



Projet d'acceptabilité d'homologation continue

PACR2004-36

Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel

Dans son avis [A90-01](#) publié en juin 1990, *Réévaluation des insectifuges personnels*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a annoncé que les matières actives contenues dans les insectifuges personnels, dont l'huile de citronnelle et des composés apparentés, feraient l'objet d'une réévaluation en vertu de l'article 19 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

D'après les renseignements disponibles, l'ARLA n'a pas pu conclure que les risques pour la santé humaine associés à l'utilisation d'insectifuges personnels renfermant de l'huile de citronnelle et des composés apparentés, appliqués directement sur la peau, demeurent acceptables. Par conséquent, à moins que les titulaires d'homologation s'engagent à fournir des données additionnelles qui permettraient de remédier aux lacunes cernées dans le présent document, l'ARLA propose de mettre graduellement fin à l'homologation des insectifuges personnels renfermant de l'huile de citronnelle et des composés actifs apparentés que l'on applique sur la peau.

Ce projet d'acceptabilité d'homologation continue (PACR) présente un sommaire des données examinées et la justification des décisions proposées en matière de réglementation de l'huile de citronnelle (et des composés actifs apparentés). L'ARLA acceptera les commentaires écrits concernant ce projet pendant les 60 jours suivant la date de parution du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire à la coordonnatrice des publications, à l'adresse sous-mentionnée.

(also available in English)

Le 17 septembre 2004

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798



ISBN : 0-662-77730-1 (0-662-77731-X)

Numéro de catalogue : H113-18/2004-36F (H113-18/2004-36F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2004

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA a complété la réévaluation de la matière active (m.a.) huile de citronnelle (et substances apparentées) et de ses préparations commerciales (PC), à titre d'insectifuges personnels appliqués sur la peau.

Dans son avis A90-01 publié en juin 1990, *Réévaluation des insectifuges personnels*, l'ARLA a annoncé que certaines matières actives contenues dans les insectifuges personnels, dont l'huile de citronnelle et des composés apparentés, feraient l'objet d'une réévaluation en vertu de l'article 19 du RPA.

D'après les renseignements disponibles, l'ARLA n'a pas pu conclure que les risques pour la santé humaine associés à l'utilisation d'insectifuges personnels renfermant de l'huile de citronnelle et des composés apparentés, appliqués directement sur la peau, demeurent acceptables. Par conséquent, à moins que les titulaires d'homologation s'engagent à fournir des données additionnelles qui permettraient de remédier aux lacunes cernées dans le présent document, l'ARLA propose de mettre graduellement fin à l'homologation des insectifuges personnels renfermant de l'huile de citronnelle et des composés actifs apparentés que l'on applique sur la peau.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits concernant ce projet pendant les 60 jours suivant la date de parution du présent document, afin que les parties intéressées aient la possibilité de donner leur avis sur la proposition de décision faisant suite à la réévaluation de ces produits. Dans le cadre du processus normal de réévaluation, les titulaires d'homologation d'insectifuges à base d'huile de citronnelle et de composés actifs apparentés peuvent profiter de la présente période de consultation pour fournir toute donnée qui n'a pas été présentée ou pour indiquer leur engagement à remettre de nouvelles études. L'ARLA examinera ces renseignements avant de confirmer les exigences en matière de données non comblées et d'en arriver à une décision finale.

Table des matières

1.0	Objectif	1
2.0	Contexte général de la réévaluation	1
3.0	Réévaluation de l'huile de citronnelle et composés actifs apparentés	1
3.1	Renseignements utilisés dans le cadre de la réévaluation	2
4.0	Description de la matière active	3
5.0	Produits contenant de l'huile de citronnelle et des composés apparentés	4
6.0	Effets pertinents sur la santé humaine	4
6.1	Métabolisme et toxicologie	4
6.2	Évaluation des risques autres que le cancer pour les consommateurs	7
6.3	Évaluation des risques de cancer	9
7.0	Évaluation de la valeur	10
7.1	Biologies des organismes nuisibles	10
7.2	Importance sur le plan médical	10
7.3	Importance relative des organismes nuisibles	11
7.4	Justification de la réévaluation de la valeur	11
7.5	Examen des données	11
7.5.1	Méthodologie	11
7.5.2	Critères d'inclusion des données	12
7.5.3	Sommaire des résultats	13
7.6	Stratégies de lutte antiparasitaire en vigueur	13
8.0	Mesure réglementaire proposée	14
	Liste des abréviations	16
Annexe I	Classification et étiquetage des PC	18
Annexe II	Données utilisées pour l'évaluation du risque de toxicité	23
Tableau 1	Profil toxicologique de l'huile de citronnelle	23
Tableau 2	Profil toxicologique de certains constituants de l'huile de citronnelle ou de certains composés apparentés, d'après la documentation publiée	25
	Références	35

1.0 Objectif

En juin 1990, l'ARLA a annoncé (A90-01, *Réévaluation des insectifuges personnels*) que les insectifuges personnels appliqués sur la peau renfermant certaines matières actives, dont l'huile de citronnelle et des composés apparentés, feraient l'objet de réévaluation en vertu de l'article 19 du RPA. Ce document de consultation vise à informer les titulaires d'homologation, les agents chargés de la réglementation des pesticides et le public canadien des résultats d'une évaluation visant à vérifier si l'insectifuge huile de citronnelle, ses composés actifs apparentés et ses PC sont toujours acceptables pour la santé humaine. Ce document comprend une évaluation du risque pour la santé humaine, une évaluation de l'efficacité des produits et des renseignements sur la valeur de l'huile de citronnelle dans la lutte antiparasitaire au Canada. Par le biais de ce document, l'ARLA demande aux parties intéressées de faire part de leurs commentaires relatifs à ces évaluations et aux mesures réglementaires proposées.

2.0 Contexte général de la réévaluation

En publiant l'avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges personnels*, Agriculture et Agroalimentaire Canada demandait aux titulaires d'homologation d'insectifuges personnels de soumettre, dans les six mois suivant la publication de l'avis, un index de toutes les études touchant à la toxicité et à l'efficacité de leurs produits, de même que des copies de toute étude qui n'avait pas encore été soumise, afin que l'ARLA puisse en réévaluer le contenu.

Depuis la publication de l'avis A90-01, l'ARLA a annoncé, en vertu de l'article 19 du RPA prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA), la mise en œuvre d'un programme élargi de réévaluation de tous les pesticides homologués avant 1995, autant les matières actives que les PC, afin de procéder à des examens scientifiques modernes permettant de vérifier si ces pesticides sont toujours acceptables. La directive d'homologation [DIR2001-03](#), *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire* présente en détail les activités de réévaluation.

La réévaluation de l'huile de citronnelle s'inscrit dans le cadre du Programme 2 de réévaluation de l'ARLA, tel qu'indiqué dans la directive d'homologation DIR2001-03, *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*.

3.0 Réévaluation de l'huile de citronnelle et composés actifs apparentés

Lors de la publication de l'avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges personnels*, l'huile de citronnelle et ses composés actifs apparentés faisaient partie des huit matières actives utilisées dans les produits insectifuges.

Cette réévaluation se centre sur les effets de ces produits chimiques sur la santé humaine et sur leur efficacité et leur valeur en tant qu'insectifuge. L'effet de l'huile de citronnelle sur l'environnement ne fait pas partie de cette réévaluation puisque l'huile de citronnelle n'est pas appliquée directement dans l'environnement.

Le premier insectifuge personnel renfermant de l'huile de citronnelle au Canada fut homologué de 1940 à 1958. La réévaluation de l'huile de citronnelle touche plusieurs substances actives différentes bien qu'apparentées, qui sont présentement utilisées dans la préparation d'insectifuges personnels. La plupart de ces substances actives sont des mélanges complexes composés principalement de terpènes apparentés du point de vue chimique et structurel. L'ARLA considère chacun de ces mélanges complexes en tant que substance active individuelle. Ce groupe de substances actives comprend l'huile de citronnelle naturelle, l'huile de citronnelle synthétique (mélange d'huiles naturelles), le citronellal (un des composés individuels de l'huile de citronnelle) et des mélanges d'huiles naturelles (qui ne prétendent pas être de l'huile de citronnelle) qui contiennent de l'huile de citronnelle, ses composés ou des substances actives de même type.

Actuellement, 13 PC contenant de la citronnelle sont homologuées. Ces PC à formulations variées sont toutes conçues pour l'application directe sur la peau dans le but de repousser les insectes piqueurs (voir annexe I). Ces divers types de formulations incluent l'huile de citronnelle (CIT), un mélange d'huiles essentielles synthétiques (CTR) contenant de l'huile de citronnelle et d'autres huiles essentielles, le citronellal (CIL), qui est un extrait d'huile de citronnelle, les terpènes de citronnelle (CIR) et un mélange d'huiles de camphre, de citronnelle, d'agrumes, d'eucalyptus, de géranium et de pin (CIO).

3.1 Renseignements utilisés dans le cadre de la réévaluation

Pour cette réévaluation l'ARLA a utilisé les données chimiques originales qui avaient été soumises pour chacune de ces matières actives (CIT, CTR, CIR, CIL et CIO), lorsque ces données étaient disponibles.

La base de données toxicologiques en appui à l'huile de citronnelle et aux substances actives de même type se fonde sur un document de réhomologation (*Reregistration Eligibility Decision* [RED]) sur l'huile de citronnelle publié par la United States Environmental protection Agency (EPA), de même que sur des données d'étude du *National Toxicology Program* des É.-U., des documents d'évaluation du Comité mixte FAO – OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) et sur les études scientifiques publiées. L'Agence ne disposait que de peu de données sur la toxicité des huiles naturelles et de certains de leurs composés individuels chez les mammifères. Les titulaires d'homologation n'ont pas fourni les données demandées sur la toxicologie chez les mammifères.

L'Agence n'a pas non plus reçu de données sur l'utilisation ou l'exposition des consommateurs à ces produits précis, en appui à cette réévaluation.

Nous avons trouvé des données sur l'efficacité de l'huile de citronnelle et des substances actives apparentées (CTR, CIR, CIL, CIO et autres huiles naturelles de même type) dans des rapports non publiés soumis par les titulaires ou demandeurs d'homologation et dans des livres et études publiés entre 1939 et 1995.

4.0 Description de la matière active

La réévaluation de l'huile de citronnelle et de ses substances actives apparentées touche cinq différentes « substances actives » apparentées (c'est-à-dire CIT, CTR, CIR, CIL et CIO) qui sont présentement utilisées dans la préparation d'insectifuges personnels. La plupart de ces substances actives sont des mélanges complexes composés principalement de terpènes apparentés du point de vue chimique et structurel. L'ARLA considère chacun de ces mélanges complexes en tant que substance active individuelle. Bien que l'on ne sache pas quels sont les véritables composés actifs de ces « substances actives », il semble fort probable que plus d'un de ces composés possèdent des propriétés insectifuges.

Ce groupe de substances actives comprend l'huile de citronnelle naturelle, l'huile de citronnelle synthétique (mélange d'huiles naturelles), le citronellal (un des composés individuels de l'huile de citronnelle) et des mélanges d'huiles naturelles (qui ne prétendent pas être de l'huile de citronnelle) qui contiennent soit de l'huile de citronnelle, un ou plusieurs de ses composés ou des substances actives apparentées. Ces produits étant extraits de sources naturelles, ils présentent des différences dans leur composition d'un lot à l'autre.

L'huile de citronnelle est une huile volatile qui s'obtient par distillation à la vapeur des graminacées cultivées *Cymbopogon nardus* (Rendale) ou *Cymbopogon winteranus* (Jowitt), fraîchement coupées ou partiellement séchées. Elle contient plus de 80 composés étroitement apparentés comprenant des hydrocarbures terpéniques, des alcools et des aldéhydes. Les concentrations de ces substances peuvent varier selon les conditions de croissance et la période de la récolte. Une étude fournie par le Citronella Joint Venture a permis d'identifier la plupart des composantes de l'huile de citronnelle. Il existe deux principales variétés commerciales d'huile de citronnelle disponibles sur le marché : le type « Ceylan » (extrait de *Cymbopogon nardus*) et le type « Java » (extrait de *Cymbopogon winteranus*). L'huile de type « Java » est produite en plus grande quantité et contient une concentration supérieure de l'aldéhyde citronellal que l'huile de type « Ceylan ».

Habituellement, l'ARLA exige que les matières actives de qualité technique (MAQT) soient analysées pour identifier tous les composés présents à une concentration minimale de 0,1 %. Étant donné la complexité de la composition chimique de l'huile de citronnelle, les titulaires ont été exemptés de procéder à cette analyse et l'ARLA a accepté une

caractérisation de l'huile fondée sur des critères tels la gamme d'aldéhydes totaux et d'alcools totaux présents. Cependant, la limite de quantification des composantes à l'origine de préoccupations d'ordre toxicologique doit être mesurée.

On ne prévoit pas que la MAQT contienne des impuretés d'importance toxicologique figurant dans la directive d'homologation [DIR98-04](#) ou dans la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) identifiées à l'annexe II de la directive d'homologation [DIR99-03](#).

5.0 Produits contenant de l'huile de citronnelle et des composés apparentés

L'annexe I contient une liste complète des PC homologuées, de même que leur classification et étiquetage, en date de février 2003.

Les PC sont des solutions, des concentrés émulsifiables ou des crèmes; toutes s'appliquent sur la peau directement ou au moyen d'un atomiseur. Elles contiennent généralement moins de 15 % de la « matière active » totale. Les étiquettes de six PC allèguent que le produit n'est efficace que contre les moustiques; deux autres produits ne sont efficaces que contre les mouches noires, et cinq autres, à la fois contre les moustiques et les mouches noires. La plupart des étiquettes présentaient un mode d'emploi et recommandaient aux usagers d'appliquer une fine couche sur la peau exposée. Cependant, parmi les treize produits homologués, seuls huit mentionnaient un délai d'attente avant une nouvelle application, et seulement quatre produits suggéraient un nombre maximum d'applications. Trois des PC recommandaient en plus aux usagers de ne pas appliquer le produit sur la peau endommagée (coups de soleil, écorchures, coupures) et de se laver une fois à l'intérieur afin d'enlever le produit. Toutes les étiquettes recommandaient de ne pas avaler le produit, d'éviter le contact avec les yeux et la bouche et de ne pas l'utiliser sur les nourrissons et les jeunes enfants.

6.0 Effets pertinents sur la santé humaine

6.1 Métabolisme et toxicologie

La recherche n'a pas dressé le profil métabolique ou toxicocinétique de l'huile de citronnelle naturelle en tant que telle car cette huile contient de nombreux composés individuels. Cependant, la citronnelle se compose en majeure partie d'un groupe de monoterpènes apparentés d'un point de vue structurel. À cause de cette similitude structurelle, les composés monoterpéniques de ce groupe ont des voies métaboliques semblables. La recherche a établi le profil métabolique des divers composés individuels contenus dans l'huile de citronnelle. Ces composés possèdent un métabolisme rapide, qui s'opère principalement par le biais de systèmes d'enzymes à haute capacité. En général, les monoterpènes sont rapidement et largement absorbés à la fois par voie orale et cutanée; ils sont également rapidement métabolisés et excrétés, principalement dans l'urine (Dilberto *et al.*, 1988; Série de Rapports techniques de l'OMS, n° 828; Série

Additifs alimentaires de l'OMS, n° 40, 1998, et n° 42, 1999; Chadha et Madyastha, 1982; Ishida *et al.*, 1989).

Il est raisonnable de prévoir que les profils toxicologiques des monoterpènes individuels s'apparenteront à la toxicité potentielle de l'huile de citronnelle naturelle, puisque ces produits possèdent une structure chimique et des voies métaboliques très semblables et bien caractérisées, qu'ils sont rapidement métabolisés et excrétés et que l'huile de citronnelle se compose principalement de monoterpènes. Puisque très peu de données étaient disponibles sur la toxicité de l'huile de citronnelle chez les mammifères, l'Agence s'est servi des données disponibles sur la toxicité chez les mammifères de plusieurs composés de l'huile de citronnelle afin d'évaluer la toxicité potentielle de l'huile de citronnelle naturelle (voir l'annexe II).

Des études de toxicité aiguë (EPA, 1997) ont indiqué que l'huile de citronnelle naturelle avait une faible toxicité aiguë lorsqu'administrée par voie orale ou par inhalation à des rats, et par voie cutanée à des lapins. Le produit a provoqué une légère irritation des yeux et de la peau chez les lapins. L'huile de citronnelle naturelle de type « Ceylan » s'est avérée être un sensibilisant cutané chez les cobayes, tandis que le type « Java » ne présentait pas cette caractéristique. On a constaté plusieurs signes cliniques de toxicité aiguë après l'administration par gavage oral d'une dose unique d'huile de citronnelle, notamment la léthargie, l'horripilation et la prostration. L'administration de doses létales a provoqué des lésions symptomatiques d'effets toxiques au niveau du cerveau, de la rate, des reins, de l'intestin grêle, de l'estomac, du foie et de la vessie urinaire.

Aucune étude n'était disponible sur la toxicité subchronique ou chronique de l'huile de citronnelle naturelle chez les mammifères. L'Agence disposait toutefois des études publiées sur la toxicité de certains composés naturels de l'huile de citronnelle naturelle (p. ex., le α -terpinène, le méthyleugénol ou le *d*-limonène)¹ et d'un composé structurellement apparenté, le citral (un métabolite du géraniol, qui est un des composés de la citronnelle; on retrouve le citral dans d'autres huiles utilisées dans des produits de formulation). Le gavage oral subchronique de chiens avec du *d*-limonène n'a pas entraîné de signes cliniques de toxicité ou de changements histopathologiques, mais a causé des gains de poids absolu et relatif des reins à la dose la plus élevée. Les expériences sur l'alimentation ou sur le gavage oral subchronique au citral chez les rats ont mené à une diminution et de la consommation d'aliments et du gain de poids, de même qu'à l'hypertrophie du foie, la prolifération de peroxysomes, l'induction de cytochromes P-450, l'hyperkératose, l'atrophie et des hémorragies de la moelle osseuse, la néphrotoxicité ou l'hyperplasie épithéliale du préestomac. Chez les souris, l'administration orale subchronique de citral a entraîné de la mortalité, la nécrose du

¹ L'ARLA n'a pas reçu de données confirmant la présence ou l'absence de chacun de ces constituants dans chaque source d'huile de citronnelle découverte dans des produits homologués. Des données sur les caractéristiques chimiques spécifiques à une source seraient exigées pour confirmer la présence et la concentration de chaque constituant.

préestomac, la vacuolisation des cellules hépatiques, la léthargie et l'atrophie des ovaires. L'exposition chronique des rats et des souris au citral a mené à une diminution du poids corporel chez les deux espèces (projet de rapport technique du NTP, TR-505, 2001).

Aucune donnée de toxicité chez les mammifères décrivant le potentiel oncogénique de l'huile de citronnelle naturelle n'était disponible. L'Agence a toutefois utilisé des études publiées sur la toxicité à long terme et sur l'oncogénicité de deux composés de l'huile de citronnelle (le *d*-limonène et le méthyleugénol) et du citral, composé de structure apparentée. L'administration orale chronique de *d*-limonène a entraîné le développement de tumeurs rénales chez les rats mâles. Toutefois, de nombreuses études ont démontré que cette réaction s'observe exclusivement chez les rats mâles; le mécanisme de développement de tumeurs n'existe pas chez les êtres humains, et les chercheurs ne considèrent pas cette réaction comme pertinente pour les être humains (Flamm et Lechman-Meckeeman, 1991; Hard et Whysner, 1994). Après l'exposition chronique des rats et des souris, on a observé une incidence accrue de lymphome malin chez les souris femelles; les chercheurs ont cependant considéré cette incidence comme imprévue et accidentelle puisqu'elle se situait dans les valeurs témoins historiques (projet de rapport technique du NTP, TR-505, 2001). Le NTP a conclu qu'il n'existait pas de preuves d'effets cancérigènes chez les souris mâles et les rats mais qu'il y avait des signes équivoques de cancérigénicité chez les souris femelles. L'administration chronique de méthyleugénol par voie orale a donné lieu à des signes évidents de cancérigénicité chez les rats et les souris des deux sexes (Johnson, J.D., *et al.*, 2000; rapport technique du NTP n° 491, 1998) et le NTP a classé le méthyleugénol comme étant « un agent cancérigène probable pour l'être humain » (rapport technique du NTP n° 491, 1998). Le méthyleugénol s'est avéré génotoxique dans le cadre de plusieurs essais de mutagénicité *in vitro*, notamment l'essai de recombinaison chromosomique chez une levure, la synthèse d'ADN non programmée dans des cellules hépatiques primaires du rat, la formation d'un adduit d'ADN dans des microsomes de foie chez le rat et chez l'être humain et la formation d'un adduit d'ADN *in vivo* dans le foie de souris. Divers essais de mutagénicité mettant en jeu l'huile de citronnelle naturelle (type « Java »), l'eugénol, le *d*-limonène et le citral ont présenté des résultats négatifs.

Aucune étude portant sur la toxicité de l'huile de citronnelle naturelle sur le plan de la reproduction et du développement n'était disponible. L'Agence a toutefois obtenu des données sur le α -terpinène, un composé naturel de l'huile de citronnelle, de même que sur le citral, un composé structurellement apparenté. Une étude limitée, non effectuée selon les lignes directrices, s'est penchée sur la toxicité du citral (administration par voie cutanée avant l'accouplement) sur le plan de la reproduction, sur une génération, chez le rat; on a constaté les résultats suivants : diminution du nombre de sites d'implantation, diminution du nombre de petits par portée, viabilité réduite des nouveaux-nés, perte accrue des embryons après implantation, réduction du nombre de corps jaunes et dégénérescence des follicules ovariens (Toaff, 1979). Tous les petits des mères auxquelles on avait administré du citral pendant 100 jours avant l'accouplement sont morts. Une étude sur la toxicité du citral sur le développement du rat a produit des résultats

semblables (diminution du taux de grossesse et du nombre de sites d'implantation, diminution du nombre de fœtus vivants et retard de l'ossification du squelette des fœtus à des doses toxiques pour la mère), mais n'a pas démontré des preuves de tératogénicité aux doses utilisées dans les essais. Dans une étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat, le α -terpinène a causé la réduction du poids fœtal à la dose la plus élevée; à des doses non toxiques pour la mère, l'ossification de certains éléments du squelette était incomplète et on a observé une incidence accrue d'os crâniens mal formés; ces résultats témoignant de la sensibilité accrue du fœtus.

Aucune étude sur la neurotoxicité de l'huile de citronnelle n'était disponible. Des documents publiés indiquent que les composés de l'huile de citronnelle ainsi que des composés structurellement apparentés (citral, bêta-mycérène, pinène, eugénol, citronellol, citronellal, linalol et acétate de linalyle) ont des propriétés sédatives qui se manifestent par le biais de mécanismes semblables (Aoshima, 1999; de Barros, 2000; Buchbauer, 1993, 1991; Gheldardini, 1999; Lis-Balchin, 1999; Re, 2000; Elisabetsky, 1995).

Certains documents publiés mentionnent des cas d'empoisonnement causé par l'huile de citronnelle. En général, ces données indiquent que l'empoisonnement systémique causé par l'huile de citronnelle est très rare et ne constitue pas une préoccupation importante comparativement à d'autres pesticides. On fait état d'un cas d'empoisonnement entraînant la mort d'un enfant de 21 mois, mais il était difficile d'établir avec certitude que l'huile de citronnelle avait été le seul facteur de mortalité. On a signalé cinq cas non mortels d'empoisonnement à l'huile de citronnelle au New Zealand National Poisons and Hazardous Chemicals Information Centre de Dunedin (Wayne *et al.*, 1991).

6.2 Évaluation des risques autres que le cancer pour les consommateurs

Dans le cadre de cette réévaluation, l'ARLA n'a reçu aucune donnée spécifique portant sur l'exposition à l'huile de citronnelle en particulier. L'on s'est donc fondé sur des mesures par défaut de la surface corporelle, du poids corporel, du pourcentage de la surface corporelle sur laquelle le consommateur applique l'huile de citronnelle et de la dose d'application (mg de produit/cm² de peau) pour estimer l'exposition. Vu les différences de surface et de poids corporels entre les adultes et les enfants, on a décidé d'effectuer des évaluations séparées pour les deux groupes. On a supposé qu'environ 25 % du corps d'une personne vêtue d'une chemise à manches courtes, d'un short et de souliers est exposé (c.-à-d. la tête, les mains, les avant-bras et le bas des jambes); on a également supposé que la plupart des utilisateurs appliquent l'huile de citronnelle sur cette surface exposée.

Suppositions : surface et poids corporels, surface d'application et exposition

Supposition	Adulte	Enfant (3 ans)
Poids corporel (kg)	70	15
Surface corporelle (cm ²) ^a	18440	6565
Surface d'application (cm ²)	4610	1641

^a D'après le document d'harmonisation provisoire de l'ALENA (1999)

On a estimé qu'une utilisation typique consistait en une application par jour, et que la dose d'application s'élevait à 1 mg/cm² de peau. Cette méthode a produit des estimations d'exposition semblables aux estimations correspondant à d'autres insectifuges évalués par l'ARLA. En l'absence de données, on a supposé que la dose d'application de 1 mg/cm² de peau était représentative de tous les types de formulation (atomiseur, lotion et crème). Outre le manque de données sur l'exposition, personne n'a soumis de données sur l'absorption cutanée. Toutefois, certaines caractéristiques physiques et chimiques de l'huile de citronnelle, comme son coefficient de partage octanol-eau élevé et sa légère solubilité dans l'eau, semblent indiquer qu'il est probable que l'huile soit bien absorbée par voie cutanée. Une étude publiée portant sur l'absorption du citral chez les rats mâles, indique que le citral pourrait être absorbé rapidement par la peau (Diliberto *et al.*, 1988). Pour les calculs, on a supposé que le taux d'absorption cutanée était de 100 %.

On utilise l'équation suivante pour calculer l'exposition cutanée quotidienne :

$$mg\ m.a./kg\ p.c. = \frac{\text{surface d'application (cm}^2\text{)} \times 1\ mg\ formulation/cm^2 \times X\ \% m.a.}{p.c.}$$

L'exposition à l'huile de citronnelle peut être soit aiguë (un jour) ou à moyen terme (c.-à-d. tous les jours pendant plusieurs semaines). On n'a pas réalisé d'estimations d'exposition distinctes pour les évaluations des risques associés à l'exposition aiguë et à moyen terme, car les suppositions relatives à l'exposition sont les mêmes dans les deux cas. Les risques calculés sont exprimés en marges d'exposition (ME), qui s'obtiennent au moyen de la formule suivante :

$$ME = \frac{\text{Dose sans effet nocif observé (DSENO) (cutanée ou orale)}}{\text{Exposition cutanée chez l'être humain}}$$

Pour l'évaluation des risques associés à l'exposition cutanée aiguë, l'ARLA a utilisé une DSENO de 30 mg/kg p.c./j provenant d'une étude tératologique portant sur le α -terpinène chez les rats. Les chercheurs ont opté pour une ME de 1000 afin de tenir compte des facteurs d'incertitude de 10× pour l'extrapolation entre espèces et de 10× pour la variabilité intraspécifique, tout en s'assurant un facteur de sécurité additionnelle de 10×. Ils ont sélectionné ce facteur de sécurité additionnelle afin de tenir compte des lacunes

dans la base de données sur l'huile de citronnelle et des indications de sensibilité du fœtus et de la progéniture constatées dans l'étude tératologique chez les rats exposés au α -terpinène.

Pour l'évaluation du risque associé à l'exposition cutanée à moyen terme, l'ARLA a utilisé une DSENO de 30 mg/kg p.c./j tirée de l'étude susmentionnée portant sur la tératologie chez les rats exposés au α -terpinène. Les chercheurs ont sélectionné une ME de 3000 afin de tenir compte des facteurs d'incertitude de 10× pour l'extrapolation entre espèces et de 10× pour la variabilité intraspécifique, tout en s'assurant un facteur de sécurité additionnelle de 30×. Ils ont sélectionné ce facteur de sécurité additionnelle afin de tenir compte des lacunes dans la base de données sur l'huile de citronnelle; de l'incertitude des données de substitution; des différences entre les valeurs observées et les valeurs potentielles de la puissance des composés individuels de l'huile de citronnelle naturelle; des indications de sensibilité du fœtus et de la progéniture (10×); et de l'utilisation d'une étude sur l'exposition à court terme pour déterminer les effets d'une exposition à plus long terme (3×).

Les valeurs de ME obtenues après une application unique d'huile de citronnelle ou de produits contenant des composés actifs apparentés variaient de 3 à 36 tant pour les enfants que pour les adultes, et la plupart des valeurs se situaient en deçà de 10. Les valeurs obtenues après applications répétées de ces produits étaient encore plus basses. Par conséquent, ces ME obtenues pour les enfants ou les adultes lors de situations d'exposition aiguë ou d'exposition à moyen terme après une, deux ou cinq applications des produits contenant de l'huile de citronnelle ou des composés actifs apparentés ne satisfont pas les valeurs ciblées de ME.

6.3 Évaluation des risques de cancer

Les chercheurs ont réalisé une évaluation qualitative des risques de cancer, et ce malgré le fait que les données disponibles sur l'huile de citronnelle (*in vitro*) ou sur le citral (essais de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*, bio-essais d'une durée de deux ans sur l'exposition chronique et l'oncogénicité chez les rats et les souris) n'ont pas indiqué de risque oncogène. La préoccupation en matière d'oncogénicité vient de la présence de méthyleugénol dans l'huile de citronnelle naturelle. La recherche a démontré que le méthyleugénol est un agent mutagène et induit le développement de tumeurs chez les rats et les souris; il est de plus considéré comme « un agent cancérigène probable pour l'être humain » (NTP, 2002).

Dans un document daté du 26 septembre 2001, le Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne a recommandé que « l'on vérifie et l'on s'assure, au moyen des méthodes analytiques les plus efficaces disponibles, que les produits alimentaires ne contiennent pas de méthyleugénol ». Le Comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires destinés aux consommateurs, procès-verbal de la 14^e assemblée plénière, Bruxelles, le 24 octobre 2000, a conclu que le méthyleugénol

ne devrait pas être ajouté intentionnellement aux produits cosmétiques. Les conclusions du Comité indiquaient également ce qui suit :

« ...dans le cas de composés parfumés contenant du méthyleugénol se trouvant naturellement dans les huiles essentielles, la concentration de méthyleugénol dans le composé parfumé ne devrait pas être supérieure à 0,05 %. Cela signifie que, en se basant sur l'exposition maximale, la concentration de méthyleugénol dans le produit cosmétique fini ne devrait pas excéder 0,01 % dans un parfum, 0,004 % dans l'eau de toilette, 0,002 % dans une crème parfumée, 0,0002 % dans d'autres produits qui se laissent sur la peau et dans les produits d'hygiène buccale et 0,001 % dans les produits qui doivent être rincés de la peau. »

On a démontré que le méthyleugénol est une composante naturelle de certaines sources d'huile de citronnelle. Une étude fournie par le Citronella Joint Venture a donné des renseignements sur la composition de cinq échantillons d'huile de citronnelle provenant de lieux différents. Le méthyleugénol a été identifié dans les échantillons d'huile de type Ceylan et de type Java. La majorité des insectifuges à base d'huile de citronnelle homologués au Canada contiennent de l'huile de type Java. L'ARLA ne possède aucune donnée confirmant la présence ou l'absence de méthyleugénol dans les sources d'huile de citronnelle utilisées pour les produits homologués et s'il y en a, en quelles concentrations.

Compte tenu du profil d'emploi et de l'application cutanée fréquente des produits contenant de l'huile de citronnelle naturelle, et du peu de données disponibles, il n'est pas possible de conclure que le risque cancérigène que présente le méthyleugénol dans ces produits demeure acceptable.

7.0 Évaluation de la valeur

7.1 Biologies des organismes nuisibles

Les étiquettes de six insectifuges personnels contenant de l'huile de citronnelle ou des substances apparentées allèguent l'efficacité du produit contre les moustiques (*Culicidae*), les étiquettes de deux produits allèguent que l'insectifuge repousse les mouches noires (*Simuliidae*) et les étiquettes de cinq produits allèguent que l'insectifuge repousse les deux sortes d'insectes. On juge que ces insectes sont des organismes nuisibles parce que les femelles adultes piquent les personnes et s'alimentent de leur sang.

7.2 Importance sur le plan médical

En se nourrissant de sang, les insectes piqueurs peuvent causer l'inconfort, une perte de sang, des allergies et ils peuvent transmettre des maladies. Bien que rares, les maladies transmises par les arthropodes au Canada incluent des encéphalites virales (équine de l'Ouest, équine de l'Est et équine de Saint-Louis), transmises par les moustiques du genre *Culex*. Le virus du Nil occidental, qui est transmis par les moustiques et qui peut causer

l'encéphalite (inflammation du cerveau), est récemment devenu un problème de santé publique. De nombreuses espèces de moustiques peuvent être infectées du virus du Nil occidental. L'existence de ces maladies ou la menace qu'elles font peser ont stimulé la vente des insectifuges personnels au Canada.

La Direction générale de la santé de la population et de la santé publique de Santé Canada conseille aux canadiens qui se rendent à l'étranger d'employer des insectifuges personnels pour se protéger contre des maladies tropicales, comme le paludisme (www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/97vol23/23s5/index_f.html), qui sont transmises par les anophèles (qui ne sont pas des organismes nuisibles importants au Canada). Avant leur départ, les voyageurs peuvent se procurer ces produits au pays. Ni la réévaluation de l'huile de citronnelle ni l'évaluation de la valeur des nouveaux insectifuges personnels soumis pour homologation n'ont inclus d'estimation de leur valeur potentielle dans d'autres pays. Aucun pays n'a bien documenté l'efficacité des insectifuges personnels contenant de l'huile de citronnelle et des substances apparentées en termes de protection des personnes contre les maladies transmises par des arthropodes.

7.3 Importance relative des organismes nuisibles

Les moustiques des genres *Ochlerotatus* et *Aedes*, particulièrement les moustiques précoces des groupes *Ochlerotatus communis* au printemps et *Aedes vexans* l'été, ainsi que les mouche noires, particulièrement les membres du complexe *Simulium venustum*, sont les principaux arthropodes nuisibles hématophages au Canada. Les problèmes liés aux moustiques et aux mouches noires sont probablement à l'origine de la plus grande partie des ventes d'insectifuges personnels au pays.

7.4 Justification de la réévaluation de la valeur

Tel que mentionné dans l'avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges personnels*, l'un des six facteurs contribuant à la décision de réévaluer les insectifuges personnels était l'existence d'« une incertitude concernant l'efficacité alléguée de tous les produits homologués quant aux organismes repoussés, aux utilisations et à la durée de la protection mentionnée ». Cela a conduit à un appel de données sur l'efficacité et à une recherche bibliographique.

7.5 Examen des données

7.5.1 Méthodologie

La plupart des données examinées sur l'efficacité provenaient de l'application des insectifuges sur l'avant-bras ou sur le bas des jambes, à des doses normaux (habituellement 1 mL par avant-bras ou 1 mL/600 cm²), et de l'exposition continue ou intermittente des surfaces traitées à des insectes piqueurs privés de repas sanguin dans

une cage d'essai ou à des populations d'insectes piqueurs en nature. La durée de protection totale (DPT) est l'indice d'efficacité le plus courant. La DPT est égale à l'intervalle entre l'application de l'insectifuge et la première morsure *confirmée* (une morsure suivie d'une autre dans les 30 minutes). Cela constitue un indice approprié aux PC parce que la plupart des utilisateurs souhaitent une protection *complète* plutôt qu'une protection partielle pendant une période prolongée. Cependant, plusieurs essais avec des produits qui contenaient de l'huile de citronnelle ont employé un indice d'efficacité s'exprimant sous forme de pourcentage car la durée de protection totale des produits concernés était souvent courte. On établit le pourcentage insectifuge en comptant le nombre de piqûres sur des sujets traités et non traités pendant des périodes de durée égale et en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Pourcentage insectifuge} = 100 (N_u - N_t)/N_u$$

où N_t et N_u sont le nombre de piqûres recensées sur les sujets traités et non traités, respectivement.

Dans la plupart des essais en laboratoire, les chercheurs ont utilisé le moustique de la fièvre jaune (*Aedes aegypti* L.) élevé dans des conditions uniformes, du même âge et dans le même état nutritif. Dans ces essais, on a appliqué les insectifuges en doses standards sur les avant-bras des sujets, qui étaient ensuite exposés aux moustiques dans une cage d'essai afin de déterminer la DPT ou le pouvoir insectifuge, en pourcentage.

Lors des essais sur les moustiques et les mouches noires effectués sur le terrain, les surfaces d'essai comprenaient soit les avant-bras exposés de chaque sujet, du poignet au coude, soit le bas des jambes, de la cheville au genou.

Règle générale, un nouveau produit ne peut être homologué en tant qu'insectifuge personnel s'il ne possède pas une DPT d'au moins 30 minutes, ou un pouvoir insectifuge, en pourcentage, d'au moins 95 % lors du comptage des morsures débutant au moins 30 minutes après application, dans des essais sur le terrain effectués en sol canadien ou dans des régions comparables (p. ex., le nord des É.-U.) avec des espèces nuisibles dont la présence est connue au Canada.

7.5.2 Critères d'inclusion des données

L'objectif était d'inclure uniquement des données d'essais réalisés sur des personnes et où étaient mentionnés les doses, les arthropodes utilisés et le nombre de morsures sur les sujets non traités afin de confirmer la pression exercée par les arthropodes. Le choix des essais sur le terrain devait se limiter aux essais réalisés en sol canadien ou dans des zones comparables (p. ex., le nord des É.-U., la Russie) et portant sur des espèces trouvées au Canada. Toutefois, l'Agence a intégré des données de laboratoire concernant *Aedes aegypti*, même si cet insecte ne se trouve pas au Canada, parce qu'il est le seul moustique sur lequel pratiquement tous les insectifuges ont été testés.

7.5.3 Sommaire des résultats

Sept essais en laboratoire et douze essais sur le terrain sur les moustiques, ainsi qu'une seule étude avec les mouches noires, ont répondu aux critères d'inclusion dans l'examen des données. Les résultats disponibles n'indiquent aucun lien constant entre le contenu de la matière active (description et/ou concentration) et l'efficacité. Par conséquent, seules les données spécifiques à un produit ont été utilisées lors de l'évaluation de l'efficacité des préparations commerciales.

Sept des treize insectifuges personnels (contenant de l'huile de citronnelle et d'autres substances actives connexes) sont appuyées par les données d'efficacité spécifiques à un produit. Les données d'efficacité appuient les allégations liées au temps de protection (intervalles entre les applications) indiqué sur les étiquettes. Toutes les études sont récentes et ont été menées au Canada. Les intervalles entre les applications indiqués sur les étiquettes sont de 30 minutes (pour les moustiques, n^{os} d'hom. 22481 et 25517), de 45 minutes (pour les moustiques, n^{os} d'hom. 25446 et 25447), d'une heure (pour les mouches noires, n^{os} d'hom. 26913 et 26914) et de deux heures (pour les moustiques, n^o d'hom. 25797).

Les six autres produits ont des lacunes en données d'efficacité spécifiques à chacun. Les résultats provenant d'autres données disponibles (pour les moustiques seulement) ont démontré des liens irréguliers entre le contenu de la matière active et l'efficacité. Parmi les six produits, cinq ne comportent aucun intervalle entre les applications indiqués sur les étiquettes et allèguent repousser les moustiques et les mouches noires. Un produit précise un intervalle d'application de 30 minutes et est étiqueté seulement pour la lutte contre les moustiques. Par conséquent, des données d'efficacité spécifiques à un produit sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de ces produits et pour établir un calendrier d'applications.

7.6 Stratégies de lutte antiparasitaire en vigueur

Les produits homologués en vertu de la LPA pour la protection personnelle contre les moustiques et d'autres mouches piqueuses incluent les insectifuges personnels, les spirales anti-moustiques, les produits pour pulvérisation intérieure et brumisation de cour. Les méthodes de protection personnelle non-chimiques incluent des vêtements (p. ex., filets protecteurs pour la tête), des moustiquaires et la planification des activités à des moments déterminés de façon à éviter l'exposition aux arthropodes hématophages.

Presque tous les insectifuges personnels homologués au Canada ne contiennent que du N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET). L'ARLA a récemment complété sa réévaluation du DEET ([RRD2002-01](#), *Insectifuges corporels contenant du DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide et composés apparentés)*, 15 avril 2002). Bien que les produits contenant 30 % ou moins de DEET comme unique matière active soient acceptables, on abandonne graduellement les produits contenant un mélange de DEET et de la matière active

isocinchoméronate de di-*n*-propyle (MGK Repellent 326) ou de la matière active dicarboximide de *n*-octyl bicycloheptène (MGK Synergist 264) ou des deux, suite à leur réévaluation respective ([RRD2001-01](#), *Isocinchoméronate de di-*n*-propyle (MGK Repellent 326)*, et [RRD2001-02](#), **n*-Octylbicycloheptènedicarboximide (MGK Synergist 264)*, le 12 décembre 2001). Il existe quatre PC contenant de l'huile de soja comme matière active; toutes quatre homologuées pour la première fois en août 2000. L'Agence a également homologué un insectifuge à application cutanée contenant du p-menthane 3,8-diol comme matière active.

Les produits homologués pour la protection des collectivités contre les insectes piqueurs comprennent des larvicides (p. ex., des organophosphorés, des régulateurs de croissance et le *Bacillus thuringiensis*) contre les larves de moustiques et de mouches noires, ainsi que des produits pour pulvérisation atmosphérique, pour brumisation et les produits de pulvérisation à effet résiduel pour le traitement des lieux (p. ex., la pyrèthre et les pyréthroides synthétiques), principalement contre les moustiques adultes. La modification des habitats pour éliminer les larves de moustiques et de mouches noires est une méthode non chimique de protection des collectivités.

8.0 Mesure réglementaire proposée

Dans le cadre de la réévaluation de l'huile de citronnelle, l'ARLA a demandé aux titulaires d'homologation de soumettre des données sur l'innocuité pour permettre l'évaluation du risque pour la santé humaine. Le Citronella Joint Venture a soumis un ensemble de données qui ne comprenait que des études sur la toxicologie aiguë et des données sur la mutagénicité. L'ARLA a effectué une évaluation du risque d'après les données soumises et toute autre donnée disponible. Cette évaluation se fonde donc sur des données de toxicité chez les mammifères non conformes aux normes et sur des données de remplacement. Par conséquent, l'évaluation du risque présente un niveau d'incertitude élevé. Pour compenser les effets de l'incertitude découlant des lacunes dans les données, l'Agence a adopté une approche conservatrice d'évaluation du risque incluant des suppositions conservatrices quant à l'exposition et l'intégration de facteurs d'incertitude additionnels.

La présente évaluation a permis de cerner des préoccupations en matière de risques potentiels pour la santé humaine découlant de l'usage d'insectifuges personnels contenant de l'huile de citronnelle et des composés apparentés. Les résultats préoccupants concernent la tératogénicité et les effets toxiques sur la reproduction. En outre, l'huile de citronnelle naturelle contient une quantité variable de méthyleugénol, un agent cancérigène connu qui agit sur des sites multiples et affecte de nombreuses espèces. L'Union européenne et l'Association internationale des matières premières pour la parfumerie (IFRA) réglementent la teneur en méthyleugénol des produits cosmétiques, dont les profils d'emploi sont semblables à ceux des insectifuges. Il est essentiel d'obtenir pour tous ces résultats préoccupants de nouvelles données d'innocuité de haute qualité afin de raffiner l'évaluation du risque.

D'après les renseignements disponibles, l'ARLA n'a pas pu conclure que les risques pour la santé humaine associés à l'utilisation d'insectifuges personnels renfermant de l'huile de citronnelle et des composés apparentés, appliqués directement sur la peau, demeurent acceptables. Par conséquent, à moins que les titulaires d'homologation s'engagent à fournir des données additionnelles qui permettraient de remédier aux lacunes cernées dans le présent document, l'ARLA propose de mettre graduellement fin à l'homologation des insectifuges personnels renfermant de l'huile de citronnelle et des composés actifs apparentés que l'on applique sur la peau.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits concernant ce projet pendant les 60 jours suivant la date de parution du présent document, afin que les parties intéressées aient la possibilité de donner leur avis sur la proposition de décision faisant suite à la réévaluation de ces produits. Dans le cadre du processus normal de réévaluation, les titulaires d'homologation d'insectifuges à base d'huile de citronnelle et de composés actifs apparentés peuvent profiter de la présente période de consultation pour fournir toute donnée qui n'a pas été présentée ou pour indiquer leur engagement à remettre de nouvelles études. L'ARLA examinera ces renseignements avant de confirmer les exigences en matière de données non comblées et d'en arriver à une décision finale.

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CPG-SM	chromatographie en phase gazeuse et spectrographie de masse
CHO	ovaire de hamster chinois
CIL	citronellal (désignation en vigueur à l'ARLA)
CIO	mélange d'huiles naturelles
CIR	terpènes de citronnelle
CIT	huile de citronnelle
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CTR	mélange d'huiles essentielles synthétiques
DEET	N,N-diéthyl-m-toluamide
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DPT	durée de protection totale
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
IFRA	Association internationale des matières premières pour la parfumerie
IP	intrapéritonéal
j	jour(s)
JECFA	Comité mixte FAO – OMS d'experts des additifs alimentaires
K _d	coefficient d'adsorption
K _{oc}	coefficient d'adsorption normalisé en fonction du carbone organique
K _{oe}	coefficient de partage octanol-eau
kg	kilogramme(s)
L	litre(s)
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
mg	milligramme(s)
mL	millilitre(s)
n°	numéro
NTP	<i>National Toxicology Program</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
p.c.	poids corporel
PACR	projet d'acceptabilité d'homologation continue
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	parties par million
RED	<i>Reregistration Eligibility Decision</i>

RPA	<i>Règlement sur les produits antiparasitaires</i>
S9	système d'activation métabolique exogène
µg	microgramme(s)
µL	microlitre(s)

Annexe I Classification et étiquetage des PC

N° d'hom.	Matière active; % matière active figurant sur l'étiquette	Catégorie	Type de préparation	Insectes ciblés	Mode d'emploi sur l'étiquette
21424	CTR 10	D	SN	Mouches noires Moustiques	Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée. Pour davantage de protection, appliquer le produit sur les vêtements. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits. [Délai d'attente entre applications non précisé.]
21425	CTR 10	D	SN	Mouches noires Moustiques	Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée. Vaporiser dans les mains pour appliquer le produit sur le cou et le visage. Pour davantage de protection, appliquer le produit sur les vêtements. Éviter le contact avec les yeux et la bouche. Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits. [Délai d'attente entre applications non précisé.]
22427	CTR 10	D	SN	Mouches noires Moustiques	Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée. Vaporiser dans les mains pour appliquer le produit sur le cou et le visage. Pour davantage de protection, appliquer le produit sur les vêtements. Éviter le contact avec les yeux et la bouche. Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits. [Délai d'attente entre applications non précisé.]
22481	CIT 1,5	D	EC	Moustiques	Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée. Vaporiser dans les mains pour appliquer le produit sur le cou et le visage. Éviter le contact avec les yeux et la bouche. Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits. [Délai d'attente entre applications de 45 minutes, selon les besoins.]

N° d'hom.	Matière active; % matière active figurant sur l'étiquette	Catégorie	Type de préparation	Insectes ciblés	Mode d'emploi sur l'étiquette
24443	CIT 5	D	EC	Moustiques	Agiter avant usage. Pour de meilleurs résultats, appliquer un mince couche uniforme sur la peau exposée en évitant tout contact avec les yeux et la bouche. Délai d'attente entre applications de 30 minutes, selon les besoins. Pour davantage de protection, appliquer le produit sur les vêtements protection.
24537	CIT 15	D	PA	Mouches noires Moustiques	Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée. Éviter le contact avec les yeux et la bouche. Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits. [Délai d'attente entre applications non précisé.]
25446	CIR/CIT 5/10	D	SN	Moustiques	Vaporiser la peau exposée pour y laisser une mince couche uniforme de produit. Vaporiser dans les mains pour appliquer le produit sur le cou et le visage. Éviter le contact avec les yeux, la bouche, la peau sensible, les coupures et blessures, la peau brûlée par le soleil. Se laver les mains après l'application. Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits. Ne pas appliquer sous les vêtements. Délai d'attente entre applications de 45 minutes, selon les besoins. Ne pas dépasser 5 applications par jour.

N° d'hom.	Matière active; % matière active figurant sur l'étiquette	Catégorie	Type de préparation	Insectes ciblés	Mode d'emploi sur l'étiquette
25447	CIR/CIT 5/10	D	EC	Moustiques	<p>Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée.</p> <p>Tamponner le produit dans les mains pour appliquer le produit sur le cou et le visage.</p> <p>Éviter le contact avec les yeux, la bouche, la peau sensible, les coupures et blessures, la peau brûlée par le soleil.</p> <p>Se laver les mains après l'application.</p> <p>Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits.</p> <p>Ne pas appliquer sous les vêtements.</p> <p>Délai d'attente entre applications de 45 minutes, selon les besoins.</p> <p>Ne pas dépasser 5 applications par jour.</p>
25517	CIL 2,55	D	SN	Moustiques	<p>Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée.</p> <p>Éviter le contact avec les yeux, la bouche, la peau sensible, les coupures et blessures, la peau brûlée par le soleil.</p> <p>Se laver les mains après l'application.</p> <p>Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits.</p> <p>Ne pas appliquer sous les vêtements.</p> <p>Délai d'attente entre applications de 30 minutes, selon les besoins.</p> <p>Ne pas dépasser 2 applications par jour.</p>
25797	CIO 3	D	SN	Moustiques	<p>Appliquer une mince couche uniforme sur la peau exposée.</p> <p>Éviter le contact avec les yeux, la bouche, la peau sensible.</p> <p>Laver la peau traitée avec de l'eau et du savon une fois de retour à l'intérieur.</p> <p>Ne pas employer sur les nourrissons et les tout petits.</p> <p>Délai d'attente entre applications de 2 heures, selon les besoins.</p> <p>Ne pas dépasser 2 applications par jour.</p>

N° d'hom.	Matière active; % matière active figurant sur l'étiquette	Catégorie	Type de préparation	Insectes ciblés	Mode d'emploi sur l'étiquette
26913	CIT 0,05	D	EC	Mouches noires	<p>Utiliser seulement lorsque la protection contre les coups de soleil et les mouches noires est requise (ne pas utiliser comme écran solaire seulement ou comme produit hydratant). Appliquer généreusement 20 minutes avant l'exposition au soleil et aux mouches noires.</p> <p>Pour garder le pouvoir répulsif contre les mouches noires, appliquer à nouveau après 1 heure, selon les besoins.</p> <p>Appliquer à nouveau après la baignade ou la transpiration excessive et si l'exposition aux mouches noires persiste.</p> <p>Éviter le contact avec les yeux ou les lèvres.</p> <p>Peut irriter les yeux et causer des réactions cutanées.</p> <p>Discontinuer l'utilisation s'il y a signe d'irritation.</p> <p>Ne pas utiliser sur les nourrissons et les tout petits.</p>
26914	CIT 0,05	D	EC	Mouches noires	<p>Utiliser seulement lorsque la protection contre les coups de soleil et les mouches noires est requise (ne pas utiliser comme écran solaire seulement ou comme produit hydratant). Appliquer généreusement 20 minutes avant l'exposition au soleil et aux mouches noires.</p> <p>Pour garder le pouvoir répulsif contre les mouches noires, appliquer à nouveau après 1 heure, selon les besoins.</p> <p>Appliquer à nouveau après la baignade ou la transpiration excessive et si l'exposition aux mouches noires persiste.</p> <p>Éviter le contact avec les yeux ou les lèvres.</p> <p>Peut irriter les yeux et causer des réactions cutanées.</p> <p>Discontinuer l'utilisation s'il y a signe d'irritation.</p> <p>Ne pas utiliser sur les nourrissons et les tout petits.</p>

N° d'hom.	Matière active; % matière active figurant sur l'étiquette	Catégorie	Type de préparation	Insectes ciblés	Mode d'emploi sur l'étiquette
27188	CIT 10	D	SN	Mouches noires Moustiques	Presser doucement la pointe de l'applicateur sur la peau exposée. Étendre une fine couche uniforme sur la peau exposée. Peut être nocif si avalé. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas permettre l'usage par des petits enfants sans la supervision d'un adulte. Ne pas utiliser sur les nourrissons et les tout petits.

D = catégorie domestique

SN = solution

EC = émulsion

PA = pâte

Annexe II Données utilisées pour l'évaluation du risque de toxicité

Tableau 1 Profil toxicologique de l'huile de citronnelle

NOTA : À moins d'avis contraire, les effets notés ci-dessous sont des effets que l'on connaît ou que l'on croit probable chez les deux sexes.

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté du matériel d'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
ÉTUDES SUR LE MÉTABOLISME ET LA TOXICOCINÉTIQUE				
<i>Aucune étude soumise ou disponible</i>				
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË				
Toxicité orale aiguë – rat	Huile de type « Ceylan »	DL ₅₀ > 5000 mg/kg p.c.	(faible toxicité)	EPA RED 1997
Toxicité orale aiguë – rat	Huile de type « Java »	DL ₅₀ > 4380 mg/kg p.c.	(faible toxicité)	EPA RED 1997
Toxicité cutanée aiguë – lapin	Huile de type « Ceylan »	DL ₅₀ > 2000 mg/kg p.c.	(faible toxicité)	EPA RED 1997
Toxicité cutanée aiguë – lapin	Huile de type « Java »	DL ₅₀ > 2000 mg/kg p.c.	(faible toxicité)	EPA RED 1997
Toxicité respiratoire aiguë – rat	Huile de type « Ceylan »	CL ₅₀ > 5000 mg/kg p.c.	(faible toxicité)	EPA RED 1997
Toxicité respiratoire aiguë – rat	Huile de type « Java »	CL ₅₀ = 3,1 mg/L	(faible toxicité)	EPA RED 1997
Irritation oculaire – lapin	Huile de type « Ceylan »	Léger irritant		EPA RED 1997
Irritation oculaire – lapin	Huile de type « Java »	Léger irritant		EPA RED 1997
Irritation cutanée – lapin	Huile de type « Ceylan »	Léger irritant		EPA RED 1997
Irritation cutanée – lapin	Huile de type « Java »	Léger irritant		EPA RED 1997
Sensibilisation cutanée – cobaye	Huile de type « Ceylan »	Sensibilisant cutané		EPA RED 1997
Sensibilisation cutanée – cobaye	Huile de type « Java »	N'est pas un sensibilisant cutané		EPA RED 1997
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE				
<i>Aucune étude soumise ou disponible</i>				
ÉTUDES DE NEUROTOXICITÉ				
<i>Aucune étude soumise ou disponible</i>				

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté du matériel d'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE et D'ONCOGÉNICITÉ				
<i>Aucune étude soumise ou disponible</i>				
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION et DU DÉVELOPPEMENT				
<i>Aucune étude soumise ou disponible</i>				
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ : études <i>in vitro</i>				
Tes d'Ames <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1537, TA1535 (EPA)	1 – 1000 µg/plaque ± S9 (huile de type « Java »)	Négatif		EPA RED 1997
Test d'Ames <i>Salmonella</i> ; TA98, TA100, TA1537, TA1535, TA1538	jusqu'à 0,2 µl/disque ± S9	Négatif		Hachiya, N. <i>et al.</i> 1985
test de réparation de l'ADN (rec); <i>Bacillus subtilis</i> H17 (souche sauvage) 7 M45 (rec-)	5 µl/disque ± S9	Négatif : fraction + S9 Positif : fraction - S9		Hachiya, N. <i>et al.</i> 1985
Aberration chromosomique chez des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (EPA)	75,5 µg/plaque - S9; 150 µg/plaque ± S9	Négatif		EPA RED 1997
Synthèse d'ADN non programmée chez des hépatocytes primaires de rat (EPA)	30 – 50 µg/mL	Négatif		EPA RED 1997
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ : études <i>in vivo</i>				
<i>Aucune étude soumise ou disponible</i>				

Tableau 2 Profil toxicologique de certains constituants de l'huile de citronnelle ou de certains composés apparentés, d'après la documentation publiée

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE				
CITRAL (études publiées)				
Toxicité par voie orale (gavage); 14 j; souris; 5/sexe/dose	0, 534, 1068, 2137 mg/kg	534 mg/kg/jour	Augmentation de la mortalité et nécrose de la partie antérieure de l'estomac chez les deux sexes à 2137 mg/kg, augmentation de la mortalité chez les femelles à 1068 mg/kg; augmentation du poids du foie, vacuolisation des hépatocytes chez les mâles à 1068 mg/kg et chez les femelles à 2137 mg/kg.	Dieter 1993
Toxicité par voie alimentaire; 14 semaines; rats F344/N; 10/sexe/dose	0, 3900, 7800, 15 600, 31 000 ppm (0, 345/335, 820/675, 1785/1330 mg/kg/j, mâles/femelles	DSENO non établie DMENO = 345/335 mg/kg/j (mâles/ femelles)	≥ 335 mg/kg: diminution du p.c. moyen ≥ 675 mg/kg: diminution de la consommation d'aliments pendant la première semaine de l'étude. ≥ 1330 mg/kg : tous les rats moribonds ont été tués dans la seconde semaine de l'étude et montraient des signes d'apathie, une posture recroquevillée, un réflexe dans les pattes lent ou absent, les yeux lourds; hyperplasie épithéliale de la partie antérieure de l'estomac, hyperkératose, hémorragie et atrophie de la moelle osseuse, néphrotoxicité.	NTP TR505 2001

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
Toxicité par voie alimentaire; 14 semaines; souris B6C3F1; 10/sexe/dose	0, 3900, 7800, 15 600, 31 000 ppm (= 0, 745/790, 1840/1820, 3915/3870, 8110/7550 mg/kg/j, mâles/ femelles)	DSENO non établie DMENO = 745 mg/kg/j	<p>≥ 745 mg/kg : diminution du p.c. moyen; augmentation de la consommation d'aliments à la fin de l'étude.</p> <p>≥ 1820 mg/kg : augmentation de la consommation alimentaire pendant la première semaine (mâles); quelques mâles plus minces.</p> <p>≥ 3870 mg/kg : minceur et léthargie; augmentation de l'incidence d'atrophie ovarienne; légère hyperkératose et hyperplasie épithéliale de la partie antérieure de l'estomac (femelles).</p> <p>8110 mg/kg : 4 mâles moribonds sacrifiés à la deuxième semaine.</p>	NTP TR505 2001
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE ET D'ONCOGÉNICITÉ				
MÉTHYLEUGÉNOL (études publiées)				
Oncogénicité; voie orale (gavage); 2 ans; souris B6C3F1; 50/sexe/dose; 5 jours/semaine	0, 37, 75, 150 mg/kg	DSENO non établie DMENO = 37 mg/kg/j	<p>≥ 37 mg/kg : diminution de la survie chez les femelles; diminution du p.c., ectasie de l'estomac glandulaire, hyperplasie des cellules ovoides du foie, adénome et carcinome dans le foie chez les deux sexes; prolifération de cellules hématopoïétiques dans le foie chez les femelles.</p> <p>≥ 75 mg/kg : atrophie de l'estomac glandulaire chez les deux sexes, inflammation active de l'estomac glandulaire et nécrose du foie chez les femelles.</p> <p>Preuve d'oncogénicité chez les souris</p>	Johnson 2000

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
Oncogénicité; voie orale (gavage); 2 ans; rats F344/N; 50/sexe/dose; 5 jours/semaine	0, 37, 75, 150, 300 mg/kg Délai de 6 ou 12 mois avant le sacrifice 0, 300 mg/kg; 60/sexe/délai; 5/rat/sexe/délai avant sacrifice	DSENO non établie DMENO = 37 mg/kg/j DMENO = 37 mg/kg/j	<p>≥ 37 mg/kg : hyperplasie du conduit biliaire, hypertrophie du foie, atrophie de l'estomac glandulaire, adénome dans le foie chez les deux sexes; hyperplasie des cellules ovaies du foie chez les femelles; fibromes et fibrosarcomes cutanés chez les mâles.</p> <p>≥ 75 mg/kg : diminution du p.c. chez les deux sexes, dégénérescence focale dans le foie, prolifération de cellules ovaies dans le foie, hyperplasie focale des tubules rénaux, multiples carcinomes dans le foie, tumeurs neuro-endocrines bénignes et malignes dans l'estomac glandulaire et fibroadénomes des glandes mammaires chez les femelles.</p> <p>≥ 150 mg/kg : tous les mâles étaient morts à la semaine 89; diminution de la survie chez les femelles; multiples carcinomes dans le foie chez les femelles; tumeurs neuro-endocrines malignes dans l'estomac glandulaire chez les mâles</p> <p>300 mg/kg : cholangiomes et cholangiocarcinomes chez les mâles.</p> <p>Sacrifice après délai d'attente : atrophie de l'estomac glandulaire, atrophie du foie, hyperplasie des cellules ovaies du foie et multiples adénomes dans le foie des deux sexes à 300 mg/kg après 6 et 12 mois.</p> <p>Preuve de cancérogénicité chez les rats</p>	Johnson 2000

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
d-LIMONÈNE (études publiées)				
Oncogénicité; voie orale (gavage); 2 ans; rats F344/N; 50/sexe/dose	0, 75, 150 mg/kg (mâles) 0, 300, 600 mg/kg (femelles)	DSENO non établie DMENO = 75 mg/kg/j	≥ 75 et 150 mg/kg : hyperplasie des cellules des tubules rénaux, adénomes et adénocarcinomes rénaux chez les mâles. ≥ 300 ou 600 mg/kg : pas de lésions ou de tumeurs rénales chez les femelles. Preuve de cancérogénicité chez les rats mâles, mais reliée à la alpha-2 μ globuline, et par conséquent sans pertinence biologique pour les humains.	NTP 347 1990
Oncogénicité; voie orale (gavage); 2 ans; souris B63CF ₁ ; 50/sexe/dose	0, 250, 500 mg/kg (mâles) 0, 500, 1000 mg/kg (femelles)	DSENO = 1000 mg/kg/j	Pas de lésions ou de tumeurs rénales ni chez les mâles ni chez les femelles. Pas de preuve de cancérogénicité chez les souris.	NTP 347 1990
Voie orale (gavage); 6 mois; chien Beagle; 5/sexe/dose	0, 100, 1000 mg/kg	DSENO = 100 mg/kg/j	1000 mg/kg : augmentation du poids relatifs et absolus des reins	Web 1990
CITRAL (études publiées)				
Épreuve biologique; 2 ans; rat F344/N; 50/sexe/dose	0, 1000, 2000, 4000 ppm (0, 50, 100, 210 mg/kg/j)	DSENO = 100 mg/kg/j	≥ 50 mg/kg : augmentation de la survie (mâles) 210 mg/kg : diminution du p.c. moyen à la semaine 49 et plus (mâles) ou à la semaine 25 et plus (femelles). Pas de preuve de cancérogénicité	NTP TR505 2001

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
Épreuve biologique; 2 ans; souris B63CF ₁ ; 50/sexe/dose	0, 500, 1000, 2000 ppm (0, 60, 120, 260 mg/kg/j)	DSENO non établie DMENO = 60 mg/kg/j	<p>≥ 60 mg/kg : diminution du p.c. moyen à partir de la 30^e semaine (femelles); tendance positive d'incidence de lymphomes malins (dans la rate, les ganglions mésentériques, le thymus) chez les femelles (3/49, 5/50, 9/50 et 12/50 à 0, 0, 60, 120, 260 mg/kg/j, respectivement).</p> <p>≥ 120 mg/kg : diminution du p.c. moyen pendant toute la durée de l'étude (mâles).</p> <p>260 mg/kg : augmentation de l'incidence de lymphomes malins (femelles) (24 % contre 6 % dans les groupes contrôles), statistiquement significatif à la dose élevée, mais dans une plage historique pour le NTP.</p> <p>Pas de preuve de cancérogénicité chez les souris mâles; signes équivoques de cancérogénicité chez les souris femelles</p>	NTP TR505 2001

Étude/espèce/ nombre d'animaux par groupe	Dose/pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Résultats/effets	Référence
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT				
α-Terpinène (études publiées)				
Étude de tératologie; voie orale (gavage); rat Wistar; 15 – 28 femelles positivement inséminées/groupe	0, 30, 60, 125, 250 mg/kg/jour aux jours de gestation 6 – 15; Pureté de 98 %	DSENO maternelle = 60 mg/kg DSENO sur le plan du développement = 30 mg/kg	Effets chez les mères : diminution du GPC à ≥ 125 mg/kg Effets sur la reproduction : aucun effet. Effets sur le développement : retard de l'ossification de la colonne vertébrale et du sternum, augmentation de l'incidence de formes irrégulières de l'os spongieux et de l'os basisphénoïde à ≥ 60 mg/kg; diminution du poids des fœtus à 250 mg/kg Preuve de sensibilité fœtale	Araujo 1996

ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT
CITRAL (études publiées)

<p>Étude de toxicité sur le plan de la reproduction; 1 génération et étude de toxicité cutanée sur le plan de la reproduction; 1 portée; rats vierges Wistar; 19 – 20 femelles/dose</p>	<p>0, 460 mg/kg pendant 60 ou 100 jours avant l'accouplement (c.-à-d. que les animaux ne sont pas traités pendant la grossesse et la période d'allaitement de 21 jours), les mères et les jeunes ont été tués 21 jours après la mise bas.</p>	<p>DSENO pour la toxicité maternelle : ≥ 460 mg/kg/j</p> <p>DSENO pour la toxicité sur le plan de la reproduction non établie (DMENO = 460 mg/kg/j)</p> <p>DSENO pour la progéniture non établie (DMENO = 460 mg/kg/j)</p>	<p>Toxicité maternelle : Pas d'effet toxique apparent.</p> <p>Toxicité sur le plan de la reproduction : 28 % de pertes post-implantation (60 jours) et 31,8% de pertes post-implantation (100 jours) contre 7,4 % de pertes post-implantation dans le groupe contrôle; diminution du nombre de sites d'implantation, diminution de la grosseur des portées, diminution du nombre de follicules embryonnaires et primaires, dégénérescence des follicules ovariens, diminution du nombre de corps jaunes chez les mères traitées avant l'accouplement seulement pour le groupe de 100 jours.</p> <p>Toxicité pour la progéniture : Toute la progéniture des mères traitées de façon topique pendant 100 jours sont morts dans la première semaine suivant la naissance (diminution de la survie de la progéniture).</p> <p>Preuve de toxicité (retardée) sur le plan de la reproduction et sur les embryons et de sensibilité accrue des foetus et des nouveaux-nés.</p>	<p>Toaff 1979</p>
---	---	--	--	-------------------

ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT				
Tératogénicité; voie orale (gavage); rats Wistar rat; 19 – 20 femelles/groupe	0, 60, 125, 250, 500, 1000 mg/kg; aux jours de gestation 6 – 15	DSENO maternelle non établie DSENO sur le plan du développement = 60 mg/kg	Effets sur les mères : diminution de la consommation d'aliments et du GPC à ≥ 60 mg/kg Effets sur le reproduction : diminution des implantations, foetus vivants/mère à ≥ 125 mg/kg Effet sur le développement : diminution du nombre de foetus vivants à 125 et 1000 mg/kg p.c./j, augmentation du poids de la rate à 125 mg/kg p.c./j. Retard dans l'ossification à ≥ 125 mg/kg (incidence non reliée à la dose). Pas de preuve de tératogénicité ou de sensibilité fœtale chez les rats.	Nogueria 1995
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ				
CITRONELLAL				
Test d'Ames <i>Salmonella</i> (his-)	0,05 – 500 μ g/plaque \pm S9	Négatif	Kasamaki 1982	
MÉTHYLEUGÉNOL				
Test d'Ames <i>Salmonella</i> ; TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538	30 – 300 μ g/plaque \pm S9	Négatif	Sekizawa 1982	
Test d'Ames <i>Salmonella</i> ; TA97, TA98, TA100, TA102,	0,25 – 6,0 μ M/plaque \pm S9	Négatif : TA97 et TA100 faible positif : TA98 et TA102 \pm S9	Schiestl 1989	
<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA; test de mutation inverse	30 – 300 μ g/plaque \pm S9	Négatif	Sekizawa 1982	
Test de recombinaison chromosomique <i>Saccharomyces cerevisiae</i> souche RS9	0,68 – 2,04 μ M \pm S9	Positif	Schiestl 1989	

ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Test de recombinaison chromosomique - RS112 souche de levure diploïde	Jusqu'à 1 mg/ml + S9	Positif	Brennan 1996
Synthèse d'ADN non programmée – hépatocytes primaires de rat	$10^{-6} - 10^{-3}$ M	Positif	Howes 1990
Synthèse d'ADN non programmée – cellules hépatiques primaires de rat et de souris	10 – 500 μ M	Positif	Burkey 2000
Test d'adduit d'ADN chez le rat et des microsomes de foie humain	1 – 2000 μ M	Positif	Gardner 1997
Adduit d'ADN <i>in vivo</i> dans le foie (32P-essai de post-marquage) – souris CD-1 femelles	2 ou 10 mg/souris (IP)	Positif	Randerath 1984
EUGÉNOL			
Test d'Ames <i>Salmonella</i> ; TA97, TA98, TA100, TA102,	0,25 – 9,0 mM \pm S9	Négatif : TA97 et TA100 Faible positif : TA98 et TA102 \pm S9	Schiestl 1989
Test d'Ames <i>Salmonella</i> ; TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538	60 – 600 μ g/plaque \pm S9	Négatif	Sekizawa 1982
Essai de recombinaison chromosomique – <i>Saccharomyces cerevisiae</i> souche RS9	0,65 – 2,27 mM \pm S9	Positif	Schiestl 1989
Synthèse d'ADN non programmée – cellules hépatiques primaires de rat	$10^{-6} - 10^{-3}$ M	Négatif	Howes 1990

ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
<i>d</i>-LIMONÈNE			
Test d'Ames <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA137	0,3 – 3333 µg/plaque ± S9	Négatif	NTP 347 1990
Test d'échange de chromatide soeur – CHO	16,2 – 162 µg/mL ± S9	Négatif	NTP 347 1990
Test d'échange de chromatide soeur – CHO	10 – 100 µg/mL ± S9	Négatif	NTP 347 1990
CITRAL			
Test d'Ames <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538		± S9 : Négatif	NTP TR505 2001
Test d'échange de chromatide soeur – CHO		± S9 : Positif	NTP TR505 2001
Test d'aberration chromosomique – CHO		± S9 : Négatif	NTP TR505 2001
test <i>in vivo</i> du micronoyau de la moelle osseuse – souris B6C3F1	0, 250 à 750 mg/kg/j pendant 3 jours (IP)	Négatif	NTP TR505 2001

Références

- Aoshima, H., et K. Hamamoto. « Potentiation of GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and phytocid », dans *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1999, vol. 63, n° 4, p. 743 – 748.
- Araujo. I.B. *et al.* « Study of the Embryofetotoxicity of alpha-terpinine in the Rat. », dans *Food and Chemical Toxicology*, 1996, vol. 34, p. 477 – 482.
- Brennan, R.J. *et al.* « Saturated and monofluoro analogs of the oriental fruit fly attractant methyleugenol show reduced genotoxic activities in yeast. », dans *Mutation Research*, 1996, vol. 369, p. 175 – 181.
- Buchbauer, G., L. Jirovitz, W. Jager, C. Plank, H. Dietrich. « Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. », dans *J. Pharmaceutical Sci.*, 1993, vol. 82, n° 6, p. 660 – 664.
- Buchbauer, G., L. Jirovitz, W. Jager, H. Dietrich, C. Plank. « Aromatherapy: Evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. », dans *Z. Naturforsch.*, 1991, vol. 46^o, p. 1067 – 72.
- Burkey J.L., J.M. Sauer, C.A. McQueen, I.G Sipes. « Cytotoxicity and genotoxicity of methyleugenol and related congeners a mechanism of activation for methyleugenol. », dans *Mutat Res*, 20 sept. 2000, vol.453, n° 1, p. 25 – 33.
- Chadha A. et K.M. Madyastha. « Omega-hydroxylation of acyclic monoterpene alcohols by rat lung microsomes. » dans *Biochemical and Biophysics Research Communications*, 1982, vol. 108, p. 1271 – 1277.
- Commission européenne, Comité scientifique de l'alimentation humaine. *Opinion of the scientific committee on food on methyleugenol (4-allyl-1,2-dimethoxybenzene)*, 26 septembre 2001. SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/4 ADD1 FINAL.
- Commission européenne, Comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires destinés aux consommateurs. Procès-verbal de la 14^e assemblée plénière, Bruxelles, 24 octobre 2000.
- de Barros Vina, G.S., T.G. do Vale, C.M. Silva, F.J. de Abreu Matos. « Anticonvulsant activity of essential oils and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. », dans *Biol. Pharm. Bull.*, 2002, vol. 23, n° 11, p. 1314 – 1317.
- Dieter, M.P. *et al.* « Comparison of the toxicity of citral in F344 rats and B6C3F1 mice when administered by microencapsulation in feed or by corn-oil gavage. », dans *Food and Chemical Toxicology*, 1993, vol. 31, p. 463 – 474.

-
- Diliberto, J.J., G. Usha, L.S. Birnbaum. « Disposition of citral in male fischer rats. », dans *Drug Metabolism and Disposition*, 1988, vol. 16, p. 721 – 727.
- Elisabetsky, E., J. Marschner et D.O. Souza. « Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. », dans *Neurochem. Res.*, 1995, vol. 20, n° 4, p. 462 – 465.
- EPA. *Reregistration Eligibility Decision (RED): Oil of Citronella*. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency. 1997, Report EPA 738-F-97-002, 60 p.
- Flamm. W. et D. Lechman-Mckeeman. « The Human Relevance of the Renal Tumor-Inducing Potential of *d*-Limonene in Male Rats: Implications for Risk Assessment. », dans *Reg. Tox. Pharmacol.*, 1991, vol. 13, p. 70 – 86.
- Gardner. I. *et al.* « Cytochrome P450 mediated bioactivation of methyeugenol to 1'hydroxymethyleugenol in Fischer 344 rat and human liver microsomes. », dans *Carcinogenesis*, 1997, vol. 18, p. 1783 – 1783.
- Ghelardini, C., N. Galeotti, G. Salvatore et G. Mazzaonti. « Local anaesthetic effects of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. », dans *Plant Med.*, 1999, vol. 65, n° 8, p. 700 – 703.
- Hachiya, N. *et al.* « II. Summary of the results of acute toxicity tests and various mutagenicity assays on natural food additives (between 1981 and 1983). », dans *Tokishikoroji Foramu*, 1985, vol. 8, p. 91 – 107. En japonais.
- Hard. G.C. et J. Whysner. « Risk assessment of *d*-limonene: an example of male rat specific renal carcinogens. », dans *Crit. Rev. Toxicol.*, 1994, vol. 24, p. 231 – 254.
- Howes. A.J. *et al.* « Structure-specificity of the genotoxicity of some naturally occurring alkenylbenzenes determined by the unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes. », dans *Food and Chemical Toxicology*, 1990, vol. 28, p. 537 – 542.
- Ishida T., M. Toyota, Y. Asakawa. « Terpenoid biotransformation in mammals. V. Metabolism of (+)-citronellal, 7-hydroxycitronellal, citral, (-)-perillaldehyde, (-)-myrtenal, cuminaldehyde, thujone, and carvone in rabbits. », dans *Xenobiotica*, 1989, vol. 19, p. 843 – 855.
- Johnson, J.D. *et al.* « Two-year toxicity and carcinogenicity study on methyleugenol in F344/N rats and B6C3F₁ Mice. », dans *J. Agric. Food Chem.*, 2000, vol. 48, p. 3620 – 3632.
- Kasamaki, A. *et al.* « Genotoxicity of flavouring agents. », dans *Mutation Research*, 1982, vol. 105, p. 387 – 392.
- Lis-Balchin, M. et S. Hart. « Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller) », dans *Phytother. Res.*, 1999, vol. 13, n° 6, p. 540 – 542.
-

- Nogueira, A.C. *et al.* « Study of the embryofeto-toxicity of citral in the rat. », dans *Toxicology*, 1995, vol. 96, p. 105 – 113.
- National Toxicology Program (NTP). *Toxicology and Carcinogenesis Studies of d-Limonene (Cas No. 5989-27-5) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies)*, 1990, n° 347.
- NTP. *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS No. 93-15-12) in F344/N rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies)*, Technical Report Series N° 491, NIH Publication N° 98-3950, 1998, U.S. DHHS, PHS, NIH, NTP, Research, Triangle Park, NC.
- NTP. *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS No. 93-15-12) in F344/N rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies)*, Technical Report Series N° 491, NHI Publication N° 98-3950, 1998, U.S. DHHS, PHS, NIH, NTP, Research, Triangle Park, NC.
- NTP. *TR-505: Toxicology and carcinogenesis studies of citral (microencapsulated) (CAS No. 5392-40-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies)*, 2001. Rapport technique provisoire.
- NTP. *10th Report on Carcinogens*, 2002.
- OMS. *Food Additive Series 40: Safety evaluation of certain food additives*, 1998. Quarante-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA)
- OMS. *Food Additive Series 42: Safety evaluation of certain food additives and contaminants*, 1999. Cinquante et unième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA).
- OMS. *Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants*, Technical Report Series n° 828, 1992. Trente-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA).
- Randerath, K. *et al.* « 32P-post-labelling analysis of DNA adducts formed in the livers of animals treated with safrole, estragole and other naturally-occurring alkenylbenzenes. I. Adult female CD-1 mice. », dans *Carcinogenesis*, 1984, vol. 5, p. 1613 – 1622.
- Re, L, S. Barocci, S. Sonnino, A. Mencarelli, C. Vivani, G. Paolucci, A. Scarpantonio, L. Rinaldi et E. Mosca. « Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction », dans *Pharmacol Res*, 2000, vol. 42, n° 2, p. 177-182.
- Schiestl, R.H. *et al.* « Safrole, eugenol and methyleugenol induces intrachromosomal recombination in yeast », dans *Mutation Research*, 1989, vol. 224, p. 42 – 436.
- Sekizawa, J. et T. Shibamoto. « Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems », dans *Mutation Research*, 1982, vol. 101, p. 127 – 140.

Toaff, M.E. *et al.* « Selective oocyte degeneration and impaired fertility in rats treated with the aliphatic monoterpene, citral », dans *J. Reprod. Fert.*, 1979, vol. 55, p. 347 – 352.

Wayne. A. *et al.* « Management of citronella oil poisoning », dans *Clinical Toxicology*, 1991, vol. 29, p. 257 – 262.

Webb. D.R. *et al.* « Assessment of the Subchronic Oral toxicity of *d*-limonene in Dogs », dans *Food and Chemical Toxicology*, 1990, vol. 28, p. 669 – 675.