les aliments. Par conséquent, les risques pour les utilisateurs en milieu résidentiel sont acceptables lorsque les mises en garde figurant sur l'étiquette sont respectées.

Pour les non-utilisateurs (c.-à-d. les personnes à proximité d'un utilisateur appliquant l'insectifuge), l'exposition devrait être minime par rapport à l'exposition des utilisateurs d'insectifuges personnels. Les risques pour la santé de ces non-utilisateurs sont donc acceptables.

3.4 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'ingestion d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition autres qu'en milieu professionnel et à toutes les voies d'exposition connues et plausibles (voie orale, voie cutanée et inhalation).

Le profil d'emploi des préparations commerciales formulées avec du p-menthane-3,8-diol est limité à son utilisation comme insectifuges personnels et, par conséquent, l'exposition par le régime alimentaire (nourriture et eau) est jugée négligeable. Étant donné que l'utilisation du p-menthane-3,8-diol comme insectifuge personnel est acceptable et qu'il n'existe pas d'autres sources d'exposition, une évaluation globale n'est pas nécessaire.

3.5 Évaluation cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative des pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Par conséquent, l'évaluation d'un éventuel mécanisme commun de toxicité avec d'autres pesticides a été entreprise pour le p-menthane-3,8-diol. Le p-menthane-3,8-diol est dérivé de l'eucalyptus citronné.

Bien qu'il existe un autre pesticide homologué dérivé de la même plante, le p-menthane-3,8-diol et les composés d'huile d'eucalyptus citronné apparentés, la coexposition est peu probable, car les deux principes actifs sont homologués uniquement comme insectifuges personnels. Par conséquent, une évaluation cumulative du p-menthane-3,8-diol n'est pas nécessaire pour le moment.

3.6 Rapports d'incidents concernant la santé

En date du 29 mars 2021, l'ARLA avait reçu neuf rapports d'incidents chez l'humain et un rapport d'incident chez les animaux domestiques impliquant le principe actif p-menthane-3,8-diol, une version synthétique d'un composant trouvé dans l'huile d'eucalyptus citronné.

Tous les incidents ont été considérés comme étant liés au produit insectifuge déclaré. Les incidents déclarés étaient de gravité mineure ou modérée. Six adultes et trois enfants (de moins de 6 ans) ont éprouvé une irritation de la peau ou des yeux après avoir utilisé un produit

insectifuge contenant du p-menthane-3,8-diol. Les symptômes signalés comprenaient un gonflement près des yeux, une éruption cutanée ou de l'urticaire. Dans l'incident concernant un animal domestique, un chien a mordu un contenant de produit insectifuge à base de p-menthane-3,8-diol, et ensuite ses yeux ont gonflé.

Dans l'ensemble, étant donné la nature mineure des symptômes signalés dans les incidents susmentionnés, ainsi que le faible nombre d'incidents signalés sur une période de 12 ans, aucun problème de santé grave n'a été relevé dans les incidents impliquant le p-menthane-3,8-diol. Les étiquettes des produits à base de p-menthane-3,8-diol en cause dans ces incidents contenaient des mises en garde et un mode d'emploi appropriés pour réduire le risque d'effets cutanés et oculaires sur les personnes qui utilisent ces produits. Par conséquent, aucune mesure d'atténuation supplémentaire n'est proposée à la lumière de l'examen des rapports d'incidents.

4.0 Évaluation des risques pour l'environnement

Une évaluation environnementale n'est pas nécessaire pour ce qui est de l'utilisation du p-menthane-3,8-diol comme insectifuge personnel.

4.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Conformément à la directive d'homologation DIR99-03[3] de l'ARLA, une évaluation du p-menthane-3,8-diol a été réalisée en fonction des critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques, en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Santé Canada est arrivé à la conclusion que le p-menthane-3,8-diol ne répond pas à tous les critères de la voie 1 et n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1.

4.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'examen, les contaminants présents dans le principe actif ainsi que les formulants et contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans les Parties 1 et 3 de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*[4]. Cette liste, utilisée conformément au document de principes SPN2020-01[5] de Santé Canada, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment la Politique de gestion des substances toxiques et la Politique sur les produits de formulation[6], et tient compte du *Règlement sur les*

---

3 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.*

4 TR/2005-114, dernière modification le 24 juin 2020. Voir les règlements codifiés du site Web de la législation (Justice), *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

5 Document de principes SPN2020-01 de l'ARLA, *Politique sur la* Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement *en vertu de l'alinéa 43(5)b) de la* Loi sur les produits antiparasitaires.

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

substances appauvrissant la couche d'ozone et les halocarbures de remplacement pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (substances désignées par le Protocole de Montréal). Santé Canada a tiré les conclusions suivantes :

Le p-menthane-3,8-diol et les préparations commerciales connexes ne contiennent aucun des formulants ou contaminants figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

L'utilisation de formulants dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de formulants et conformément à la directive réglementaire DIR2006-02.

5.0 Évaluation de la valeur

Les produits à base de p-menthane-3,8-diol ont une valeur en tant qu'insectifuges personnels contre les insectes, car ils offrent un choix supplémentaire aux utilisateurs d'insectifuges pour repousser les moustiques, les moucherons piqueurs, les tiques et les mouches noires.

Liste des abréviations

°C	Celsius
↑	augmentation
↓	diminution
♂	mâle
♀	femelle
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CIM	cote d'irritation maximale
CMM	cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 heures
DL_{50}	dose létale estimée pour 50 % de la population à l'essai
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPI	équipement de protection individuelle
g	gramme
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
j	jour
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol:eau
L	litre
mg	milligramme
nm	nanomètre
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
Pa	Pascal
p.c.	poids corporel
UV	ultraviolet

Annexe I Produits homologués contenant du p-menthane-3,8-diol au Canada

Tableau 1 Produits homologués contenant du p-menthane-3,8-diol au Canada[1]

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Garantie
27193	Produit technique	S. C. Johnson and Son, Limited	p-menthane-3,8-diol technique	Poudre	p-menthane-3,8-diol 99 %
27194	Usage domestique	S. C. Johnson and Son, Limited	OFF! Botanique lotion chasse-moustiques 1	Concentré émulsionnable ou émulsion	p-menthane-3,8-diol 10 %
29313	Usage domestique	S. C. Johnson and Son, Limited	OFF!® protection familiale Botanique lotion chasse-moustiques	Concentré émulsionnable ou émulsion	p-menthane-3,8-diol 10 %
33948	Usage domestique	S. C. Johnson and Son, Limited	OFF!® protection familiale Botanique chasse-moustiques en vaporisateur	Solution	p-menthane-3,8-diol 10 %
34004	Usage domestique	S. C. Johnson and Son, Limited	OFF!® Botanique chasse-moustiques spritz	Solution	p-menthane-3,8-diol 10 %
34008	Usage domestique	S. C. Johnson and Son, Limited	OFF!® Botanique lotion chasse-moustiques	Concentré émulsionnable ou émulsion	p-menthane-3,8-diol 10 %

[1] En date du 30 juin 2021, à l'exception des produits abandonnés ou faisant l'objet d'une demande d'abandon.

Annexe II

Tableau 1 Profil de toxicité du p-menthane-3,8-diol de qualité technique

Les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes, sauf indication contraire, et dans ce cas, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel, et les études ont été réalisées avec le p-menthane-3,8-diol, à moins d'indication contraire.

Type d'étude, animal et nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicité aiguë	
Toxicité aiguë par voie orale Rats Crl:CD BR VAF/Plus Nº de l'ARLA 1132384	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Les signes cliniques de toxicité comprenaient un volume réduit de matières fécales, une hypoactivité, une respiration irrégulière, des sécrétions oculaires, des matières foncées autour du nez et une perte de poils. **Faible toxicité aiguë**
Toxicité aiguë par voie cutanée Lapin néo-zélandais blanc Nº de l'ARLA 1132385	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. On a observé une irritation cutanée (œdème, érythème, escarres, blancheur, desquamation, escarres jusqu'à l'exfoliation ou nécrose et éclaircissement de la peau) au site d'application chez tous les animaux soumis à l'essai. En outre, on a constaté une irritation cutanée au-delà du site d'application. Les observations cliniques se limitaient à des matières foncées autour de la bouche. **Faible toxicité aiguë**
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc Nº de l'ARLA 1132387	CMM = 48,8 CIM = 51,3 (à 48 heures) **Très irritant**
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc Nº de l'ARLA 1132388	CMM = 1,06 CIM = 1,67 (à 24 heures) **Légèrement irritant**
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobaye albino Hartley Nº de l'ARLA 2720616	Négatif **N'est pas un sensibilisant cutané**

Type d'étude, animal et nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de toxicité à court terme	
Toxicité par voie cutanée sur 90 jours Rat Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 2720619	**Toxicité systémique** DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j **3 000 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c./prise de p.c., ↑ poids du foie (♂/♀), ↑ poids des reins, lésions au niveau des reins (formation de gouttelettes hyalines, néphropathie chronique), ↑ poids des surrénales (♂) **Irritation cutanée** **> 1 000 mg/kg p.c./j :** ↑ irritation cutanée liée à la dose (érythème, escarres, desquamation) **3 000 mg/kg p.c./j :** atteinte de la peau (acanthose, parakératose, inflammation chronique)
Toxicité pour le développement	
Toxicité pour le développement prénatal Rat Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 1132391	**Toxicité pour les mères** **DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j** **3 000 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. (jours 6 à 19), ↓ consommation alimentaire (jours 6 à 9) **Toxicité pour le développement** **DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j** **3 000 mg/kg p.c./j :** ↑ variations squelettiques (sites incomplètement ou non ossifiés)
Études de génotoxicité	
Essai de mutation inverse sur bactéries *S. typhimurium* (souches TA98, TA100, TA1535, TA1537), *E. coli* (souche WP2 urvA) Nº de l'ARLA 1132391	**Résultat négatif avec ou sans activation métabolique**
Essai cytogénétique in vitro chez les mammifères (aberration chromosomique) Cellules ovariennes de hamster chinois CHO-K1 Nº de l'ARLA 1132393	**Résultat négatif sans activation métabolique** **Résultat positif avec activation métabolique**
Essai in vitro sur cellules de mammifères (locus de la	**Résultat négatif avec ou sans activation métabolique**

Type d'étude, animal et nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
thymidine kinase) Lymphomes de souris L5178Y Nº de l'ARLA 1145195	
Test du micronoyau in vivo (intrapéritonéal) Souris ICR Nº de l'ARLA 1132392	**Négatif** > **208 mg/kg p.c./j :** léthargie **416 mg/kg p.c./j :** convulsions, prostration
Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité pour le développement postnatal (voie cutanée) Rat Crl:CD(SD)IGS BR VAF/Plus Nº de l'ARLA 2910522	Étude complémentaire **Toxicité pour les petits** **DSENO = 400 mg/kg p.c./j** > **800 mg/kg p.c./j :** ↓ prise de p.c. Limitations : La dose qui a des effets chez les mères n'a pas été établie parce qu'elles n'ont pas été traitées avec la substance d'essai. Cette étude ne satisfait pas aux exigences de la ligne directrice relative aux études de neurotoxicité pour le développement chez le rat.
Études d'immunotoxicité	
Immunotoxicité sur 28 jours (voie cutanée) Souris $B_6C_3F_1$ Nº de l'ARLA 1145183	Étude complémentaire La DMENO et la DSENO n'ont pas été établies en l'absence de réaction liée à la dose. Limitations : Un seul paramètre immunologique a été mesuré et la méthodologie présentait des lacunes.

Références

A. Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation des propriétés chimiques

Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Titre
1853898	1997, Physical and Chemical Characteristics of Granola 97, DACO: 2.14
1853900	Solvent Solubility, Dissociation Constant, UV/Visible Absorption Spectra, DACO: 2.14.10,2.14.12,2.14.8
1853903	1998, PMK-TKI-4 Vapor Pressure Determination of Granola 97, DACO: 2.14.9
2910519	2018, Description of Starting Materials and Production Process for p-Menthane-3,8-diol, DACO: 2.11
2946498	2018, Validation of Method MV208, DACO: 2.13.4
2946500	2018, Determination of the Content in 5 Batches of PMD PURE, DACO: 2.13.4
3169606	2020, Batch Data, DACO: 2.13.3

B. Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation toxicologique

Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Titre
1145175	1997, An Acute Oral Toxicity Study of Granola 97 in Rats, DACO: 4.2.1
1145176	1997, An Acute Dermal Toxicity Study of Granola 97 in Rabbits, DACO: 4.2.2
1145177	1997, Data Waiver Request for Acute Inhalation Toxicity Study (OPP Guideline 152-12), DACO: 4.2.3
1145178	1997, A Primary Eye Irritation Study of Granola 97 in Rabbits, DACO: 4.2.4
1145179	1997, A Primary Skin Irritation Study of Granola 97 in Rabbits, DACO: 4.2.5
1145180	1997, A Dermal Sensitization Study of Granola 97 in Guinea Pigs - Modified Buehler Design, DACO: 4.2.6
1145182	1997, A 90-Day Dermal Toxicity Study of Granola 97 in Rats, DACO: 4.3.4
1145183	1997, Immunotoxicity Screening Study in Mice Exposed Dermally to Granola 97, DACO: 4.3.5
1145192	1997, Rat Prenatal Developmental Toxicity Study with Granola 97, DACO: 4.5.2
1145194	1997, Bacterial Reverse Mutation Assay with Granola 97 , DACO: 4.5.4
1145195	1997, In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test with Granola 97 , DACO: 4.5.5
1145196	1997, In Vitro Mammalian Cytogenetic Test Using Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with Granola 97 , DACO: 4.5.6
1145197	1997, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test with Granola 97, DACO: 4.5.7
2910521	2004, Percutaneous Postnatal Developmental Neurotoxicity study of p-menthan-3,8-diol in Crl:CD® (SD)IGS BR VAF/PLUS® Rats, DACO: 4.5.14

C. Renseignements examinés dans le cadre des évaluations en milieux professionnels et autres que professionnels

Études et renseignements présentés par le titulaire

Numéro de document de l'ARLA	Titre
2910531	2009, Percutaneous Absorption of an Insectifuge p-Menthane-3,8-diol: A Model for Human Dermal Absorption, DACO: 5.8

D. Renseignements examinés dans le cadre de l'évaluation des risques environnementaux

Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

Numéro de document de l'ARLA	Titre
654881	Health Canada, 2002. Proposed Regulatory Decision Document. *P-Menthane-3,8-diol*. PRDD2002-02. September 18, 2002.
660877	Health Canada, 2002. Registration Decision. *P-Menthane-3,8-diol*. RDD2002-04. November 29, 2002.