

Maisons-Alfort, le 17 janvier 2014

Avis

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit biocide MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES à base de DEET, répulsif contre les moustiques, de la société LABORATOIRES GILBERT

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits biocides.

Les avis formulés par l'agence pour ces dossiers comprennent :

- l'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;
 - l'évaluation de leur efficacité ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;
 - une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.
-

1. PRESENTATION DE LA DEMANDE ET CONDITIONS DE REALISATION DE L'EVALUATION

L'Anses a accusé réception d'un dossier déposé par la société LABORATOIRES GILBERT concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit à base de DEET (N,N-diéthyl-méta-toluamide), pour laquelle, conformément à l'article R.522-14 du code de l'environnement, l'avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité du produit est requis.

Le présent avis porte sur le produit biocide (type de produit 19) MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES à base de N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET ; substance active inscrite¹ à

¹ Directive 2010/51/UE de la Commission du 11 août 2010 modifiant la directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil aux fins de l'inscription du N,N-diéthyl-méta-toluamide en tant que substance active à l'annexe I de la dite directive.

l'annexe I de la directive 98/8/CE²), destiné à une utilisation en tant que répulsif contre les moustiques (*Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi*, *Anopheles gambiae*, *Aedes albopictus* et *Culex pipiens*) par le grand public (adultes et enfants à partir de 30 mois).

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour ce produit, en conformité avec les exigences de la directive 98/8/CE.

Le produit est destiné à être appliqué par pulvérisation directement sur la peau.

L'expertise collective a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » par l'Anses en collaboration avec les membres du Comité d'experts spécialisé « substances et produits biocides ».

2. SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides, soit au niveau communautaire, soit par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Anses et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Anses.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans l'annexe VI de la directive 98/8/CE. Elles sont formulées en termes d'« acceptable » ou « inacceptable » en référence à ces critères.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « substances et produits biocides », réuni le 12 septembre 2013, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

2.1. CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ, LES CONDITIONNEMENTS ET L'APPLICATION DU PRODUIT BIOCIDÉ

Le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES est un répulsif prêt à l'emploi sous forme de liquide limpide incolore contenant 30 % m/m de substance active DEET technique.

le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES est conditionné dans des bouteilles en polypropylène (PP) de 50 ou 125 mL et munies d'une pompe en PP/PE/POM³ et d'un bouchon en PP.

L'origine de la substance active a été évaluée au niveau européen et acceptée dans le cadre de l'inscription de la substance active à l'annexe I de la directive 98/8/CE. Les spécifications de la substance active technique entrant dans la composition du produit biocide permettent de caractériser cette substance active et sont conformes aux exigences réglementaires.

Le produit contient un amérisant.

² Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides, transposée par l'ordonnance n° 2001-321 du 11 avril 2001.

³ Polypropylène (PP)/ Polyéthylène (PE)/ polyoxyméthylène (POM).

La formulation du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES est différente de celle du produit représentatif présenté dans le dossier de la substance active.

2.2. CONSIDERANT LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET LES METHODES D'ANALYSE DU PRODUIT BIOCIDES

Certaines études présentées dans le dossier ont été réalisées sur l'ancienne composition du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES. L'Anses considère que la différence entre les deux formulations est mineure (0,002% de différence de composition) et que les propriétés physico-chimiques établies sur l'une des formulations sont valables pour les deux formulations du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

Les propriétés physico-chimiques du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que le produit ne présente pas de propriété explosive ni comburante. La préparation n'est pas auto-inflammable à température ambiante (température d'inflammation spontanée de 411°C) mais est classée inflammable (R10) au regard de la directive 99/45/CE⁴ et liquide inflammable 3 (H226) au regard du règlement 1272/2008⁵ (CLP).

Le produit biocide n'est ni acide ni alcalin (pH compris entre 4 et 10).

A chaque activation de la pompe, 0,175 g de liquide est délivré sous forme d'une nébulisation dont la proportion de gouttelettes de taille inférieure à 10 µm est inférieure à 0,5 %.

Les études de stabilité au stockage (14 jours à 54°C, 6 mois à 40°C et 48 mois à 25°C) permettent de considérer que le produit est stable dans ces conditions. L'Anses propose une durée de vie de 4 ans à 25°C. Par ailleurs, ce produit étant susceptible d'être utilisé et stocké dans des zones tropicales, l'Anses propose une durée de vie spécifique de 6 mois à 40°C pour les zones tropicales.

L'étude de stockage à basse température à 0°C n'ayant pas été soumise, la préconisation suivante devra être ajoutée sur l'étiquette : agiter avant emploi. Si le pétitionnaire souhaite lever cette préconisation, il devra déposer auprès de l'Anses une demande de modification mineure du produit relative aux conditions de stockage⁶, accompagnée des données requises.

La substance active est stable à la lumière. Néanmoins, l'emballage n'est pas stable à une exposition prolongée à la lumière. La préconisation suivante devra être ajoutée sur l'étiquette : éviter une exposition prolongée du produit à la lumière.

Une méthode de détermination de la substance active dans le produit biocide a été fournie et est conforme aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse des résidus de DEET dans le sol et l'eau fournies au niveau européen sont conformes aux exigences réglementaires.

La substance active DEET n'étant pas classée toxique (T) ni très toxique (T+), aucune méthode de détermination de la substance active dans les fluides et tissus biologiques n'est nécessaire.

⁴ Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

⁵ Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

⁶ Règlement d'exécution (UE) No 354/2013 de la Commission du 18 avril 2013 relatif aux modifications de produits biocides autorisés conformément au règlement (UE) No 528/2012 du Parlement européen et du Conseil

Compte-tenu du mode d'application et des conditions d'usages proposées du produit biocide, des méthodes de détermination des résidus de la substance active DEET dans les denrées alimentaires et l'air ne sont par ailleurs pas nécessaires.

Conditions d'emploi et préconisations devant figurer sur l'étiquetage	Contexte / Remarque
Agiter avant emploi	Etude de stockage à basse température (0°C) non disponible.
Ne pas stocker plus de 6 mois à 40°C	Durée de l'étude de stockage à 40°C : 6 mois
Eviter une exposition prolongée du produit à la lumière	Emballage non stable après une exposition prolongée à la lumière

2.3. CONSIDERANT L'EFFICACITE DU PRODUIT BIOCIDE

Le mode d'action du DEET n'est pas encore clairement défini. Il agirait en modifiant les perceptions olfactives du moustique et donc son comportement afin de l'empêcher de piquer.

Des données issues de la littérature scientifique rapportent par ailleurs un effet insecticide du DEET.

Les usages et les doses revendiqués par le pétitionnaire sont présentés en annexe 1.

Cinq études d'efficacité ont été soumises, dont trois ont été rejetées car elles présentaient des biais méthodologiques. Par conséquent seules deux études ont été retenues pour démontrer l'efficacité du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES en fonction des usages et des doses revendiqués :

- une étude d'efficacité « bras-en-cage » du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES sur trois espèce de moustiques (*Anopheles gambiae*, *Aedes albopictus* et *Culex pipiens*) démontrant que lorsqu'il est appliqué à la dose de 1,67 mg/cm² (soit 0,5 mg/cm² de DEET), le produit offre jusqu'à 6 heures de protection contre les piqures ;
- une étude d'efficacité « bras-en-cage » du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES sur une espèce de moustiques (*Aedes albopictus*) démontrant que lorsqu'il est appliqué à la dose de 1,67 mg/cm² (soit 0,5 mg/cm² de DEET), le produit offre jusqu'à 6 heures de protection contre les piqures.

Le document guide technique relatif à l'évaluation des produits de types 18 et 19⁷ indique que la détermination de l'efficacité répulsive basée sur le temps de protection est la durée entre l'application du produit répulsif et deux piqures ou plus sur le bras traité ou la première piqure confirmée (première piqure suivi d'une seconde dans les 30 minutes). Or dans les essais présentés par le pétitionnaire, l'intervalle d'exposition est de une heure et non de 30 minutes. De plus, le critère de 10 atterrissages en 30 secondes ou deux piqures pendant 3 minutes d'exposition peut surestimer l'efficacité du produit. Ainsi, la détermination du temps de protection a été déterminée en se basant sur les critères d'efficacité décrits dans les lignes directrices de l'OMS⁸, qui estime la durée de protection comme la durée entre l'application du produit répulsif et le premier atterrissage de moustique sur le bras traité.

⁷ TNsG on product evaluation TP18/19.

⁸ Guidelines for efficacy testing of mosquito repellents for human skin, WHO/HTM/NTD/WHOPES/2009.4.

Sur la base de ces éléments, l'essai de laboratoire mis en place permet de conclure que le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES offre jusqu'à 6 heures de protection contre *Anopheles gambiae*, *Aedes albopictus* et *Culex pipiens* à la dose de 1,67 mg/cm².

Néanmoins, l'Anses estime que les études de laboratoire ne permettent de déterminer qu'une dose efficace et une durée de protection théoriques mais ne permettent pas de prendre en compte de nombreux facteurs tels que les températures élevées, l'agressivité des souches sauvages ou la sueur. De plus, le document guide technique relatif à l'évaluation des produits de types 18 et 19⁶ et les lignes directrices de l'OMS recommandent des essais de terrain pour confirmer l'efficacité des produits répulsifs en conditions réelles d'utilisation.

Pour confirmer cette approche, l'Anses a ainsi lancé une consultation européenne. Les Etats Membres ont majoritairement estimé que, compte-tenu de la littérature disponible sur la substance active DEET et pour des raisons de standardisation des essais et d'éthique, des essais de terrain n'étaient pas justifiés. Sur la base des résultats de cette consultation, l'Anses accepte de considérer les données présentées comme suffisantes pour démontrer l'efficacité du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

Les usages et les doses pour lesquels l'efficacité est considérée comme démontrée sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Organismes cibles	Doses et usages Validés	Mode d'application	Durée de protection
Moustiques <i>Anopheles gambiae</i> <i>Aedes albopictus</i> <i>Culex pipiens</i>	Répulsif à appliquer sur la peau à la dose de 1,67 mg/cm ² de produit	Le produit est appliqué avec un pulvérisateur manuel sur la peau.	Jusqu'à 6 heures

2.4. CONSIDERANT LA RESISTANCE A LA SUBSTANCE ACTIVE

La situation de la résistance des organismes cibles au DEET n'a pas été clairement établie. Peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature scientifique. Un article⁹ publié en 2010 sur l'insensibilité de certains moustiques au DEET montre qu'il pourrait y avoir une résistance au DEET chez *Aedes aegypti* et que cette insensibilité est transmissible à la descendance. Le mécanisme de cette résistance n'est pas encore connu. Il existe cependant deux hypothèses à l'heure actuelle pour le moustique. La première hypothèse serait une mutation au niveau des récepteurs du DEET qui ne pourrait plus reconnaître cette substance. La seconde hypothèse serait une mutation du gène codant pour une protéine transportant le DEET vers les récepteurs. Cette mutation induirait une diminution de la quantité de DEET transportée vers le récepteur et donc une réponse plus faible à cette molécule.

Le risque de développement de résistance au DEET n'est pas avéré mais ne peut être exclu. L'utilisateur doit respecter les doses d'application du produit et prévenir le responsable de la mise sur le marché en cas de non efficacité. Par ailleurs, compte tenu de l'importance de cette substance active dans la lutte anti-vectorielle, il conviendrait de mettre en place un programme de suivi de l'apparition de résistance.

⁹ Stanczyk, N. M., et al. (2010). "Behavioral insensitivity to DEET in *Aedes aegypti* is a genetically determined trait residing in changes in sensillum function." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**(19): 8575-8580.

Conditions d'emploi et préconisations devant figurer sur l'étiquetage	Contexte
Respecter les doses d'application du produit.	Recommandations destinées à l'utilisateur
Prévenir le responsable de la mise sur le marché en cas de non efficacité du traitement.	
Retraiter en cas de contact avec l'eau sans dépasser le nombre maximum d'applications recommandé	
Des facteurs tels que la température (>30°C), le frottement ou le vent peuvent influencer négativement la durée de protection.	
Ne pas utiliser avec d'autres produits biocides ou concomitamment avec une protection solaire.	

2.5. CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

Les études toxicologiques ont été réalisées avec l'ancienne formulation du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES. L'Anses considère que ce changement de composition n'a pas d'influence sur la toxicité du produit et par conséquent les essais fournis ont été jugés extrapolables à la formulation actuelle. Ces études ont été jugées valides par l'Anses et donnent les résultats suivants:

- DL₅₀¹⁰ par voie orale chez le rat, supérieure à 2 000 mg/kg de poids corporel ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2 000 mg/kg de poids corporel ;
- non irritant pour la peau chez le lapin ;
- irritant pour les yeux chez le lapin ;
- non sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

De plus, le notifiant a également soumis une étude de tolérance locale après une exposition répétée au produit (28 jours chez le lapin) et une étude *in vivo* du potentiel sensibilisant du produit.

Aucune étude de toxicité aiguë par inhalation n'a été soumise. La classification pour cette propriété sera donc déterminée selon les règles de classification de la directive 1999/45/CE.

Au regard des résultats expérimentaux, de la teneur en substance active, de la teneur en formulants et selon les règles de classification de la directive 1999/45/CE, le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES nécessite la classification suivante :

- Xi, R36 : irritant pour les yeux.

Selon le règlement CE 1272/2008 (CLP)¹¹, le produit MOUSTIDOSE devrait être classé :

- Irritation oculaire de catégorie 2 H319 : provoque une sévère irritation des yeux.

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été réalisée sur le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES. Une valeur d'absorption cutanée par défaut de 25 % a été retenue

¹⁰ DL₅₀ : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

¹¹ Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

pour l'évaluation des risques, en accord avec le guide de l'EFSA¹² approuvé au Technical Meeting IV 2012.

Le niveau d'exposition acceptable (AEL¹³) court terme du DEET est de 0,75 mg/kg poids corporel/jour. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la NOAEL¹⁴ issue d'une étude de toxicité répétée sur la base d'effets observés après 5 jours d'administration dans une étude de 8 semaines chez le chien par voie orale, conformément à l'approche suivie dans le rapport d'évaluation de la substance active. Le chien étant l'espèce la plus sensible aux effets de la substance active lors d'une exposition aiguë par voie orale, cet AEL a été considéré comme adéquate pour évaluer les risques liés à l'exposition accidentelle par voie orale (TM¹⁵ II 09).

L'AEL moyen terme du DEET est de 8,2 mg/kg pc/jour. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la NOAEL issue d'une étude de toxicité répétée (90 jours), sur la base de l'absence d'effets systémiques, chez le rat par voie cutanée et corrigée par l'absorption cutanée de 82 %, conformément à l'approche suivie dans le rapport d'évaluation de la substance active. Etant donné que la voie et la durée d'exposition utilisées dans cette étude sont les plus représentatifs de l'exposition des utilisateurs, cet AEL a été considéré comme adéquate pour évaluer les risques associés à l'exposition cutanée (TM II 09).

2.6. CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION DES UTILISATEURS

Le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES est un répulsif prêt à l'emploi à appliquer directement sur la peau par pulvérisation à la dose de 1,67 mg/cm². L'usage revendiqué consiste en 3 applications par jour maximum chez les enfants dès 30 mois et chez les adultes.

Le produit est pulvérisé dans le creux de la main puis étalé sur les zones découvertes de vêtement. Considérant que l'utilisateur ne devra appliquer le produit que sur les zones de son corps non couvertes, une surface totale correspondant à la somme des surfaces de la tête, des mains, de trois quart des bras et de la moitié des jambes a été utilisée dans cette évaluation.

Considérant la distribution particulière des gouttelettes générées par le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, l'exposition par inhalation liée à la pulvérisation du produit est considérée comme négligeable.

L'exposition par voie cutanée a été déterminée en considérant que toute la quantité de produit appliquée est déposée sur la peau et donc susceptible d'être absorbée.

Les paramètres suivants ont été considérés :

- une dose de produit appliquée sur la peau de 1,67 mg/cm² ;
- une concentration de DEET dans le produit de 30 % ;
- une exposition sur la tête, les mains, les trois quart des bras et les demi-jambes (surfaces issues du RIVM et variant selon le type de population) ;
- une absorption cutanée de 25 % (valeur par défaut) ;
- une à trois applications par jour ;
- un poids corporel entre 9,85 et 74 kg en fonction du type de population (RIVM).

¹² Guidance on Dermal Absorption, EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), 2012.

¹³ AEL : (*Acceptable Exposure Level* ou niveau acceptable d'exposition) est la quantité maximum de substance active à laquelle une personne peut être exposée quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

¹⁴ NOAEL : No observed adverse effect level (dose sans effet toxique observable).

¹⁵ TM: Technical Meeting.

Une évaluation du risque a été menée en comparant les niveaux d'exposition humaine à la valeur de référence retenue (AEL moyen-terme), et les résultats obtenus sont les suivants :

	Surface du corps exposée (cm ²)	Poids corporel (kg)	Exposition (mg substance active/kg pc)	AEL (mg/kg pc/j)	% AEL (%)	Risque	Nombre d'application maximum acceptable par jour
Homme	7215	74	12,2	8,2	149	Inacceptable	aucune
Femme	6451	61	13,2	8,2	162	Inacceptable	aucune
Enfant de 9 à 14 ans	5361	39,3	17,1	8,2	208	Inacceptable	aucune
Enfant de 3 à 9 ans	3040	16,3	23,4	8,2	285	Inacceptable	aucune
Enfant de 1,5 à 3 ans	2094	9,85	26,6	8,2	325	Inacceptable	aucune

En se basant sur les données disponibles, l'Anses estime que le risque est inacceptable à la dose revendiquée de 1,67 mg/cm², quelle que soit la population cible, même en considérant une seule application par jour.

2.7. CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION HUMAINE SECONDAIRE

Le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES contenant un agent amérisant, l'exposition secondaire par voie orale est considérée comme un évènement rare et accidentel.

Un scénario inverse pour déterminer la surface de la main devant être mis à la bouche pour conduire au dépassement de l'AEL court terme montre que plus de 24 % ou 22 % de la surface d'une main doit être mis à la bouche pour conduire à ce dépassement, pour les hommes et les femmes respectivement. Pour les enfants, la mise à la bouche de plus de 12 % (enfants entre 1,5 et 3 ans), 13 % (enfants entre 3 et 9 ans) ou 16 % (enfants entre 9 et 14 ans) de la surface de la main conduit au dépassement de l'AEL court terme.

Compte tenu de la présence d'un amérisant dans le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, il semble peu probable que les adultes et les enfants mettent à la bouche une telle surface de main. Cependant, le comportement main-bouche étant très présent chez les enfants de moins de 2 ans et en se basant sur la directive d'inclusion de la substance active, l'Anses recommande de ne pas appliquer le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES sur les enfants de moins de deux ans.

2.8. CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AUX RESIDUS DANS LES ALIMENTS

Un risque inacceptable pour l'exposition primaire ayant été identifié précédemment dès la première application du produit (cf. 2.6.), l'estimation de l'exposition par voie orale via des résidus dans l'alimentation n'est pas considérée comme pertinente.

2.9. CONSIDERANT LE DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT

Aucune étude du devenir dans l'environnement du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES n'a été fournie par le pétitionnaire. L'évaluation des risques pour l'environnement a été réalisée sur la base des données générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active¹⁶ DEET ce qui est conforme aux exigences de la directive 98/8/CE, étant donné qu'aucune autre substance préoccupante pour l'environnement n'est utilisée dans le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

La substance active DEET est stable à l'hydrolyse ($DT_{50}^{17} > 1$ an). Elle ne subit pas de phototransformation dans l'eau n'ayant pas de bande d'absorption dans l'UV visible. La solubilité du DEET dans l'eau est de 11,2 g/L et le coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{ow}$) est de 2,4.

La substance active est modérément volatile. Elle présente une durée de demi-vie dans l'air d'environ 15 heures¹⁸. Une accumulation importante de DEET dans l'air est considérée comme peu probable.

Le DEET est facilement biodégradable.

Concernant le devenir dans le compartiment terrestre, le DEET étant une substance facilement biodégradable et n'étant pas directement émis sur le sol, des études supplémentaires de dégradation dans le sol n'ont pas été requises dans le dossier européen de la substance active. De plus la valeur du K_{oc}^{19} de 43,3 L/kg démontre une faible affinité pour la phase solide et une forte mobilité dans le sol.

Au regard de son coefficient de partage octanol-eau inférieur à 3, le DEET n'est pas susceptible de s'accumuler dans les espèces aquatiques et terrestres avec un $BCF_{poissons}^{20}$ calculé de 22 L/kg et un $BCF_{vers\ de\ terre}$ calculé de 63,1 L/kg.

La substance active DEET n'est pas considérée comme PBT (persistante, bioaccumulable et toxique).

2.10. CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Les effets écotoxicologiques du produit biocide MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES ont été extrapolés à partir des données des études conduites avec la substance active dans le cadre de son examen communautaire, ce qui est conforme aux exigences de la directive

¹⁶ McKenna, Long & Aldridge, LLP (Applicant for DEET European Union Joint venture), Competent Authority Report According to Directive 98/8/EC, Active substance in Biocidal Products, N,N-diethyl-m-toluamide CAS 134-62-3, Product Type 19 (Insect repellent), RMS Sweden, march 2010.

¹⁷ DT50 : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

¹⁸ Calculé selon le modèle AOPWIN v1.91.

¹⁹ K_{oc} : Coefficient de partition carbone organique-eau.

²⁰ BCF : Facteur de bioconcentration.

98/8/CE, étant donné qu'aucune autre substance préoccupante pour ses propriétés d'écotoxicité n'est utilisée dans le produit.

La PNEC²¹_{aquatique} du DEET est dérivée de la valeur de CE₅₀ issue d'une étude de toxicité sur les algues et affectée d'un facteur de sécurité de 1000. Elle est égale à 0,043 mg/L.

Aucune étude de toxicité sur les organismes sédimentaires n'a été fournie dans le dossier européen de la substance active. Aussi, la PNEC_{sédiment} a été dérivée par la méthode des équilibres partagés à partir de la PNEC_{eau de surface}. Elle est égale à 0,0741 mg/kg de sédiment frais.

De même concernant le compartiment terrestre, aucune étude sur les organismes terrestres n'a été fournie dans le dossier européen de la substance active, du fait des émissions indirectes du DEET sur le sol, des valeurs faibles de Koc et Kow faibles et de sa biodégradabilité facile. La PNEC_{sol} a donc également été dérivée par la méthode des équilibres partagés. Elle est égale à 0,0379 mg/kg de sol frais.

En raison du faible potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation du DEET, les PNEC_{orale} pour les oiseaux et les mammifères ne sont pas requises.

La PNEC_{microorganismes} est dérivée de la valeur de CE₅₀ issue d'un test d'inhibition de la respiration des boues actives par la substance active divisée par un facteur de sécurité de 100. Elle est égale à 10 mg/L.

Au regard de la teneur en substance active, de la teneur en co-formulants et selon les règles de classification de la directive 1999/45/CE le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES nécessite la classification R 52/53 : nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

Au regard de la teneur en substance active, de la teneur en co-formulants et selon les règles de classification du règlement CE 1272/2008, le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES nécessite la classification Toxicité chronique 3 - H412 : nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme.

2.11. CONSIDERANT L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL

Etant donné qu'aucune autre substance préoccupante pour l'environnement n'est utilisée dans le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, il a été considéré que l'évaluation du risque pour la substance active DEET couvrirait l'évaluation du produit, conformément aux exigences de la directive 98/8/CE. Les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement utilisées dans l'évaluation des risques concernent donc la substance active uniquement.

L'usage revendiqué par le pétitionnaire pour le produit biocide MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES est d'au maximum 3 applications cutanées quotidiennes à la dose de produit de 1,67 mg/cm² de peau.

Les émissions environnementales liées à cet usage affectent majoritairement le compartiment aquatique, principalement de manière indirecte *via* les effluents de station d'épuration (STEP), lorsque les personnes qui se sont appliquées le répulsif se lavent. Les risques pour le compartiment aquatique, ainsi que pour le compartiment terrestre et les eaux souterraines, indirectement exposés par les boues de STEP contaminées, ont donc été évalués. Une seconde voie d'exposition du

²¹ PNEC : Predictive No Effect Concentration (concentration prévisible sans effet).

compartiment aquatique est associée aux activités de baignade en extérieur dans les plans d'eau naturels ou artificiels avec une émission directe du produit dans les eaux de surface. Une évaluation des risques liés aux émissions directes dans les eaux de baignade est également proposée. Pour ce type d'exposition, le compartiment aquatique est le seul compartiment pertinent d'émission.

Les évaluations de risques pour le compartiment aérien, les sédiments et pour l'empoisonnement secondaire des organismes non cibles ne sont pas considérées comme pertinentes compte tenu des propriétés de volatilisation et de dégradation dans l'air du DEET, de son faible potentiel d'adsorption et de son faible potentiel de bioaccumulation.

Emission environnementale indirecte *via* une station d'épuration (STEP)

L'évaluation de l'exposition environnementale indirecte *via* une STEP, consécutive à la contamination des eaux usées suite à l'application cutanée du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, a été réalisée pour la STEP, les eaux de surface et le sol avec une approche par taux de consommation sur la base du document guide européen d'évaluation des émissions (ESD) pour les produits biocides utilisés en hygiène humaine (TP01)²², ce document étant également applicable aux produits répulsifs TP19. Cette approche par taux de consommation représente une approche pire cas prenant en compte un pic de rejets. L'évaluation est fondée sur les valeurs par défaut du document guide européen, ainsi que les données spécifiques du produit selon les revendications du pétitionnaire :

- une concentration de 30 % (m/m) de DEET dans le produit répulsif ;
- une application revendiquée du produit de 1,67 mg/cm² de peau ;
- trois applications quotidiennes au maximum ;
- une volatilisation de 5 % lors de l'application (valeur spécifique de la substance active présentée dans le dossier européen) ;
- une absorption cutanée de la substance de 9 % (valeur spécifique de la substance active présentée dans le dossier européen, qui couvre la valeur spécifique du produit : 25 %).

Il a également été considéré en accord avec le dossier européen de la substance active que 37 % de la population générale s'appliquait un répulsif cutané et que la part de marché des produits répulsifs à base de DEET était de 28 %.

Concernant les eaux souterraines contaminées *via* l'épandage des boues de STEP sur les sols agricoles, considérant que ces boues peuvent être stockées, mélangées à d'autres matières, compostées, une approche par tonnage a été jugée plus pertinente qu'une approche par taux de consommation puisqu'elle prend en compte une émission moyenne sur la période d'application des répulsifs et non un pic d'émission quotidien qui n'est pas réaliste pour ce type d'exposition. De plus, l'approche par taux de consommation ne tient pas compte du stockage et des transformations des boues avant leur épandage. L'approche par tonnage a été réalisée à partir des données du dossier d'inclusion de la substance active considérant que la valeur utilisée dans ce dossier couvrait les données de marché français pour tous les produits à base de DEET. Le modèle FOCUS PEARL 4.4.4. a été utilisé pour estimer l'exposition des eaux souterraines en prenant comme cultures représentatives, selon les recommandations des documents guides européens, le maïs, les céréales d'hiver et les prairies.

Les ratios PEC/PNEC pour les différents compartiments pertinents d'exposition suite à une émission indirecte *via* la STEP sont les suivants :

²² Environmental Emission Scenarios for biocides used as human hygiene biocidal products (Product type 1). European Commission DG ENV/RIVM. January 2004.

	PEC	PEC/PNEC	Risques
STEP [mg/L]	PNEC _{microorganismes} = 10 mg/L		
	0,61	$6,12 \times 10^{-2}$	Acceptable
Eaux de surface [mg/L]	PNEC _{eau de surface} = $4,30 \times 10^{-2}$ mg/L		
	$6,12 \times 10^{-2}$	1,42	Inacceptable
Sol [mg/kg _{PF}]	PNEC _{sol} = $3,79 \times 10^{-2}$ mg/kg _{PF}		
	$5,77 \times 10^{-2}$	1,52	Inacceptable
Eaux souterraines [µg/L]	Valeur seuil pour l'eau potable = 0,1 µg/L		
	< 0,1 µg/L		Acceptable

Le risque est considéré comme acceptable pour la STEP (PEC/PNEC < 1) et les eaux souterraines et inacceptable pour les eaux de surface et le sol (PEC/PNEC > 1) dans le cas de l'utilisation du produit biocide MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, en prenant en compte les revendications du pétitionnaire.

Emission environnementale directe liée aux activités de baignade en extérieur

L'évaluation de l'exposition environnementale directe, consécutive à la contamination des eaux de baignade (plans d'eau naturels ou artificiels) suite à l'application cutanée du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, a été réalisée sur la base d'un scénario spécifique, proposé par la German Federal Environment Agency. Ce scénario étant encore en discussion au niveau européen, certaines modifications y ont été apportées afin de prendre en compte les spécificités locales. Les données considérées dans ce scénario sont les suivantes :

- une concentration de 30 % (m/m) de DEET dans le produit répulsif ;
- une application revendiquée du produit de 1,67 mg/cm² de peau ;
- trois applications quotidiennes au maximum ;
- une volatilisation de 5 % lors de l'application ;
- une absorption cutanée de la substance de 9 % ;
- un volume total du compartiment aquatique de 10⁹ L pour une évaluation à long terme ;
- un volume restreint pour la zone de baignade proprement dite de 7 x 10⁷ L pour une évaluation à court terme ;
- un nombre de baigneur quotidien de 780 ;
- une proportion de 37 % de baigneurs ayant appliqué un répulsif ;
- une part de marché pour les produits à base de DEET de 28 % ;
- une durée de 150 jours pour l'évaluation à long terme (saison de baignade) ;
- une durée de 1 jour pour l'évaluation à court terme dans la zone de baignade ;
- une prise en compte de la dégradation de la substance active dans l'eau pour l'évaluation à long terme.
- une évaluation cumulée dans la zone de baignade prenant en compte l'émission court terme sur une journée et le bruit de fond lié à une saison de baignade (concentration long terme sur 150 jours).

Pour ce type d'exposition, le compartiment aquatique est le seul compartiment pertinent d'émission.

Les ratios PEC/PNEC pour les eaux de surface directement contaminées sont les suivants :

	PEC (mg/L)	PEC/PNEC
Emissions directes (Scenario baignade)		
Eaux de surface	PNEC _{eau de surface} = $4,30 \times 10^{-2}$ mg/L	
<i>Evaluation court terme dans la zone de baignade (1 jour)</i>	$1,08 \times 10^{-2}$	0,25
<i>Evaluation long terme dans le volume aquatique total (150 jours)</i>	$1,40 \times 10^{-2}$	0,33
<i>Evaluation cumulée dans la zone de baignade</i>	$2,49 \times 10^{-2}$	0,58

Les risques liés aux émissions directes dans les eaux de surface après une journée de baignade, une saison entière (150 jours) ainsi que le risque cumulé sont considérés comme acceptables pour les eaux de surface (PEC/PNEC < 1), considérant l'utilisation du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES selon les revendications du pétitionnaire.

3. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans la directive 98/8/CE, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet les conclusions suivantes.

Les caractéristiques physico-chimiques du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES ont été décrites dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans le respect des conditions d'emploi préconisées pour les usages revendiqués.

Le niveau d'efficacité du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES est satisfaisant pour les usages validés en section 2.3.

Les risques pour les adultes et les enfants liés à l'utilisation du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES sont considérés comme inacceptables pour les usages revendiqués.

Un risque inacceptable pour l'exposition primaire ayant été identifié dès la première application du produit, l'estimation de l'exposition par voie orale via des résidus dans l'alimentation n'est pas considérée pertinente.

En ce qui concerne les émissions indirectes de DEET *via* une station d'épuration, le risque pour les STEP et les eaux souterraines est considéré comme acceptable pour les usages revendiqués du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES. En revanche, les risques pour les eaux de surface et le sol sont considérés comme inacceptables pour les usages revendiqués du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

Concernant les émissions directes de DEET *via* les eaux de baignade, , le risque pour les eaux de surface est considéré comme acceptable pour les usages revendiqués du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

Du fait des propriétés de la substance, des risques pour le sédiment et le compartiment atmosphérique ainsi que le risque de contamination secondaire ne sont pas attendus.

En conclusion, l'usage du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES présente un risque inacceptable pour l'environnement (eaux de surface et le sol).

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **défavorable** pour l'autorisation de mise sur le marché du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

Les éléments relatifs à la classification et aux conditions d'emploi du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES issus de l'évaluation figurent à l'annexe 2.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

BAMM, MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, DEET, TP19.

ANNEXE(S)

Annexe 1

Liste des usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché
 du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES

Catégories d'utilisateurs	Organismes cibles	Doses et usages Validés	Mode d'application	Durée de protection
Grand public : - Adultes - Enfants à partir de 30 mois	Moustiques <i>Aedes aegypti</i> <i>Anopheles stephensi</i> <i>Anopheles gambiae</i> <i>Aedes albopictus</i> <i>Culex pipiens</i>	Répulsif à appliquer sur la peau à la dose de 1,67 mg/cm ² de produit 3 applications maximum par jour	Le produit est appliqué par un pulvérisateur manuel directement sur la peau.	6 heures

Annexe 2

CLASSIFICATION DE LA SUBSTANCE ACTIVE DEET

La classification²³ harmonisée de la substance active DEET, retenue par l'Anses, est la suivante.

Classification selon la directive 67/548/CEE :

Xn, R22	Nocif en cas d'ingestion
Xi, R36/38	Irritant pour les yeux et la peau
R52	Nocif pour les organismes aquatiques
R53	Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

Classification selon le règlement CE 1272/2008 (CLP) :

Toxicité aiguë de catégorie 4	H302	Nocif en cas d'ingestion
Irritation oculaire de catégorie 2	H 319	Provoque une sévère irritation des yeux
Irritation cutanée de catégorie 2	H315	Provoque une irritation cutanée
Toxicité aquatique chronique de catégorie 3	H412	Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme

²³ La classification harmonisée de la substance active DEET ne tient pas compte des nouvelles données disponibles et de l'avis du Technical Meeting I de 2009 concluant au critère facilement biodégradable du DEET. La classification actuelle devra donc être prochainement mise à jour.

CLASSIFICATION DU PRODUIT MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES, PHRASES DE RISQUE ET CONSEILS DE PRUDENCE

Au regard de la teneur en substance active, de la teneur en co-formulants et selon les règles de classification de la directive 1999/45/CE, le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES nécessite la classification suivante :

Xi : irritant

R10 : inflammable

R36 : irritant pour les yeux

R52/53 : Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

Les phrases de prudence associées et obligatoires sont les suivantes :

S2: Conserver hors de la portée des enfants.

S46: En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

Selon le règlement CE 1272/2008 (CLP), le produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES devrait être classé :

- Irritation oculaire de catégorie 2 - H319 : provoque une sévère irritation des yeux ;
- Liquide inflammable de catégorie 3 – H226 : liquides et vapeurs inflammables ;
- Toxicité aquatique chronique 3 - H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme.

CONDITIONS D'EMPLOI

Conditions d'emploi et préconisations liées à l'évaluation des propriétés physico-chimiques

- Agiter avant emploi.
- Ne pas stocker plus de 6 mois à 40°C.
- Eviter une exposition prolongée du produit à la lumière.

Conditions d'emploi et préconisations liées à l'évaluation de l'efficacité

- Respecter les doses d'application du produit.
- Prévenir le responsable de la mise sur le marché en cas de non efficacité du traitement.
- Retraiter en cas de contact avec l'eau sans dépasser le nombre maximum d'applications recommandé.
- Des facteurs tels que la température (>30°C), le frottement ou le vent peuvent influencer négativement la durée de protection.
- Ne pas utiliser avec d'autres produits biocides ou concomitamment avec une protection solaire.

Conditions d'emploi et préconisations liées à l'évaluation des risques pour l'homme

Le risque lié à l'exposition des utilisateurs est inacceptable quelque soit la population lors de l'application du produit MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES.

Conditions d'emploi et préconisations liées à l'évaluation des risques pour l'environnement

L'usage du produit biocide MOUSTIDOSE LOTION REPULSIVE ZONES INFESTEES ne peut être proposé du fait du risque inacceptable pour les eaux de surface et le sol lors d'une contamination indirecte de l'environnement *via* la station d'épuration.