Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Insectifuges personnels contenant des huiles essentielles

Rapport d'un Groupe consultatif externe

Valerie Assinewe
Barbara Hales
Tom Massey
Leonard Ritter, Président
Troy Seidle

6 Décembre 2016

Canada

Introduction

Au Canada, les produits de lutte antiparasitaire sont homologués par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada. L'une des principales exigences pour l'homologation d'un produit antiparasitaire est qu'il y ait une certitude raisonnable de croire que l'utilisation proposée du produit sera sans danger pour la santé humaine ou l'environnement.

En octobre 2010, l'ARLA a publié pour consultation son projet de directive révisé pour l'homologation de pesticides non classiques (Santé Canada, 2010). Dans son approche révisée, l'ARLA reconnaissait que le cadre conçu pour l'homologation de pesticides classiques bien définis pouvait ne pas convenir aux produits non classiques. L'ARLA a également reconnu que la nature variée des pesticides non classiques faisait en sorte que la démonstration des seuils de sûreté et d'efficacité serait une tâche complexe. En 2012, l'ARLA a publié les *Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques* (Santé Canada, 2012). Ces lignes directrices exposent une approche pour les produits non classiques qui est associée à des profils de risque réduits, ce qui permet une certaine innovation et une certaine souplesse au moment de déterminer si les produits représentent un risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement et s'ils ont de la valeur en fonction de l'utilisation qui en est proposée.

Afin que cette initiative ne vise que les produits de lutte antiparasitaire ayant une toxicité réduite, les produits pris en considération dans le cadre de ces lignes directrices doivent avoir certaines des caractéristiques suivantes :

- Faible toxicité inhérente pour les organismes non ciblés. Il est à prévoir que les pesticides à faible toxicité inhérente pour les êtres humains et pour d'autres organismes non ciblés devraient présenter très peu de risques sur le plan de la santé humaine et sur celui de l'environnement si l'exposition était importante. Il convient de noter que les substances qui exercent une toxicité chronique, celles qui sont génotoxiques, cancérogènes, neurotoxiques, immunotoxiques ou qui entraînent des effets sur le plan de la reproduction ou du développement, ou encore celles qui se transforment par métabolisation en des composés à l'origine de préoccupations toxicologiques ou qui peuvent être bioaccumulables, ne sont pas admissibles à l'évaluation en vertu de la présente directive;

- Peu de risques que leur utilisation donne lieu à une importante exposition humaine ou de l'environnement. Lorsque l'exposition est négligeable, les risques peuvent être très réduits, même si le pesticide est toxique de manière inhérente;

- Pas de persistance dans l'environnement;

- Déjà largement disponible au public par d'autres utilisations, avec un historique d'utilisation sécuritaire dans des conditions d'exposition équivalentes pour les humains et l'environnement;

- Mécanisme d'action qui n'est pas le résultat d'une forme de toxicité pour l'organisme ciblé; il s'agirait par exemple de produits agissant par attraction, par répulsion, par dessiccation ou par étouffement de l'organisme nuisible;

- Peu de probabilité d'ouvrir la voie à une forme de résistance.

En janvier 2016, l'ARLA a mis sur pied un groupe consultatif externe qu'elle a chargé de revoir ses *Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques* (2012) sous

l'angle des exigences en matière de renseignements s'appliquant aux insectifuges personnels contenant des huiles essentielles d'origine végétale (IPCHE).

Bien que les IPCHE soient visés par les *Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques* (DIR2012-01), l'exposition humaine à ce type de produit est considérablement différente de l'exposition à d'autres pesticides non classiques (Santé Canada, 2012). Ces produits sont généralement appliqués directement sur la peau, et souvent, à plusieurs reprises au cours d'une même journée.

Le groupe consultatif a été prié de confirmer si l'approche par niveaux concernant les exigences en matière de renseignements, énoncée dans le document DIR2012-01, pouvait s'appliquer aux IPCHE. Le groupe consultatif a également été prié de fournir une rétroaction sur les éventuelles lacunes en matière de données, que ce soit par des modifications apportées à l'approche par niveaux actuelle ou par l'adoption d'une approche différente recommandée par le groupe consultatif. L'ARLA a plus particulièrement demandé au groupe consultatif de lui fournir une orientation sur les éléments suivants :

- L'acceptabilité de l'approche par niveaux actuelle concernant les exigences en matière de renseignements pour évaluer les effets des IPCHE sur la santé.
- L'acceptabilité du fait d'utiliser une telle approche par niveaux pour lever les incertitudes et combler les lacunes en matière de données dans la base de données d'un produit de lutte antiparasitaire déjà homologué, à savoir l'huile de citronnelle.

Les orientations demandées par l'ARLA ont été formulées en des questions auxquelles le groupe consultatif a été prié de répondre. Ces questions sont présentées ci-dessous.

Questions sur les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles posées au Groupe consultatif externe :

1. L'approche par niveaux actuelle de l'ARLA de SC en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur la toxicité pour les IPCHE est également décrite dans la directive DIR2012-01.

   a) Le Groupe consultatif appuie-t-il la position de l'ARLA de SC, qui consiste à continuer d'utiliser cette approche pour évaluer la toxicité des IPCHE?

   b) Si oui, et en particulier dans le cas de la citronnelle, serait-il possible d'utiliser une étude de niveau inférieur (p. ex. niveau I : toxicité pour le développement prénatal chez des rats) pour combler les lacunes en matière de données?

   c) Serait-il possible d'utiliser des approches alternatives, intégrées et validées en ce qui concerne les essais de toxicité pour combler certaines lacunes sur le plan des exigences en matière de renseignements pour les IPCHE?

d) Dans le cas des IPCHE (notamment la citronnelle) pour lesquels des lacunes ont été relevées sur le plan des données de toxicité, l'ARLA de SC devrait-elle envisager l'adoption d'énoncés visant à atténuer les risques, comme une contre-indication visant à interdire l'utilisation du produit jusqu'à ce que les lacunes en matière de données soient comblées?

- P. ex. « NE PAS utiliser si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir. »

e) Si le Groupe consultatif n'est pas en faveur de l'approche dite « par niveaux » pour l'évaluation de la toxicité des IPCHE, que recommande-t-il?

2. L'approche par niveaux actuelle de l'ARLA de SC en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur l'exposition pour les IPCHE est également décrite dans la directive DIR2012-01.

a) Le Groupe consultatif appuie-t-il la position de l'ARLA de SC, qui consiste à continuer d'utiliser cette approche pour évaluer l'exposition à des IPCHE?

b) Sinon, faudrait-il exiger d'autres renseignements/données au sujet de l'exposition pour une évaluation complète (p. ex. des données sur l'absorption par voie cutanée)?

c) Si le Groupe consultatif recommande d'exiger d'autres renseignements/données sur l'exposition, recommande-t-il également de mener des évaluations quantitatives des risques pour les IPCHE?

d) Le Groupe consultatif a-t-il d'autres recommandations en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition aux IPCHE?

Le rapport qui suit est le fruit de l'examen effectué par le Groupe consultatif externe et en présente les recommandations.

1. L'approche par niveaux actuelle de l'ARLA de SC en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur la toxicité pour les IPCHE est également décrite dans la directive DIR2012-01.

a) Le Groupe consultatif appuie-t-il la position de l'ARLA de SC, qui consiste à continuer d'utiliser cette approche pour évaluer la toxicité des IPCHE?

Le Groupe consultatif est d'accord avec les principes généraux de l'approche par niveaux énoncée dans le document DIR2012-01; toutefois, le Groupe consultatif considère que diverses modifications devraient être apportées à cette approche. De façon générale, étant donné que les approches en matière d'évaluation de la toxicité et de l'exposition sont en évolution constante, l'ARLA devra régulièrement revoir ses lignes directrices et ses exigences en matière de renseignements afin de s'assurer qu'elles reflètent les meilleures pratiques les plus récentes sur le plan scientifique et sur le plan de la règle des 3R (remplacement, réduction et raffinement en ce qui concerne les essais menés sur des animaux), non seulement pour les IPCHE, mais aussi de

façon plus générale. Le Groupe consultatif considère qu'il est fondamental d'avoir des données sur l'absorption cutanée d'un insectifuge destiné à être appliqué sur la peau pour bien comprendre les dangers et les risques qui pourraient découler de son utilisation et est d'avis que de telles données devraient être exigées au niveau I. Le Groupe consultatif recommande également que la substance utilisée dans le cadre des essais sur l'absorption cutanée soit un mélange des matières actives utilisées dans la préparation commerciale, selon les bonnes proportions. Le Groupe consultatif ne considère pas que l'évaluation de l'absorption cutanée de chacun des constituants de la matière active, pris isolément, constitue une solution de rechange acceptable pour évaluer le mélange de matières actives. Dans le cas présent, le Groupe consultatif sait que les produits de formulation utilisés dans la préparation commerciale peuvent influer sur l'absorption cutanée. Cela dit, le Groupe consultatif constate que les lignes directrices concernant l'évaluation des IPCHE précisent que ces substances chimiques devraient avoir une faible toxicité inhérente, ce qui réduirait considérablement les conséquences, sur le plan toxicologique, d'une absorption accrue attribuable aux produits de formulation comme tels. Le Groupe consultatif encourage néanmoins l'ARLA à examiner attentivement l'importance potentielle des produits de formulation lorsqu'elle évalue l'absorption des matières actives utilisées dans les IPCHE. Bien que le Groupe consultatif ne soit pas à l'aise d'indiquer un seuil qui permette de déterminer quel pourcentage d'absorption cutanée devrait être considéré comme étant élevé ou faible, il est d'avis que l'ARLA devrait étudier attentivement l'approche du seuil de préoccupation toxicologique (*Threshold of Toxicological Concern*) élaborée par Munro *et al.* (2008), qui permet de définir un seuil d'exposition minimum au-dessous duquel le risque d'une réaction préoccupante sur le plan toxicologique serait considéré comme négligeable. Dans le cas présent, le Groupe consultatif fait valoir que le caractère « acceptable » d'un pourcentage d'absorption donné dépendrait du mélange / des matières actives en question. Néanmoins, le Groupe consultatif croit qu'il devrait être possible d'établir un seuil d'absorption minimum au-dessous duquel les dangers et les risques sur le plan toxicologique pourraient être considérés comme étant négligeables.

Le Groupe consultatif a fait valoir que les IPCHE sont par définition un mélange plutôt qu'une préparation n'ayant qu'un seul constituant, et qu'il faudrait donc s'attendre à ce que les proportions des constituants du mélange varient d'un lot à l'autre. Le Groupe consultatif a donc exprimé l'avis selon lequel les analyses devraient être réalisées avec toutes les matières actives du mélange, prises ensemble et non isolément, ce qui correspond aux exigences actuelles de l'ARLA à l'égard des IPCHE. Le Groupe consultatif a souligné le fait que les titulaires de l'homologation de la citronnelle n'ont pas fourni de données sur l'ensemble du mélange, sauf dans certaines études sur une exposition aiguë. Le Groupe consultatif a défini la notion de « matière active » comme étant l'huile extraite d'une plante, et la notion de « préparation commerciale » comme étant une ou des matières actives auxquelles on mélange des produits de formulation (p. ex. émulsifiant, véhicule, surfactant, etc.). Le Groupe consultatif a fait valoir que l'évaluation toxicologique des constituants peut induire en erreur, car le constituant le plus abondant pourrait ne pas être le plus toxique, et le constituant le moins abondant pourrait être celui qui représente le plus grand danger ou le plus de risques sur le plan toxicologique.

Comme indiqué précédemment, le Groupe consultatif a examiné minutieusement la structure par niveaux adoptée par l'ARLA et est en faveur du maintien d'une telle approche, qui est souple et séquentielle, mais avec quelques modifications.

Étant donné que les IPCHE sont destinés à être appliqués directement sur la peau pour éloigner les insectes et que les constituants des IPCHE pourraient entraîner une toxicité cutanée ou systémique, l'évaluation de l'absorption cutanée est considérée comme un élément essentiel du

niveau I. En conformité avec l'engagement pris par l'ARLA en 2005, consistant « à réduire ou à remplacer, dans la mesure du possible, le nombre d'animaux servant [aux] analyses en intégrant des méthodes d'analyse in vitro (non animales) ou d'autres approches de rechange dont la validité scientifique a été établie et qui sont acceptées par la réglementation », le Groupe consultatif recommande qu'une méthodologie in vitro appropriée soit précisée pour ce paramètre, p. ex. la ligne directrice 428 de l'OCDE (Santé Canada, 2005; OCDE 2004). Le Groupe consultatif reconnaît que cette recommandation n'empêche pas l'ARLA de se fonder sur les propriétés physico-chimiques ou de procéder par lecture croisée avec des substances/mélanges similaires. Le Groupe consultatif croit qu'il faudrait privilégier les méthodes d'analyse non animales plutôt que les méthodes in vivo, mais il reconnaît que des essais in vivo sont occasionnellement nécessaires, en dernier recours. En outre, il existe toute une gamme de méthodes d'analyse in vitro qui sont reconnues à l'échelle internationale et qui s'appliquent à l'irritation oculaire (OCDE 2013; 2015a), à l'irritation cutanée (OCDE 2015b), à la sensibilisation cutanée (OCDE 2015c; OCDE 2015d) et à la mutagénicité, et le Groupe consultatif considère qu'il faudrait préciser que ces méthodes sont privilégiées.

En ce qui concerne les données d'études de toxicité aiguë par voie cutanée, le Groupe consultatif reconnaît les conclusions de diverses évaluations rétrospectives exhaustives, selon lesquelles il s'agirait d'une exigence redondante (Creton *et al.*, 2010; Seidle *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2013), et les critères d'exemption adoptés par certains organismes de réglementation, p. ex. lorsque la DL_{50} est supérieure à 2 000 mg/kg (Journal officiel de l'Union européenne, 2013), et recommande l'adoption d'une approche concordante au niveau I. Le Groupe consultatif recommande également que les exigences distinctes de niveau I concernant la toxicité à court terme et la réalisation d'une étude de toxicité pour le développement prénatal chez les rongeurs soient remplacées, pour une efficacité maximale, par une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement de 28 jours, selon le protocole de l'essai 422 de l'OCDE (OCDE 2015e) qui a été récemment révisé, et que l'on inclue les paramètres associés à la reproduction qui sont actuellement absents des exigences du niveau I. Le Groupe consultatif a néanmoins précisé que cet essai ne donne pas une information complète sur l'ensemble des aspects de la reproduction et du développement. Le Groupe consultatif a plus précisément indiqué que cet essai ne pouvait remplacer une étude de la toxicité pour le développement prénatal (essai 414 de l'OCDE), car les fœtus ne sont pas examinés avant la naissance et le nombre de femelles gravides est relativement faible. Il est également possible que cet essai ne fournisse pas une information complète sur la toxicité pour la reproduction chez les mâles parce que ceux-ci sont exposés pendant 4 semaines et qu'une analyse histologique des testicules effectuée après cette période pourrait ne pas révéler d'effets sur la qualité des cellules germinales préméiotiques (p. ex. cellules souches germinales, spermatogonies, spermatocytes précoces).

Le Groupe consultatif comprend que les paramètres énumérés au niveau II peuvent être requis conditionnellement, en fonction des résultats obtenus au niveau I. Les données à fournir consisteraient alors en les résultats d'une étude sur la toxicité à doses répétées durant 90 jours, d'une étude sur la mutagénicité in vivo (en association avec une étude sur la toxicité générale, dans toute la mesure du possible; US EPA 2015a) ou d'une évaluation plus exhaustive de la toxicité pour la reproduction ou le développement. En ce qui concerne l'immunotoxicité, le Groupe consultatif est conscient des résultats découlant d'une analyse rétrospective menée par l'US EPA (2013) et appuie la recommandation selon laquelle ce paramètre doive être évalué, en premier lieu, en association avec une étude de la toxicité générale (p. ex. de 90 jours) plutôt que dans le cadre d'une étude in vivo distincte.

Le Groupe consultatif a souligné le fait que, si les résultats étaient positifs au niveau II, le produit serait évalué comme un pesticide classique, ce qui éliminerait le niveau III de l'évaluation des produits non classiques. Le Groupe consultatif arrive à la conclusion selon laquelle seuls les niveaux I et II sont nécessaires, car il serait impossible d'invoquer le niveau III.

b) Si oui, et en particulier dans le cas de la citronnelle, serait-il possible d'utiliser une étude de niveau inférieur (p. ex. niveau I : toxicité pour le développement prénatal chez des rats) pour combler les lacunes en matière de données?

Le Groupe consultatif considère qu'il ne faudrait pas utiliser une étude de niveau inférieur (p. ex. niveau I : toxicité pour le développement prénatal) pour combler les lacunes en matière de données concernant la citronnelle. Le Groupe consultatif souligne également que cette discussion n'est pas limitée à la citronnelle. Le Groupe consultatif a fait valoir que le niveau I n'aborde pas les préoccupations en matière de fécondité et qu'un « historique d'utilisation sécuritaire » n'est pas un paramètre fiable sur le plan toxicologique. Le Groupe consultatif a envisagé l'adoption des lignes directrices 422 de l'OCDE au niveau I, pour dépister d'éventuels effets sur la reproduction et la fécondité, comme indiqué précédemment. Le Groupe consultatif a également fait valoir que, si l'on observait des effets sur la reproduction et/ou la fécondité au niveau I, il faudrait mener, au niveau II, des essais exhaustifs sur la reproduction et la fécondité, p. ex. une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (OCDE 2012) et/ou une étude de toxicité pour le développement prénatal, ce qui rendrait inutile le niveau III.

c) Serait-il possible d'utiliser des approches alternatives, intégrées et validées en ce qui concerne les essais de toxicité pour combler certaines lacunes sur le plan des exigences en matière de renseignements pour les IPCHE?

Oui. Il existe des lignes directrices de l'OCDE concernant des essais in vitro/*in chemico* qui sont validées et reconnues à l'échelle internationale, et qui sont prêtes à être utilisées avec un certain nombre de paramètres au niveau I, comme mentionné précédemment. Des lignes directrices internationales sur l'utilisation de critères d'exemption pour des critères d'effets aigus sont également en cours d'élaboration par l'intermédiaire de l'OCDE, lesquelles lignes directrices s'appliqueraient à la fois aux matières actives et aux préparations commerciales (OCDE 2015f). En outre, le Groupe consultatif constate que le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH; Organisation des Nations Unies, 2015) présente une méthode de calcul (formule d'additivité) fondée sur la toxicité des ingrédients pour évaluer la toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation des préparations commerciales, et que des organismes responsables de la réglementation des pesticides dans d'autres pays ont accepté de telles estimations de la toxicité des préparations commerciales au lieu de données obtenues dans le cadre d'essais in vivo (Journal officiel de l'Union européenne, 2013).

d) Dans le cas des IPCHE (notamment la citronnelle) pour lesquels des lacunes ont été relevées sur le plan des données de toxicité, l'ARLA de SC devrait-elle envisager l'adoption d'énoncés visant à atténuer les risques, comme une contre-indication visant à interdire l'utilisation du produit dans la sous-population préoccupante jusqu'à ce que les lacunes en matière de données soient comblées? P. ex. « NE PAS utiliser si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir. »

La principale caractéristique d'un IPCHE est qu'il doit avoir une faible toxicité inhérente pour les humains et les organismes non ciblés (p. ex. poissons, oiseaux et autres espèces sauvages) et qu'il doit présenter très peu de risques sur le plan de la santé humaine et sur celui de l'environnement si l'exposition était importante. L'exigence d'une « faible toxicité inhérente pour les humains » implique que les connaissances relatives à la toxicité doivent être suffisantes pour qu'il soit possible de déterminer qu'elle est effectivement faible. Les mesures de gestion des risques associées aux produits contenant ces huiles essentielles viseraient alors des préoccupations pour la santé qui sont associées à un risque faible (p. ex. sensibilité).

L'utilisation d'énoncés visant à atténuer les risques, comme on le fait pour certaines sous-populations avec des médicaments en vente libre, p. ex. « ne pas administrer à des femmes enceintes », NE constitue PAS, selon le Groupe consultatif, une stratégie efficace pour atténuer les risques. Le Groupe consultatif s'inquiète du fait que, sans supervision/intervention médicale appropriée, comme dans le cas des médicaments d'ordonnance, les groupes à risque pourraient être incapables de prendre des mesures préventives appropriées ou de savoir que de telles mesures sont nécessaires (p. ex., il est concevable qu'une femme ignore qu'elle est enceinte lorsqu'elle utilise un IPCHE contre-indiqué en cas de grossesse). De plus, le Groupe consultatif est d'avis que les mises en garde ne sont pas adéquates pour combler les lacunes en matière de données lorsque ces lacunes sont importantes. En outre, le Groupe consultatif croit que, en poussant un tel raisonnement illogique jusqu'au bout, on pourrait en venir à affirmer que de telles mises en garde élimineraient entièrement la nécessité d'évaluer les dangers et les risques associés à divers paramètres de toxicité. Cela dit, le Groupe consultatif est en faveur de l'utilisation de facteurs d'incertitude supplémentaires, dans certaines circonstances bien précises, pour résoudre des lacunes jugées non essentielles dans la conception des études ou les résultats obtenus.

e) Si le Groupe consultatif n'est pas en faveur de l'approche dite « par niveaux » pour l'évaluation de la toxicité des IPCHE, que recommande-t-il?

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le Groupe consultatif est globalement en faveur de l'utilisation d'une approche par niveaux pour évaluer la sûreté des IPCHE. Toutefois, le Groupe consultatif n'appuie pas l'approche par niveaux actuelle recommandée par l'ARLA et a présenté ci-dessus plusieurs suggestions qui, si elles étaient appliquées, rendraient l'approche par niveaux de l'ARLA plus solide en ce qui concerne les lacunes potentielles en matière de données concernant l'absorption cutanée, la toxicité pour la reproduction et l'utilisation de méthodes alternatives.

2. **L'approche par niveaux actuelle de l'ARLA de SC en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur l'exposition pour les IPCHE est également décrite dans la directive DIR2012-01.**

    a) **Le Groupe consultatif appuie-t-il la position de l'ARLA de SC, qui consiste à continuer d'utiliser cette approche pour évaluer l'exposition à des IPCHE?**

Comme nous l'avons mentionné précédemment (voir en 1a), le Groupe consultatif est globalement en faveur d'une approche par niveaux pour les IPCHE. Cependant, en ce qui concerne l'exposition, le Groupe consultatif n'appuie pas l'approche par niveaux que recommande l'ARLA. Étant donné la nature unique des IPCHE et du fait qu'ils sont appliqués directement sur la peau pendant de longues périodes, le Groupe consultatif recommande que la présentation de données sur l'absorption cutanée (in vitro) constitue une exigence de niveau I, et que cette exigence ne puisse faire l'objet d'une exemption, à moins de circonstances exceptionnelles. Dans un même ordre d'idées, comme indiqué précédemment, le Groupe consultatif recommande également que l'on accorde, dans le contexte de l'approche du seuil de préoccupation toxicologique, une attention particulière aux seuils d'exposition minimum au-dessous desquels les préoccupations d'ordre toxicologique seraient jugées négligeables.

    b) **Sinon, faudrait-il exiger d'autres renseignements/données au sujet de l'exposition pour une évaluation complète (p. ex. des données sur l'absorption par voie cutanée)?**

Voir ci-dessus en 1 a).

    c) **Si le Groupe consultatif recommande d'exiger d'autres renseignements/données sur l'exposition, recommande-t-il également de mener des évaluations quantitatives des risques pour les IPCHE?**

Le Groupe consultatif reconnaît que l'ARLA n'effectue pas couramment des évaluations quantitatives des risques associés aux produits non classiques. Le Groupe consultatif sait également que l'approche des marges d'exposition (ME) ne remplace pas une évaluation quantitative des risques. Cela dit, le Groupe consultatif croit que la détermination d'une ME serait utile pour caractériser les dangers, mais seulement lorsqu'il existe un critère d'effet préoccupant d'ordre toxicologique et qu'une DSENO ainsi qu'une DMENO ont été calculées à partir des données disponibles. Une telle approche permettrait à l'ARLA de fixer un niveau d'exposition jugé sans danger en se fondant sur les résultats études toxicologiques menées en laboratoire.

    d) **Le Groupe consultatif a-t-il d'autres recommandations en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition aux IPCHE?**

Voir ci-dessus en 2 a) et en 2 c).

Références

Creton S., Dewhurst I.C., Earl L.K. et coll. 2010. Acute toxicity testing of chemicals: opportunities to avoid redundant testing and use alternative approaches. Crit Rev Toxicol. 40, 50-83.

EMA. 2013. Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. 15 juin 2013. EMA/HMPC/307781/2012 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500101493.pdf

Journal officiel de l'Union européenne. 2013. Règlement n° 283/2013 de la commission établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0283&rid=1

Loi sur les aliments et drogues. 2014. DORS/2014-158 Le 13 juin, 2014 Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (étiquetage, emballage et marques nominatives des drogues pour usage humain). [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.canadagazette.gc.ca/rp-pr/p2/2014/2014-07-02/html/sor-dors158-fra.php

Moore N.P., Andrew D.G., Bjerke D.L., et coll. 2013. Can acute dermal systemic toxicity tests be replaced with oral tests? A comparison of route-specific systemic toxicity and hazard classifications under the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Regulat Toxicol Pharmacol. 66, 30-7.

Munro, I.C., Renwick, A.G., Danielewska-Nikiel, B. 2008. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. Toxicol Lett. 180, 151-6.

Nations Unies. 2015. Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) Sixième édition révisée. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.unece.org/fr/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev06/06files_f.html

OCDE. 2004. Essai n° 428 : Absorption cutanée : méthode *in vitro*. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-428-absorption-cutanee-methode-in-vitro_9789264071094-fr

OCDE. 2012. Essai n° 443 : Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-443-etude-etendue-de-toxicite-pour-la-reproduction-sur-une-generation_9789264185647-fr

OCDE. 2013. Essai n° 437 : Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-437-methode-d-essai-d-opacite-et-de-permeabilite-de-la-cornee-bovine-pour-l-identification-des-produits-chimiques-i-provoquant-des-lesions-oculaires-graves-ou-ii-ne-relevant-d-aucune-classification-pour-irritation-oculaire-ou-lesion-oculaire_9789264203853-fr

OCDE. 2015a. Essai n° 492 : Méthode d'essai sur modèle d'épithélium cornéen humain reconstitué (echr) pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant aucune classification ni étiquetage pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-492-methode-d-essai-sur-modele-d-epithelium-corneen-humain-reconstitue-echr-pour-l-identification-de-produits-chimiques-ne-necessitant-aucune-classification-ni-etiquetage-pour-irritation-oculaire-ou-lesions-oculaires-graves_9789264242593-fr

OCDE. 2015b. Essai n° 439 : Irritation cutanée *in vitro*: essai sur épiderme humain reconstitué. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-439-irritation-cutanee-in-vitro-essai-sur-epiderme-humain-reconstitue_9789264242999-fr

OCDE. 2015c. Essai n° 442C : Sensibilisation cutanée *in chemico*. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-442c-sensibilisation-cutanee-in-chemico_9789264229723-fr

OCDE. 2015d. Essai n° 442D : Sensibilisation cutanée *in vitro*. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-442d-sensibilisation-cutanee-in-vitro_9789264229778-fr

OCDE. 2015e. Essai n° 422 : Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-422-etude-combinee-de-toxicite-a-doses-repetees-et-de-depistage-de-la-toxicite-pour-la-reproduction-et-le-developpement_9789264242722-fr

OECD. 2015f. Draft Guidance Document on Waiving or Bridging of Mammalian Acute Toxicity Tests. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.oecd.org/env/ehs/testing/latestdocuments/1-Draft%20Guidance%20for%20waiving%20or%20bridging%20acute%20mammalian%20toxicity%20studies.pdf

Santé Canada. 2012. Directive d'homologation DIR2012-01, Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques. En ligne à http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/dir2012-01/index-fra.php

Santé Canada. 2010. Projet de directive PRO2010-06, Lignes directrices concernant l'homologation de pesticides non classiques. En ligne à http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/sc-hc/H113-8-2010-6-fra.pdf

Santé Canada. 2005. Directive d'homologation DIR2005-01, Lignes directrices concernant la création d'une base de données toxicologiques sur les produits antiparasitaires chimiques. En ligne à http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/dir2005-01/index-fra.php

Seidle, T., Prieto, P., Bulgheroni, A. 2011. Examining the regulatory value of multi-route mammalian acute systemic toxicity studies. ALTEX 28, 95-102.

US EPA. 2013. A retrospective analysis of the immunotoxicity study (OSCCP Test Guideline 870.7800). [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.epa.gov/sites/production/files/documents/immunotoxicity-retro-analysis.pdf

US EPA. 2015a. Advances in Genetic Toxicology and Integration of in vivo Testing into Standard Repeat Dose Studies. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/advances-genetic-toxicology-and-integration-vivo

US EPA. 2015b. Regulation of skin-applied repellents. [Consulté le 2016-01-20]. En ligne à http://www.epa.gov/insect-repellents/regulation-skin-applied-repellents

Annexe I Questions soumises au Groupe consultatif externe sur les insectifuges personnels contenant des huiles essentielles (GCE IPCHE) et réponses du GCE

Lors de la réunion tenue le 6 janvier 2016, le Groupe consultatif externe a été prié de formuler des commentaires et des recommandations en réponse à une série de questions sur les exigences par niveaux actuelles en matière de renseignements sur la toxicité et l'exposition applicables aux IPCHE. Sont présentés ci-après les questions posées au GCE, un résumé des recommandations du GCE pour chacune des questions et la réponse de l'ARLA à ces recommandations.

Question 1

L'approche par niveaux actuelle de l'ARLA de SC en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur la toxicité pour les IPCHE est également décrite dans la directive DIR2012-01.

a) Le Groupe consultatif appuie-t-il la position de l'ARLA de SC, qui consiste à continuer d'utiliser cette approche pour évaluer la toxicité des IPCHE?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« Le Groupe consultatif est d'accord avec les principes généraux de l'approche par niveaux énoncée dans le document DIR2012-01; toutefois, le Groupe consultatif considère que diverses modifications devraient être apportées à cette approche. »

« De façon générale, étant donné que les approches en matière d'évaluation de la toxicité et de l'exposition sont en évolution constante, l'ARLA devra régulièrement revoir ses lignes directrices et ses exigences en matière de renseignements afin de s'assurer qu'elles reflètent les meilleures pratiques les plus récentes sur le plan scientifique et sur le plan de la règle des 3R (remplacement, réduction et raffinement en ce qui concerne les essais menés sur des animaux), non seulement pour les IPCHE, mais aussi de façon plus générale. »

« Le Groupe consultatif considère qu'il est fondamental d'avoir des données sur l'absorption cutanée d'un insectifuge destiné à être appliqué sur la peau pour bien comprendre les dangers et les risques qui pourraient découler de son utilisation et est d'avis que de telles données devraient être exigées au niveau I. »

« Le Groupe consultatif recommande également que la substance utilisée dans le cadre des essais sur l'absorption cutanée soit un mélange des matières actives utilisées dans la préparation commerciale, selon les bonnes proportions. Le Groupe consultatif ne considère pas que l'évaluation de l'absorption cutanée de chacun des constituants de la matière active, pris isolément, constitue une solution de rechange acceptable pour évaluer le mélange de matières actives ».

« Le Groupe consultatif encourage néanmoins l'ARLA à examiner attentivement l'importance potentielle des produits de formulation lorsqu'elle évalue l'absorption des matières actives utilisées dans les IPCHE. »

« En conformité avec l'engagement pris par l'ARLA en 2005, consistant "à réduire ou à remplacer, dans la mesure du possible, le nombre d'animaux servant [aux] analyses en intégrant des méthodes d'analyse in vitro (non animales) ou d'autres approches de rechange dont la validité scientifique a été établie et qui sont acceptées par la réglementation", le Groupe consultatif recommande qu'une méthodologie in vitro appropriée soit précisée pour ce paramètre, p. ex. la ligne directrice 428 de l'OCDE (Santé Canada, 2005; OCDE 2004). Le Groupe consultatif reconnaît que cette recommandation n'empêche pas l'ARLA de se fonder sur les propriétés physico-chimiques ou de procéder par lecture croisée avec des substances/mélanges similaires. Le Groupe consultatif croit qu'il faudrait privilégier les méthodes d'analyse non animales plutôt que les méthodes in vivo, mais il reconnaît que des essais in vivo sont occasionnellement nécessaires, en dernier recours. »

« Bien que le Groupe consultatif ne soit pas à l'aise d'indiquer un seuil qui permette de déterminer quel pourcentage d'absorption cutanée devrait être considéré comme étant élevé ou faible, il est d'avis que l'ARLA devrait étudier attentivement l'approche du seuil de préoccupation toxicologique (*Threshold of Toxicological Concern*) élaborée par Munro *et al.* (2008), qui permet de définir un seuil d'exposition minimum au-dessous duquel le risque d'une réaction préoccupante sur le plan toxicologique serait considéré comme négligeable. »

« Le Groupe consultatif a fait valoir que les IPCHE sont par définition un mélange plutôt qu'une préparation n'ayant qu'un seul constituant, et qu'il faudrait donc s'attendre à ce que les proportions des constituants du mélange varient d'un lot à l'autre. Le Groupe consultatif a donc exprimé l'avis selon lequel les analyses devraient être réalisées avec toutes les matières actives du mélange, prises ensemble et non isolément, ce qui correspond aux exigences actuelles de l'ARLA à l'égard des IPCHE. »

« [...] il existe toute une gamme de méthodes d'analyse in vitro qui sont reconnues à l'échelle internationale et qui s'appliquent à l'irritation oculaire (OCDE 2013; 2015a), à l'irritation cutanée (OCDE 2015b), à la sensibilisation cutanée (OCDE 2015c; OCDE 2015d) et à la mutagénicité, et le Groupe consultatif considère qu'il faudrait préciser que ces méthodes sont privilégiées. »

« En ce qui concerne les données d'études de toxicité aiguë par voie cutanée, le Groupe consultatif reconnaît les conclusions de diverses évaluations rétrospectives exhaustives, selon lesquelles il s'agirait d'une exigence redondante (Creton *et al.*, 2010; Seidle *et al.*, 2011; Moore *et al.*, 2013), et les critères d'exemption adoptés par certains organismes de réglementation, p. ex. lorsque la DL_{50} est supérieure à 2 000 mg/kg (Journal officiel de l'Union européenne, 2013), et recommande l'adoption d'une approche concordante au niveau I. »

« Le Groupe consultatif recommande également que les exigences distinctes de niveau I concernant la toxicité à court terme et la réalisation d'une étude de toxicité pour le développement prénatal chez les rongeurs soient remplacées, pour une efficacité maximale, par une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement de 28 jours, selon le protocole de l'essai 422 de l'OCDE (OCDE 2015e) qui a été récemment révisé, et que l'on inclue les paramètres associés à la reproduction qui sont actuellement absents des exigences du niveau I. »

« En ce qui concerne l'immunotoxicité, le Groupe consultatif est conscient des résultats découlant d'une analyse rétrospective menée par l'US EPA (2013) et appuie la recommandation

selon laquelle ce paramètre doive être évalué, en premier lieu, en association avec une étude de la toxicité générale (p. ex. de 90 jours) plutôt que dans le cadre d'une étude in vivo distincte. »

« Le Groupe consultatif a souligné le fait que, si les résultats étaient positifs au niveau II, le produit serait évalué comme un pesticide classique, ce qui éliminerait le niveau III de l'évaluation des produits non classiques. Le Groupe consultatif arrive à la conclusion selon laquelle seuls les niveaux I et II sont nécessaires, car il serait impossible d'invoquer le niveau III. »

Réponse de l'ARLA

L'ARLA continue de participer et de contribuer à une série d'initiatives liées à la toxicologie au 21e siècle et à des approches intégrées en matière d'analyse et d'évaluation. À titre d'exemple, citons la contribution de l'ARLA à la rédaction du document d'orientation sur les relations (quantitatives) structure-activité élaboré dans le cadre de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALÉNA), son rôle de direction dans l'élaboration de lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) concernant une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération, son parrainage d'un rapport du Conseil des académies canadiennes (CAC) sur l'intégration des technologies émergentes aux évaluations de l'innocuité des produits chimiques, son rôle de codirection dans l'élaboration d'un document d'orientation de l'OCDE sur les exemptions concernant les essais de toxicité aiguë et sa participation à un groupe de travail multi-intervenants s'étant penché sur la recherche de méthodes d'analyse in vitro alternatives pouvant remplacer les essais de toxicité aiguë in vivo. Le but de ces initiatives, et d'autres initiatives, est de réduire notre dépendance aux essais réglementaires complexes qui sont menés sur des animaux, pour les remplacer par des modèles prédictifs validés et fiables, des essais in vitro, etc.

L'ARLA partage l'avis selon lequel les données sur l'absorption cutanée devraient faire partie des exigences de niveau I pour les IPCHE. L'ARLA croit également que la substance à utiliser pour étudier l'absorption cutanée devrait être la matière active de qualité technique (MAQT) contenant l'huile essentielle entière et intacte, ou un mélange d'huiles essentielles dans les mêmes proportions que ce que l'on trouve dans la préparation commerciale (PC). Comme elle le fait pour les autres produits de lutte antiparasitaire, l'ARLA étudiera l'incidence potentielle des produits de formulation des PC sur l'absorption cutanée des MAQT contenant des huiles essentielles. En ce qui concerne les approches à utiliser pour évaluer l'absorption cutanée d'une huile essentielle, l'ARLA recommande une approche fondée sur le poids de la preuve qui engloberait des données tirées d'études in vitro sur l'absorption cutanée (c.-à-d. conformes à l'essai 428 de l'OCDE), des données sur les propriétés physico-chimiques des huiles essentielles, des données sur des substances similaires obtenues par lecture croisée et, au besoin, des données tirées d'études in vivo sur l'absorption cutanée. L'ARLA ne recommande pas une approche fondée sur un seuil de préoccupation toxicologique pour les IPCHE. L'approche du seuil de préoccupation toxicologique était destinée, à l'origine, pour être utilisée avec des produits chimiques dont la structure était bien définie plutôt qu'avec des mélanges complexes, comme les IPCHE. En outre, cette approche nécessite une estimation quantitative fiable de l'exposition à la substance chimique en question, et il est peu probable qu'une telle information soit disponible pour un IPCHE si l'on n'a pas invoqué le niveau II des exigences en matière de renseignements.

Bien que les exigences de niveau I actuelles concernant les renseignements toxicologiques à fournir pour l'irritation oculaire, l'irritation cutanée et la sensibilisation cutanée soient fondées, dans le cas des pesticides non classiques généraux et des IPCHE, sur des études in vivo, l'ARLA

utilisera, pour étudier les justifications scientifiques invoquées pour se soustraire à l'obligation de fournir de tels renseignements, une approche fondée sur la preuve comprenant notamment l'utilisation d'essais in vitro correspondants pour lesquels des lignes directrices de l'OCDE ont été élaborées. Pour les pesticides non classiques généraux et les IPCHE, les exigences de niveau I en matière de renseignements sur la génotoxicité prévoient que soient fournies des données tirées d'un essai de mutation réverse sur des bactéries et d'un essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères.

En ce qui concerne les critères d'exemption concernant des données sur la toxicité aiguë par voie cutanée et d'autres données sur la toxicité aiguë (toxicité par voie orale et par inhalation, irritation oculaire et cutanée, sensibilisation cutanée), l'ARLA a publié, en décembre 2013, un document intitulé *Orientation concernant les études de toxicité aiguë chez les mammifères requises aux fins de l'homologation des pesticides : exemption et substitution*[1]. Ce document et un document similaire publié par l'US EPA ont servi de fondement au document d'orientation de l'OCDE intitulé *Guidance Document on Considerations for Waiving or Bridging of Mammalian Acute Toxicity Tests*[2].

L'ARLA accepte la recommandation du Groupe consultatif au sujet du remplacement des exigences distinctes concernant la toxicité à court terme et la toxicité pour le développement par une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement, laquelle devra être menée en conformité avec l'essai n^{o} 422 de l'OCDE (USEPA OPPTS 870.3650). Si cette étude combinée révèle des signes de toxicité après une exposition à des doses répétées d'un IPCHE ou des signes de toxicité pour la reproduction ou le développement, il serait alors possible d'exiger des études distinctes de toxicité à court terme (c.-à-d. 90 jours) et de toxicité pour la reproduction et le développement (c.-à-d. des essais de niveau II).

Dans les cas où l'on exige des études d'immunotoxicité au niveau II, l'ARLA examinera les justifications fournies pour demander une exemption en se fondant sur des études de toxicité à court terme (c.-à-d. de 90 jours) dans lesquelles on avait notamment évalué des critères d'effets immunotoxicologiques.

L'ARLA est d'accord avec la recommandation du Groupe consultatif voulant qu'il faille éliminer les exigences en matière de renseignements toxicologiques de niveau III pour les IPCHE. Si les essais réalisés dans le cadre du niveau II révèlent une toxicité et que des études de longue durée ou des études spécialisées deviennent nécessaires, les IPCHE en cause seront considérés comme des pesticides classiques et seront assujettis aux exigences en matière de renseignements s'appliquant à ce type de produits.

b) Si oui, et en particulier dans le cas de la citronnelle, serait-il possible d'utiliser une étude de niveau inférieur (p. ex. niveau I : toxicité pour le développement prénatal chez des rats) pour combler les lacunes en matière de données?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« Le Groupe consultatif considère qu'il ne faudrait pas utiliser une étude de niveau inférieur (p. ex. niveau I : toxicité pour le développement prénatal) pour combler les lacunes en matière de

[1] http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/toxicity-guide-toxicite/index-fra.php

[2] http://www.oecd.org/env/ehs/testing/mono%202016%2032.pdf

données concernant la citronnelle. Le Groupe consultatif souligne également que cette discussion n'est pas limitée à la citronnelle. Le Groupe consultatif a fait valoir que le niveau I n'aborde pas les préoccupations en matière de fécondité et que la notion d'"antécédents d'utilisation sûre" n'est pas un paramètre fiable sur le plan toxicologique. Le Groupe consultatif a envisagé l'adoption des lignes directrices 422 de l'OCDE au niveau I, pour dépister d'éventuels effets sur la reproduction et la fécondité, comme indiqué précédemment. Le Groupe consultatif a également fait valoir que, si l'on observait des effets sur la reproduction et/ou la fécondité au niveau I, il faudrait mener, au niveau II, des essais exhaustifs sur la reproduction et la fécondité, p. ex. une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (OCDE 2012) et/ou une étude de toxicité pour le développement prénatal, ce qui rendrait inutile le niveau III. »

Réponse de l'ARLA

L'ARLA est d'accord avec la recommandation du Groupe consultatif. L'ARLA a déjà procédé à une réévaluation de l'huile de citronnelle et a relevé des exigences en matière de renseignements correspondant à des études de niveau supérieur au niveau I pour les pesticides non classiques. La réévaluation de l'huile de citronnelle effectuée par l'ARLA et les exigences en matière de renseignements qu'elle a relevées sont présentées dans le projet d'acceptabilité d'homologation continue PACR2004-36, intitulé *Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*, et dans la note de réévaluation REV2008-03, intitulée *Examen de la réévaluation effectuée en 2004 sur l'huile de citronnelle et de composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*. Les exigences en matière de renseignements concernant l'huile de citronnelle comprennent les suivantes, qui sont tirées de la note de réévaluation REV2008-03 :

Puisque les effets de la citronnelle sur le plan de la reproduction et du développement sont les plus préoccupants, les données soumises afin de lever les incertitudes associées à l'évaluation des risques dans son état actuel doivent concerner ces effets. On peut mener des études distinctes ou combinées sur la reproduction et le développement, en s'intéressant à l'exposition par voie orale ou par voie cutanée. Les différentes possibilités d'études sont présentées ci-dessous. On préfère une étude combinée visant l'exposition par voie cutanée puisqu'elle permettrait d'évaluer directement les effets selon la voie d'exposition pertinente, et éviterait tout calcul complexe de l'absorption cutanée.

Possibilité 1 : Étude des effets sur le plan de la reproduction chez le rat, portant sur deux générations; exposition par voie orale à de l'huile de citronnelle entière;
– toxicité sur le plan du développement chez le rat; exposition par voie orale à de l'huile entière;
– étude de l'absorption cutanée; huile de citronnelle entière

Possibilité 2 : Étude des effets sur le plan de la reproduction, portant sur une génération; critères d'effet pertinents pour évaluer la toxicité sur le plan du développement; exposition par voie cutanée à de l'huile de citronnelle entière. Il peut être nécessaire d'effectuer une étude sur la tolérance aux doses administrées par voie cutanée pour s'assurer de pouvoir mener l'étude principale sans devoir retirer des sujets à cause de problèmes d'irritation cutanée.

Avant d'entreprendre toute étude, le titulaire doit discuter des protocoles expérimentaux avec l'ARLA. Ces études nécessiteront une modification des protocoles traditionnels[3].

À la lumière des commentaires formulés par le GCE IPCHE, il est recommandé à ce stade-ci de ne pas revoir les conclusions concernant les évaluations des risques et les exigences en matière de renseignements liés à la santé mentionnées dans les documents PACR2004-36 et REV2008-03, décrites ci-dessus, à l'égard de l'huile de citronnelle et des composés apparentés utilisés comme insectifuges personnels.

c) Serait-il possible d'utiliser des approches alternatives, intégrées et validées en ce qui concerne les essais de toxicité pour combler certaines lacunes sur le plan des exigences en matière de renseignements pour les IPCHE?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« Oui. Il existe des lignes directrices de l'OCDE concernant des essais in vitro/*in chemico* qui sont validées et reconnues à l'échelle internationale, et qui sont prêtes à être utilisées avec un certain nombre de paramètres au niveau I, comme mentionné précédemment. Des lignes directrices internationales sur l'utilisation de critères d'exemption pour des critères d'effets aigus sont également en cours d'élaboration par l'intermédiaire de l'OCDE, lesquelles lignes directrices s'appliqueraient à la fois aux matières actives et aux préparations commerciales (OCDE 2015f). »

« En outre, le Groupe consultatif constate que le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH; Organisation des Nations Unies, 2015) présente une méthode de calcul (formule d'additivité) fondée sur la toxicité des ingrédients pour évaluer la toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation des préparations commerciales, et que des organismes responsables de la réglementation des pesticides dans d'autres pays ont accepté de telles estimations de la toxicité des préparations commerciales au lieu de données obtenues dans le cadre d'essais in vivo (Journal officiel de l'Union européenne, 2013). »

Réponse de l'ARLA

Voir la réponse à la question 1 a) ci-dessus.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'ARLA a contribué à la rédaction d'un document d'orientation de l'OCDE sur les exemptions concernant les essais de toxicité aiguë pour les pesticides. Ce document renferme une analyse de la formule d'additivité utilisée dans le SGH pour classer les préparations commerciales en fonction de leur toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. L'ARLA examinera les justifications fournies pour demander une exemption en utilisant des approches fondées sur le poids de la preuve qui tiennent notamment compte des résultats de méthodes d'analyse in vitro alternatives, validées et reconnues à l'échelle internationale, ainsi que l'approche par additivité du SGH.

[3] Ces exigences en matière de renseignements ne comprennent pas l'exigence voulant que la concentration de méthyleugénol dans les insectifuges personnels contenant de l'huile de citronnelle et dans les autres IPCHE soit limitée à 0,0002 % p/p (2 ppm), ce qui correspond au seuil fixé par la Commission européenne à l'égard de la teneur en méthyleugénol des produits cosmétiques destinés à être laissé sur la peau.

d) Dans le cas des IPCHE (notamment la citronnelle) pour lesquels des lacunes ont été relevées sur le plan des données de toxicité, l'ARLA de SC devrait-elle envisager l'adoption d'énoncés visant à atténuer les risques, comme une contre-indication visant à interdire l'utilisation du produit dans la sous-population préoccupante jusqu'à ce que les lacunes en matière de données soient comblées?

P. ex. « NE PAS utiliser si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir. »

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« L'utilisation d'énoncés visant à atténuer les risques, comme on le fait pour certaines sous-populations avec des médicaments en vente libre, p. ex. "ne pas administrer à des femmes enceintes", NE constitue PAS, selon le Groupe consultatif, une stratégie efficace pour atténuer les risques. »

« De plus, le Groupe consultatif est d'avis que les mises en garde ne sont pas adéquates pour combler les lacunes en matière de données lorsque ces lacunes sont importantes. »

« Cela dit, le Groupe consultatif est en faveur de l'utilisation de facteurs d'incertitude supplémentaires, dans certaines circonstances bien précises, pour résoudre des lacunes jugées non essentielles dans la conception des études ou les résultats obtenus. »

Réponse de l'ARLA

L'ARLA partage l'avis du Groupe consultatif, qui se prononce contre l'utilisation d'énoncés visant à atténuer les risques sur les étiquettes afin de permettre l'utilisation d'une préparation commerciale dans une sous-population préoccupante jusqu'à ce que les lacunes en matière de données associées à la préparation commerciale soient comblées.

Les approches utilisées par l'ARLA en ce qui concerne les facteurs d'incertitude associés à l'évaluation des risques pour la santé humaine posés par les pesticides sont décrites dans le document de principes SPN2008-01, intitulé *Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la Loi sur les produits antiparasitaires dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine*[4].

e) Si le Groupe consultatif n'est pas en faveur de l'approche dite « par niveaux » pour l'évaluation de la toxicité des IPCHE, que recommande-t-il?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« Comme nous l'avons indiqué précédemment, le Groupe consultatif est globalement en faveur de l'utilisation d'une approche par niveaux pour évaluer la sûreté des IPCHE. Toutefois, le Groupe consultatif n'appuie pas l'approche par niveaux actuelle recommandée par l'ARLA et a présenté ci-dessus plusieurs suggestions qui, si elles étaient appliquées, rendraient l'approche par niveaux de l'ARLA plus solide en ce qui concerne les lacunes potentielles en matière de données concernant l'absorption cutanée, la toxicité pour la reproduction et l'utilisation de méthodes alternatives. »

[4] http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/pacrb-dgapcr/pdf/pubs/pest/pol-guide/spn/spn2008-01-fra.pdf

Réponse de l'ARLA

Voir les réponses de l'ARLA aux questions 1 a), b), c) et d) ci-dessus.

Question 2

L'approche par niveaux actuelle de l'ARLA de SC en ce qui concerne les exigences en matière de renseignements sur l'exposition pour les IPCHE est également décrite dans la directive DIR2012-01

a) Le Groupe consultatif appuie-t-il la position de l'ARLA de SC, qui consiste à continuer d'utiliser cette approche pour évaluer l'exposition à des IPCHE?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« [...] le Groupe consultatif est globalement en faveur d'une approche par niveaux pour les IPCHE. Cependant, en ce qui concerne l'exposition, le Groupe consultatif n'appuie pas l'approche par niveaux que recommande l'ARLA. Étant donné la nature unique des IPCHE et du fait qu'ils sont appliqués directement sur la peau pendant de longues périodes, le Groupe consultatif recommande que la présentation de données sur l'absorption cutanée (in vitro) constitue une exigence de niveau I, et que cette exigence ne puisse faire l'objet d'une exemption, à moins de circonstances exceptionnelles. Dans un même ordre d'idées, comme indiqué précédemment, le Groupe consultatif recommande également que l'on accorde, dans le contexte de l'approche du seuil de préoccupation toxicologique, une attention particulière aux seuils d'exposition minimum au-dessous desquels les préoccupations d'ordre toxicologique seraient jugées négligeables. »

Réponse de l'ARLA

Voir la réponse de l'ARLA à la question 1 a) ci-dessus.

b) Sinon, faudrait-il exiger d'autres renseignements/données au sujet de l'exposition pour une évaluation complète (p. ex. des données sur l'absorption par voie cutanée)?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

Voir la réponse à la question 1 a) ci-dessus.

Réponse de l'ARLA

Voir la réponse à la question 1 a) ci-dessus.

c) Si le Groupe consultatif recommande d'exiger d'autres renseignements/données sur l'exposition, recommande-t-il également de mener des évaluations quantitatives des risques pour les IPCHE?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

« [...] le Groupe consultatif croit que la détermination d'une ME serait utile pour caractériser les dangers, mais seulement lorsqu'il existe un critère d'effet préoccupant d'ordre toxicologique et qu'une DSENO ainsi qu'une DMENO ont été calculées à partir des données disponibles. Une

telle approche permettrait à l'ARLA de fixer un niveau d'exposition jugé sans danger en se fondant sur les résultats études toxicologiques menées en laboratoire. »

Réponse de l'ARLA

De façon générale, les évaluations des risques pour la santé humaine posés par les IPCHE qui sont fondées sur des exigences de niveau I en matière de renseignements sur la toxicité et l'exposition sont qualitatives ou semi-quantitatives. Étant donné les caractéristiques des pesticides non classiques, et en particulier des IPCHE, on n'identifie habituellement pas de critères d'effets toxicologiques préoccupants et on n'estime généralement pas de ME. Si des estimations quantitatives de l'exposition et des essais de toxicité de niveau supérieur (c.-à-d. II) sont exigés, des ME pourraient être estimées.

d) Le Groupe consultatif a-t-il d'autres recommandations en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition aux IPCHE?

Résumé des réponses et des recommandations du GCE

Voir les réponses aux questions 2 a) et 2 c) ci-dessus.

Réponse de l'ARLA

Voir la réponse aux questions 2 a) et 2 c) ci-dessus.