

Évaluation préalable

**2-Méthoxy-4-(prop-2-ènyl)phénol (eugénol) et
Rose, extrait de *Rosa canina***

**Numéros de registre du Chemical Abstracts Service
97-53-0 et 84696-47-9**

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Décembre 2018

No de cat. : En14-347/2018F-PDF

ISBN 978-0-660-28824-6

Le contenu de cette publication ou de ce produit peut être reproduit en tout ou en partie, et par quelque moyen que ce soit, sous réserve que la reproduction soit effectuée uniquement à des fins personnelles ou publiques mais non commerciales, sans frais ni autre permission, à moins d'avis contraire.

On demande seulement :

- de faire preuve de diligence raisonnable en assurant l'exactitude du matériel reproduit;
- d'indiquer le titre complet du matériel reproduit et l'organisation qui en est l'auteur;
- d'indiquer que la reproduction est une copie d'un document officiel publié par le gouvernement du Canada et que la reproduction n'a pas été faite en association avec le gouvernement du Canada ni avec l'appui de celui-ci.

La reproduction et la distribution à des fins commerciales est interdite, sauf avec la permission écrite de l'auteur. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec l'informathèque d'Environnement et Changement climatique Canada au 1-800-668-6767 (au Canada seulement) ou 819-997-2800 ou par courriel à ec.enviroinfo.ec@canada.ca.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'Environnement et Changement climatique, 2016.

Also available in English

Synopsis

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à l'évaluation préalable de deux des quatre substances du groupe des dérivés de l'eugénol et de l'isoeugénol du Plan de gestion des produits chimiques. Le Eugénol, 2-méthoxy-4-(prop-2-ènyl)phénol (communément appelé eugénol) a été déclaré d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car il satisfait aux critères de catégorisation du paragraphe 73 (1) de la LCPE. L'extrait de rose, *Rosa canina* (communément appelée extrait de rose) est considérée d'intérêt prioritaire en raison d'autres préoccupations environnementales. En suivant d'autres approches, il a été ensuite déterminé que les deux autres substances de ce groupe étaient peu préoccupantes, et les décisions à leur sujet sont fournies dans un rapport distinct¹. La présente évaluation préalable traite donc des deux substances mentionnées dans le tableau ci-après.

Substances visées par la présente évaluation

N° CAS ^a	Nom sur la <i>Liste intérieure</i>	Nom(s) commun(s)
97-53-0	Eugénol	Eugénol, 2-méthoxy-4-(prop-2-ènyl)phénol
84696-47-9 ^{b,c}	Extrait de rose, <i>Rosa canina</i>	Extrait de rose

^a Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (no CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf quand cela est requis pour des exigences réglementaires et/ou pour des rapports au gouvernement du Canada quand l'information et les rapports sont requis en vertu d'une loi ou d'une politique administrative, est interdite sans autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

^b Cette substance n'a pas été identifiée en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE, mais est incluse dans la présente évaluation car elle a été jugée d'intérêt prioritaire en raison d'autres préoccupations.

^c Ce n° CAS est celui d'un UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques).

L'eugénol est une substance naturelle. C'est un composant majeur des bourgeons, des feuilles et des tiges du giroflier (*Syzygium aromaticum*). C'est aussi un constituant d'autres essences volatiles (p. ex. essence de feuilles de laurier ou de cannelier). D'après les déclarations faites lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE, en 2011, entre 100 et 1000 kg d'eugénol ont été produits au Canada et entre 100 et 1000 kg y ont été importés. L'eugénol est utilisé comme agent odorant ou ingrédient de parfum dans divers produits, dont des produits de soins personnels, des produits de nettoyage et des produits d'assainissement de l'air. L'eugénol et l'essence de girofle (une source d'exposition à l'eugénol) sont des ingrédients présents dans des produits cosmétiques et des produits de santé naturels. L'eugénol est naturellement

¹ Les conclusions pour les n° CAS 120-11-6 et 120-24-1 sont données dans l'évaluation préalable des Substances jugées comme peu préoccupantes en se basant sur l'approche de Classification des risques écologiques des substances organiques et l'Approche basée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances.

présent dans des aliments, et l'eugénol et les essences de girofle (bourgeon, feuille et tige) sont utilisés comme aromatisants alimentaires.

L'extrait de rose est obtenu à partir de la plante dénommée *Rosa canina*, une espèce de rosier sauvage largement distribuée en Europe, en Asie, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord. En 2011, aucune activité de production d'extrait de rose n'a été déclarée au Canada au-dessus du seuil de 100 kg, alors que 1200 kg y ont été importés. Au Canada, l'extrait de rose est utilisé dans une grande variété de produits cosmétiques et de produits de santé naturels, jouant ou non un rôle médicinal.

Les risques posés à l'environnement par l'eugénol et l'extrait de rose ont été caractérisés au moyen de la Classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques. La CRE est une approche basée sur les risques, qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition et basés sur une pondération des éléments de preuve. Les profils de danger sont établis principalement en se basant sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Parmi les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition, on retrouve la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Une matrice de risque est utilisée pour assigner aux substances un potentiel faible, moyen ou élevé, basé sur leurs profils de danger et d'exposition. La CRE a permis de déterminer que l'eugénol et l'extrait de rose ont un faible potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.

En tenant compte de tous les éléments de preuve disponibles avancés dans la présente évaluation préalable, nous avons déterminé que l'eugénol et l'extrait de rose posent un faible risque d'effets pour l'environnement. Nous avons conclu que l'eugénol et l'extrait de rose ne satisfont à aucun des critères du paragraphe 64 a) ou 64 b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement nécessaire à la vie.

En ce qui a trait à la santé humaine, l'exposition de la population générale du Canada à l'eugénol peut survenir lors de l'utilisation d'une gamme de produits, dont des produits cosmétiques, des produits de santé naturels, des assainisseurs d'air et des produits de nettoyage (en tant qu'ingrédient de parfum). L'eugénol est également présent naturellement dans des aliments, qui devraient constituer la principale voie d'exposition. Il est aussi utilisé comme aromatisant alimentaire. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'eugénol comme carcinogène du groupe 3 (non classable en ce qui concerne sa cancérogénicité pour les humains) en se basant sur des preuves limitées de cancérogénicité lors d'études en laboratoire. Les renseignements disponibles indiquent que l'eugénol n'est probablement pas génotoxique. Lors d'études en laboratoire, le seul effet sur la santé associé à une exposition répétée à de l'eugénol est une diminution du gain de poids corporel, observée uniquement à de fortes doses,

sans effet nocif associé. Cette substance est donc considérée comme présentant un faible potentiel de danger et, étant donné ce faible potentiel de danger, le risque pour la santé humaine est considéré faible.

L'exposition de la population générale du Canada à de l'extrait de rose peut survenir principalement lors de l'utilisation de produits cosmétiques et de produits de santé naturels, par voie orale ou dermique. D'après les renseignements sur sa composition, l'eugénol et le 2-phényléthanol (n° CAS 60-12-8) sont les constituants principaux de l'extrait de fleurs de *Rosa canina*. En se basant sur une comparaison des estimations d'exposition au 2-phényléthanol et des niveaux de 2-phényléthanol associés à des effets nocifs lors d'études en laboratoire, les marges d'exposition sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

En nous basant sur les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, nous avons conclu que l'eugénol et l'extrait de rose ne satisfont à aucun des critères du paragraphe 64 c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Nous concluons donc que l'eugénol et l'extrait de rose ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Synopsis	i
1. Introduction	1
2. Identité des substances	3
3. Propriétés physiques et chimiques.....	5
4. Sources et utilisations.....	6
5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	10
5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	10
6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	12
6.1 Évaluation de l'exposition	12
6.2 Évaluation des effets sur la santé.....	16
6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	27
6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	30
7. Conclusion	31
Références.....	32
Annexes	41
Annexe A – Paramètres d'exposition utilisés pour estimer l'exposition au 2-phényléthanol (en tant que composant primaire de l'extrait de fleurs de <i>Rosa canina</i>)	41

Liste des tableaux

Tableau 2 1 - Eugénol	3
Tableau 2 2 - Extrait de <i>Rosa canina</i>	4
Tableau 3-1 - Propriétés physiques et chimiques, expérimentales ou prédites, de l'eugénol (aux conditions standards de température et de pression) ...	5
Tableau 3-2 - Propriétés physiques et chimiques, expérimentales ou prédites, du 2 phényléthanol (aux conditions standards de température et de pression)	6
Tableau 4 1 - Résumé des productions et importations au Canada d'eugénol et d'extrait de <i>Rosa canina</i>	7
Tableau 5-1 - Résultats de la classification des risques écologiques pour l'eugénol et l'extrait de <i>Rosa canina</i>	12
Tableau 6-1 - Résumé des estimations des expositions par voie dermique au 2-phényléthanol en tant que constituant primaire de l'extrait de fleurs de <i>Rosa canina</i> dans des produits cosmétiques	15
Tableau 6-2 - Valeurs clés de l'exposition dermique et du danger associés à la présence de 2-phényléthanol dans de l'extrait de fleurs de <i>Rosa canina</i> et ME en découlant	29

Tableau 0-3. Valeurs clés de l'exposition orale et du danger associés à la présence de 2-phényléthanol dans de l'extrait de fleurs de <i>Rosa canina</i> et ME en découlant	30
Tableau 6-3 - Sources d'incertitude de la caractérisation des risques	30
Tableau A-1 - Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie dermique au 2-phényléthanol en tant que composant primaire de l'extrait de fleurs de <i>Rosa canina</i>	
Tableau A-2 - Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie orale au 2-phényléthanol en tant que composant primaire de l'extrait de fleurs de <i>Rosa canina</i>	

1. Introduction

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne de protection de l'environnement* (1999) (LCPE) (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à l'évaluation préalable de deux des quatre substances regroupées dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques sous l'intitulé groupe des dérivés de l'eugénol et de l'isoeugénol, afin de déterminer si ces deux substances présentent ou peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. L'eugénol a été identifié d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car il satisfait aux critères de catégorisation du paragraphe 73 (1) de la LCPE (ECCC, SC [modifié en 2017]). L'extrait de *Rosa canina* a été considéré d'intérêt prioritaire en raison d'autres préoccupations environnementales (ECCC [modifié en 2013]).

Deux autres substances [(n° CAS² 120-11-6 (oxyde de benzyle et de 2-méthoxy-4-(prop-1-ènyl)phényle) et n° CAS 120-24-1 (phénylacétate de 2-méthoxy-4-(prop-1-ènyl)phényle)] ont été prises en compte lors de la Classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques et de l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (ECCC 2016a, Santé Canada 2016), et ont été déterminées peu préoccupantes pour la santé humaine ou l'environnement. En tant que telles, elles n'ont pas fait l'objet d'une évaluation plus poussée dans le cadre du présent rapport. Les conclusions relatives à ces deux substances sont fournies dans le document intitulé Ébauche d'évaluation préalable des substances identifiées comme peu préoccupantes en se basant sur la Classification des risques écologiques des substances organiques et sur l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique pour certaines substances (ECCC SC 2018). Ce document traite de toute une gamme de substances dans la même situation.

Bien que l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* aient été regroupés en raison de leurs profils d'utilisation similaires et du fait que l'extrait de *Rosa canina* contient potentiellement de l'eugénol, ces deux substances sont traitées individuellement dans la présente d'évaluation préalable.

Les risques posés à l'environnement par l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* ont été caractérisés au moyen de la CRE (ECCC 2016a). Pour la CRE, on décrit les risques posés par une substance en utilisant des paramètres clés parmi lesquels le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne dérivés du réseau

² Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf quand cela est requis pour des exigences réglementaires et/ou pour des rapports au gouvernement du Canada quand l'information et les rapports sont requis en vertu d'une loi ou d'une politique administrative, est interdite sans autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

alimentaire, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique. Elle tient compte de l'exposition possible des organismes dans des environnements terrestres ou aquatiques, basée sur des facteurs tels que les taux d'émission potentiels, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique à grande distance. Les divers éléments de preuve sont combinés afin d'identifier les substances nécessitant une évaluation plus poussée de leur potentiel d'effets nocifs sur l'environnement ou présentant une faible probabilité d'effets nocifs sur l'environnement.

Pour la présente évaluation préalable, nous avons pris en compte des renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et les expositions, y compris des renseignements soumis par des parties intéressées. Des données pertinentes ont été relevées jusqu'en octobre 2016. Quand ils étaient disponibles et pertinents, nous avons tenu compte de renseignements présentés dans des évaluations faites par d'autres juridictions.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada. Elle inclut des intrants d'autres programmes de ces ministères. La partie ayant trait à l'environnement de la présente évaluation est basée sur la CRE (publiée le 20 juillet 2016), qui a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de commentaires du public de 60 jours. Les parties ayant trait à la santé humaine ont fait l'objet d'un examen par des pairs et/ou de consultations externes. Des commentaires sur les parties techniques ayant trait à la santé humaine ont été faits par Bernard Gadagbui (Université de Cincinnati), Jennifer Sahmel (Insight Exposure and Risk Sciences Inc.) et John Urban (ToxStrategies). De plus, l'ébauche de la présente évaluation préalable publiée le 30 septembre 2017 a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que des commentaires de l'extérieur aient été pris en compte, Environnement et Changement climatique Canada et Santé Canada restent responsables du contenu final et des conclusions de la présente évaluation préalable.

La présente évaluation préalable est centrée sur des renseignements critiques afin de déterminer si les substances visées satisfont aux critères de l'article 64 de la LCPE. À cette fin, nous avons examiné les renseignements scientifiques et suivi une approche basée sur une pondération des éléments de preuve et sur le principe de précaution³.

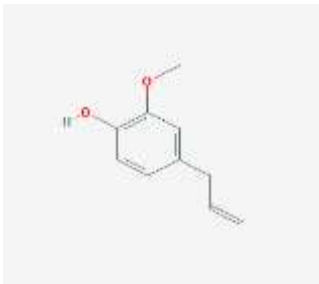
³Le fait de savoir si un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE sont satisfaits est basé sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine dus, sans toutefois s'y limiter, à des expositions à l'air ambiant ou intérieur, à l'eau potable, aux aliments et aux produits disponibles pour les consommateurs. Une conclusion faite dans le cadre de la LCPE n'est pas pertinente pour une évaluation des critères de risque spécifiés dans le *Règlement sur les matières dangereuses* faisant partie du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au Travail (SIMDUT) couvrant l'utilisation, la manipulation et le stockage sur le lieu de travail, ni n'empêche une telle

Nous présentons dans la présente évaluation préalable les renseignements critiques et les considérations à partir desquels notre conclusion a été tirée.

2. Identité des substances

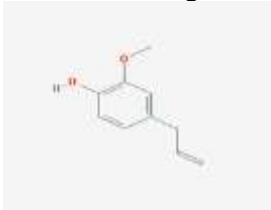
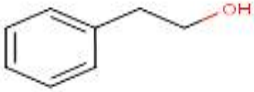
Dans les tableaux 2-1 et 2-2, nous donnons le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS), le nom sur la LIS et le nom commun de l'eugénol et de l'extrait de *Rosa canina*.

Tableau 2-1 - Eugénol

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
97-53-0	Eugénol (2-Méthoxy-4-(prop-2-ènyl)phénol	 C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164,20

évaluation. De même, une conclusion basée sur les critères de l'article 64 de la LCPE n'empêche pas de prendre des mesures dans le cadre d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

Tableau 2-2 – Extrait de *Rosa canina*

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Structures chimiques représentatives ^a
84696-47-9	Extrait de rose, <i>Rosa canina</i> (Extrait de <i>Rosa canina</i>)	45,1 % d'eugénol  13,6 % de 2-phényléthanol 

^a Concentrations basées sur l'extraction au *n*-pentane de l'eau aromatique obtenue par hydrodistillation de fleurs de *Rosa canina* (Hosni et al. 2010).

Nous avons remarqué que le n° CAS assigné à l'extrait de *Rosa canina* (à savoir le numéro 84696-47-9) est utilisé pour une variété de parties, d'extraits ou de préparations de la plante *Rosa canina*, y compris l'extrait de rose, l'extrait de *Rosa canina*, l'extrait de fruits de rose, l'extrait de cals de *Rosa canina*, la fleur de *Rosa canina*, l'extrait de fleurs de *Rosa canina*, l'essence de fleurs de *Rosa canina*, la poudre de fleurs de *Rosa canina*, le fruit de *Rosa canina*, l'extrait de fruits de *Rosa canina*, l'essence de fruits de *Rosa canina*, le jus de fruits de *Rosa canina*, l'extrait de graines de *Rosa canina*, l'extrait de feuilles de *Rosa canina*, les graines de *Rosa canina*, l'essence de graines de *Rosa canina* et la poudre de graines de *Rosa canina* (ChemIDplus 1993, CIR 2016, CIR 2011, PCPC 2017 tel que cité dans une communication personnelle, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance de Santé Canada au Bureau d'évaluation de substances existantes de Santé Canada, janvier 2017; non référencé).

Il existe des données variées sur la composition de *Rosa canina* (Nadpal et al. 2016, Ozyurt et al. 2016, Winther et al. 2016, Ghazghazi et al. 2010, Hosni et al. 2010, Ozel et Clifford 2004, Ozcan 2002). La grande variété de renseignements sur la composition peut être attribuée à divers facteurs, dont la ou les parties utilisées pour l'extraction, les différentes méthodes d'extraction, des variations régionales dans les sources de la plante, des variations saisonnières et l'état de maturité de la plante.

Les extraits ou essences de *Rosa canina* peuvent être obtenus à partir des fruits (aussi appelés cynorrhodons), des fleurs ou des feuilles. Les analyses d'espèces reliées à

Rosa canina, spécifiquement *Rosa x alba*, indiquent qu'il existe des différences marquées entre la composition chimique des fruits et des fleurs (Hosni 2011).

Les fruits sont une source commune des extraits et des essences de *Rosa canina*. Le fruit entier peut être utilisé ou bien séparé en éléments spécifiques (p. ex. fruit sans graines, graines seules). Dans les produits disponibles pour les consommateurs, l'identification des ingrédients peut être spécifique (p. ex. extrait de graines de *Rosa canina*) ou non (p. ex. *Rosa canina*).

Les études sur la composition du fruit de *Rosa canina* ont permis d'identifier un grand nombre de composés chimiques, très peu des composés volatils identifiés étant présents à des niveaux représentant plus de 10 % (Ozyurt et al. 2016). Parmi les constituants connus du fruit de *Rosa canina*, on retrouve des vitamines, des caroténoïdes (ces substances donnent leur couleur aux fruits), des flavonoïdes, des acides triterpéniques et des acides gras (Winther et al. 2016, Ercisli 2007, CIR 2016).

Il a été noté que le 2-phényléthanol (n° CAS 60-12-8) et l'eugénol sont des substances primaires résultant de l'hydrodistillation des fleurs de *Rosa canina* (Hosni et al. 2010), l'hydrodistillation étant la méthode la plus souvent utilisée pour l'extraction de l'eau aromatique. Les concentrations représentatives et les structures chimiques de ces deux substances primaires des fleurs de *Rosa canina* sont données dans le tableau 2-2.

En l'absence de renseignements sur les effets sur la santé du mélange, l'évaluation de l'extrait de *Rosa canina* ayant trait à la santé humaine est basée sur ces deux substances primaires de l'extrait de fleurs de *Rosa canina* (à savoir l'eugénol et le 2-phényléthanol).

3. Propriétés physiques et chimiques

Dans le tableau 3-1, nous présentons un résumé des propriétés physiques et chimiques de l'eugénol. Des renseignements limités étaient disponibles sur les propriétés physiques et chimiques de l'extrait de *Rosa canina*. Toutefois, nous présentons dans le tableau 3-2 les propriétés physiques et chimiques du 2-phényléthanol, un composant principal de l'extrait de fleurs de *Rosa canina*. Quand les données expérimentales étaient limitées ou indisponibles, nous avons utilisé des modèles pour générer des valeurs prédites. Des renseignements additionnels sur les propriétés physiques et chimiques sont présentés dans le document d'ECCC (2016b).

Tableau 3-1 – Propriétés physiques et chimiques, expérimentales ou prédites, de l'eugénol (aux conditions standards de température et de pression)

Propriété	Valeur ou gamme	Type de données	Référence(s) clé(s)
État physique	Liquide	Expérimentale	Merck Index 2006, cité dans HSDB 1983-

Propriété	Valeur ou gamme	Type de données	Référence(s) clé(s)
Point de fusion (°C)	-9	Expérimentale	Merck Index 2006, cité dans HSDB 1983-
Pression de vapeur (mm Hg)	$2,2 \times 10^{-2}$	Expérimentale	Van Roon et al. 2005, cité dans HSDB 1983-
Constante de Henry (atm·m ³ /mol)	$1,92 \times 10^{-6}$	Modélisée	Epi Suite c2000-2012
Hydrosolubilité (mg/L)	2460	Expérimentale	Yalkowsky et al. 2010
log K _{oe} (sans dimension)	2,49	Expérimentale	Dias et al. 2003

Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau

Table 3-2. Propriétés physiques et chimiques, expérimentales ou prédites, du 2-phényléthanol (aux conditions standards de température et de pression)

Propriété	Valeur ou gamme	Type de données	Référence(s) clé(s)
État physique	Liquide		Fenaroli's Handbook 1975, cité dans HSDB 1983-
Point de fusion (°C)	-27	Expérimentale	Merck Index 2006, cité dans HSDB 1983-
Pression de vapeur (mm Hg)	$8,7 \times 10^{-2}$	Modélisée	Daubert et al. 1989, cité dans HSDB 1983-
Hydrosolubilité (mg/L)	16000	Expérimentale	Valvani et al. 1981, cité dans HSDB 1983-
log K _{oe} (sans dimension)	1,36	Expérimentale	Hansch et Leo 1987, cité dans HSDB 1983-

Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau

4. Sources et utilisations

L'eugénol est une substance présente naturellement dans des plantes. On le retrouve principalement en tant que composant d'huiles essentielles (CIRC 1985). L'eugénol est un composant majeur (de 75 à 88 %) des essences de bourgeons, de feuilles ou de tiges du giroflier (*Syzygium aromaticum*; Lis-Balchin 2006). L'eugénol a aussi été rapporté comme constituant d'essences volatiles, dont les essences de feuilles de laurier ou de cannellier (Burdock 2010).

Rosa canina est une espèce de rose sauvage largement répandue en Europe, en Asie, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord (Neilsson 1997).

L'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* ont été visés par des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012). Dans le tableau 4-1, nous présentons un résumé des quantités totales d'eugénol et d'extrait *Rosa canina* produites et importées en 2011.

Tableau 4-1 – Résumé des productions et des importations au Canada d'eugénol et d'extrait de *Rosa canina*^a

Nom commun	Production totale (kg)	Importation totale (kg)
Eugénol	100–1000	100–1000
Extrait de <i>Rosa canina</i>	ND ^b	1200

^a Ces valeurs reflètent les quantités déclarées en réponse à des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). Consulter l'enquête pour obtenir les inclusions et exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

^bND : non déclaré au-dessus du seuil de 100 kg

Au Canada, on retrouve des essences de girofle (n° CAS 8000-34-8, 8015-97-2 et 8015-98-3) dans des produits disponibles pour les consommateurs, y compris des produits cosmétiques, des produits de santé naturels et des produits antiparasitaires. Les produits contenant des essences de girofle ont donc été pris en compte lors de la présente évaluation préalable en tant que sources possibles d'exposition à l'eugénol.

D'après les déclarations faites à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, l'eugénol est utilisé comme ingrédient dans plus de 1900 produits cosmétiques au Canada, dont des hydratants, des nettoyeurs et des produits capillaires (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, juin/septembre 2016; non référencé). Les essences de girofle sont quant à elles utilisées dans plus de 700 produits cosmétiques au Canada, dont des nettoyeurs, des hydratants, des produits de massage et des parfums (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, juin/septembre 2016; non référencé).

L'eugénol est inscrit dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN), avec un rôle médicinal en tant que produit de santé naturel (PSN) à l'article 2 (isolat) de l'Annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels* (RPSN) et un rôle non médicinal en tant que exhausteur d'arôme ou ingrédient de parfum dans des PSN. Il est associé à une limite supérieure de 2,5 mg/kg pc/jour, basée sur la dose journalière acceptable (DJA) établie par le Comité conjoint d'experts FAO/OMS sur les

additifs alimentaires (OMS 2006a, 2006b, BDIPSN [modifiée en 2018]). L'eugénol est inscrit dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) pour sa présence en tant qu'ingrédient médicinal ou non médicinal dans un nombre limité de produits de santé naturels actuellement homologués au Canada (BDPSNH [modifiée en 2018]). On retrouve aussi de l'eugénol en tant qu'ingrédient non médicinal dans un petit nombre de médicaments sans ordonnance approuvés au Canada (communication personnelle, courriels de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, janvier 2016; non référencé).

L'huile essentielle de girofle est inscrite dans la BDIPSN avec un rôle médicinal en tant que PSN, à l'article 2 (extrait) de l'Annexe 1 du RPSN. Elle est aussi mentionnée dans la monographie sur les contreirritants de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) en tant qu'ingrédient médicinal avec une gamme de doses de 0,1 à 2,0 % et dans la monographie sur les huiles essentielles de la DPSNSO avec des gammes de concentrations de 1 à 4 % (bourgeons et tiges) et de 1,2 % (feuilles) (DPSNSO 2013, 2015a). Les essences de fleurs, de bourgeons, de feuilles et de tiges de girofle sont aussi identifiées par la DPSNSO avec un rôle non médicinal pour une utilisation comme ingrédient de parfum, agent de conditionnement de la peau, et/ou exhausteur d'arôme dans des produits de santé naturels (BDIPSN [modifiée en 2018]). Les essences de girofle sont inscrites dans la BDPSNH comme présentes en tant qu'ingrédient médicinal ou non médicinal dans un certain nombre de produits de santé naturels actuellement homologués au Canada (BDPSNH [modifiée en 2018]).

L'eugénol et les essences de girofle sont des formulants présents dans une gamme de produits antiparasitaires homologués au Canada (communication personnelle, courriels de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, mars 2016; non référencé).

L'eugénol est utilisé comme ingrédient de parfum dans des produits disponibles pour les consommateurs au Canada, dont des assainisseurs d'air et des bougies parfumées (FS 2016). Il se peut que les ingrédients individuels de parfums (comme l'eugénol) ne soient pas identifiés comme composant du mélange, on peut donc assumer que de l'eugénol peut être présent dans d'autres produits (p. ex. des produits de nettoyage). L'eugénol et les essences de girofle sont reconnus internationalement comme ingrédients de parfums et sont inscrits sur la liste d'ingrédients de l'International Fragrance Association (IFRA) (IFRA 2013).

L'eugénol est présent naturellement en tant que constituant de plusieurs essences volatiles (p. ex. essence de girofle ainsi qu'essence de feuilles de laurier ou de cannellier) ainsi que de certains aliments (Burdock 2010). Au Canada, l'eugénol et les essences de girofle (bourgeons, feuilles et tiges) peuvent être utilisés comme ingrédients d'aromatisants alimentaires. De plus, il est indiqué dans le *Règlement sur les aliments et drogues* que les préparations d'agent aromatisant à base de cannelle de

Ceylan peuvent contenir jusqu'à 10 pour cent d'eugénol(Canada [1978]). Dans le Food Chemicals Codex (FCC), il est indiqué que l'eugénol et les essences de girofle ont une fonction d'agent aromatisant (FCC USP 2016, cité dans une communication personnelle faisant partie de commentaires de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, janvier 2017; non référencé). Ces substances sont aussi mentionnées dans le Handbook of Flavor Ingredients de Fenaroli (Burdock 2010). L'Union européenne permet l'utilisation de l'eugénol en tant qu'aromatisant alimentaire (Base de données sur les aromatisants alimentaires de la CE). La Food and Drug Administration des États-Unis a affirmé que l'utilisation de girofle et de ses dérivés (dont l'eugénol) comme aromatisants alimentaires est généralement sécuritaire, à condition de satisfaire aux conditions stipulées à la section 184.1257, y compris le fait qu'ils puissent être utilisés dans des aliments à des niveaux n'excédant pas ceux de bonnes pratiques de production conformes à 184.1(b) (1) (CFR 2016a). L'utilisation d'eugénol est aussi permise en tant que composant pour la production de textiles ou de fibres textiles, ou son ajout, pour des surfaces de contact avec des aliments (CFR des États-Unis, section 177.2800) (CFR 2016b).

Au Canada, l'eugénol a été identifié comme ingrédient d'un additif fortuit (p. ex. dans des savons pour les mains utilisés dans des établissements de traitement des aliments). L'utilisation d'essence de girofle a aussi été identifiée pour la production d'un nombre limité de matériaux pour emballage alimentaire, ainsi que dans un certain nombre d'additifs fortuits, comme dans des nettoyants pour les mains et des désinfectants utilisés dans des établissements de traitement des aliments (communication personnelle Direction des aliments et des produits de santé de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, janvier 2016; non référencé).

Les fruits de *Rosa canina* sont depuis longtemps utilisés en médecine traditionnelle, pour le traitement du rhume ou de l'eczéma par exemple (Winther et al. 2016). Les fruits ont aussi été utilisés traditionnellement pour faire des confitures et des soupes. Il a été rapporté qu'ils ont une teneur élevée en vitamine C (Winther et al. 2016).

D'après les déclarations faites à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, *Rosa canina* est utilisé dans plus de 2000 produits cosmétiques au Canada. Dans les produits cosmétiques, l'extrait de *Rosa canina* peut être identifié de plusieurs manières : *Rosa canina*, extrait de *Rosa canina*, fleur de *Rosa canina*, fruit de *Rosa canina*, extrait du fruit de *Rosa canina*, essence de fruits de *Rosa canina*, extrait de graines de *Rosa canina*, poudre de graines de *Rosa canina* et essence de graines du fruit de rose. Parmi les types de produits les plus communs, on retrouve des hydratants, des nettoyants, de conditionneurs, des colorants capillaires et des produits pour le bain (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, juin/septembre 2016; non référencé).

Rosa canina est inscrit dans la BDIPSN avec un rôle médicinal (Canada 2003). Le fruit de *Rosa canina* est mentionné en tant qu'ingrédient médicinal dans la monographie sur les antioxydants de la DPSNSO, avec une dose journalière maximale de 100 g frais ou de 45 g séché (DPSNSO 2015c). *Rosa canina*, ses fruits mûrs, des branches en fleur avec fleurs et feuilles sur la tige sont inscrits dans la BSIPSN avec un rôle homéopatique. L'extrait de fleurs de *Rosa canina*, l'extrait de fruits de *Rosa canina*, l'essence de fruits de *Rosa canina*, l'extrait de feuilles de *Rosa canina* et l'extrait de graines de *Rosa canina* sont inscrits dans la BDIPSN avec un rôle non médicinal pour une utilisation comme astringent cosmétique, exhausteur d'arôme, agent de conditionnement de la peau et/ou agent occlusif de conditionnement de la peau (BSIPSN [modifiée en 2016]). *Rosa canina* est inscrit dans la BDPSNH en tant que présent dans diverses préparations susmentionnées, comme ingrédient médicinal ou non, dans un certain nombre de produits de santé naturels actuellement homologués au Canada (BDPSNH [modifiée en 2018]).

L'extrait de *Rosa canina* n'est pas communément considéré comme ayant une fonction d'ingrédient de parfum dans des produits et n'est pas inscrit sur la liste des ingrédients de l'IFRA (IFRA 2011). L'extrait de *Rosa canina* n'a pas non plus été détecté dans d'autres types de produits disponibles pour les consommateurs.

Bien que l'extrait de *Rosa canina* (extrait de fruits) soit mentionné dans le Handbook of Flavor Ingredients de Fenaroli (Burdock 2010), il n'est mentionné dans aucun autre recueil sur les aromatisants, y compris celui du JECFA. Le fruit de la rose est mentionné comme généralement reconnu sécuritaire dans le Code of Federal Regulations des États-Unis (section 182.20 - Essential Oils, oleoresins (solvent-free, and natural extractives (including distillates)) (US CFR 2016c).

5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

Les risques posés à l'environnement par l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* ont été caractérisés au moyen de la Classification des risques écologiques des substances organiques (CRE) (ECCC 2016a). La CRE est une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition basés sur la pondération de plusieurs éléments de preuve. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de faire la différence entre des substances présentant une puissance plus ou moins élevée et un potentiel d'exposition plus ou moins élevé dans divers milieux. Cette approche réduit l'incertitude globale de la caractérisation des risques comparativement à une approche qui reposerait sur un seul paramètre dans un seul milieu (p. ex. CL₅₀). Dans la partie suivante, nous résumons l'approche suivie, qui est décrite en détail dans le document ECCC 2016a.

Des données sur les propriétés physico-chimiques, le devenir (demi-vie chimique dans divers milieux et biotes, coefficients de partage et bioconcentration dans le poisson), l'écotoxicité aiguë pour le poisson et les quantités produites et importées au Canada ont été collectées dans la littérature scientifique, dans des bases de données empiriques (p. ex. boîte à outils QSAR de l'OCDE) et dans les réponses à des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE. D'autres données ont été obtenues en utilisant des modèles de type QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) ou de bioaccumulation et de devenir du bilan massique. Ces données ont été utilisées comme intrants dans d'autres modèles de bilan massique ou pour compléter les profils d'exposition et de danger de la substance.

Les profils de danger ont été établis en se basant principalement sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les profils d'exposition ont aussi été établis à partir de plusieurs paramètres dont la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Les profils de danger et d'exposition ont été comparés aux critères de décision afin de classer les potentiels de danger et d'exposition de chaque substance comme faible, moyen ou élevé. D'autres règles ont été appliquées (p. ex. constance de la classification, marge d'exposition) afin de raffiner les classifications préliminaires du danger et de l'exposition.

Une matrice de risque a été utilisée pour assigner à chaque substance un risque potentiel faible, moyen ou élevé, basé sur la classification de son danger et de son exposition. Les classifications du risque potentiel au moyen de la CRE ont été vérifiées en suivant une approche en deux étapes. La première étape servait à ajuster les résultats de la classification du risque de moyen ou élevé à faible pour les substances présentant une faible vitesse d'émission estimée dans l'eau après traitement des eaux usées, représentant un faible potentiel d'exposition. La deuxième étape servait à revoir les résultats d'une classification du potentiel de risque faible ou moyen de scénarios de risque relativement prudents, d'échelle locale (c.-à-d. dans la zone à proximité du point de rejet), conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si la classification du risque potentiel devrait être accrue.

La CRE est basée sur une approche pondérée afin de réduire au minimum toute sur-classification ou sous-classification du danger et de l'exposition et du risque subséquent. Les approches équilibrées pour tenir compte des incertitudes sont décrites en plus de détails dans le document ECCC 2016a. Nous décrivons ci-après deux des zones d'incertitude les plus importantes. Les erreurs dans les valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées pourraient conduire à des changements de la classification du danger, en particulier en ce qui a trait aux paramètres reposant sur des valeurs de résidus dans les tissus (c.-à-d. mode d'action toxique), dont de nombreux sont des valeurs prédites à partir de modèles QSAR. Cependant, l'impact de cette erreur est atténué par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane conduira à une valeur prudente (protectrice) pour les résidus dans les tissus pour l'analyse des résidus

corporels critiques (RCC). L'erreur de sous-estimation de la toxicité aiguë sera atténuée par l'utilisation d'autres paramètres de risque comme le profilage structurel du mode d'action, la réactivité et/ou l'affinité de liaison à l'estrogène. Les changements dans les quantités chimiques ou les erreurs dans ces quantités pourraient conduire à des classifications différentes de l'exposition, la classification de l'exposition et du risque étant hautement sensible à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les résultats de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada basés sur les quantités actuellement utilisées et pourraient ne pas refléter des tendances futures.

Les données critiques et les paramètres pris en compte pour développer les profils spécifiques à l'eugénol et à l'extrait de *Rosa canina* et les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document ECCC 2016b.

Dans le tableau 5-1, nous présentons la classification du danger et de l'exposition pour l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina*.

Tableau 5-1 – Résultats de la classification des risques écologiques pour l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina*

Substance	CRE du danger	CRE de l'exposition	CRE du risque
Eugénol	Faible	Faible	Faible
Extrait de <i>Rosa canina</i>	Faible	Faible	Faible

Étant donné les classifications de faible danger et de faible exposition pour l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* obtenues au moyen de la CRE, ces substances ont été classées comme présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est donc improbable que ces substances soient préoccupantes pour l'environnement au Canada.

6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

6.1 Évaluation de l'exposition

Milieus de l'environnement

Aucune concentration mesurée d'eugénol ou d'extrait de *Rosa canina* dans l'air ambiant ou l'eau n'a été relevée au Canada. Ces substances ont été déclarées importées et/ou produites en faibles quantités au Canada. Les rejets par des sources industrielles devraient donc être faibles. En conséquence, il ne devrait pas y avoir d'exposition de la population générale due aux milieux de l'environnement.

Aliments

Aucune donnée canadienne n'a été relevée sur les niveaux d'eugénol pouvant être présents dans des aliments. L'eugénol est un constituant présent naturellement dans plusieurs essences volatiles (p. ex. essence de girofle, essence de feuilles de laurier ou de cannellier) ainsi que dans certains aliments (Burdock 2010). Il a aussi été identifié comme aromatisant alimentaire. La source prédominante d'exposition à l'eugénol par voie alimentaire devrait être sa présence naturelle dans des aliments (Stofberg et Grundschober 1987).

Le JECFA a évalué un groupe d'aromatisants à base de dérivés d'hydroxy(prop-2-ényl)benzène, dont l'eugénol, lors de sa 65^{ème} rencontre (OMS 2006a, 2006b). Dans le cadre de cette évaluation, ce Comité a estimé l'absorption d'eugénol per capita résultant de l'utilisation d'aromatisants alimentaires à 3,4 mg par jour.

Ce Comité a conclu que, aux niveaux d'exposition estimés, l'utilisation d'eugénol comme aromatisant alimentaire ne devrait pas être préoccupante. L'EFSA (2009) a accepté cette conclusion du JECFA.

L'exposition alimentaire, au cas où elle surviendrait, due à des utilisations d'eugénol ou d'essence de girofle pour des applications d'emballage alimentaire ou comme composants de nettoyants ou de désinfectants pouvant être utilisés dans des établissements de traitement des aliments devrait être négligeable (communication personnelle, Direction des aliments et des produits de santé de Santé Canada au Bureau d'évaluation des substances existantes de Santé Canada, janvier 2016; non référencé).

Produits disponibles pour les consommateurs

Eugénol

L'eugénol et des essences de girofle sont utilisés dans une large gamme de produits cosmétiques au Canada. La plupart de ces produits cosmétiques (> 90 %) contiennent moins de 1 % d'eugénol ou d'essence de girofle. Des concentrations plus élevées d'eugénol (jusqu'à 10 %) ont été rapportées dans des produits comme des parfums en pulvérisateur, des conditionneurs, des nettoyants et des hydratants pour le corps. Les produits contenant les concentrations les plus élevées d'essence de girofle sont des produits pour massage (30 à 100 %) ainsi que des lubrifiants et des parfums (jusqu'à 30 %) (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des substances existantes de Santé Canada, juin/septembre 2016; non référencé). Ces produits représentent une source significative d'exposition à l'eugénol due à des produits disponibles pour les consommateurs et utilisés par la population générale, dont des nourrissons (p. ex. produits utilisés comme huile pour bébés ou hydratant).

De nombreux produits de santé naturels contenant de l'eugénol ou de l'essence de girofle sont conçus pour une utilisation topique et conduisent donc à une exposition dermique (p. ex. traitements contre l'acné, produits anti-sudorifiques, huiles essentielles/pour aromathérapie, contre-irritants, produits médicamenteux pour soin de la peau et écrans solaires). Pour la plupart de ces produits, les renseignements sur la quantité d'eugénol ou d'essence de girofle n'étaient pas disponibles (communication personnelle, courriels de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance de Santé Canada, au Bureau d'évaluation des substances existantes de Santé Canada, janvier 2016; non référencé). Néanmoins, l'exposition par voie dermique à l'eugénol due à ces produits de santé naturels devrait être comparable ou inférieure à celle due à l'utilisation de produits cosmétiques.

Une exposition par voie dermique peut aussi survenir lors de l'utilisation de produits de nettoyage dans lesquels de l'eugénol est un composant du parfum.

Il est bon de noter que l'eugénol devrait être relativement bien absorbé par la peau. Les résultats de diverses études *in vitro* réalisées avec des rats ou de la peau humaine suggèrent qu'environ 65 % de la dose appliquée peut être considérée absorbée (Schmitt et al. 2009, 2010, Lui et Hotchkiss 1997). Parmi les limites clés associées à ces études, on retrouve le faible nombre de réplicats et des renseignements limités sur les taux de récupération. L'eugénol a aussi été identifié pour son potentiel à accroître la perméation dermique (Zhao et Singh 2000).

Parmi les produits cosmétiques conduisant à une exposition à l'eugénol par voie orale, on retrouve les bains de bouche et les dentifrices. De plus, de nombreux produits de santé naturels contenant de l'eugénol ou de l'essence de girofle en tant qu'ingrédient non médicinal sont destinés à des utilisations buccales, dentaires ou orales et peuvent donc conduire à une exposition par voie orale (p. ex. gélules, liquides, gels, pastilles, bains de bouche et dentifrices, y compris dentifrices pour les tout-petits).

Une exposition à l'eugénol par inhalation peut résulter de l'utilisation de certains produits cosmétiques (p. ex. parfum en vaporisateur, vernis à ongles) et de certains produits de santé naturels (p. ex. vaporisateur pour application topique). De l'eugénol a aussi été détecté dans d'autres produits disponibles pour les consommateurs pouvant conduire à une exposition par inhalation, spécifiquement des assainisseurs d'air solides et des assainisseurs d'air rechargeables enfichables, à des concentrations jusqu'à 5 % (FS 2016).

Étant donné le faible danger potentiel de l'eugénol (tel que souligné à la section 6.3, Caractérisation des risques pour la santé humaine), une caractérisation plus poussée de l'exposition (c.-à-d. estimations de l'exposition) ne s'est pas avérée nécessaire.

Extrait de *Rosa canina*

La présence de fleur de *Rosa canina*, d'extrait de fleurs ou d'essence de fleurs a été rapportée dans plus de 100 produits cosmétiques. Les produits cosmétiques dont le potentiel d'exposition est le plus élevé sont ceux contenant ces substances à des concentrations allant jusqu'à 30 %, ce sont des démaquillants, des crèmes pour les mains et des hydratants pour le visage (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, juin/septembre 2016; non référencé). Des estimations de l'exposition de la population générale due au 2-phényléthanol présent dans ces cosmétiques ont été faites en assumant une concentration de 2-phényléthanol allant jusqu'à 4 % (basée sur les résultats de Hosni et al. (2010) indiquant que l'extrait de fleurs de *Rosa canina* contient 13,6 % de 2-phényléthanol quand l'extraction est faite par hydrodistillation). Les estimations de l'exposition par voie dermique au 2-phényléthanol sont données dans le tableau 6-1.

Tableau 6-1 – Résumé des estimations des expositions par voie dermique au 2-phényléthanol en tant que constituant primaire de l'extrait de fleurs de *Rosa canina* dans des produits cosmétiques

Scénario ^a	Concentration maximale de fleur de <i>Rosa canina</i> (2-phényléthanol) ^{b,c} (% p/p)	Exposition systémique chronique estimée (mg/kg pc/jour)
Crème pour les mains	30 (4)	2
Crème pour le corps	10 (1,4)	0,96
Crème pour le visage	30 (4)	1,2
Démaquillant	30 (4)	0,28

^a Tous les scénarios sont basés sur un poids corporel d'adulte de 70,9 kg.

^b Les concentrations sont basées sur des déclarations faites à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les produits cosmétiques* (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, juin/septembre 2016; non référencé).

^c Les concentrations de 2-phényléthanol ont été calculées à partir de la concentration de 13,6 % rapportée par Hosni et al. (2010), basée sur une extraction au *n*-pentane de l'eau aromatique obtenue par hydrodistillation de fleurs de *Rosa canina*.

L'exposition par voie orale au 2-phényléthanol associée à la fleur de *Rosa canina* présente dans des produits cosmétiques a été estimée à $1,4 \times 10^{-2}$ mg/kg pc/jour pour un scénario de baume pour les lèvres avec un produit contenant 30 % d'extrait de fleurs de *Rosa canina* (soit 4 % de 2-phényléthanol).

De l'extrait de fleurs de *Rosa canina* en tant qu'ingrédient non médicinal a été identifié dans un nombre limité de produits de santé naturels associés à une exposition par voie orale. Un produit représentatif a été utilisé pour estimer l'exposition, à partir des données suivantes : 133 mg d'extrait de fleurs de *Rosa canina* par cuillère de table de

produit, une absorption recommandée de 2 cuillères à table par jour et 13,6 % de 2-phényléthanol dans l'extrait de fleurs de *Rosa canina*. L'estimation ainsi calculée de l'exposition par voie orale au 2-phényléthanol était de 0,5 mg/kg pc/jour. Les instructions de l'étiquette de produits conduisant à ces estimations indiquent qu'ils conduiraient à une exposition à court terme (p. ex. pour une utilisation occasionnelle uniquement ou consulter un professionnel des soins de santé en cas d'utilisation pendant plus de 7 jours).

6.2 Évaluation des effets sur la santé

Eugénol

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'eugénol comme carcinogène du groupe 3 (non classable en ce qui concerne sa cancérogénicité pour les humains). Cette classification était basée sur des preuves limitées de cancérogénicité obtenues lors d'expériences avec des animaux (CIRC 1985, 1987). L'eugénol a déjà été évalué par le JECFA (OMS 2006a, 2006b).

Des études sur la cancérogénicité par voie orale ont été réalisées avec des rats et des souris. L'eugénol ne s'est pas avéré carcinogène pour les rats. Chez des souris B6C3F1, une incidence accrue de tumeurs du foie a été observée. Le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis a jugé que cette augmentation de l'incidence de tumeurs chez la souris est une preuve ambiguë de cancérogénicité (NTP 1983). Lors d'une étude avec des souris CDI, l'eugénol s'est avéré négatif pour la cancérogénicité. Globalement, les données disponibles indiquent que l'eugénol n'est probablement pas carcinogène. Ces études sont décrites ci-après.

Pour une étude chronique sur la durée de vie, des groupes de rats Fischer 344/N (50/sexe/groupe testé; 40/sexe/groupe témoin) ont été nourris avec des aliments contenant 0, 3000 ou 6000 ppm d'eugénol (mâles) ou 0, 6000 ou 12 500 ppm d'eugénol (femelles) (équivalent respectivement à 0, 150 et 300 mg/kg pc/jour ou 0, 300 et 625 mg/kg pc/jour, en utilisant une conversion de dose générée par Santé Canada 1994) pendant 2 ans (103 semaines). Des augmentations d'adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés) ont été observés chez les mâles exposés à la dose la plus faible uniquement (0/40, 5/49 et 2/50 respectivement aux doses de 0, 150 et 300 mg/kg pc/jour). Une augmentation d'adénomes de cellules C de la glande thyroïde a aussi été observée chez les femelles exposées à la dose la plus faible (3/40, 11/49 et 2/50 respectivement à 0, 300 et 625 mg/kg pc/jour). Une augmentation non significative de l'incidence de polypes stromatolithiques endométriaux de l'utérus a été notée chez les femelles exposées à la dose la plus élevée (6/40, 6/50 et 16/50 respectivement à 0, 300 et 625 mg/kg pc/jour). Les fibroadénomes des glandes mammaires étaient moindres chez les groupes de femelles traitées, comparativement aux groupes témoins (14/40, 8/50 et 6/50 respectivement à 0, 300 et 625 mg/kg pc/jour). Aucune de ces différences n'a été considérée par le NTP associée à

l'absorption alimentaire d'eugénol. Dans ces conditions expérimentales, aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée chez les mâles et les femelles exposés à l'eugénol (NTP 1983).

Pour une étude sur la durée de vie avec des souris, des souris mâles et femelles B6C3F1 (50/sexe/groupe) ont été nourries pendant 2 ans (103 semaines) avec des aliments contenant 0, 3000 ou 6000 ppm d'eugénol (équivalent à 0, 390 ou 780 mg/kg pc/jour, en utilisant une conversion de dose de Santé Canada 1994). Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs du foie a été notée chez les mâles à la dose testée la plus faible (adénomes hépatocellulaires 4/50, 13/50 and 10/49 respectivement à 0, 390 et 780 mg/kg pc/jour; carcinomes hépatocellulaires 10/50, 20/50 et 9/49 respectivement; adénomes et carcinomes hépatocellulaires combinés 14/50, 28/50 et 18/49 respectivement). Les auteurs ont donc conclu qu'aucune relation dose-réponse n'a été observée lors de cette étude (NTP 1983). Les adénomes et les carcinomes du foie sont des néoplasmes communs chez les souris mâles B6C3F1 lors des études du NTP. L'incidence de fond des tumeurs hépatocellulaires est de 42,2 % chez les souris mâles et de 23,6 % chez les femelles des groupes témoins lors d'études par voie alimentaire (Haseman et al. 1998). Il est bon de noter que l'incidence des tumeurs hépatocellulaires chez les mâles du groupe témoin de l'étude avec l'eugénol pendant la durée de vie était significativement inférieure à l'incidence de fond pour ce type de tumeur lors des études du NTP (28 contre 42,2 % respectivement). Chez les souris mâles exposées à la dose la plus faible, l'incidence des tumeurs du foie était plus élevée que l'incidence de fond lors des études du NTP (56 %), mais l'incidence chez le groupe ayant reçu la plus forte dose était inférieure à l'incidence de fond (37 %). Chez les femelles, les augmentations de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires n'étaient statistiquement significatives à aucune des doses testées. L'augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires combinés suit une tendance liée à la dose et était statistiquement significative à la dose la plus élevée (adénomes hépatocellulaires 0/50, 4/49 et 3/49 respectivement à 0, 390 et 780 mg/kg pc/jour; carcinomes hépatocellulaires 2/50, 3/49 et 6/49 respectivement; adénomes et carcinomes hépatocellulaires combinés 2/50, 7/49 et 9/49 respectivement) (NTP 1983). Toutefois, l'incidence des tumeurs hépatocellulaires (combinées) chez les femelles était inférieure à l'incidence de fond pour ces néoplasmes lors des études du NTP (18 contre 23,6 % respectivement). Aucune autre augmentation statistiquement significative d'une incidence de tumeurs dépendant de la dose n'a été relevée dans les autres tissus et/ou organes examinés.

Dans ces conditions expérimentales, le NTP a conclu qu'il y avait une preuve ambiguë de cancérogénicité dans le cas des souris. La justification avancée était que, bien qu'une incidence accrue de carcinomes et d'adénomes du foie ait été observée chez les souris mâles à la dose alimentaire de 3 000 ppm (la dose la plus faible testée), cette augmentation n'avait pas été observée à la dose la plus élevée. De plus, il a été montré que le traitement à l'eugénol était associé à des incidences accrues de carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires combinés chez les souris femelles exposées à la dose la

plus forte, alors qu'aucune augmentation des incidences n'était observée quand les adénomes et les carcinomes étaient comptés séparément (NTP 1983).

Lors d'une étude conçue pour étudier le potentiel de développement d'hépatomes chez la souris, de jeunes femelles CD-1 (30/groupe) ont été nourries pendant 12 mois avec des aliments contenant 0 ou 0,5 % d'eugénol (5 000 ppm, équivalent à 650 mg/kg pc/jour en utilisant une conversion de dose de Santé Canada 1994), avec ou sans 0,05 % de phénobarbital dans l'eau potable. Les animaux ont été nourris avec des grains sans eugénol pendant 6 mois suite à l'administration d'eugénol. Les groupes auxquels on a administré du phénobarbital ont reçu cette substance depuis le commencement de l'étude et jusqu'à sa fin (total de 18 mois). Les groupes nourris avec des aliments contenant de l'eugénol et les groupes témoins n'avaient développé aucune tumeur à la fin de l'étude. Deux des témoins ayant reçu du phénobarbital ont développé des hépatomes. Lors de cette étude, le méthyleugénol ainsi que le safrole et l'estragole, deux carcinogènes de structure similaire, ont été testés afin de comparer leur potentiel de cancérogénicité. Les auteurs ont conclu que, bien que le méthyleugénol semble être carcinogène pour le foie de la souris de manière similaire à celle des deux autres carcinogènes, l'eugénol n'avait causé aucune réponse hépatogène chez la souris (Miller et al. 1983).

Deux études sur la cancérogénicité de l'eugénol par voie dermique ont été trouvées dans la littérature. La capacité de l'eugénol à promouvoir des tumeurs de la peau a été étudiée au moyen de groupes de souris ICR/Ha Swiss (20 femelles/groupe). Un groupe a reçu une dose initiale unique par voie cutanée de 7,12-diméthylbenz(a)anthracène (DMBA), sur le dos. Ce groupe et un autre groupe n'ayant pas reçu de DMBA ont reçu des applications de 5 mg d'eugénol, 3 fois par semaine pendant 63 semaines. Aucun carcinome n'a été observé chez aucun des groupes et aucun papillome n'a été observé chez les animaux n'ayant reçu que de l'eugénol, alors que trois des animaux du groupe ayant reçu du DMBA et de l'eugénol ont développé des papillomes. Deux papillomes et 1 carcinome se sont développés chez des animaux témoins ayant reçu du DMBA, puis traités 3 fois par semaine avec du DMSO, le solvant témoin (Van Duuren et al. 1966). Lors d'une autre étude réalisée dans le même laboratoire, il a été rapporté que l'eugénol avait une action inhibitrice partielle sur la cancérogénicité du benzo(a)pyrène quand ces composés avaient été appliqués ensemble lors d'une étude de cancérogénicité de peinture cutanée (Van Duuren et Goldschmidt 1976).

Lors d'épreuves de mutation bactérienne in vitro avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, l'eugénol ne s'est pas avéré mutagène, avec ou sans activation métabolique (Green et Savage 1978, Sekizawa et Shibamoto 1982, To et al. 1982, Haworth et al. 1983, Nestmann et al. 1983, NTP 1983, Amonkar et al. 1986, Azizan et Blevins 1995). Des résultats positifs ont été observés lors d'épreuves de mutation de cellules de lymphome chez la souris, avec ou sans activation métabolique (Myhr et Caspary 1991, Honma et al. 1999). Une épreuve d'aberration chromosomique avec des cellules d'embryons de hamster syrien, avec ou sans activation métabolique, a conduit à une réponse positive (Hikiba et al. 2005). De même, des résultats positifs ont été

rapportés lors d'épreuves d'aberration chromosomique avec des cellules d'ovaire d'hamster chinois (OHC) en présence d'activation métabolique (NTP 1983, Galloway et al. 1987, Armstrong et al. 1992), mais des résultats négatifs ont été rapportés en l'absence d'activation métabolique (NTP 1983, Galloway et al. 1987). Un résultat positif a été observé lors d'une épreuve d'échange de chromatides sœurs avec des cellules d'OHC avec ou sans activation métabolique (NTP 1983), alors que des épreuves de synthèse d'acide désoxyribonucléique non programmée avec des hépatocytes cultivés de rats mâles Fischer 344 et de souris femelles B6C3F1 ont conduit à des résultats négatifs (Howes et al. 1990, Burkey et al. 2000).

Lors d'épreuves in vivo, des résultats principalement négatifs ont été observés pour la génotoxicité. Des résultats négatifs ont été observés pour l'induction de micronoyaux et l'aberration chromosomique avec des cellules sanguines périphériques provenant de 10 volontaires mâles en bonne santé qui avaient ingéré 150 mg/jour d'eugénol pendant 7 jours (Rompelberg et al. 1996). Lors d'épreuves de micronoyaux avec des animaux de laboratoire, l'eugénol a conduit à des résultats variés. Aucune augmentation du nombre d'érythrocytes polychromatiques contenant des micronoyaux n'a été observée chez des souris exposées à de l'eugénol dans leur alimentation ou par injection intrapéritonéale, à des doses allant jusqu'à 680 et 800 mg/kg pc (Hayashi et al. 1988, Shelby et al. 1993, Rompelberg et al. 1995), ou chez des rats exposés par gavage oral à des doses allant jusqu'à 2680 mg/kg pc (Maura et al. 1989, Allavena et al. 1992) pour une exposition allant d'une administration unique à une administration quotidienne jusqu'à 15 jours. Toutefois, des résultats positifs ont été observés lors d'une épreuve réalisée avec des souris mâles exposées à de l'eugénol jusqu'à 600 mg/kg pc par injection intrapéritonéale (administration unique) (Ellahuene et al. 1994) et avec de la moelle osseuse de souris exposées par gavage et par voie intrapéritonéale à des doses allant respectivement jusqu'à 14 794 et 740 mg/kg pc, quotidiennement pendant 2 jours (Woolverton et al. 1986). Aucune formation d'adduit d'ADN n'a été détectée dans le foie de nouveau-nés mâles de souris B6C3F1 traités par injection intrapéritonéale avec 0,25 à 3,0 μ mol d'eugénol les jours 1, 8, 15, 22 après la naissance (Phillips et al. 1984). L'eugénol n'a pas induit de synthèse d'acide désoxyribonucléique non programmée dans des cultures primaires d'hépatocytes préparées à partir de foie de rats mâles Sprague-Dawley auxquels on avait administré 0, 1340 ou 2680 mg/kg pc par gavage, quotidiennement pendant 2 jours (Allavena et al. 1992). Aucun potentiel de génotoxicité n'a été détecté pour l'eugénol lors d'une épreuve de mutation de gènes médiée par un hôte avec des souris mâles C3H/HeJ exposées à 0 ou 200 mg/kg d'eugénol sous forme d'une dose intramusculaire unique (Green et Savage 1978). Finalement, des résultats ambigus ont été observés lors d'un test de recombinaison et de mutation somatique (SMART) avec des ailes de drosophile. Pour cette épreuve, de l'eugénol a été administré à des larves de *Drosophila melanogaster* mâles et femelles (mwh/flr3) dans l'alimentation à raison de 0, 1,0, 5,0, 10,0 et 20,0 mM (croisement standard) ou 0, 1,0, 5,0, 7,5, 10,0 et 15,0 mM (croisement amélioré) pendant environ 48 heures. Aucune induction statistiquement significative d'une catégorie quelconque de points n'a été observée à ces concentrations pour la version croisement standard de SMART. L'absence de corrélation entre l'effet génotoxique et la dose appliquée a été observée

pour l'eugénol pour le croisement amélioré. Bien que la substance soit capable d'induire une augmentation significative, elle était limitée à de petits points simples et totaux aux trois concentrations de 1,0, 7,5 et 15 mM (Munerato et al. 2005).

Bien que des résultats variés aient pu être observés lors d'épreuves de mutagénicité avec l'eugénol, la plupart des épreuves in vitro sur des cellules mammifères donnant des résultats positifs ont été réalisées avec des concentrations conduisant à une cytotoxicité ou un retard important du cycle cellulaire (OMS 2006a, 2006b). De plus, les épreuves in vivo donnaient principalement des résultats négatifs, même à très haute dose d'eugénol. En se basant sur la preuve collective de génotoxicité, nous considérons que l'eugénol n'est probablement pas mutagène.

Chez les humains et chez les rongeurs, l'eugénol administré par voie orale est rapidement absorbé par les voies gastro-intestinales et extrait efficacement par le foie, où il subit principalement une conjugaison de phase II. Le glucuronide et les conjugués de sulfate qui en résultent sont ensuite excrétés rapidement dans l'urine. Chez les humains, 95 % de l'eugénol ingéré sont excrétés sous forme conjuguée dans l'urine dans les 24 heures. L'eugénol est également métabolisé dans une moindre mesure en produits polaires, qui sont dans certains cas plus réactifs que la molécule mère. Ces métabolites sont aussi conjugués et rapidement éliminés, principalement dans l'urine. Moins de 1 % de l'eugénol est excrété tel quel (OMS 2006a, 2006b). L'eugénol est structuellement similaire au méthyleugénol, un cancérigène évalué avec le lot 9 du Défi dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (Environnement et Santé Canada 2010). Le méthyleugénol ne diffère de l'eugénol que par la substitution du groupe OH du phénol par un groupe méthoxy. Les raisons de la différence d'activité de ces deux composés pourraient être liées à la présence du groupe OH dans l'eugénol, qui fait de cette molécule un meilleur candidat pour se conjuguer aux enzymes et, donc, pour être plus rapidement détoxifié que le méthyleugénol et d'autres alcénylbenzènes cancérigènes (Phillips et al. 1984).

Des effets non cancéreux ont fait l'objet de plusieurs études de toxicité. Les études critiques pour la caractérisation des risques sont rapportées ci-après.

Des effets chroniques non cancéreux ont été examinés lors des études susmentionnées du NTP sur la cancérogénicité. Lors de l'étude avec des rats, des femelles exposées à la plus forte dose (625 mg/kg pc/jour) avaient un poids corporel moyen inférieur à celui des témoins pendant presque toute l'étude. Les poids corporels étaient jusqu'à 15 % inférieurs des semaines 51 à 102 du traitement et, à partir de la semaine 28, la diminution du gain de poids corporel était constamment de 10 % ou plus jusqu'à la fin de l'étude. Le poids corporel moyen des femelles ayant reçu la dose la plus faible et celui des mâles (la dose la plus forte était de 300 mg/kg pc/jour) étaient comparables. La consommation d'aliments de ces groupes n'était pas différente de celle des témoins et aucune différence significative de survie n'a été observée chez les groupes exposés (NTP 1983).

Lors de l'étude chronique avec des souris, une diminution du gain de poids corporel a été notée chez les femelles à la dose la plus forte testée (780 mg/kg pc/jour). Les poids corporels moyens étaient respectivement 14 et 11 % inférieurs à celui des témoins pendant les semaines 101 et 103. Le gain de poids corporel était jusqu'à 21 % moindre pendant toute la durée de l'étude (après 103 semaines d'exposition) et cette diminution était supérieure à 10 % à partir de la semaine 49. La consommation d'aliments par ces groupes n'était pas différente de celle des témoins et, une fois de plus, aucune différence significative de survie n'a été observée pour tous les groupes d'un sexe ou l'autre (NTP 1983). La dose sans effet nocif observé (DSENO) par voie orale pour des effets chroniques non cancéreux, déterminée par le NTP sur la base d'une réduction des poids corporels moyens et du gain de poids corporel des rates et des souris femelles observés à la dose testée immédiatement supérieure, était de 300 à 390 mg/kg pc/jour.

Lors d'études du NTP pour détermination de gamme, des rats Fischer 344/N et des souris B6C3F1, mâles et femelles (5/sexe/groupe), ont reçu dans leur alimentation 6000, 12 500, 25 000, 50 000 ou 100 000 ppm d'eugénol (0,6, 1,25, 2,5, 5 ou 10 %, équivalent à 300, 625, 1250, 2500 ou 5000 mg/kg pc/jour pour les rats et à 780, 1625, 3250, 6500 ou 13 000 mg/kg pc/jour pour les souris en utilisant une conversion de dose établie par Santé Canada 1994) pendant 14 jours. Aucun groupe témoin n'a été utilisé lors de ces études et aucune analyse histopathologique n'a été réalisée. Dans le cas des rats, une diminution du gain de poids corporel moyen associée à la dose a été observée chez les mâles et les femelles à 1250 mg/kg pc/jour ou plus. Un des cinq mâles et toutes les femelles ayant reçu la dose la plus forte sont morts. Dans le cas des souris, une diminution du gain de poids corporel moyen associée à la dose a été observée chez les mâles et les femelles à 1625 mg/kg pc/jour chez les mâles et chez toutes les souris à 3250 ou 6500 mg/kg pc/jour. Trois des cinq mâles ayant reçu 6500 mg/kg pc/jour d'eugénol et toutes les souris ayant reçu la dose la plus forte sont morts (NTP 1983).

Lors d'une étude de 13 semaines, des rats Fischer 344/N, mâles et femelles (10/sexe/groupe), ont reçu une alimentation contenant 0, 800, 1500, 3000, 6000 ou 12 500 ppm d'eugénol (équivalent à 40, 75, 150, 300 et 625 mg/kg pc/jour en utilisant une conversion de dose établie par Santé Canada 1994). Une DSENO de 300 mg/kg pc/jour a été calculée en se basant sur un poids corporel final inférieur de 10 % et sur une réduction du gain de poids corporel de 12 % par rapport à celui de témoins mâles observée chez les mâles ayant reçu 625 mg/kg pc/jour d'eugénol. Chez les femelles, les poids corporels finals n'étaient que de 6 % inférieurs à ceux de femelles témoins à la dose la plus forte. Aucun effet histopathologique ou clinique d'origine chimique n'a été observé (NTP 1983). Dans le cas de souris B6C3F1 mâles et femelles (10/sexe/groupe) ayant reçu une alimentation contenant 0, 400, 800, 1500, 3000 ou 6000 ppm d'eugénol (équivalent à 52, 104, 195, 390 et 780 mg/kg pc/jour en utilisant une conversion de dose établie par Santé Canada 1994) pendant 13 semaines, une DSENO de 780 mg/kg pc/jour a été établie en se basant sur une absence de mortalité et l'absence de changement significatif du poids corporel, du gain de poids corporel, de

la pathologie clinique et de l'histopathologie chez les souris des deux sexes exposées (à toutes les doses) (NTP 1983).

Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction n'a été relevée dans la littérature. La toxicité pour le développement a fait l'objet d'une étude au cours de laquelle des souris NMRI en gestation (5-6 femelles/groupe) ont été exposées quotidiennement par gavage oral à 0 ou 100 mg d'eugénol/kg pc les jours de gestation 5 à 15. Aucune tératogénicité n'a été observée (c.-à-d. aucun effet observé sur la longueur totale et aucun défaut de la région craniofaciale, des mains, des pieds ou de la queue du fœtus), et il n'y avait aucune modification significative du nombre de fœtus vivants. La CSEO pour la toxicité pour le développement a été établie par ces auteurs à 100 mg/kg pc/jour, la dose la plus élevée testée (Anonyme 2003, cité dans ECHA 2016).

Lors de tests de maximisation réalisés avec des cobayes exposés à 5 % d'eugénol, cette substance s'est avérée être un léger sensibilisateur cutané (Takeyoshi et al. 2004). Lors d'un autre test de maximisation avec des cobayes, l'eugénol (à des concentrations de 0,1 % pour une induction intradermique, de 100 % pour une induction par timbre et de 25 % par timbre de provocation) donnait de résultats positifs pour le potentiel de sensibilisation de la peau (Hilton et al. 1996). Des résultats positifs ont été observés lors d'épreuves de ganglion lymphatique local 4/4 (CE3 [concentration efficace pour un indice de stimulation de 3] de 5,4 et 25,1 %) (Hilton et al. 1996, Bertrand et al. 1997, Takeyoshi et al. 2004, Lalko et Api 2006). Lors d'une épreuve avec des souris, l'eugénol n'avait aucun potentiel significatif de sensibilisation des voies respiratoires (Hilton et al. 1996). Chez des humains, des tests avec timbre ont été réalisés chez 1754 patients chez lesquels on suspectait une dermatite par contact allergique. Un total de 21 patients (1,2 %) – 13 femmes et 8 hommes – donnaient des résultats positifs avec l'eugénol. Toutefois, ces réactions positives n'ont été considérées pertinentes par les auteurs que chez 6 patients (Giusti et al. 2001). Dans quelques études de cas, on a aussi rapporté une preuve d'activité sensibilisatrice de l'eugénol (Bhalla et Thami 2003, Tammannavar et al. 2013, Behzad et al. 2014). Dans son opinion ayant trait à l'allergie aux parfums de consommateurs, publiée en 1999, le Comité scientifique sur les produits cosmétiques et les produits non alimentaires destinés aux consommateurs (CSPCNA) a identifié l'eugénol comme un parfum qui, selon les connaissances existantes, est parmi les allergènes des consommateurs les plus souvent rapportés et reconnus (CSPCNA 1999). Dans l'évaluation de sécurité des ingrédients de parfums du Research Institute of Fragrance Materials (RIFM) pour l'eugénol, il est rapporté que, en se basant sur les données existantes, cette substance est considérée un sensibilisateur cutané faible avec un niveau d'induction de sensibilisation non attendue de 5900 µg/cm² basé sur le poids de la preuve (Api et al. 2015).

Extrait de *Rosa canina*

Des renseignements limités sont disponibles pour l'extrait de *Rosa canina*.

Le jus du fruit de *Rosa canina*, les feuilles de *Rosa canina* et les graines de *Rosa canina* (concentration de chacun de ces produits non mentionnée) ne se sont pas avérés mutagènes pour *Salmonella typhimurium* TA 100, sans activation métabolique (Karakaya et Kavas 1999). Aucune mutagénicité n'a été détectée lors de tests Ames avec les souches YG1041 et YG1042 de *Salmonella typhimurium* en présence ou en l'absence d'activation métabolique (Santé Canada 2017). Des résultats négatifs ont été observés lors d'un test Ames et d'un test d'aberration chromosomique avec une lignée de cellules pulmonaires d'hamster chinois exposées à l'extrait de fruits de *Rosa canina*, mais les détails de ces études n'étaient pas fournis (CIR 2016, Personal Care Products Council 2016).

Aucune étude sur la cancérogénicité ou la toxicité chronique n'a été trouvée dans la littérature pour les différentes formes d'extrait de *Rosa canina*. Toutefois, lors d'une étude à court terme sur l'effet de l'extrait de fruits de *Rosa canina* sur la pigmentation de la peau, aucune preuve de toxicité n'a été observée. Pour cette étude, 12 cobayes bruns femelles ont reçu quotidiennement par voie orale de l'extrait de fruit de *Rosa canina* pendant 35 jours, à raison de 500 mg/kg pc/jour sous forme d'un extrait aqueux dilué à 10 % p/v. Un groupe témoin a reçu de l'eau à la place. La condition générale et le comportement de tous les animaux étaient décrits comme normaux, et aucune différence entre les poids corporels et la consommation d'aliments des deux groupes n'a été observée. Aucune analyse histopathologique des différents organes n'a été réalisée. Lors de cette étude, la pigmentation de la peau induite par des UVB était réduite après le dosage avec l'extrait de fruits de *Rosa canina* (Fujii et al. 2011).

Chez les humains, aucun effet nocif n'a été observé lors de deux essais cliniques réalisés avec le fruit de *Rosa canina* (extrait et poudre) (Willich et al. 2010, Nagatomo et al. 2015).

Dans l'examen de 2016 de la sécurité des ingrédients dérivés de *Rosa canina* par le Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, de nombreuses études non publiées sur la sensibilité dermique soumises par le Personal Care Products Council ont été résumées. Globalement, des résultats négatifs ont été rapportés pour les tests de sensibilisation réalisés sur des animaux ou des humains avec des solutions ou des produits cosmétiques contenant de l'extrait de fruits de *Rosa canina* ou de l'extrait de fleurs de *Rosa canina* à des concentrations allant de 0,018 à 0,3 % (Consumer Product Testing Co 2010, TKL Research 2012, Anonyme 2016, CIR 2016, Personal Care Products Council 2016).

Afin d'étayer l'évaluation des risques, les renseignements sur le danger disponibles pour les deux principaux composants de la fleur de *Rosa canina*, l'eugénol et le 2-phényléthanol, ont été pris en compte. Les études sur l'eugénol disponibles ont été décrites ci-avant dans la présente section. Une recherche bibliographique a été réalisée pour le 2-phényléthanol. Les études critiques relevées sont résumées ci-après.

Aucune étude chronique n'a été trouvée pour le 2-phényléthanol. Des résultats négatifs ont été observés lors d'épreuves de génotoxicité in vitro ou in vivo (EPA 2002, Belsito et al. 2012).

Lors d'une étude de 90 jours, du 2-phényléthanol a été administré par voie dermique sur le dos rasé de rats Sprague-Dawley, mâles et femelles (15/sexe/groupe), à raison de 0, 0,25, 0,5, 1,0 ou 2,0 mL/kg (substance pure, sans occlusion; équivalent à 0, 250, 500, 1000 ou 2000 mg/kg pc/jour). Une DSENO de 500 mg/kg pc/jour a été établie, basée sur une diminution significative des poids corporels et des gains de poids corporels chez les animaux traités avec les deux plus fortes doses, commençant après une semaine de traitement. Les poids corporels sont restés significativement moindres pendant toute la durée de l'étude. Aucune diminution de la consommation alimentaire n'a été observée chez les animaux traités. Chez les mâles exposés à 2000 mg/kg pc/jour, les concentrations d'hémoglobine et la leucocytémie étaient nettement moindres. Des augmentations significatives des poids relatifs du cerveau, des reins et des gonades ont aussi été observées chez les rats des deux sexes à la plus forte dose testée. Un examen microscopique de tissus prélevés sur des témoins et des animaux ayant reçu une dose forte n'a pas révélé de différences liées au traitement (Owston et al. 1981, Belsito et al. 2012).

Des études par voie orale et dermique sur la toxicité pour le développement de cette substance ont été financées par le RIFM. Lors d'une étude par voie orale sur la toxicité pour le développement, des rates Sprague-Dawley en gestation (groupes of 28) ont été nourries avec des aliments contenant 0, 1000, 3000 ou 10 000 ppm de 2-phényléthanol microencapsulé (absorption calculée de 0, 83, 266 ou 799 mg/kg pc/jour) pendant les JG 6 à 15. Une DSEO de 799 mg/kg pc/jour a été établie à partir de cette étude. Aucun effet maternel lié au traitement n'a été observé chez aucun des animaux exposés, à aucune des doses. De plus, aucun effet sur le développement n'a été observé. Les paramètres de portée (perte d'embryons, taille de la portée, rapports des sexes et poids de la portée et poids fœtal moyen) et l'incidence, le type et la distribution des malformations, anomalies et variations du squelette fœtales étaient équivalentes chez les groupes exposés et les témoins (Politano et al. 2013a).

Lors d'études par voie dermique avec des rats, du 2-phényléthanol a été appliqué sur la peau, sous occlusion, les JG 6 à 15 à des doses de 0, 140, 430 ou 1400 mg/kg pc/jour (Palmer et al. 1986, Belsito et al. 2012, Politano et al. 2013a) et de 0, 70, 140, 280, 430 ou 700 mg/kg pc/jour lors d'une étude corroborative (Christian et Hoberman 1988, Belsito et al. 2012, Politano et al. 2013a). Pour la première étude, 4 groupes de 25 à 35 rates de souche ont été utilisés. Une DSENO de 140 mg/kg pc/jour pour la toxicité pour le développement a été établie en se basant sur une augmentation de l'incidence des fœtus avec côtes cervicales rudimentaires (CCR) et modifications des vertèbres thoraciques (non statistiquement significatives) à la dose de 430 mg/kg pc/jour. À la dose la plus forte testée (1400 mg/kg pc/jour), une augmentation liée à la dose d'anormalités du squelette et des tissus mous (modifications morphologiques chez 160/161 fœtus), des augmentations statistiquement significatives de la perte

post-implantation (résorption de 5/23 portées), une réduction de la taille moyenne de la portée et une diminution du poids corporel fœtale moyen ont été observés. Des incidences élevées des types suivants de malformation ont été observés chez plus de 40 % des fœtus et 70 % des portées à la dose la plus forte : anophtalmie ou microphthalmie, malformation du septum interventriculaire, malformations ou irrégularités affectant les vertèbres thoraciques, lombaires et sacrocaudales (associées à une queue courte ou tortueuse), malformations des côtes thoraciques et présence de CCR. Une DSENO de 430 mg/kg pc/jour pour la toxicité maternelle a été établie en se basant sur des diminutions marquées de la consommation moyenne d'aliments et des gains de poids corporels et des signes cliniques de toxicité chez les animaux exposés à 1400 mg/kg pc/jour. Une irritation locale a été observée sur le site d'application chez des femelles exposées, en particulier chez celles exposées à la dose la plus forte. Bien qu'une inversion de ces effets ait été notée après cessation du traitement, les poids corporels moyens étaient encore statistiquement moindres à la fin de l'étude (Palmer et al. 1986, Belsito et al. 2012, Politano et al. 2013a).

La deuxième étude a été réalisée afin de corroborer les résultats observés lors de l'étude précédente par voie dermique et de définir plus précisément la dose associée aux effets observés. Lors de cette étude, on a exposé 10 rates par dose, et tous les fœtus (plutôt que la moitié dans la première étude) ont été examinés afin de rechercher des malformations du squelette. Les doses précédentes de 140 et 430 mg/kg pc/jour ont été répétées et d'autres doses (70, 280 et 700 mg/kg pc/jour) ont été étudiées. Lors de cette étude, une DSENO de 70 mg/kg pc/jour pour la toxicité pour le développement a été établie par les auteurs en se basant sur des réductions dépendant de la dose des poids corporels des fœtus observées à partir de 140 mg/kg pc/jour. Toutefois, ces réductions n'étaient pas biologiquement significatives (moins de 10 % par rapport aux témoins). La diminution du poids corporel du fœtus s'est avérée biologiquement et statistiquement significative chez les animaux ayant reçu une dose de 430 mg/kg pc/jour ou plus. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de CCR a été observée à la dose la plus forte testée (700 mg/kg pc/jour) et des augmentations minimales de retards réversibles de l'ossification ont été observées à toutes les doses. Des signes de toxicité, comme une ptose et/ou de la fourrure abdominale tâchée par de l'urine, ont été notés chez les rates exposées à la dose la plus forte. Une irritation dermique (faible niveau d'érythème et/ou de desquamation) a été notée chez tous les groupes exposés. La gravité des réactions était liée à la dose. Aucune réduction de l'absorption d'aliments ni du gain de poids corporel ne s'est manifestée de manière constante. Une DSENO pour la toxicité maternelle de 70 mg/kg pc/jour a été établie par les auteurs en se basant sur l'irritation dermique des rates exposées. Les auteurs de cette étude corroborative ont reconnu que la diminution du poids corporel du fœtus et les retards réversibles de l'ossification qui en résultaient étaient probablement associés au stress maternel produit par l'irritation dermique sur le site d'application (Christian et Hoberman 1988, Belsito et al. 2012, Politano et al. 2013a). Lors de son examen de cette étude, conduit dans le cadre du High Production Volume Challenge Program, l'Environmental Protection Agency des États-Unis (EPA) a trouvé que l'intégrité des résultats de cette étude étaient compromise en raison de l'irritation dermique observée

à toutes les doses et a indiqué que les diminutions des poids corporels des fœtus et l'ossification incomplète, possiblement un résultat indirect de l'irritation maternelle, étaient considérées réversibles (EPA 2002).

Récemment, une étude similaire a été réalisée par le RIFM, avec plus de paramètres évalués, comme la réversibilité des effets chez les petits euthanasiés le jour 21 après la naissance (RIFM 2010, Belsito et al. 2012). Lors de cette étude, des rates (40/dose) ont été exposées par voie dermique à une dose de 0, 140, 430 ou 1400 mg/kg pc/jour, sous occlusion, pendant le JG 7 à 20. Vingt rates/groupe ont subi une césarienne le JG 21, les autres étant laissées mettre bas de manière naturelle puis euthanasiées le jour 21 après la naissance. Une irritation dermique, y compris une exfoliation et/ou un érythème, a été observée chez les rates ayant reçu 430 ou 1400 mg/kg pc/jour pendant la gestation. Le déclenchement et la gravité des réactions cutanées dépendaient généralement de la dose. Une DSENO pour la toxicité pour le développement de 140 mg/kg pc/jour a été établie sur la base de réductions du poids fœtal avec retard correspondant de l'ossification du squelette du fœtus et une augmentation de l'incidence de côtes cervicales chez les fœtus des rates ayant subi une césarienne aux doses maternelles de 430 ou 1400 mg/kg pc/jour. Toutefois, tous les retards apparents de l'ossification et toutes les augmentations d'incidence de côtes cervicales observés chez les fœtus des rates ayant subi une césarienne et reçu la dose de 430 mg/kg pc/jour étaient résolus chez les petits des rates exposées à la même dose mais ayant mis bas de manière naturelle. Une DSENO pour la toxicité maternelle de 430 mg/kg pc/jour a été établie sur la base de la mortalité et de la diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les rates exposés à 1400 mg/kg pc/jour (RIFM 2010, Belsito et al. 2012, Scognamiglio et al. 2012).

Globalement, en tenant compte des différentes études disponibles sur la toxicité du 2-phényléthanol pour le développement, il est clair que des effets nocifs sur le développement associés à une toxicité maternelle ont été observés à 1400 mg/kg pc/jour. Bien qu'une toxicité pour le développement ait été observée à partir de 140 mg/kg pc/jour lors d'une étude (Christian et Hoberman 1988, Belsito et al. 2012, Politano et al. 2013a), les effets observés (diminution du poids corporel du fœtus et retards réversibles de l'ossification) sont probablement associés au stress de la mère causé par une irritation observée chez les femelles à toutes les doses. Ceci a été souligné par les auteurs et par l'EPA dans son examen de l'étude (EPA 2002). Une irritation dermique a également été observée lors d'autres études sur la toxicité du 2-phényléthanol pour le développement par voie dermique et est probablement responsable d'effets fœtaux similaires observés à des doses inférieures à 1400 mg/kg pc/jour. Une étude récente a également mis en évidence que des effets fœtaux observés à la dose de 430 mg/kg pc/jour lors d'études précédentes sur la toxicité pour le développement par voie dermique sont probablement réversibles (RIFM 2010, Belsito et al. 2012). Le manque d'une preuve claire d'effets nocifs sur le développement à des doses inférieures à 1400 mg/kg pc/jour lors d'études par voie dermique est aussi corroboré par l'absence d'effets sur le développement ou sur la mère liés au traitement ou d'effets sur le développement (aucune diminution du poids corporel du fœtus,

aucune malformation ni malformation du squelette) observés chez des animaux exposés à des doses allant jusqu'à 799 mg/kg pc/jour lors d'une étude sur la toxicité pour le développement par voie orale (Politano et al. 2013a).

6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Eugénol

L'exposition de la population générale à l'eugénol peut être due à une large gamme de produits, dont des produits cosmétiques, des produits de santé naturels, des assainisseurs d'air et des produits de nettoyage. L'exposition par voie alimentaire est due à sa présence naturelle dans des aliments, ainsi qu'à sa possible utilisation en tant qu'aromatisant alimentaire. Des expositions devraient avoir lieu par voie orale, dermique ou par inhalation. L'eugénol a une pression de vapeur modérée et est soluble dans l'eau. On considère qu'il est bien absorbé par voie orale ou dermique.

Le CIRC a classé l'eugénol dans le groupe 3 des carcinogènes (non classable en ce qui concerne sa cancérogénicité pour les humains). Cette classification était basée sur des preuves limitées de cancérogénicité lors d'études chroniques réalisées avec des animaux de laboratoire (CIRC 1985, 1987). Dans les études disponibles sur la durée de vie, l'eugénol n'a pas été déclaré cancérogène pour les rats. Chez les souris, une incidence accrue de tumeurs du foie a été observée à faible dose chez les mâles et à forte dose chez les femelles (seulement quand des adénomes et des carcinomes étaient combinés). Le NTP (1983) a conclu que cette incidence accrue chez les souris représentait une preuve équivoque de cancérogénicité. Lors d'une autre étude avec des souris, l'eugénol donnait des résultats négatifs quant à son potentiel carcinogène. Aucune cancérogénicité n'a été rapportée pour l'eugénol lors d'études chroniques par voie dermique. Les renseignements disponibles sur la génotoxicité indiquent que l'eugénol n'est probablement pas génotoxique.

En raison de son absorption, de son métabolisme et de son excrétion rapides, seule une faible toxicité de l'eugénol a été observée lors d'études expérimentales. Le seul effet sur la santé associé à une exposition à long terme à de l'eugénol lors d'études en laboratoire est une diminution du poids corporel moyen associée à une diminution du gain de poids corporel observée à fortes doses d'eugénol (avec des DMENO de 625 à 780 mg/kg pc/jour et des DSENO de 300 à 390 mg/kg pc/jour). Aucun effet clinique ni histopathologique n'a été observé lors d'aucune de ces études.

Cette substance est considérée avoir un faible potentiel de danger, et la caractérisation de son potentiel d'exposition (c.-à-d. calculs d'estimations d'exposition) n'a pas été jugée nécessaire. Les risques pour la santé humaine sont considérés faibles.

Dans la littérature, l'eugénol a été reconnu comme un sensibilisateur cutané faible avec un niveau d'induction de sensibilisation non attendue basé sur une preuve définie de

5900 µg/cm² (Api et al. 2015). Les types de produit, les concentrations des ingrédients, les surfaces cutanées, les incertitudes associées à la variabilité d'un individu à l'autre, des considérations sur le produit et son utilisation ont été examinés, ainsi que le niveau d'induction de sensibilisation non attendue basé sur une preuve définie. Étant donné ces éléments pris en compte, la sensibilisation dermique ne devrait pas être préoccupante pour cette substance aux niveaux actuels d'exposition.

Extrait de *Rosa canina*

En se basant sur les renseignements sur la composition, l'eugénol et le 2-phényléthanol ont été identifiés comme constituants principaux de l'extrait de fleurs de *Rosa canina*. En tenant compte des renseignements susmentionnés dans le paragraphe précédent, l'exposition à l'eugénol due à des produits contenant de l'extrait de *Rosa canina* ne devrait pas être préoccupante.

Aucune étude chronique sur le 2-phényléthanol n'a été relevée. Des résultats négatifs ont été observés lors d'épreuves de génotoxicité in vitro ou in vivo. Le niveau d'effet critique noté dans la base de données sur les animaux pour la voie dermique était une DSENO de 500 mg/kg pc/jour, déterminée lors d'une étude de 90 jours sur la base d'une diminution significative du poids corporel et du gain de poids corporel des animaux traités avec 1000 mg de 2-phényléthanol/kg pc/jour ou plus. La concentration d'hémoglobine et la leucocytémie étaient également nettement moindres à 2000 mg/kg pc/jour (Owston et al. 1981). L'utilisation de cette DSENO par voie dermique de 500 mg/kg pc/jour comme niveau d'effet critique pour caractériser les risques pour des scénarios par voie dermique est considérée comme une approche prudente, malgré les limites de cette étude (pas d'occlusion, exposition de 90 jours seulement). Des effets sur le développement ont été observés lors d'études par voie dermique à des doses inférieures à 500 mg/kg pc/jour, mais ils étaient probablement attribuables à des effets irritants chez la mère. Il serait bon de noter que des effets irritants ont été observés lors d'études par voie dermique avec des animaux de laboratoire à des niveaux aussi bas que 70 mg/kg pc/jour.

Le niveau d'effet critique identifié suite à une exposition par voie orale à du 2-phényléthanol était de 799 mg/kg pc/jour, déterminé sur la base de l'absence d'effet sur le développement ou d'effet maternel lié au traitement à aucune des doses testées (Politano et al. 2013a). L'absence d'effet rapportée pour le 2-phényléthanol lors de cette étude est en accord avec l'absence d'effet nocif observée pour l'extrait de *Rosa canina* lors d'une étude à court terme par voie orale réalisée avec des cobayes et lors d'essais cliniques réalisés avec des humains.

L'exposition de la population générale à de l'extrait de *Rosa canina* a lieu principalement suite à l'utilisation de produits cosmétiques et de produits de santé naturels. Les marges d'exposition (ME) associées aux estimations d'exposition les plus élevées au 2-phényléthanol par contact dermique avec des produits cosmétiques contenant de l'extrait de fleurs de *Rosa canina* ou par ingestion orale de produits de

santé naturels contenant un tel extrait ont été déterminées. Dans le tableaux 6-2 et 6-3, nous donnons l'exposition et les niveaux d'effet critique pertinents pour le 2-phényléthanol, estimés sur la base d'un extrait de fleurs de *Rosa canina*, ainsi que les ME en découlant.

Tableau 6-2. Valeurs clés de l'exposition dermique et du danger associés à la présence de 2-phényléthanol dans de l'extrait de fleurs de *Rosa canina* et ME en découlant

Scénario d'exposition (dermique, chronique)	Exposition (mg/kg pc/jour) ^{a,b}	ME (basée sur une DSENO dermique de 500 mg/kg pc/jour) ^c	ME (basée sur une DSEO de 799 mg/kg pc/jour) ^d
Crème pour les mains : fleur de <i>Rosa canina</i> à 30 % (4 % de 2-phényléthanol)	2	250	400 ^e
Crème pour le corps : fleur de <i>Rosa canina</i> à 10 % (1,4 % de 2-phényléthanol)	0,96	521	832 ^e
Crème pour le visage : essence de fleurs de <i>Rosa canina</i> à 30 % (4 % de 2-phényléthanol)	1,2	417	666 ^e
Démaquillant : fleur de <i>Rosa canina</i> à 30 % (4 % de 2-phényléthanol)	0,28	1785	2853 ^e

^a L'estimation de l'exposition ne tient pas compte des corrections pour l'absorption dermique.

^b Les estimations de l'exposition au 2-phényléthanol ont été calculées en se basant sur une concentration de 13,6 % rapportée par Hosni et al. (2010), obtenue par extraction au *n*-pentane de l'eau aromatique d'une hydrodistillation de fleurs de *Rosa canina*.

^c Le paramètre critique de danger dermique est la réduction du poids corporel moyen et du gain de poids corporel à 1000 mg/kg pc/jour observés lors d'une étude de 90 jours par voie dermique (2-phényléthanol).

^d Le niveau d'effet critique est la dose la plus forte testée lors d'une étude sur la toxicité pour le développement au cours de laquelle des effets sur le développement ou des effets maternels non liés au traitement ont été observés chez des animaux à aucune dose de 2-phényléthanol.

^e En assumant que les expositions par voie orale et dermique sont équivalentes.

Tableau 6-3. Valeurs clés de l'exposition orale et du danger associés à la présence de 2-phényléthanol dans de l'extrait de fleurs de *Rosa canina* et ME en découlant

Scénario d'exposition (orale, court terme)	Exposition (mg/kg pc/jour) ^a	ME (basée sur une DSEO de 799 mg/kg pc/jour) ^b
---	---	---

Exposition à des produits de santé naturels contenant de la fleur de <i>Rosa canina</i>	0,5	1598
---	-----	------

^a Les estimations de l'exposition au 2-phényléthanol ont été calculées en se basant sur une concentration de 13,6 % rapportée par Hosni et al. (2010), obtenue par extraction au *n*-pentane de l'eau aromatique d'une hydrodistillation de fleurs de *Rosa canina*.

^b Le niveau d'effet critique est la dose la plus forte testée lors d'une étude sur la toxicité pour le développement au cours de laquelle des effets sur le développement ou des effets maternels non liés au traitement ont été observés chez des animaux à aucune dose de 2-phényléthanol.

Globalement, ces ME sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. Bien qu'une étude de 90 jours par voie dermique ait été utilisée pour calculer les ME pour des scénarios d'exposition dermique quotidienne (crème pour les mains, le visage ou le corps et démaquillant), ces Me ont été considérées adéquates étant donné la nature prudente des évaluations de l'exposition (p. ex. une concentration de 30 % de fleur de *Rosa canina* représente la valeur maximale de la gamme des concentrations de 10 à 30 % dans le cas des scénarios avec crème pour les mains).

6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 6-4. Sources d'incertitude de la caractérisation des risques

Sources clés d'incertitude	Impact ^a
<i>Rosa canina</i>	
<i>Exposition</i>	
La composition de <i>Rosa canina</i> est variable et incertaine. L'utilisation des renseignements sur la composition rapportés par Hosni et al. (2010) pour estimer les risques sur la base du 2-phényléthanol est considérée prudente, de nombreux autres composés identifiés dans <i>Rosa canina</i> ayant été mesurés en faibles proportions (par rapport à l'eugénol et au 2-phényléthanol) et étant considérés d'un intérêt prioritaire faible pour une évaluation des risques.	+
Il existe une incertitude en ce qui concerne l'identification de composants de <i>Rosa canina</i> dans certains produits. Il a été assumé que l'ingrédient identifié comme <i>Rosa canina</i> était un extrait de fruit, sur la base qu'il est plus commun que la fleur.	-
<i>Danger</i>	
Il n'existe pas ou peu de renseignements sur les effets à dose répétée par toutes les voies pertinentes d'exposition (orale, dermique) et pour toutes les durées dans le cas de l'extrait de <i>Rosa canina</i> .	+/-
Il existe une incertitude associée à l'utilisation des renseignements disponibles sur la toxicité du 2-phényléthanol pour caractériser les risques posés à la santé humaine par l'extrait de <i>Rosa canina</i> .	+/-

^a + = incertitude avec potentiel à entraîner une surestimation de l'exposition/risque; - = incertitude avec potentiel à entraîner une sous-estimation de l'exposition/risque; +/- = potentiel à entraîner une surestimation ou une sous-estimation des risques inconnu.

7. Conclusion

En tenant compte de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il existe un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement dus à l'eugénol et à l'extrait de *Rosa canina*. Nous concluons donc que l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* ne satisfont pas aux critères du paragraphe 64 a) ou 64 b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement nécessaire à la vie.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, nous concluons que l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* ne satisfont pas aux critères du paragraphe 64 c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Nous concluons donc que l'eugénol et l'extrait de *Rosa canina* ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Références

Allavena A., Martelli A., Robbiano L. et Brambilla G.; 1992; Evaluation in a battery of in vivo assays of four in vitro genotoxins proved to be noncarcinogens in rodents; *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 12, p. 31-41.

Amonkar A.J., Nagabhushan M., D'Souza A.V. et Bhide S.V.; 1986; Hydroxychavicol: a new phenolic antimutagen from betel leaf; *Food Chem. Toxicol.*, 24, p. 1321-1324.

Api A.M., Belsito D., Bhatia S., Bruze M., Calow P., Dagli M.L., Dekant W., Fryer A.D., Krominas L., La Cava S., Lalko J.F., Lapczynski A., Liebler D.C., Miyachi Y., Politano V.T., Ritacco G., Salvito D., Schultz T.W., Shen J., Sipes I.G., Wall B. et Wilcox D.K.; 2015; RIFM fragrance ingredient safety assessment, Eugenol, CAS Registry Number 97-53-0; *Food Chem. Toxicol.*, 17, p. S0278-6915.

Armstrong M.J., Bean C.L. et Galloway S.M.; 1992; A quantitative assessment of the cytotoxicity associated with chromosomal aberration detection in Chinese hamster ovary cells; *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 265(1), p. 45-60.

Azizan A. et Blevins R.D.; 1995; Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella microsomal assay; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 28, p. 248-258.

[BDIPSN] Base de données des ingrédients de produits de santé naturels [modifiée le 7 mai 2018]; Ottawa (ON) : Santé Canada [consultée en avril 2017].

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [modifiée le 6 février 2018]; Ottawa (ON) : Santé Canada [consultée en avril 2017].

Behzad M., Michl C., Arweiler N. et Pfützner W.; 2014; Lichenoid contact reaction to eugenol presenting as oral lichen planus; *Allergo. J. Int.*, 23(7), p. 242-245.

Belsito D., Bickers D., Bruze M., Calow P., Dagli M.L., Fryer A.D., Greim H., Miyachi Y., Saurat J.H. et Sipes I.G.; 2012; A toxicological and dermatological assessment of aryl alkyl alcohols when used as fragrance ingredients; *Food Chem. Toxicol.*, 50, p. S52-S99.

Bertrand F., Basketter D.A., Roberts D.W. et Lepoittevin J.P.; 1997; Skin sensitization to eugenol and isoeugenol in mice: possible metabolic pathways involving ortho-quinone and quinone methide intermediates; *Chem. Res. Toxicol.*, 10(3), p. 335-43.

Bhalla M. et Thami G.P.; 2003; Acute urticaria due to dental eugenol; *Allergy*, 58(2), p. 158.

Burdock G.A.; 2010; *Fenaroli's handbook of flavor ingredients*; 6^{ème} édition, Boca Raton (FL): CRC Press.

Burkey J.L., Sauer J.M., McQueen C.A. et Sipes I.G.; 2000; Cytotoxicity and genotoxicity of methyleugenol and related congeners-a mechanism of activation for methyleugenol; *Mutat. Res.*, 453, p. 25-33.

Canada; 1978; Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870, a. B.10 013.

Canada; 1999; Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999), L.C. 1999, ch. 33; *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n° 3.

Canada; 2003; Règlement sur les aliments et drogues [PDF] : Règlement sur les produits de santé naturels; P.C. 2003-847; 5 juin 2003; DORS/ 2003-196.

Canada; 2012; Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure [PDF]; Gazette du Canada, Partie I, vol. 146, n° 48, supplément.

[CE] Commission européenne; 2003; Technical guidance document on risk assessment [PDF], Part I, 1998, Institut pour la santé et la protection des consommateurs, Bureau européen des produits chimiques (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

[CE] Commission européenne; Base de données sur les substances aromatisantes [consultée le 13 février 2017] (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

[CFR] Code of Federal Regulations des États-Unis; 2016a; 21CFR Section 184.1257 Clove and its derivatives [consulté en novembre 2016] (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

[CFR] Code of Federal Regulations des États-Unis; 2016b; 21CFR Section 177.2800 Textiles and textile fibers [consulté en novembre 2016] (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

[CFR] Code of Federal Regulations des États-Unis; 2016c; 21CFR Section 182.20 Essential oils, oleoresins (solvent-free, and natural extractives (including distillates) [consulté en novembre 2016] (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

ChemIDplus [base de données]; 1993- ; Bethesda (MD): US National Library of Medicine [mise à jour le 20 juillet 2016, consultée le 28 novembre 2016] (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

Christian M.S. et Hoberman A.M.; 1988; Dosage-range developmental toxicity (embryo/fetal toxicity and teratogenicity) study of 2-phenylethylalcohol (PEA) administered dermally to presumed pregnant mice; rapport non publié au RIFM [cité dans EPA 2002].

[CIR] Cosmetic Ingredient Review; 2011; Plant-derived fatty acid oils as used in cosmetics; rapport final; Washington (DC), Cosmetic Ingredient Review, 100 p.

[CIR] Cosmetic Ingredient Review; 2016; Safety assessment of *Rosa canina*-derived ingredients as used in cosmetics; rapport préliminaire pour commentaires du public, 7 octobre 2016 (date de la rencontre : 5-6 décembre 2016).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer [PDF]; 1985; Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides; IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 36 (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer; 1987; List of Classifications; IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 1-116 (disponible en anglais seulement)(disponible en anglais seulement).

[ConsExpo] Consumer Exposure Model, ver. 4 Cosmetics Fact Sheet; 2006; Bilthoven (P.-B.) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]; rapport 320104001/2006 (disponible en anglais seulement).

Consumer Product Testing Co.; 2010; Repeated insult patch test of a lip balm containing 0.04% *Rosa canina* Flower Extract; données non publiées soumises par le Personal Care Products Council le 4 avril 2016; p. 1-13 [cité dans CIR 2016].

[CTFA] Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association; 1983; Summary of the results of surveys of the amount and frequency of use of cosmetic products by women; rapport préparé par Pitkin B., Rodericks J.V. et Turnbull D., Environ Corporation, Washington (DC).

[DPSNSO] Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance; 2013; monographie sur les contre-irritants; 7 mars 2017.

[DPSNSO] Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance; 8 décembre 2015; Aromathérapie – Huiles essentielles.

[DPSNSO] Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance; 1^{er} août 2017; monographie sur les antioxydants.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. [modifié le 3 juillet 2013]; Statut des substances prioritaires : gouvernement du Canada [consulté le 5 décembre 2016].

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada 2016a; Documents sur l'approche scientifique : Classification des risques écologiques des substances organiques.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016b; Gatineau (QC) : Data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications in the Ecological Risk Classification of organic substances; disponible à l'adresse suivante : substances@ec.gc.ca

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; [modifié le 12 mars 2017]; Catégorisation des substances chimiques; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada [consulté le 5 décembre 2016].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2018; Évaluation préalable : Substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; 2016; Registration dossier for eugenol (disponible en anglais seulement).

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments; 2009; Flavouring Group Evaluation 60 (FGE.60): Consideration of eugenol and related hydroxyallylbenzene derivatives evaluated by JECFA (65th meeting) structurally related to ring-substituted phenolic substances evaluated by EFSA in FGE.22 (2006). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC); The EFSA Journal, ON-965, p. 1-53.

Ellahuene M.F., Perez-Alzola L.P., Orellana-Vandebenito M., Munoz C. et Lafuente-Indo N.; 1994; Genotoxic evaluation of eugenol using the bone marrow micronucleus assay; Mutat. Res., 320, p. 175-180.

Environnement Canada; 2013; Données pour la mise à jour de l'inventaire de la LIS collectées en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure*; Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada et Santé Canada; 2010; Évaluation préalable pour le Défi : 4-allylvératrole (méthyleugénol) [PDF]. Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 93-15-2.

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2002; Robust Summaries for phenethyl alcohol; soumis à l'EPA dans le cadre du HPV Challenge Program par The Flavor and Fragrance High Production Volume Chemical Consortia.

[EPI Suite] Estimation Program Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'estimation]; c2000-2012; ver. 4.11; Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation;(disponible en anglais seulement)

Ercisli S.; 2007; Chemical composition of fruits in some rose (*Rosa* spp.) species; Food chemistry, 104, p. 1379-1384.

[FCC] Food Chemicals Codex; 1996; Food Chemicals Codex, 5^{ème} édition; Washington (DC): National Academy Press.

Ficheux A.S., Chevillotte G., Wesolek N., Morisset T., Dornic N., Bernard A., Bertho A., Romanet A., Leroy L., Mercat A.C., Creusot T., Simon E. et Roudot A.C.; 2016; Consumption of cosmetic products by the French population second part: amount data; Food Chem. Toxicol., 90, p. 130-141.

FS; 2016; Febreze Noticeables Air Freshener - Apple Delish [PDF]; Procter & Gamble, OH [consultée le 10 février 2017] (disponible en anglais seulement).

Fujii T., Katsumi I. et Saito M.; 2011; Inhibitory effect of rose hip (*Rosa canina* L.) on melanogenesis in mouse melanoma cells and on pigmentation in brown guinea pigs; Biosci. Biotechnol. Biochem., 75(3), p. 489-495.

Galloway S.M., Armstrong M.J., Reuben C., Colman S., Brown B., Cannon C., Bloom A.D., Nakamura F., Ahmed M., Duk S., Rimpo J., Margolin B.H., Resnick M.A., Anderson B. et Zeiger E.; 1987; Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals; Environ. Mol. Mutagen., 10, p. 1-175.

Ghazghazi H., Miguel M.G., Hasnaoui B., Sebei H., Ksontini M., Figueiredo A.C., Pedro L.G. et Barroso J.G.; 2010; Phenols, essential oils and carotenoids of *Rosa canina* from Tunisia and their antioxidant activities; Afr. J. Biotechnol., 9(18), p. 2709-2716.

Giusti F., Porcaro V. et Seidenari S.; 2001; Evaluation of eugenol allergy in a patch-test population; Contact Dermatitis, 44(1), p. 37-8.

Green N.R. et Savage J.R.; 1978; Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity; Mutat. Res., 57, p. 115-121.

Hagan E.C., Hansen W.H., Fitzhugh O.G., Jenner P.M., Jones W.I. et Taylor J.M.; 1967; Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity; Food Cosmet. Toxicol., 5, p. 141-157.

Haseman J.K., Hailey J.R. et Morris R.W.; 1998; Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update; Toxicol. Pathol., 26(3), p. 428-441.

Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W. et Zeiger E.; 1983; Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals; Environ. Mutagen., 5 (Suppl. 1), p. 3-142.

Hayashi M., Kishi M., Sofuni T. et Ishidate M. Jr; 1988; Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals; Food Chem. Toxicol., 26(6), p. 487-500.

Hikiba H., Watanabe E., Barrett J.C. et Tsutsui T.; 2005; Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells; J. Pharmacol. Sci., 97(1), p. 146-152.

Hilton I., Dearman R.J., Fielding I., Basketter D.A. et Kimber I.; 1996; Evaluation of the sensitizing potential of eugenol and isoeugenol in mice and guinea pigs; J. Appl. Toxicol., 16(5), p. 459-64.

Honma M., Hayashi M., Shimada H., Tanaka N., Wakuri S., Awogi T., Yamamoto K.I., Kodani N., Nishi Y., Nakadate M. et Sofuni T.; 1999; Evaluation of the mouse lymphoma tk assay (microwell method) as an alternative to the in vitro chromosomal aberration test; Mutagenesis ,14(1), p. 5-22.

Hosni K., Kerkenni A., Medfei W., Ben Brahim N. et Sebei H.; 2010; Volatile oil constituents of *Rosa canina* L.: Quality as affected by the distillation method; Org. Chem. Int. 2010: article ID 621967 (7 pages).

Hosni K.; 2011; *Rosa x alba*: source of essential minerals and volatile oils; Nat. Prod. Bioprospect., 1, p. 57-61.

Howes A.J., Chan V.S.W. et Caldwell J.; 1990; Structure-specificity of the genotoxicity of some naturally occurring alkenylbenzenes determined by the unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes; Food Chem. Toxicol., 28, p. 537-542.

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données]; 1983- ; Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [mise à jour en avril 2013 April, consultée le 28 novembre 2016] (disponible en anglais seulement).

[IFRA] International Fragrance Association Standard; 2009; IFRA Standard – Eugenol, October 14, 2009 (disponible en anglais seulement).

[IFRA] International Fragrance Association Ingredient List [base de données]; modifiée en 2013 [consultée le 16 septembre 2016] (disponible en anglais seulement).

Karakaya S. et Kavas A.; 1999; Adsorption of direct-acting and indirect-acting mutagens by various dietary fibers; Int. J. Food Sci. Nutr., 50(5), p. 319-23.

Lalko J. et Api A.M.; 2006; Investigation of the dermal sensitization potential of various essential oils in the local lymph node assay; Food Chem. Toxicol., 44(5), p. 739-46.

Lis-Balchin M.; 2006; Aromatherapy science: A guide for healthcare professionals; Londres (R.-U.) : Pharmaceutical Press, 462 p.

Loretz L.G., Api A.M., Barraji L.M., Burdick J., Dressler W.E., Gettings S.D., Han Hsu H., Pan Y.H.L., Re T.A., Renskers K.J., Rothenstein A., Scrafford C.G. et Sewall C.; 2005; Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream; Food Chem. Toxicol., 43, p. 279-291.

Loretz L., Api A.M., Barraji L., Burdick J., Davis D.A., Dressler W., Gilberti E., Jarrett G., Mann S., Pan Y.H.L., Re T., Renskers K., Scrafford C. et Vater S.; 2006; Exposure data for personal care products: Hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant; Food Chem. Toxicol., 44, p. 2008-2018.

Lui F.C. et Hotchkiss S.A.M.; 1997a; Comparative disposition of the cutaneous sensitizers eugenol and isoeugenol in rat and human skin; Hum. Exp. Toxicol., 16(1), p. 50.

Maura A., Pino A. et Ricci R.; 1989; Negative evidence in vivo of DNA-damaging, mutagenic and chromosomal effects of eugenol; *Mutat. Res.*, 227, p. 125-129.

Miller E.C, Swanson A.B., Phillips D., Fletcher L.T., Liem A. et Miller J.A.; 1983; Structure activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole; *Cancer Res.*, 43, p. 1124-1134.

Munerato M.C., Sinigaglia M., Reguly M.L. et de Andrade H.H.; 2005; Genotoxic effects of eugenol, isoeugenol and safrole in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*; *Mutat. Res.*, 582(12), p. 87-94.

Myhr B.C. et Caspary W.J.; 1991; Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: Results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program; *Environ. Mol. Mutagen.*, 18, p. 51-83.

Nadpal J., Lesjak M., Sibul F., Anackov G., Cetojevic-Simin D., Mimica-Dukic N. et Beara I.; 2016; Comparative study of biological activities and phytochemical composition of two rose hips and their preserves: *Rosa canina* L. and *Rosa arvensis* Huds; *Food Chem.*, 192, p. 907-14.

Nagatomo A., Nishida N., Fukuhara I., Noro A., Kozai Y., Sato H. et Matsuura Y.; 2015; Daily intake of rosehip extract decreases abdominal visceral fat in preobese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial; *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 8, p. 147-156.

Neilsson O.; 1997; *Rosa*; dans Davis P.H. éditeur, *The Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, vol. 4, p. 106-128; Édinburgh (R.-U.) : Edinburgh University Press [cité dans Ghazghazi et al. 2010].

Nestmann E.R., Lee E.G.H., Matula T.I., Douglas G.R. et Mueller J.C.; 1980; Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay; *Mutat. Res.*, 79, p. 203-212.

[NTP] National Toxicology Program; 1983; Carcinogenesis Studies of Eugenol (CAS No. 97-53-0) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Studies); *Natl Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 223, p. 1-159.

[OMS] Organisation mondiale de la santé; 2006a; Evaluation of certain food additives: sixty-fifth reports of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (rapport technique de l'OMS 934) [PDF] (disponible en anglais seulement).

[OMS] Organisation mondiale de la santé; 2006b; Safety evaluation of certain food additives: Prepared by the sixty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) [PDF]; WHO Food additive series 56) (disponible en anglais seulement).

Owston E., Lough R. et Opdyke D.L.; 1981; A 90-day toxicity study of phenethyl alcohol in the rat; *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(6), p. 713-715.

Ozcan M.; 2002; Nutrient composition of Rose (*Rosa canina* L) seed and oil; *J. Med. Food.*, 5(3), p. 137-140.

Ozel M. et Clifford A.A.; 2004; Superheated water extraction of fragrance compounds from *Rosa canina*; *Flavour Fragr. J.*, 19, p. 354-359.

Ozyurt D., Demirata B., Apak R., Hamilton J.F., Lewis A. et Ozel M.; 2016; GCxGC-TOF/MS chromatographic analysis, antioxidant capacity and phenolic content of *Rosa canina* L. at different maturities; *Rec. Nat. Prod.*, 10(4), p. 407-425.

Palmer A.K., Bottomley A.M., Ratcliffe H.E., Clark R. et John D.M.; 1986; Effect of phenethyl alcohol (PEA) on pregnancy of the rat; Huntingdon Research Center, rapport non publié au RIFM [cité dans EPA 2002].

[PCPC] Personal Care Products Council; 2016; Summary information. *Rosa canina* fruit extract (ethanol and butylene glycol extracts); données non publiées soumises par le Personal Care Products Council le 29 février 2016, p.1-12 [cité dans CIR 2016].

[PCPC] Personal Care Products Council; 2017; Cosmetic Ingredient Identification Database [base de données] [consultée en janvier 2017].

Phillips D.H., Vijayaraj Reddy M. et Randerath K.; ³²P-post-labelling analysis of DNA adducts formed in the livers of animals treated with safrole, estragole and other naturally-occurring alkenylbenzenes. II. Newborn male B6C3F₁ mice; *Carcinogenesis*, 5, p. 1623-1628.

Politano V.T., Diener R.M., Christian M.S., Hoberman A.M., Palmer A., Ritacco G., Adams T.B. et Api A.M.; 2013a; Oral and dermal developmental toxicity studies of phenethyl alcohol in rats; *Int. J. Toxicol.*, 32(1), p. 32-38.

Politano V.T., Diener R.M., Christian M.S., Hawkins D.R., Ritacco G. et Api A.M.; 2013b; The pharmacokinetics of phenethyl alcohol (PEA): safety evaluation comparisons in rats, rabbits, and humans; *Int. J. Toxicol.*, 32(1), p. 39-47.

Polzin G.M., Stanfill S.B., Brown C.R., Ashley D.L. et Watson C.H.; 2007; Determination of eugenol, anethole, and coumarin in the mainstream cigarette smoke of Indonesian clove cigarettes; *Food Chem. Toxicol.*, 45(10), p. 1948-1953.

[RIFM] Research Institute for Fragrance Materials Inc.; 2010; Combined dermal developmental and perinatal/postnatal reproduction toxicity study of PEA (phenethyl alcohol) in rats; rapport du RIFM numéro 58462, 22 nars; RIFM, Woodcliff Lake (NJ).

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement (P.-B.)]; 2006a; Cosmetics fact sheet: to assess the risks for the consumer: updated version for ConsExpo 4; Bilthoven (P.-B.) : RIVM, rapport numéro 320104001/2006.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement (P.-B.)]; 2006b; Cleaning products fact sheet: to assess the risks for the consumer [PDF]; Bilthoven (P.-B.) : RIVM, rapport numéro 320104003/2006 [consulté le 3 novembre 2016] (disponible en anglais seulement).

Rompelberg C.J.M., Stenhuis W.H., de Vogel N., van Osenbruggen V., Schouten A. et Verhagen H.; 1995; Antimutagenicity of eugenol in the rodent bone marrow micronucleus test; *Mutat. Res.*, 346, p. 69-75.

Rompelberg C.J.M., Vogels J.T.W.E., de Vogel N., Bruijntjes-Rozier G.C.D.M., Stenhuis W.H., Bogaards J.J.P. et Verhagen H.; 1996; Effect of short-term dietary administration of eugenol in humans; *Hum. Exp. Toxicol.*, 15, p. 129-135.

Santé Canada; 1998; Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada; rapport non publié; Ottawa (ON) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Santé Canada; 2016; Document sur l'approche scientifique : Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances; septembre 2016.

Santé Canada; 2017; Assessment of mutagenicity for selected Chemical Management Plan-directed needs compounds with the plate incorporation Ames mutagenicity assay; rapport non publié; Ottawa (ON) : Santé Canada, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche.

Schmitt S., Schaefer U., Doeblner L. et Reichling J.; 2009; Cooperative interaction of monoterpenes and phenylpropanoids on the *in vitro* human skin permeation of complex composed essential oils; *Planta Med.*, 75, p. 1381-1385.

Schmitt S., Schaefer U., Sporer F. et Reichling J.; 2010; Comparative study on the *in vitro* human skin permeation of monoterpenes and phenylpropanoids applied in rose oil and in form of neat single compounds; *Pharmazie*, 65, p. 102-105.

Scognamiglio J., Jones L., Letizia C.S. et Api A.M.; 2012; Fragrance material review on phenethyl alcohol; *Food Chem. Toxicol.*, 50, p. S224-S239.

Sekizawa J. et Shibamoto T.; 1982; Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems; *Mutat. Res.*, 101, p. 127-140.

Shelby M.D., Erexson G.L., Hook G.L. et Tice R.R.; 1993; Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals; *Environ. Mol. Mutagen.*, 21, p. 160-179.

Stoffberg J. et Grundschober F.; 1987; Consumption ratio and food predominance of flavouring materials; *Perfum Flavor.*, 12(4), p. 27.

Stritholt C.A., McMillan D.A., He T., Baker R.A. et Barker M.L.; 2016; A randomized clinical study to assess ingestion of dentifrice by children; *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 75, p. 66-71.

Takeyoshi M., Noda S., Yamazaki S., Kakishima H., Yamasaki K. et Kimber I.; 2004; Assessment of the skin sensitization potency of eugenol and its dimers using a non-radioisotopic modification of the local lymph node assay; *J. Appl. Toxicol.*, 24(1), p. 77-81.

Tammannavar P., Pushpalatha C., Jain S. et Sowmya S.V.; 2013; An unexpected positive hypersensitive reaction to eugenol; *BMJ Case Rep pii: bcr2013009464. doi: 10.1136/bcr-2013-009464.*

ter Burg W., Bouma K., Schakel D., Wijnhoven S., van Engelen J., van Loveren H. et Ezendam J.; 2014; Assessment of the risk of respiratory sensitization from fragrance allergens released by air fresheners; *Inhal. Toxicol.*, 26(5), p. 310-318.

TKL Research; 2012; Repeated insult patch test of a lip liner containing 0.018% *Rosa canina* flower extract; données non publiées soumises par le Personal Care Products Council le 21 avril 2016, p. 1-10 [cité dans CIR 2016].

To L.P., Hunt T.P. et Andersen M.E.; 1982; Mutagenicity of trans-anethole, estragole, eugenol, and safrole in the Ames Salmonella typhimurium assay; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 28, p. 647-654.

Tumbas B., Čanadović-Brunet J., Četojević-Simin D., Četković G., Đilas S. et Gille L.; 2012; Effect of rosehip (*Rosa canina* L.) phytochemicals on stable free radicals and human cancer cells; *J. Sci. Food Agr.*, 92, p. 1273-1281.

- Van Duuren B.L., Sivak A., Segal A., Orris L. et Langseth L.; 1966; The tumor-promoting agents of tobacco leaf and tobacco smoke condensate; J. Nat. Cancer Inst., 37(4), p. 519-26.
- Van Duuren B.L. et Goldschmidt B.M.; 1976; Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis; J. Nat. Cancer Inst., 56(6), p. 1237-42.
- Winther K., Hansen A. et Campbell-tofte J.; 2016; Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina* L) with special reference to antioxidative and anti-inflammatory properties: in vitro studies; Botany, 6, p. 11-23.
- Willich S.N., Rossmagel K., Roll S., Wagner A., Mune O., Erlendson J., Kharazmi A., Sørensen H. et Winther K.; 2010; Rose hip herbal remedy in patients with rheumatoid arthritis – a randomised controlled trial; Phytomedicine, 17, p. 87-83.
- Woolverton C., Fotos P., Mokas M. et Mermigas M.; 1986; Evaluation of eugenol for mutagenicity by the mouse micronucleus test; J. Oral. Pathol., 15, p. 450-453.
- Wormuth M., Scheringer M., Vollenweider M. et Hungerbühler K.; 2006; What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans?; Risk Anal., 26(3), p. 803-824.
- Wu X., Bennett D.H., Ritz B., Cassady D.L., Lee K. et Hertz-Picciotto I.; 2010; Usage pattern of personal care products in California households; Food Chem. Toxicol., 48, p. 3109-3119.
- Yalkowsky H.S., Yan H. et Jain P.; 2010; Handbook of aqueous solubility data; 2^{ème} édition; Boca Raton (FL): CRC Press, p. 687 [cité dans HSDB 2013, consulté le 28 novembre 2016].
- Zhao K. et Singh J.; 2000; Mechanism(s) of in vitro percutaneous absorption enhancement of tamoxifen by enhancers; J. Pharm. Sci., 89(6), p. 771-780.

Annexes

Annexe A – Paramètres d'exposition utilisés pour estimer l'exposition au 2-phényléthanol (en tant que composant primaire de l'extrait de fleurs de *Rosa canina*)

Le poids corporel d'un adulte de 70,9 kg provient de Santé Canada (1998). Les paramètres d'exposition par voie orale ou dermique sont basés sur les fiches de renseignements du RIVM (RIVM 2006a, 2006b). Dans certains cas, la fréquence d'utilisation ou la quantité de produit était basée sur un jugement professionnel (ces valeurs sont basées sur un examen interne des renseignements sur les produits de soins personnels). Les hypothèses spécifiques des scénarios sont présentées dans les tableaux A-1 et A-2.

Tableau A-1 – Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie dermique au 2-phényléthanol en tant que composant primaire de l'extrait de fleurs de *Rosa canina*

Scénario	Hypothèses
Produits cosmétiques	1) Crème pour les mains/adulte : - Quantité de produit : 1,7 g/application (ConsExpo 2006) - Fréquence d'application : 2,1 applications/jour (Loretz et al. 2005) - Fraction massique : 4 % de 2-phényléthanol
	2) Crème pour le corps/adulte : - Quantité de produit : 4,4 g/application (Loretz et al. 2005) - Fréquence d'application : 1,1 application/jour (Loretz et al. 2005) - Fraction massique : 1,4 % de 2-phényléthanol
	3) Crème pour le visage/adulte : - Quantité de produit : 1,2 g/application (Loretz et al. 2005) - Fréquence d'application : 1,8 application/jour (Loretz et al. 2005) - Fraction massique : 4 % de 2-phényléthanol
	4) Démaquillant/adulte : - Quantité de produit : 2,5 g/application (CE 2003) - Facteur de rétention : 0,1 - Fréquence d'application : 2 applications/jour (CE 2003) - Fraction massique : 4% de 2-phényléthanol

Tableau A-2 - Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie orale au 2-phényléthanol en tant que composant primaire de l'extrait de fleurs de *Rosa canina*

Scénario	Hypothèses
Exposition aux produits cosmétiques par voie orale	Baume pour les lèvres/adulte : - Quantité de produit : 0,01 g/application (Loretz et al. 2005) - Fréquence d'application : 2,4 applications/jour (Loretz et al. 2005) - Fraction massique : 4 % de 2-phényléthanol