

Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR)

Comité d'experts spécialisé « Substances et produits biocides »

Procès-verbal de la réunion du 17 octobre 2019

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

Experts membres du collectif :

- Olivier ADAM
- Alain AYMARD
- Jean-Christophe CAHUZAC
- James DEVILLERS
- Georges DE SOUSA
- Pierre GREVE
- Philippe HARTEMANN
- Claire HELLIO
- Dominique HURTAUT-PESSEL
- Christophe SOUMET

Coordination scientifique de l'Anses :

- Unité de coordination biocides, DEPR



Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- Vincent RICHARD

Présidence

G. DE SOUSA assure la présidence de la séance pour la journée.

1. Ordre du jour

L'expertise ayant fait l'objet d'une **finalisation** et d'une **adoption des conclusions** est la suivante :

1. Demande de changement majeur d'AMM¹ du produit biocide SPRAY REPULSIF IR200 à base de IR3535, TP19² (ENVIROTECH)

2. Gestion des risques de conflits d'intérêts

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard du point de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les experts en début de séance.

Le quorum était atteint durant cette séance.

3. Synthèse des débats, détail et explication des votes, y compris les positions divergentes

- 3.1- Demande de changement majeur d'AMM du produit biocide SPRAY REPULSIF IR200 à base de IR3535, TP19 (ENVIROTECH)

Présentation de la demande et discussions

L'Anses présente la demande à examiner.

Le produit de référence évalué dans le cadre de la demande d'AMM initiale en 2017, par la Belgique, est l'Insect Repellent Pump Spray Lice IR3535 20%, à base de 20% d'IR3535.

Le produit est destiné à prévenir la ré-infestation par des poux de tête. Il se présente sous la forme d'un liquide prêt à l'emploi destiné à être pulvérisé sur les cheveux, la nuque et le cou par les non professionnels.

¹ Autorisation de mise sur le marché

² TP19 : Répulsifs et appâts



Ce produit a fait l'objet d'une demande d'AMM en France pour un produit identique en 2018 avec le nom commercial : SPRAY REPULSIF ANTIPOUX CHEVEUX.

La demande à examiner ce jour, déposée en France, porte sur un changement majeur du produit SPRAY REPULSIF ANTIPOUX CHEVEUX. La demande inclut plusieurs modifications différentes (cf ci-dessous), dont le changement de nom commercial du produit :

- nouveau nom du produit : **SPRAY REPULSIF IR200** (+ 185 autres noms) ;
- ajout de l'usage par pulvérisation sur les textiles pour prévenir la ré-infestation par les poux de tête ;
- ajout de l'usage par pulvérisation sur les vêtements pour repousser les moustiques et les tiques ;
- ajout de l'usage par pulvérisation sur la peau pour repousser les moustiques et les tiques ;
- ajout de l'usage par pulvérisation sur les textiles pour lutter contre les acariens des poussières ;
- modification du dispositif délivrant la dose requise pour le produit biocide ;
- augmentation de la durée de conservation à 24 mois au lieu de 18 mois.

En ce qui concerne le nom commercial du produit, un expert souligne que de nombreux autres noms commerciaux sont proposés dans le RCP³. Sait-on comment est étiqueté le produit mis à disposition sur le marché ? L'Anses indique qu'il s'agit d'un produit nouveau, donc qu'elle ignore comment il sera étiqueté lors de sa mise sur le marché. Un expert demande alors s'il est possible de refuser certains noms commerciaux du produit. L'Anses répond que c'est une question ouverte en interne, ainsi qu'au niveau européen. Le sujet a précédemment été porté et discuté au niveau du groupe de coordination biocide, en particulier lorsque l'allégation ne rentre pas dans le champ d'application du règlement UE 528/2012. L'Anses indique que le refus de certains noms commerciaux est envisageable mais doit être justifié d'un point de vue juridique. Cette problématique sort du champ des missions du CES, mais elle sera considérée au stade de la décision sur ce produit.

Section physico-chimie

L'Anses indique qu'au regard des éléments soumis dans le cadre de la demande de changement des conditions d'emploi du produit SPRAY REPULSIF IR200 (augmentation de la durée de vie, système d'application) :

- L'augmentation de la durée de vie est considérée comme non conforme en raison d'une étude de stabilité sur 24 mois non acceptable (diminution de la teneur en substance active supérieure à 10%).
- Le nouveau système d'application est considéré comme conforme dans le cadre des conditions d'emploi précisées dans le RCP du produit.

Dans le cadre de cette demande de changement majeur, les évaluations des autres caractéristiques physico-chimiques et méthodes analytiques n'ont pas été revues.

Un expert s'interroge sur la mesure de gestion proposée « Ne pas stocker à une température supérieure à 40°C ». *Quid* du transport des produits par voie maritime où cette température de stockage sera possiblement dépassée ? L'Anses indique que la température de stockage a été déterminée sur la base des données fournies dans le dossier. L'Anses note que le produit est a priori relativement stable, mais que la justification de non soumission d'une étude de stabilité à une température plus élevée (54°C selon les requis réglementaires) sera demandée au pétitionnaire.

³ Résumé des caractéristiques du produit



Procès-verbal du CES « Substances et produits biocides » – 17 octobre 2019

L'expert souligne toutefois que l'IR3535 est quand même assez réactif et convient que le pétitionnaire devrait justifier la non soumission de test sur le produit à 54°C. En outre, l'expert ajoute que cette restriction de température de stockage à 40°C devra être respectée tout au long de la chaîne de distribution. Ainsi, selon lui, si cette température ne peut être mise en œuvre lors du stockage en convoi maritime, le produit ne devrait pas être exporté dans les départements d'outremer.

Section efficacité

Les éléments soumis dans le dossier de demande de changement majeur permettent de conclure que le produit SPRAY REPULSIF IR200 est efficace contre :

- Les moustiques (*Culex spp.*, *Aedes spp.*) en conditions tempérées et les moustiques (*Anopheles spp.*, *Aedes spp.*) en conditions tropicales, lorsqu'il est appliqué par pulvérisation sur la peau ou les vêtements dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP du produit.
- Les tiques (*Ixodes ricinus*) lorsqu'il est appliqué par pulvérisation sur la peau ou les vêtements dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP du produit.
- Les acariens des poussières (*Dermatophagoïdes pteronyssinus*) lorsqu'il est appliqué par pulvérisation sur les textiles dans les conditions d'emploi précisées dans le RCP du produit.

L'efficacité du produit contre les tiques présentes en zones tropicales (espèce *Hyalomma marginatum*) n'a pas été testée.

Les éléments soumis dans le dossier ne permettent pas de conclure que le produit SPRAY REPULSIF IR200 est efficace contre les poux de tête humain (*Pediculus humanus capitis*) lorsqu'il est appliqué par pulvérisation sur les textiles, en raison de biais méthodologiques (témoins inadaptés et non détermination d'un temps de protection) dans les essais.

Un expert demande si le test d'efficacité permettant de supporter l'usage # 2 (Répulsif contre les poux – textiles/vêtements) comportait un témoin positif. L'Anses répond que le test comportait un témoin positif. Il s'agit d'un autre produit à base d'IR3535 que le SPRAY REPULSIF IR200. L'expert indique alors qu'un produit avec une substance active différente aurait dû être utilisé en tant que témoin positif. L'Anses explique qu'à ce jour, les essais d'efficacité biocides avec des répulsifs ne prévoient pas de comparer le produit testé avec un produit de référence contenant une autre substance active. L'Anses rappelle en outre que les données soumises sont insuffisantes pour valider l'efficacité de cet usage.

Concernant les usages # 3 et # 4 (Répulsif moustiques – vêtements/peau), un expert demande quel test de « semi-terrain » a été fourni. L'Anses précise qu'il s'agit d'un test « bras en cage ». L'expert souligne que ce test présente des limites, dans la mesure où il ne prend pas en compte les facteurs susceptibles d'influencer l'efficacité du produit. L'Anses indique qu'une mesure de gestion est incluse à ce titre dans le RCP du produit (conditions générales d'utilisation) : « La durée de protection est donnée à titre indicatif. Des facteurs environnementaux (température, vent, etc.) peuvent modifier la durée de protection ».

Concernant l'usage # 7 - Répulsif acariens des poussières, un expert demande quelques détails sur la mise en œuvre du test d'efficacité en laboratoire. L'Anses apporte des explications additionnelles sur ce test, en réponse à l'expert.



Section toxicologie / santé humaine

L'évaluation permet d'identifier certains usages conformes du produit pour les adultes et les enfants. Pour ces usages, les conditions d'utilisation sont précisées dans le RCP du produit. En revanche, certains usages du produit sont non conformes pour les adultes et les enfants.

L'utilisation du SPRAY REPULSIF IR200 sur les vêtements contre les tiques est non conforme pour le nourrisson (moins de 1 an), et pour les enfants de plus de 6 ans pour l'application sur la peau contre les moustiques en zone tropicale avec 2 applications.

Un expert soulève plusieurs remarques sur l'évaluation des risques pour la santé humaine présentée par l'Anses :

- une pénétration cutanée de 14% (étude *in vivo* après une seule application), a été retenue, alors que le produit peut être appliqué jusqu'à 3 fois ;
- dans le scénario 7 « acariens des poussières », il n'a pas été considéré que tout le linge de literie était traité, mais seulement la surface supérieure d'un matelas (cf préconisation du pétitionnaire); modifiant ainsi le calcul de la quantité de produit appliqué et le nombre de pulvérisations à faire ;
- un scénario « enfant machouillant la literie traitée » n'a pas été considéré ;
- l'exposition liée au cumul des traitements sur la literie n'a pas été prise en compte (traitement à renouveler tous les jours).

L'Anses apporte des éléments de réponse à ces remarques :

- le taux de pénétration cutanée de 14% a été jugé comme pertinent et l'absorption cutanée tient compte de la concentration en substance active dans le produit et non de la dose de produit appliquée ;
- dans le scénario 7, il a été considéré que le corps nu entier était en contact avec la literie traitée (i.e. toute la surface du corps est exposée) ;
- une exposition cumulée n'a pas été considérée, toutefois une AEL subchronique a été retenue pour l'évaluation, donc la répétabilité (à dose constante) est prise en compte par ce biais.

L'expert prend note des réponses de l'Anses mais exprime le souhait de pouvoir accéder à l'issue du CES, aux paramètres précis du scénario 7 pris en compte dans l'évaluation. L'Anses répond qu'elle transmettra à l'expert, post-CES, l'évaluation détaillée de ce scénario pour information.

Un expert demande si ce produit comporte des recommandations d'utilisation chez la femme enceinte. L'Anses indique qu'aucune revendication spécifique n'a été faite pour ce produit. Un expert souligne que d'après les recommandations du Haut conseil de santé publique, les produits à base d'IR3535 conviennent à une utilisation chez la femme enceinte.

Considérant les conditions d'emploi du produit SPRAY REPULSIF IR200, une contamination directe de l'alimentation n'est pas attendue. Cependant pour le mode d'application sur la peau, une contamination indirecte des denrées alimentaires après utilisation sur les mains ne peut pas être exclue. En se basant sur un scénario d'exposition maximaliste, aucun risque via l'alimentation n'est attendu pour les enfants et les adultes selon les recommandations d'utilisation du produit.

Section écotoxicologie / environnement

Les usages du produit ne montrent pas de risques inacceptables pour les compartiments environnementaux exposés.



Procès-verbal du CES « Substances et produits biocides » – 17 octobre 2019

Un expert souligne que les scénarios d'émission pour l'environnement (ESD) présentent des limites, et que les rejets estimés vers la station d'épuration (STEP) ne sont pas réalistes selon lui. L'Anses convient que les ESD comportent des biais, toutefois ces scénarios évoluent et sont révisés au fur et mesure au niveau européen, pour mieux tenir compte des expositions environnementales. L'expert note qu'une évaluation des risques à long terme n'a pas été considérée, en l'absence de données de toxicité chronique de la substance active sur le milieu aquatique. De plus, l'expert souligne qu'absence d'effet à long terme sur l'environnement ne signifie pas absence d'effet écologique à long terme. Un autre membre du CES indique que les effets de molécules attractives/répulsives sur un insecte se retrouveront potentiellement chez d'autres insectes car la structure des récepteurs est relativement conservée d'une espèce à l'autre. Les *odorant binding proteins* (OBP) permettent de délivrer les molécules odorantes aux récepteurs agissant comme transporteurs. Leur structure est également relativement conservée d'une espèce à l'autre. C'est pourquoi un répulsif peut, selon sa structure, avoir également des effets sur les espèces non cibles. L'Anses prend note des remarques précédemment formulées et indique que ces aspects pourront être soulevés au moment du renouvellement de l'approbation de la substance active IR3535.

Dans le cadre de cette demande de changement, l'Anses souhaitait également solliciter le CES sur une proposition d'instruction d'utilisation concernant la dose d'application du produit sur les textiles (usages proposés à l'autorisation sur vêtements et literie).

En effet, les doses d'application pour ces usages sont exprimées en mg de produit /cm², qu'il serait nécessaire de décliner ces doses en instructions d'emploi facilement compréhensibles par les utilisateurs du grand public (i.e. nombre de pulvérisations).

En ce qui concerne la conversion en nombre de pulvérisations de produit sur la literie pour la protection anti-acarien, la question de l'applicabilité de l'instruction d'emploi est soulevée, vu le nombre important de pulvérisations nécessaires pour atteindre la dose d'emploi recommandée. A noter qu'un expert du CES avait soumis à l'Anses une proposition alternative d'instruction d'emploi en nombre de pulvérisations sur l'ensemble du linge de lit (sur la base des prescriptions du pétitionnaire).

Le CES valide la proposition de l'Anses sur l'expression des doses d'application pour les usages de produit sur textiles, moyennant un point d'alerte à l'attention du décisionnaire sur l'applicabilité des instructions d'emploi pour l'usage « literie ».

Conclusions

Des usages conformes du produit SPRAY REPULSIF IR200 sont identifiés, dont les conditions d'autorisation sont précisées dans le RCP du produit. Deux usages sont non conformes à l'issue de l'évaluation :

- Usage du produit contre les poux de tête humain en application par pulvérisation sur les textiles (efficacité non démontrée) ;
- Usage du produit contre le moustique *Culex spp* en application sur les textiles en conditions tropicales, et contre le moustique *Anopheles spp* en application sur les textiles en conditions tempérées (efficacité non démontrée).



Procès-verbal du CES « Substances et produits biocides » – 17 octobre 2019

Les experts sont appelés à se prononcer sur les conclusions de l'évaluation de l'efficacité et des risques conduite dans le cadre de la demande de changement majeur d'AMM du produit SPRAY REPULSIF IR200.

A l'unanimité des experts présents, le CES valide les conclusions de l'Anses sur l'évaluation de la demande de changement majeur d'AMM du produit SPRAY REPULSIF IR200⁴.

Deux points seront portés à l'attention du décisionnaire :

- **L'acceptabilité des autres noms commerciaux du produit, revendiqués dans le cadre de la demande examinée ;**
- **L'applicabilité des instructions d'emploi converties en nombre de pulvérisations pour l'usage « literie ».**

⁴ **Note du secrétariat post-CES** : Après échanges avec l'Anses à l'issue du CES, sur les points soulevés en séance sur le scénario 7, un expert décide finalement de s'abstenir de vote sur la validation des conclusions de l'évaluation de l'Anses sur le dossier SPRAY REPULSIF IR200. Les réponses et informations complémentaires apportées par l'Anses suite au CES n'ont en effet pas permis de lever les remarques soulevées par l'expert. Par conséquent, le vote du CES sur ce dossier est modifié comme suit : le CES valide les conclusions de l'Anses sur l'évaluation de la demande de changement majeur d'AMM du produit SPRAY REPULSIF IR200 à la majorité des experts présents. Un expert s'abstient, pour des raisons liées à l'évaluation d'un scénario d'exposition pour la santé humaine (scénario 7).