

Maisons-Alfort, le 4 novembre 2013

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE à base de DEET, répulsif contre les moustiques, de la société PIERRE FABRE MEDICAMENT

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 PIERRE FABRE MEDICAMENT 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) PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE à base de N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET ; substance active inscrite¹ à l'annexe I de

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.

la directive 98/8/CE²), destiné à une utilisation en tant que répulsif contre les moustiques (*Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi* et *Culex quinquefasciatus*) par le grand public (adultes et enfants à partir de 11 ans).

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE est un répulsif prêt à l'emploi sous forme de liquide limpide incolore contenant 30,9 % m/m de substance active DEET technique (30 % de substance active pure).

le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE est conditionné dans des bouteilles en polypropylène (PP) de 100 mL munies d'une pompe en PP/PE/POM³.

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE est différente de celle du produit représentatif présenté dans le dossier de la substance active et le pétitionnaire a fourni des études réalisées sur cette formulation.

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

Les propriétés physiques et chimiques du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que le produit ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est pas auto-inflammable à température ambiante (température d'inflammation spontanée supérieure à 350°C) mais est classée inflammable (R10) au regard du 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, un volume de 0,15 à 0,16 mL de liquide est délivré sous forme d'une nébulisation dont la proportion de gouttelettes de taille inférieure à 10 µm est de 0,5 %.

Les études de stabilité au stockage (7 jours à 0°C, 6 mois à 40°C et 12 mois à 25°C) permettent de considérer que le produit est stable dans ces conditions. L'Anses propose une durée de vie de 2 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. Il conviendra toutefois de fournir, en post-autorisation, les résultats de l'étude, en cours, de stabilité long terme au stockage dans l'emballage commercial à température ambiante. Cette étude devra aussi mesurer le volume de liquide délivré par application après stockage.

Le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE est compatible avec l'emballage commercial (bouteille en PP avec pompe en PP/PE/POM).

La substance active est stable à la lumière. Aucune étude de stabilité à la lumière n'est en conséquence nécessaire.

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.

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.

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.

Conditions d'emploi et préconisations devant figurer sur l'étiquetage	Contexte / Remarque
Stocker à une température inférieure à 40°C.	Stabilité au stockage testée au maximum à 40°C, pendant 6 mois
Ne pas stocker plus de 6 mois à 40°C	

2.3. CONSIDERANT L'EFFICACITE DU PRODUIT BIOCIDÉ

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.

L'étude permettant de démontrer l'efficacité du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE en fonction des usages et des doses revendiqués est la suivante :

- une étude d'efficacité en condition de laboratoire du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE sur 3 espèces de moustiques (*A. aegypti*, *A. stephensi* et *C. quinquefasciatus*) lorsqu'il est appliqué sur la peau à la dose de 0,69 mL/600 cm² (1,144 µL/cm² équivalent à 1,055 mg/cm² de DEET) pour une durée de protection jusqu'à 2 heures.

L'essai de laboratoire mis en place permet de conclure que le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE offre jusqu'à 2 heures de protection contre *A. aegypti*, *A. stephensi* et *C. quinquefasciatus* à la dose de 1,055 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 de moustiques 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 états 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, de nouveaux 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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE.

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

⁶ TNsG on product evaluation TP18/19.

Organismes cibles	Doses et usages validés	Mode d'application	Durée de protection
Moustiques <i>Aedes aegypti</i> <i>Anopheles stephensi</i> <i>Culex quinquefasciatus</i>	Répulsif à appliquer sur la peau à la dose de 1,055 mg/cm ² de produit.	Le produit est appliqué avec un pulvérisateur manuel directement sur la peau.	Jusqu'à 2 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 article⁷ 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.

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.	

⁷ 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.

2.5. CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

Les études toxicologiques ont été réalisées avec le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE. Ces études ont été jugées valides par l'Anses et donnent les résultats suivants:

- DL₅₀⁸ par voie cutanée chez le rat supérieure à 2 000 mg/kg de poids corporel ;
- non irritant pour la peau dans un essai sur épiderme humain reconstitué *in vitro* ;
- sévèrement irritant pour les yeux dans un essai sur cornée humaine reconstituée *in vitro* ;
- non sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

Aucune étude de toxicité aiguë par voie orale et par inhalation n'a été soumise. La classification pour ces propriétés sera donc déterminée par la directive 1999/45/CE.

Au regard des résultats expérimentaux, 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 PREBUTIX nécessite la classification suivante:

- Xn, R22 : nocif en cas d'ingestion ;
- Xi, R41 : risque de lésion oculaires graves.

Selon le règlement CE 1272/2008 (CLP), le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE devrait être classé :

- toxicité aiguë de catégorie 4 H302: nocif en cas d'ingestion ;
- irritation oculaire de catégorie 1 H318: provoque des lésions oculaires graves.

L'industriel propose également une classification R37 (irritant pour les voies respiratoires), justifiée par la présence à plus de 20 % d'un co-formulant classé R37 dans sa fiche de données de sécurité (FDS). Ce point n'étant pas repris dans la classification harmonisée de ce co-formulant, cette proposition n'a pas été considérée par l'Anses.

Une valeur d'absorption de 49 % a été retenue. Cette valeur est basée sur une étude réalisée avec le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE, *in vitro* sur peau humaine.

Le niveau d'exposition acceptable (AEL⁹) 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 NOAEL¹⁰ 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 (TM¹¹ 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 représentatives de

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ NOAEL : No observed adverse effect level (dose sans effet toxique observable).

¹¹ TM: Technical Meeting.

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 HUMAINE DES UTILISATEURS

Le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE est un répulsif prêt à l'emploi à appliquer directement sur la peau par pulvérisation à la dose de 1,054 mg/cm². L'industriel revendique un usage chez les enfants de 11 ans et plus ainsi que chez les adultes. Considérant que l'utilisateur ne devra appliquer le produit que sur les zones de son corps non couvertes de vêtements, 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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE, l'exposition par inhalation liée à la pulvérisation 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 (1,054 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 RIVM¹² et variant selon le type de population) ;
- une absorption cutanée de 49 % ;
- 1 application/jour revendiquée par l'industriel;
- un poids corporel entre 39 et 74 kg, selon le type de population (RIVM).

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
Homme	7215	74	15,1	8,2	184	Inacceptable
Femme	6451	61	16,4	8,2	200	Inacceptable
Enfant de 11 ans et plus	5361	39,3	21,2	8,2	258	Inacceptable

En se basant sur les données disponibles, l'Anses estime que le risque est inacceptable quelque soit la population lors de l'application du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE.

¹² H.J. Bremmer, L.C.H. Prud'homme de Lodder, J.G.M. van Engelen (2006). General Fact Sheet. RIVM report 320104002/2006. RIVM Bilthoven, The Netherlands.

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

Le produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE 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, pour les hommes, les femmes et les enfants de plus de 11 ans a été développé. Il montre que plus de 37 % ou 35 % de la surface d'une main doit être mis à la bouche pour conduire au dépassement de l'AEL court terme, pour les hommes et les femmes respectivement. Pour les enfants de plus de 11 ans, la mise à la bouche de plus de 24 % 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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE, il semble improbable que les adultes et les enfants de plus de 11 ans mettent à la bouche une telle surface de main.

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 pertinente.

2.9. CONSIDERANT LE DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT

Aucune étude du devenir dans l'environnement du produit PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE 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 active¹³ N,N-diethyl-*m*-toluamide (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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE.

La substance active DEET est stable à l'hydrolyse ($DT_{50}^{14} > 1$ 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 Kow) est de 2,4.

La substance active est modérément volatile. Elle présente une durée de demi-vie dans l'air d'environ 15 heures¹⁵. 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 Koc¹⁶ de 43,3 L/kg démontre une faible affinité pour la phase solide et une forte mobilité dans le sol.

¹³ 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.

¹⁴ DT50 : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

¹⁵ Calculé selon le modèle AOPWIN v1.91.

¹⁶ Koc : Coefficient de partition carbone organique-eau.

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 $BCF^{17}_{\text{poissons}}$ calculé de 22 L/kg et un $BCF_{\text{vers de terre}}$ 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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE 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 98/8/CE, étant donné qu'aucune autre substance préoccupante pour ses propriétés d'écotoxicité n'est utilisée dans le produit.

La $PNEC^{18}_{\text{eau de surface}}$ du DEET est dérivée de la valeur de CE_{50} 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 $PNEC_{\text{sédiment}}$ a été dérivée par la méthode des équilibres partagés à partir de la $PNEC_{\text{eau de surface}}$. 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 $PNEC_{\text{sol}}$ 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 $PNEC_{\text{orale}}$ pour les oiseaux et les mammifères ne sont pas requises.

La $PNEC_{\text{microorganismes}}$ est dérivée de la valeur de CE_{50} 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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE nécessite la classification R52/53 : 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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE nécessite la classification Toxicité chronique 3 :H412 : nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme.

¹⁷ BCF : Facteur de bioconcentration.

¹⁸ PNEC : Predictive No Effect Concentration (concentration prévisible sans effet).

2.11. CONSIDERANT L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL

Etant donné qu'aucune autre substance préoccupante pour l'environnement n'est utilisée dans le produit biocide PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE 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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE correspond à un maximum de 1 application cutanée quotidienne à la dose de produit de 1,054 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 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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE, 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)¹⁹, 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 1,054 mg/cm² ;
- une seule application quotidienne au maximum ;
- une volatilisation de 5 % lors de l'application (valeur spécifique de la substance active présentée dans le dossier européen) ;
- une absorption cutanée pire-cas de la substance de 9 % : valeur spécifique de la substance active présentée dans le dossier européen, qui couvre la valeur spécifique du produit : 49 %.

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

¹⁹ Environmental Emission Scenarios for biocides used as human hygiene biocidal products (Product type 1). European Commission DG ENV/RIVM. January 2004.

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 comme 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 couvrirait 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 :

	PEC	PEC/PNEC	Risques
STEP [mg/L]	PNEC _{microorganismes} = 10 mg/L		
	0,13	$1,29 \times 10^{-2}$	Acceptable
Eaux de surface [mg/L]	PNEC _{eau de surface} = $4,30 \times 10^{-2}$ mg/L		
	$1,29 \times 10^{-2}$	0,30	Acceptable
Sol [mg/.kg _{wwt}]	PNEC _{sol} = $3,79 \times 10^{-2}$ mg/kg _{PF}		
	$1,21 \times 10^{-2}$	0,32	Acceptable
Eaux souterraines [µg/L]	Valeur seuil pour l'eau potable = 0,1 µg/L		
	< 0,1 µg/L		Acceptable

Les risques sont considérés comme acceptables pour le **compartiment aquatique**, le compartiment terrestre et la STEP dans le cas de l'utilisation du produit PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE (PEC/PNEC < 1), 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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE, 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 $1,054 \text{ mg/cm}^2$ de peau ;
- une application quotidienne 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 10^9 L pour une évaluation à long terme ;
- un volume restreint pour la zone de baignade proprement dite de $7 \times 10^7 \text{ L}$ 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 une évaluation à long terme (saison de baignade);
- une durée de 1 jour pour une évaluation à court terme dans la zone de baignade ;
- une prise en compte de la dégradation de la substance active dans l'eau pour une 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
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>	$2,28 \times 10^{-3}$	$5,30 \times 10^{-2}$
<i>Evaluation long terme dans le volume aquatique total (150 jours)</i>	$2,96 \times 10^{-3}$	$6,90 \times 10^{-2}$
<i>Evaluation cumulée dans la zone de baignade</i>	$5,24 \times 10^{-3}$	0,12

Les risques liés aux émissions directes dans les eaux de surface après une journée de baignade, une saison entière ainsi que le risque cumulé sont considérés comme acceptables pour les **eaux de surface** (PEC/PNEC < 1), considérant l'utilisation du produit PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE selon les revendications du pétitionnaire.

Conditions d'emploi et préconisations devant figurer sur l'étiquetage	Contexte / Remarque
Ne pas utiliser le produit avant de se baigner ou de prendre une douche.	Conditions générales pour la protection de l'environnement
Ne pas dépasser une application par jour.	Conditions générales pour la protection de l'environnement

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE 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. Il conviendrait toutefois de fournir les résultats de l'étude de stabilité au stockage à long terme à température ambiante en cours.

Le niveau d'efficacité du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE est satisfaisant pour les usages validés en section 2.3.

Les risques pour les adultes et les enfants de plus de onze ans, liés à l'utilisation du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE sont considérés comme inacceptables pour les usages revendiqués.

Un risque inacceptable pour l'exposition primaire ayant déjà 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, les risques pour le compartiment aquatique, et pour le compartiment terrestre sont considérés comme acceptables pour les usages revendiqués du produit PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE.

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 PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE.

Du fait des propriétés physico-chimiques de la substance, des risques pour le sédiment et le compartiment atmosphérique, ainsi qu'un risque de contamination secondaire ne sont pas attendus.

En conclusion, l'usage du produit PREBUTIX DEET 30% LOTION RÉPULSIVE est acceptable pour l'environnement.

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE.

Les éléments relatifs à la classification et aux conditions d'emploi du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE issus de l'évaluation figurent à l'annexe 2.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

BAMM, PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE, DEET, TP19.

ANNEXE(S)

Annexe 1

Liste des usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché
du produit PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE

Catégories d'utilisateurs	Organismes cibles	Doses et usages Validés	Mode d'application	Durée de protection
Grand public : <ul style="list-style-type: none">- Adultes- Enfants à partir de 11 ans	Moustiques <i>Aedes aegypti</i> <i>Anopheles stephensi</i> <i>Culex quinquefasciatus</i>	Répulsif à appliquer sur la peau à la dose de 1,055 mg/cm ² de produit 1 application maximum par jour	Le produit est appliqué par un pulvérisateur manuel directement sur la peau.	2 à 3 heures

Annexe 2

CLASSIFICATION DE LA SUBSTANCE ACTIVE DEET

La classification²⁰ 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

²⁰ 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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE, 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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE nécessite la classification suivante :

Xn : nocif

R10 : inflammable

R22 : Nocif en cas d'ingestion

R41 : risques de lésions oculaires graves

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.

S26: En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement puis consulter un ophtalmologiste.

S39: Porter un appareil de protection des yeux/du visage approprié.

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE devrait être classé :

- Toxicité aiguë de catégorie 4 - H302 : nocif en cas d'ingestion ;
- Irritation oculaire de catégorie 1 - H318 : provoque des lésions oculaires graves ;
- Liquide inflammable de catégorie 3 – H226 : liquides et vapeurs inflammables ; Toxicité aquatique chronique 3 - H412 : toxique 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

- Stocker à une température inférieure à 40°C.
- Ne pas stocker plus de 6 mois à 40°C.

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 PREBUTIX DEET 30 % LOTION RÉPULSIVE.

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

- Ne pas utiliser le produit avant de se baigner ou de prendre une douche.
- Ne pas dépasser deux applications par jour.

DONNEES MANQUANTES

Données manquantes liées à l'évaluation physico-chimique

Les résultats de l'étude en cours de stabilité au stockage long terme dans l'emballage commercial à température ambiante. Cette étude devra aussi mesurer le volume de liquide utilisé par application après stockage.