

**Évaluation préalable pour le Défi concernant le**

**4-Allylvératrole**

**(Méthyleugénol)**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service**

**93-15-2**

**Environnement Canada  
Santé Canada**

**Septembre 2010**

## Sommaire

Les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable du 4-allylvératrole, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 93-15-2. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard du 4-allylvératrole durant la catégorisation visant les substances de la Liste intérieure dans le cadre du Défi. Le 4-allylvératrole a été jugé hautement prioritaire, car il a été reconnu comme une substance présentant un risque d'exposition intermédiaire pour les particuliers au Canada et il a été classé par le National Toxicology Program des États-Unis en fonction de sa cancérogénicité. L'évaluation des risques que représente cette substance pour l'environnement n'a pas été jugée hautement prioritaire étant donné qu'elle ne répond pas aux critères relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation ou à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. La présente évaluation est donc axée principalement sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Le 4-allylvératrole est une substance organique présente de façon naturelle dans les huiles essentielles de plusieurs espèces végétales. Ces huiles sont extraites pour être utilisées principalement comme ingrédients aromatisants dans les aliments et les boissons et comme ingrédients parfumés et émoullissants dans les produits de soins personnels. Le 4-allylvératrole entre dans la composition de l'huile de citronnelle, qui est homologuée au Canada pour usage comme ingrédient actif dans les insectifuges personnels. Selon les renseignements déclarés en application de l'article 71 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) [LCPE (1999)], cette substance n'a pas été fabriquée au Canada en 2006 et elle a été importée au pays en une quantité inférieure à 100 kg au cours de la même année civile.

Le 4-allylvératrole est omniprésent dans l'air et l'eau à de très faibles concentrations. La principale source d'exposition pour l'ensemble de la population devrait résulter du fait qu'on le trouve naturellement dans les aliments et les boissons, à des quantités inférieures à celles utilisées pour fabriquer les produits de soins personnels et les insectifuges personnels à base d'huile de citronnelle.

En s'appuyant principalement sur des évaluations reposant sur le poids de la preuve qui ont été réalisées par des organismes internationaux ou d'autres organismes nationaux, on a déterminé que la cancérogénicité constitue un effet critique à considérer aux fins de la caractérisation des risques que présentent le 4-allylvératrole pour la santé humaine. Les études de cancérogénicité standard menées sur des rats et des souris durant deux ans ont montré que l'exposition au 4-allylvératrole entraînait plusieurs types de tumeurs tant chez les mâles que chez les femelles, proportionnellement à la dose administrée. Il faut mentionner qu'on a observé une augmentation significative du nombre de tumeurs du foie à la dose minimale chez les rats et les souris, dans le cadre des études sur la toxicité chronique. Le 4-allylvératrole s'est avéré génotoxique dans une série d'essais *in vivo* et *in vitro*, bien qu'il ne se soit pas révélé mutagène dans les cellules bactériennes. Il s'est lié à l'acide désoxyribonucléique (ADN) du foie et a entraîné la formation d'adduits à l'ADN

in vivo et in vitro. De plus, il a entraîné une mutation génique dans le foie d'animaux transgéniques et une mutation du gène  $\beta$ -caténine dans les tumeurs du foie chez la souris. Bien que le mode d'induction des tumeurs n'ait pas été complètement élucidé, on ne peut exclure la possibilité que, compte tenu de sa génotoxicité, le 4-allylvératrole provoque des tumeurs par un mode d'action impliquant une interaction directe avec le matériel génétique.

Le 4-allylvératrole est également associé à des effets autres que le cancer, observés chez les animaux de laboratoire, tels que l'altération cytologique, la nécrose, l'hyperplasie, l'atrophie, les variations du poids corporel ou du poids des organes chez les rats et les souris. L'effet critique autre que le cancer était la diminution du poids corporel ou du gain de poids corporel. Pour ce qui est des effets autres que le cancer, on obtient des marges d'exposition jugées adéquates en comparant la concentration associée à un effet critique avec l'estimation de la limite supérieure d'exposition de l'ensemble de la population relativement à la présence de 4-allylvératrole découlant de l'utilisation des produits de soins personnels et des insectifuges personnels à base d'huile de citronnelle (contenant du 4-allylvératrole).

Compte tenu du pouvoir cancérigène du 4-allylvératrole, pour lequel il pourrait exister une probabilité d'effets nocifs quel que soit le niveau d'exposition, on considère le 4-allylvératrole comme une substance pouvant pénétrer dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

D'après ses propriétés physiques et chimiques et les données de dégradation limitées, le 4-allylvératrole ne répond pas aux critères de la persistance et de la bioaccumulation prévus dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (1999). En outre, les données de toxicité expérimentales et modélisées indiquent que cette substance pourrait représenter un risque modéré pour les organismes aquatiques. Étant donné la faible quantité de 4-allylvératrole présente dans les produits commerciaux au Canada, la concentration de cette substance dans l'environnement devrait être bien inférieure à la concentration estimée sans effet. Compte tenu de ce qui précède, le 4-allylvératrole ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des mesures de contrôle possibles définies à l'étape de la gestion des risques.

D'après les renseignements disponibles, il est conclu que le 4-allylvératrole répond à au moins un des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

## Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)] (Canada, 1999) stipule que les ministres de l'Environnement et de la Santé doivent procéder à une évaluation préalable des substances qui ont été jugées prioritaires dans le cadre de la catégorisation des substances figurant sur la *Liste intérieure des substances* (LIS) afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de la catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques (Ti), et que l'on croit être commercialisées au Canada;
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu des classifications qui ont été établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006) dans lequel ils priaient l'industrie et les autres parties intéressées de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements précis qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, ainsi qu'à élaborer et à évaluer les meilleures pratiques de gestion des risques et de bonne gestion des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

Une priorité élevée a été donnée à l'évaluation du risque que comporte le 4-allylvératrole pour la santé humaine étant donné qu'on a déterminé que la substance présente un risque d'exposition intermédiaire (REI) pour les Canadiens et qu'elle a été classée par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité.

Le volet du Défi portant sur le 4-allylvératrole a été publié dans la *Gazette du Canada* le 14 mars 2009 (Canada, 2009). En même temps a été publié le profil de la substance qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des renseignements sur les utilisations de la substance ont été reçus en réponse au Défi.

Même si l'évaluation des risques que présente le 4-allylvératrole pour la santé humaine est jugée hautement prioritaire, cette substance ne répond pas aux critères relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation ou à la toxicité intrinsèque pour les

organismes aquatiques. Par conséquent, la présente évaluation est axée principalement sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de toxicité des substances chimiques au sens de l'article 64 de la *Loi*<sup>1</sup>. Les évaluations préalables visent à examiner des renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence.

La présente évaluation préalable finale prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations de la substance en question et l'exposition à celle-ci, y compris l'information supplémentaire fournie dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance sont tirées de publications originales, de rapports de synthèse et d'évaluation, de rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés au cours de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en novembre 2009 pour les effets écologiques et en mars 2010 pour les effets sur la santé humaine et l'exposition. Les études les plus importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique et les résultats de modélisation ont servi à formuler des conclusions.

L'évaluation des risques pour la santé humaine suppose la prise en compte des données utiles à l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population dans son ensemble et de l'information sur les dangers et les risques pour la santé (principalement d'après les évaluations s'appuyant sur la méthode du poids de la preuve effectuées par d'autres organismes, lesquelles qui ont servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions concernant la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur la marge entre les valeurs prudentes de concentration donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition, en tenant compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, et ce, dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable finale ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire des renseignements essentiels qui appuient la conclusion proposée.

La présente évaluation préalable finale a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente

---

<sup>1</sup> La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 est basée sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, les expositions par l'air ambiant et intérieur, l'eau potable, les produits alimentaires et l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE 1999 portant sur les substances pétrolières énumérées dans le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) n'est pas pertinente à une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, par rapport aux critères de risque définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés*, qui fait partie d'un cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail.

évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'une étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Des commentaires sur les parties techniques concernant la santé humaine ont été reçus de Bernard Gadagbui (Ph. D.), Toxicology Excellence for Risk Assessment, de Michael Jayjock (Ph. D.), The LifeLine Group, et de Chris Bevans (Ph. D.), CJB Consulting.

Par ailleurs, une ébauche de cette évaluation a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques. Les méthodes utilisées dans les évaluations préalables du Défi ont été examinées par un Groupe consultatif du Défi indépendant.

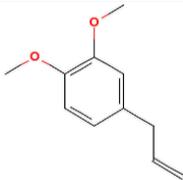
Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation finale sont résumées ci-après.

## Identité de la substance

Aux fins du présent document, le benzène, 1,2-diméthoxy-4-(2-propényle)- sera appelé méthyleugénol, tiré de l'Inventaire des produits et substances chimiques des Philippines (PICCS). Les renseignements liés au méthyl eugénol sont résumés dans le tableau 1.

**Tableau 1. Identité de la substance – méthyleugénol**

<b>Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)</b>	<b>93-15-2</b>
<b>Nom dans la LIS</b>	<b>4-Allylvératrole</b>
<b>Noms relevés dans le National Chemical Inventories (NCI)<sup>1</sup></b>	4-Allylveratrol (REACH, EINECS) Benzène, 1,2-diméthoxy-4-(prop-2-én-1-yle)- (DSL, ENCS, Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(2-propen-1-yl)- (TSCA) Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(2-propenyl)- (AICS, ASIA-PAC, ENCS, NZIoC, PICCS, SWISS) 1,2-Dimethoxy-4-(2-propenyl)benzene (ECL) Eugenyl methyl ether extra (PICCS) Méthyleugénol (PICCS)
<b>Autres noms</b>	1,2-diméthoxy-4-allylbenzène 1,3,4-éther méthylique d'eugénol 1-(3,4-diméthoxyphényle)-2-propène 1-Allyl-3,4-dimethoxybenzene; 3,4-diméthoxy-1-(2-propényle) benzène 3,4-diméthoxyallylbenzène 3-(3,4-diméthoxyphényle) propène 4-Allyl-1,2-diméthoxybenzène; Benzène-4-allyl-1,2-diméthoxy Éther méthylique du chavibetol Ent 21040 Éther méthylique d'eugénol Éther méthylique Éther méthylique d'eugénol Méthylchavibetol Méthyleugénol NSC 209528 NSC 8900 O-méthyleugénol Éther méthylique de vératrole 4-allylvératrole--
<b>Groupe chimique (groupe de la LIS)</b>	Produits chimiques organiques définis
<b>Principale classe chimique ou utilisation</b>	Éther aromatique
<b>Principale sous-classe chimique</b>	Allylbenzène d'alkoxy
<b>Formule chimique</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>

<b>Structure chimique</b>	
<b>SMILES<sup>2</sup></b>	<chem>O(c(c(OC)cc(c1)CC=C)c1)C</chem>
<b>Masse moléculaire</b>	178,23 g/mol

Abréviations : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); N° CAS (Numéro de registre du Chemical Abstracts Service); LIS (liste intérieure des substances); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); REACH (programme **R**egistration, **E**valuation, **A**uthorization and **R**estriction of **C**hemical substances); SWISS (Liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse); TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis).

<sup>1</sup> Source : National Chemical Inventories (NCI, 2009)

<sup>2</sup> SMILES : Simplified Molecular Input Line Entry Specification

## Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les données expérimentales et modélisées des propriétés physiques et chimiques du méthyleugénol qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. En l'absence de données expérimentales, des modèles basés sur les relations quantitatives structure-activité (RQSA; aussi appelées QSAR) ont été utilisées pour combler les lacunes. Ces modèles sont principalement fondés sur des méthodes d'addition de fragments; autrement dit, ils s'appuient sur la structure d'un produit chimique.

Selon ses propriétés physiques et chimiques (tableau 2), le méthyleugénol se caractérise par une solubilité moyenne dans l'eau (500 mg/L), une pression de vapeur moyenne (modélisée 1,6 Pa), un log  $K_{oe}$  (modélisé, 3) de faible à moyen et un log  $K_{co}$  (modélisé, 2,7), et une faible constante de la loi d'Henry (0,567 Pa m<sup>3</sup>/mol).

**Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du méthyleugénol**

Propriété	Type	Valeur <sup>1</sup>	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Expérimental	-4		Lide et Milne, 1994
Point d'ébullition (°C)	Expérimental	254,7		Lide et Milne, 1994
	Expérimental	249		MITI, 1992
Masse volumique (kg/m <sup>3</sup> )	Expérimental	1032-1036 (1,032-1,036 g/cm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>	25	Lewis, 2001
	Expérimental	1036 (1,036 g/cm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>		Merck, 1997
Pression de vapeur (Pa)	Extrapolé	1,6 (0,012 mm Hg) <sup>1</sup>	25	Perry et Green, 1984
Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	Expérimental	0,567 (0,560 x 10 <sup>-6</sup> atm·m <sup>3</sup> /mol)		HENRYWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur <sup>1</sup>	Température (°C)	Référence
Log K <sub>oe</sub> (coefficient de partage octanol/eau, sans dimension)	Modélisé	3.0		KOWWIN, 2008
Log K <sub>co</sub> (coefficient de partage carbone organique-eau, sans dimension)	Modélisé	2,7		PCKOCWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	500		MITI, 1992

<sup>1</sup> Les valeurs et unités entre parenthèses représentent les valeurs originales signalées par les auteurs ou estimées à l'aide des modèles.

## Sources

Le méthyleugénol est une substance à l'état naturel que l'on trouve dans les huiles essentielles de plusieurs espèces végétales. Les huiles sont extraites des plantes par distillation à la vapeur ou à l'aide de solvants organiques, et elles sont habituellement utilisées comme composantes de l'arôme ou du parfum. La quantité de méthyleugénol dans une huile essentielle extraite d'une plante donnée varie selon la variété, la maturité de la plante au moment de la récolte, la méthode de récolte, les conditions d'entreposage et la méthode d'extraction (Smith *et al.*, 2002). Le méthyleugénol est également fabriqué de façon synthétique en petite quantité. Aux États-Unis, en 1990, la production annuelle a été estimée à 11 400 kg (NTP, 2005a); dans un rapport plus récent, la production annuelle aux États-Unis a été déclarée à 77 kg (FAO/OMS, 2009). On compte actuellement quatre fabricants de méthyleugénol aux États-Unis, et trois fabricants ailleurs, mais aucun au Canada (courriel de 2009 de SRI Consulting adressé au Bureau d'évaluation du risque, Santé Canada; source non citée). En réponse à l'avis donné en vertu de l'article 71 de la *LCPE (1999)*, aucune entreprise n'a déclaré en 2006 la fabrication, l'importation ou l'utilisation de méthyleugénol en quantités supérieures aux seuils de déclaration (c.-à-d. 100 kg pour la fabrication et l'importation, et 1 000 kg pour l'utilisation de la substance). On ne dispose d'aucune autre donnée sur l'activité industrielle en ce qui concerne le méthyleugénol au Canada.

Une énumération exhaustive de la teneur en méthyleugénol d'huiles essentielles provenant de diverses sources botaniques est donnée à l'annexe 1, qui résume les données de Burfield (2004). Les concentrations de méthyleugénol que l'on retrouve habituellement dans les huiles essentielles utilisées dans des produits de consommation au Canada n'ont pas été quantifiées à ce jour.

## Utilisations

Au Canada, on peut ajouter des ingrédients aromatisants, tels que le méthyleugénol ou des huiles essentielles contenant du méthyleugénol, à n'importe quel aliment non assujéti à une norme d'identité et de composition dans le *Règlement sur les aliments et drogues*, ainsi qu'aux aliments assujettis à une norme d'identité et de composition qui permet l'ajout

d'un arôme à l'aliment. On peut ajouter des éléments végétaux comme des feuilles, des tiges et des graines contenant du méthyleugénol aux aliments non assujettis à une norme réglementaire et aux aliments assujettis à une norme lorsqu'il existe une disposition pour ajouter des épices ou un assaisonnement.

À titre d'exemples d'herbes et d'épices culinaires courantes qui contiennent du méthyleugénol, mentionnons le basilic, l'estragon, la citronnelle, le laurier noble, la muscade, le piment de la Jamaïque, le clou de girofle et le macis. On indique également avoir trouvé du méthyleugénol dans des oranges, des bananes et du jus de pamplemousse (Johnson et Abdo, 2005; Smith *et al.*, 2002). En ce qui concerne les aliments de production commerciale dans lesquels on peut trouver du méthyleugénol, mentionnons la crème glacée, les produits de boulangerie comme les biscuits, les tartes, les pâtisseries et les petits pains; les puddings et autres desserts à base de gélatine; les condiments, soupes et sauces, en particulier le pesto; divers produits carnés; les bonbons et la gomme à mâcher; et les boissons faites d'épices et d'herbes contenant du méthyleugénol (Conseil de l'Europe, 2001).

Le méthyleugénol, lorsqu'il est utilisé comme aromatisant, a été classé comme GRAS (généralement reconnu inoffensif) par la Flavour and Extract Manufacturers Association (FEMA) en 1965 et cette classification n'a pas été modifiée à la suite d'une réévaluation du méthyleugénol par la FEMA en 2001 (Smith *et al.*, 2002). Le comité mixte FAO/ OMS (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et Organisation mondiale de la santé) sur les additifs alimentaires a demandé que plus d'information sur les risques potentiels de faibles niveaux d'exposition à des sources naturelles d'alkylbenzènes tels que le méthyleugénol (JECFA, 2008). Aux États-Unis, le méthyleugénol est un additif alimentaire permis, à la condition d'en utiliser la quantité minimale requise pour produire l'effet souhaité, sinon conformément à tous les principes de bonnes pratiques de fabrication (USFDA, 2001).

Dans l'Union européenne, le Règlement CEE 1334/2008, qui entrera en vigueur en janvier 2011, interdit l'ajout de méthyleugénol dans les aliments et restreint la concentration de méthyleugénol dans les produits alimentaires combinés préparés avec des aromatisants et des ingrédients alimentaires ayant des propriétés aromatisantes. Toutefois, si les seuls ingrédients alimentaires ayant des propriétés aromatisantes qui ont été ajoutés sont des herbes et des épices fraîches, séchées ou surgelées, les limites maximales ne s'appliquent pas au méthyleugénol. Par exemple, le pesto fait à l'aide de basilic est permis dans une préparation alimentaire, quelle que soit la teneur en méthyleugénol. Les concentrations maximales permises varient entre 1 mg/kg dans les boissons non alcoolisées et 60 mg/kg dans les soupes et sauces (Commission européenne, 2008).

Certaines huiles essentielles, dont la citronnelle (*Cymbopogon* spp.), le basilic (*Ocimum* spp.), le laurier noble (*Laurus nobilis*) et l'arbre à thé (*Melaleuca* spp.) qui peuvent contenir un pourcentage élevé de méthyleugénol servent dans des produits de consommation parfumés comme les produits d'hygiène personnelle et les produits de nettoyage domestiques.

L'Union européenne a réalisé une évaluation des risques du méthyleugénol dans les cosmétiques et les produits non alimentaires. Selon les résultats de cette évaluation, le méthyleugénol est permis dans les cosmétiques comme composant d'extraits végétaux seulement. Les concentrations autorisées sont les suivantes : 0,01 % dans les parfums fins, 0,004 % dans les eaux de toilette, 0,002 % dans les fragrances en crème, 0,0002 % dans les autres produits sans rinçage et les produits d'hygiène buccale, et 0,001 % dans les produits à rinçage. On ne peut pas ajouter de méthyleugénol à l'état pur dans les cosmétiques (Commission européenne, 2000a, b). Ces limites de concentration concernant la teneur en méthyleugénol des huiles essentielles dans les produits cosmétiques ont été adoptées par le Canada et sont décrites dans la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques (accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/\\_hot-list-critique/prohibited-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/_hot-list-critique/prohibited-eng.php)) (Santé Canada 2007).

Au Canada, l'essence de citronnelle, qui peut contenir du méthyleugénol, est un ingrédient actif de certains insectifuges personnels en lotion ou pulvérisateur appliqués sur la peau. En 2004, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, Santé Canada a procédé à une réévaluation de l'innocuité de l'essence de citronnelle dans les produits insectifuges à usage personnel. À la suite de cet examen (PACR2004-36) (Santé Canada, 2004), ainsi que d'un examen par un conseil consultatif scientifique, Santé Canada a recommandé d'adopter les limites de concentration de méthyleugénol proposées par la Commission européenne (REV2008-03) (Santé Canada, 2008). Des renseignements sur les niveaux de méthyleugénol contenus dans les insectifuges à base d'essence de citronnelle ont été demandés par Santé Canada, qui proposera un plan d'élimination progressive des insectifuges personnels à base d'essence de citronnelle comme ingrédient actif, dans l'éventualité où des renseignements supplémentaires visant à confirmer l'utilisation sécuritaire de ces produits n'étaient pas obtenus. Au Canada, le méthyleugénol sert également de composant à certains parfums dans 15 produits antiparasitaires, dans une concentration de méthyleugénol variant entre 0,00233 % et 0,005 %. Toutefois, aucun de ces pesticides n'est homologué pour une utilisation sur les aliments. (courriel de 2009 envoyé par l'ARLA au Bureau d'évaluation du risque de Santé Canada; source non citée). Aux États-Unis, le méthyleugénol est utilisé pour utilisation en tant qu'appât attractif dans les pièges à insectes et les substances attractives pour lutter contre les mouches des fruits des champs et des vergers (USEPA, 2006).

Outre son utilisation dans les insectifuges à usage personnel, l'essence de citronnelle est employée dans les chandelles et les torches d'extérieur comme insectifuge de zone.

Le tabac de bidis aromatisées et de cigarettes parfumées au clou de girofle a été analysé afin d'en déterminer le nombre de composés d'alcénylbenzène, dont le méthyleugénol. La concentration de méthyleugénol retrouvée dans les cigarettes dans le cadre de cette étude variait de non décelée à 61 µg/g dans le tabac aromatisé à la fraise (Stanfill *et al.*, 2003). On suppose que la source de méthyleugénol dans le tabac aromatisé se trouve dans l'aromatisant et non dans le tabac traité. En mai 2009, le gouvernement du Canada a

déposé des amendements à la *Loi sur le tabac* visant à interdire la vente de cigarettes, petits cigares et feuilles d'enveloppe (tabac enveloppé dans une feuille) comportant des arômes et des additifs à saveur de bonbon (Santé Canada, 2009).

Les huiles essentielles sont vendues aux personnes qui décident de faire leurs propres préparations. Les huiles essentielles servent à plusieurs applications spécialisées, notamment l'aromathérapie, comme ingrédients d'huiles à massage et dans les médecines douces, entre autres. Le méthyleugénol est un composant de plusieurs huiles essentielles qui peuvent servir dans ces médecines (voir l'annexe 2).

Le méthyleugénol figure dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels. Santé Canada interdit l'utilisation de méthyleugénol pur à des fins médicinales ou non médicinales dans les produits de santé naturels oraux ou topiques. Plus de renseignements sur l'utilisation sécuritaire du méthyleugénol et des produits naturels qui contiennent du méthyleugénol se trouvent dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do>.

### Rejets dans l'environnement

Les données pour évaluer la quantité de rejets de méthyleugénol dans l'environnement sont très peu nombreuses. On ne connaît aucune source industrielle de rejets de méthyleugénol dans l'environnement canadien; toutefois, on s'attend à ce que comme aux États-Unis (Barr *et al.*, 2000), cette substance soit omniprésente dans l'air et l'eau à de faibles concentrations (de l'ordre de parties par billion).

### Devenir dans l'environnement

Selon les propriétés physiques et chimiques (tableau 2), le modèle de fugacité de niveau III a servi à prédire la répartition environnementale concernant le méthyleugénol, tout en tenant compte des demi-vies dans l'air (que l'on estime à 5 heures, HSDB, 1983-2009), dans l'eau (que l'on mesure comme étant 8 jours, CHRIP, c2008), dans le sol (que l'on estime à 8 jours, comme sa demi-vie dans l'eau), et dans les sédiments (que l'on estime à 32 jours, soit quatre fois plus que sa demi-vie dans l'eau). Les résultats de la modélisation laissent entendre que l'on s'attend à ce que le méthyleugénol demeure principalement dans le compartiment environnemental dans lequel il est rejeté (tableau 3).

**Tableau 3. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003)**

	Pourcentage de la substance répartie dans chaque milieu

Substance rejetée dans :	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	80,7	9,2	10,0	0,1
l'eau (100 %)	<0,1	99,2	<0,1	0,7
le sol (100 %)	<0,1	0,5	99,5	<0,1

## Persistence et potentiel de bioaccumulation

### *Persistence dans l'environnement*

Des données empiriques et modélisées étaient disponibles et ont ainsi été utilisées dans une méthode du poids de la preuve afin de déterminer la persistance dans l'environnement et le potentiel de bioaccumulation de la substance. Dans l'atmosphère, on s'attend à ce que le méthyleugénol subisse une photolyse en raison du manque d'absorption dans le spectre ultraviolet du milieu (plus de 298 nm) (Meylan et Howard, 1993). Si elle est rejetée dans l'air, la substance se dégradera par réaction aux radicaux hydroxyles produits photochimiquement. La demi-vie de cette réaction dans l'air est évaluée à 5 heures (HSDB, 1983-2009).

Dans l'eau, on ne s'attend pas à ce que le méthyleugénol subisse une hydrolyse dans l'environnement en raison du manque de groupes fonctionnels hydrolysables.

Les données empiriques provenant d'une étude de biodégradation (HSDB, 1983-2009) indiquent qu'il y a une biodégradation ultime d'environ 90 % sur 28 jours, au moyen d'un inoculum de boues activées, lors de tests de biodégradation simples du méthyleugénol (tableau 4a). La dégradation rapide observée au cours des tests peut se traduire par une demi-vie d'environ 8 jours dans l'eau, en supposant une dégradation cinétique de premier ordre. La substance ne devrait ainsi pas être persistante dans l'eau. Shaver et Bull (1980) ont recensé une dissipation de demi-vie de 34 heures dans l'eau et de 16 heures dans le sol. Même s'ils n'ont pas déterminé un mécanisme pour la dissipation, ils ont supposé que les pertes étaient en grande partie le résultat de l'évaporation.

**Tableau 4a. Données empiriques sur la dégradation de méthyleugénol**

Moyenne	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre de dégradation (unités)	Référence
Air	Réaction photochimique	5	Demi-vie (heures)	HSDB, 1983-2009
Inoculum de boues activées	Biodégradation	90	Biodégradation (% sur 28 jours)	HSDB, 1983-2009

Outre les données expérimentales sur la dégradation du méthyleugénol, une méthode du poids de la preuve reposant sur des RQSA (Environnement Canada, 2007) a été utilisée avec les modèles de dégradation (voir le tableau 4b ci-dessous). Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique et le fait que la plupart des modèles disponibles s'appliquent à l'eau (BIOWIN, 2009), la biodégradation dans l'eau est la biodégradation qui a surtout été étudiée. Le méthyleugénol a été inclus dans l'ensemble de données d'étalonnage de BIOWIN, 2009, dans le cadre de l'élaboration du modèle de biodégradation MITI. Il fait également partie des domaines d'applicabilité de TOPKAT et CATABOL dans l'estimation de la biodégradation dans l'eau. Ces RQSA devraient ainsi simuler fidèlement le méthyleugénol.

Le tableau 4b résume les résultats des modèles de prédiction RQSA disponibles sur la biodégradation du méthyleugénol dans l'eau et dans l'air.

**Tableau 4b. Données modélisées sur la dégradation du méthyleugénol**

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
<b>AIR</b>			
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008	$t_{1/2} = 0,133$ jour (3,4 heures)	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008	$t_{1/2} = 0,96$ jour (23 heures)	< 2
<b>EAU</b>			
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2009 Sous-modèle 3 : enquête d'expert (biodégradation ultime)	2,6 <sup>1</sup> « Se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2009 Sous-modèle 4 : enquête d'expert (biodégradation primaire)	3,68 <sup>1</sup> « Se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2009 Sous-modèle 5 : MITI probabilité linéaire	0,56 <sup>2</sup> « Se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire	0,60 <sup>2</sup> « Se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	1,00 <sup>2</sup> « Se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation (aérobie)	CATABOL, c2000-2008 % DBO (demande biologique en oxygène)	% DBO = 73.1 « Se biodégrade rapidement »	< 182

<sup>1</sup> Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.  
Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Une demi-vie d'oxydation atmosphérique estimée dans l'air de 0,14 jour (voir le tableau 4b) démontre que le méthyleugénol est susceptible de s'oxyder rapidement. On estime aussi qu'il va réagir rapidement avec l'ozone, soit une demi-vie de 0,96 jour. Des

données expérimentales (HSDB, 1983-2009) et des prévisions modélisées ont permis de conclure que la substance n'est pas persistante dans l'air.

Des modèles de RQSA ont par ailleurs été utilisés pour estimer le potentiel de biodégradation dans l'eau. Tous les modèles (sous-modèles BIOWIN 3, 4, 5 et 6) de biodégradation aérobie BIOWIN (2009) laissent entendre que le méthyleugénol se dégrade rapidement. Les résultats de probabilité des sous-modèles BIOWIN 5 et 6 sont tous les deux supérieurs à 0,3, le seuil de coupure suggéré par Aronson *et al.* (2006) pour trouver les substances qui ont une demi-vie de moins de 60 jours (selon les modèles de probabilité du MITI). Les deux autres modèles de dégradation ultime, TOPKAT et CATABOL, estiment que la substance peut se biodégrader rapidement dans l'eau. Les données expérimentales (dans le tableau 4b), étayées par les données issues des modèles aérobies sont jugées assez fiables pour prédire que le méthyleugénol se dégrade rapidement et que sa demi-vie est de loin inférieure à 90 jours. Selon des données expérimentales (MITI, 1992) et des prévisions modélisées, le méthyleugénol n'est pas considéré comme persistant dans l'eau.

Il est possible d'extrapoler la demi-vie dans le sol et les sédiments à partir de la demi-vie dans l'eau à l'aide des facteurs de Boethling, la formule appliquée étant  $t_{1/2} \text{ eau} : t_{1/2} \text{ sol} : t_{1/2} \text{ sédiments} = 1 : 1 : 4$  (Boethling *et al.*, 1995). À l'aide de la demi-vie dans l'eau d'environ 8 jours (estimée à partir du résultat de biodégradation simple du MITI – en supposant une cinétique de premier ordre) et des facteurs d'extrapolation, les demi-vies dans le sol et les sédiments sont estimées à environ 8 et 32 jours. Par conséquent, on conclut que le méthyleugénol n'est pas persistant dans le sol et les sédiments.

D'après les données empiriques et modélisées, on conclut que le méthyleugénol ne satisfait pas aux critères de persistance dans l'air, dans l'eau, dans le sol et dans les sédiments (demi-vie dans l'air égale ou supérieure à 2 jours, demi-vies dans le sol et dans l'eau égales ou supérieures à 182 jours, et demi-vie dans les sédiments égale ou supérieure à 365 jours), valeurs prévues dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

### **Potentiel de bioaccumulation**

Étant donné qu'aucune donnée expérimentale sur les facteurs de bioaccumulation (FBA) ou de bioconcentration (FBC) pour le méthyleugénol n'est disponible, une méthode prédictive a été appliquée au moyen des modèles de FBA et de FBC disponibles pour estimer le potentiel de bioaccumulation de la substance. Les prévisions modélisées (niveau trophique intermédiaire par BCFBAF, 2008) sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous. Comme le  $\log K_{oc}$  est inférieur à 4, tel qu'il a été décrit ci-dessous, l'absorption de la substance devrait être principalement faite par les branchies et que le métabolisme par l'intestin ne devrait pas être important.

Le modèle modifié du FBA de Gobas pour le niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003) chez les poissons a estimé le FBA et le FBC à 72 et 69 L/kg, respectivement, ce qui indique que le méthyleugénol ne présente aucun potentiel de bioconcentration ou de bioamplification dans l'environnement. Le résultat du calcul du modèle de FBC de Gobas laisse entendre qu'il y a un faible potentiel de bioconcentration de cette substance.

Il convient de noter que le potentiel de biotransformation métabolique de cette substance a été calculé à partir des données modélisées du FBC, et qu'on l'a ensuite utilisé pour calculer les valeurs du FBC de Gobas et du FBA de Gobas fondées sur les RQSA. Toutefois, il y a peu de différences entre les estimations du FBA et du FBC lorsque les taux de biotransformation sont inclus. Il en est ainsi parce que le taux de biotransformation prévu est relativement sans conséquence relativement aux autres taux d'élimination chimique, tout particulièrement l'élimination des branchies (c.-à-d., 2,6 /jour).

Les résultats des calculs du modèle du FBC (OASIS Forecast, 2005 et CPOP, 2008) illustrés dans le tableau 5 ci-dessous ajoutent au poids de la preuve étayant le faible potentiel de bioconcentration de cette substance en ce qui concerne les critères de bioaccumulation de 5 000 L/kg.

**Tableau 5. Données modélisées de bioaccumulation du méthyleugénol**

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (poids humide en L/kg)	Référence
Poisson	FBA	61	BCFBAF, 2008 (niveau trophique intermédiaire)
Poisson	FBC	61	BCFBAF, 2008 (niveau trophique intermédiaire)
Poisson	FBA	72	Arnot et Gobas, 2003 (Niveau trophique moyen du FBA/FBC de Gobas)
Poisson	FBC	69	Arnot et Gobas, 2003 (Niveau trophique moyen du FBA/FBC de Gobas)
Poisson	FBC	266	CPOP, 2008
Poisson	FBC	53	CPOP, 2008

D'après les prévisions du FBA et du FBC, on conclut que le méthyleugénol ne répond pas aux critères de la bioaccumulation (FBA ou FBC  $\leq$  à 5 000) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

## Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

## Données empiriques sur l'écotoxicité

Des études concernant le méthyleugénol sont disponibles sur les poissons, les daphnies et les algues, et les résultats sont présentés au tableau 6a. Les résultats des valeurs de  $CE_{50}/CL_{50}$  provenant d'études aiguës variaient entre 6 et 22 mg/L, tandis que les concentrations sans effet observé chroniques (CSEO) pour les algues et les daphnies variaient entre 1,1 à 4,6 mg/L. Dans le cadre de l'étude chronique sur les daphnies, la  $CE_{50}$  est de 13 mg/L. Les données expérimentales sur la toxicité du méthyleugénol dans le sol n'existent pas.

**Tableau 6a. Données empiriques de la toxicité aquatique du méthyleugénol**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	Toxicité aiguë, 96 h	$CL_{50}$ <sup>1</sup>	14	CHRIP, c2008
Crapet arlequin ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	Toxicité aiguë, 96 h	$CL_{50}$	8,1	USEPA, 2008
Crapet arlequin ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	Toxicité aiguë, 24 h	$CL_{50}$	8,5	Beroza <i>et al.</i> , 1975
	Toxicité aiguë, 48 h	$CL_{50}$	8,1	
	Toxicité aiguë, 96 h	$CL_{50}$	8,1	
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Toxicité aiguë, 96 h	$CL_{50}$	6	USEPA, 2008
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Toxicité aiguë, 24 h	$CL_{50}$	5,6-10	Beroza <i>et al.</i> , 1975
	Toxicité aiguë, 48 h	$CL_{50}$	6,9	
	Toxicité aiguë, 96 h	$CL_{50}$	6,0*	
Algues ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Toxicité aiguë	$CE_{50}$ <sup>2</sup>	22	CHRIP, c2008
	Taux de croissance en 72 h	CSEO <sup>3</sup>	4,6	
	Toxicité aiguë AUG** en 72 h	$CE_{50}$ <sup>2</sup> CSEO	9,6 2,1	
Cladocère ( <i>Daphnia magna</i> )	Toxicité aiguë Immobilisation en 48 h	$CE_{50}$	38	CHRIP, c2008
	Chronique	$CE_{50}$	13	
	Reproduction en 21 jours	CSEO	1,1	

<sup>1</sup>  $CL_{50}$  – La concentration d'une substance est celle qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

<sup>2</sup>  $CE_{50}$  – La concentration d'une substance qui est jugée susceptible de causer un effet subléthal toxique chez 50 % des organismes d'essai.

<sup>3</sup> CSEO – La concentration sans effet observé est la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport aux témoins dans un essai de toxicité.

\* Certaines études originales n'ont pas fait l'objet d'un examen de la qualité.

\* Valeur critique de toxicité utilisée pour obtenir la concentration estimée sans effet.

\*\* AUG – Aire sous la courbe de croissance

En plus des données empiriques sur la toxicité du méthyleugénol, le modèle de prévision des QSAR ECOSAR (2009) a également servi à estimer les effets tant aigus que chroniques de la substance sur les organismes aquatiques. Les valeurs prévues de

l'écotoxicité présentées dans le tableau 6B ont été utilisées avec la méthode du poids de la preuve reposant sur des RQSA afin d'évaluer la toxicité aquatique (Environnement Canada, 2007).

**Tableau 6b. Données modélisées de l'écotoxicité du méthyleugénol (ECOSAR, 2008)**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)
Poisson	Toxicité aiguë, 96 h	CL <sub>50</sub> <sup>1</sup>	17,01
Poisson (eau de mer)	Toxicité aiguë, 96 h	CL <sub>50</sub>	21,86
Daphnie	Toxicité aiguë, 48 h	CL <sub>50</sub>	11,17
Algues vertes	Toxicité aiguë, 96 h	CE <sub>50</sub> <sup>2</sup>	8,30
Mysis effilée	Toxicité aiguë, 96 h	CL <sub>50</sub>	8,13
Poisson	Chronique, 14 jours	CL <sub>50</sub>	17,48
Poisson	Chronique, 30 jours	Vtc <sup>3</sup>	1,90
Poisson (eau de mer)	Chronique	Vtc	4,48
Daphnie	Chronique	Vtc	1,53
Algues vertes	Chronique	Vtc	3,77
Mysis effilée (eau de mer)	Chronique	Vtc	0,52
Ver de terre	Chronique, 14 jours	CL <sub>50</sub>	242,25

<sup>1</sup> CL<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai

<sup>2</sup> CE<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet sublétal toxique chez 50 % des organismes d'essai

<sup>3</sup> Vtc – Valeur de toxicité chronique

La plage des valeurs empiriques de toxicité et la toxicité prévue pour les organismes aquatiques (obtenues du modèle des QSAR pris en considération) indique que le méthyleugénol n'est pas susceptible de causer des effets nocifs sur les organismes aquatiques en faibles concentrations (moins de 1 mg/L).

La plus faible valeur empirique à effet aigu de 6 mg/L a été choisie comme la valeur critique de toxicité (VCT), puis utilisée pour obtenir la concentration estimée sans effet (CESE). Un facteur d'évaluation de 100 a été appliqué pour tenir compte des variations interspécifiques et intraspécifiques en matière de sensibilité, et pour extrapoler un critère d'effet aigu obtenu en laboratoire à une valeur d'effet chronique obtenue sur le terrain. On obtient ainsi une valeur prudente de la concentration estimée sans effet (CESE) de 0,06 mg/L (sommaire de rigueur d'étude disponible sur demande).

Étant donné la très faible quantité de cette substance importée au Canada, un scénario prudent d'exposition dans l'eau a été créé pour estimer les rejets potentiels dans l'environnement aquatique provenant d'activités industrielles hypothétiques, ainsi que la concentration résultante dans l'eau. Le seuil de déclaration de 10 kg de l'avis aux termes de l'article 71 a été utilisé pour représenter la quantité totale utilisée dans l'installation. La concentration environnementale estimée (CEE) est prudemment estimée (en supposant que 5 % de la masse utilisée est rejetée au cours d'une année dans un petit cours d'eau) à 0,0006 mg/L (Environnement Canada, 2009).

Le quotient de risque (CEE/CESE) qui en résulte est 0,01 (Environnement Canada, 2009), ce qui indique que le méthyleugénol est peu susceptible d'être nocif aux organismes aquatiques au Canada.

À l'exception d'une valeur  $CL_{50}$  prévue pour un ver de terre (tableau 6b), on n'a trouvé aucun renseignement sur des effets écologiques pour cette substance dans un support autre que l'eau. Étant donné la brève demi-vie en raison des réactions aux radicaux hydroxyles produits photochimiquement, la substance se dégradera rapidement et n'est pas susceptible de constituer une source d'exposition importante dans l'air. D'après les prévisions du modèle du devenir dans l'environnement, si la substance est rejetée dans le sol, il est possible que les organismes endogés soient exposés au méthyleugénol. Puisque l'on s'attend à ce que les rejets dans le sol soient très faibles en fonction des renseignements fournis en application de l'article 71, ainsi de la brève demi-vie de dissipation (mesurée à 16 heures à 22 °C) dans ce milieu, l'exposition au méthyleugénol dans le sol serait très limitée. D'après ces renseignements, et en fonction de la valeur  $CL_{50}$  prévue pour les vers de terre et de la toxicité relativement faible dans l'eau de cette substance, il est peu probable qu'elle entraîne d'importants effets écologiques sur les organismes du sol.

### **Incertitudes de l'évaluation des risques pour l'environnement**

Des incertitudes existent quant à l'évaluation de l'exposition. Même si l'on a recensé le méthyleugénol dans diverses substances naturelles et dans certains effluents bruts et partiellement traités, il n'existe aucune étude quantitative qui évalue les concentrations environnementales ambiantes (non alimentaires) de la substance, à laquelle sont exposés des organismes dans l'eau et dans d'autres milieux environnementaux. Toutefois, d'après la faible quantité utilisée en fonction des renseignements fournis en application de l'article 71 et de la nature prudente des valeurs estimées de l'exposition aquatique, on croit fermement que le risque associé aux expositions environnementales prévues est faible.

L'évaluation de la bioaccumulation est limitée par l'absence de données expérimentales, ce qui a nécessité la production de prévisions établies à l'aide de modèles RQSA. Bien que les prévisions modélisées comportent un certain degré d'erreur, le méthyleugénol se trouve définitivement dans le domaine d'applicabilité des modèles RQSA, et les estimations faites à partir de tous les modèles RQSA indiquent que le méthyleugénol devrait comporter un potentiel de bioaccumulation faible. Le  $\log K_{oe}$  de faible à moyen du méthyleugénol confirme la validité des valeurs modélisées de la substance.

## Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

### Évaluation de l'exposition

#### *Milieus naturels et nourriture*

On a décelé du méthyleugénol dans l'effluent brut et partiellement traité d'une usine de fabrication de papier kraft non blanchi dans des concentrations allant de 0,001 à 0,002 mg/L, mais non pas dans l'effluent final (Keith, 1976). Dans les environs des pièges à insectes appâtés à l'aide de méthyleugénol, l'air a été analysé pour déterminer la présence de méthyleugénol après des périodes variant entre 0 et 5 jours après la pause des pièges. On a décelé du méthyleugénol dans les échantillons les jours 0 et 1, mais non pas le jour 5, à des distances variant entre 1 et 25 mètres des pièges (Turner *et al.*, 1989). On n'a trouvé aucun autre rapport signalant du méthyleugénol dans des milieux naturels.

On ne dispose pas de données suffisantes pour préparer une estimation de l'exposition au méthyleugénol à partir de milieux naturels (air, eau et sol). Toutefois, l'exposition de ces milieux devrait être faible.

Les estimations de l'ingestion de méthyleugénol provenant des aliments et boissons ont été préparées par la délégation du Royaume-Uni au Comité d'experts en substances aromatisantes du Conseil de l'Europe à l'occasion de sa 47<sup>e</sup> session en octobre 2000. La moyenne globale et les doses au 97,5<sup>e</sup> percentile ont été évaluées à 190 et 530 µg/kg poids corporel (kg p.c.) par jour, respectivement, uniquement pour les consommateurs. Ces estimations ont été calculées à l'aide des données relatives à l'apport alimentaire d'un sondage réalisé en Grande Bretagne sur la consommation quotidienne d'aliments et de boissons. Pour chaque catégorie d'aliment ou de boisson, le niveau le plus élevé de méthyleugénol dans cette catégorie a servi à estimer l'apport alimentaire du méthyleugénol. Le rapport de la délégation indiquait que ces nombres étaient probablement surestimés (Conseil de l'Europe, 2001).

Smith *et al.* (2002) ont préparé des estimations de l'ingestion quotidienne de méthyleugénol et d'estragole dans une des évaluations de l'innocuité faites par le groupe d'experts de la FEMA. Les chercheurs ont utilisé des données sur le volume annuel de matériaux végétaux avec une huile essentielle qui contient du méthyleugénol, des huiles essentielles qui contiennent du méthyleugénol, et du méthyleugénol pur importé et consommé aux États-Unis en 1999. Ces données ont été combinées à la teneur moyenne en méthyleugénol d'huiles essentielles obtenue de chaque type de plante. L'apport alimentaire de méthyleugénol a été calculé en tenant compte de l'ingestion de méthyleugénol provenant d'un aliment classique (principalement les épices), d'huiles essentielles ajoutées comme ingrédients aromatisants, et de méthyleugénol pur comme substance aromatisante. L'ingestion moyenne estimée de méthyleugénol pour les consommateurs seulement était de 8 µg/kg p.c. par jour (FAO/OMS 2009).

Le Comité mixte Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/Organisation mondiale de la santé (OMS) d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA) a publié une évaluation d'un groupe d'allylbenzènes d'alkoxy substitué, y compris le méthyleugénol (OMS, 2009), dans laquelle la méthode d'estimation fondée sur la population de FEMA ainsi que les données sur les échanges de FEMA ont servi à obtenir une estimation de l'ingestion maximum de méthyleugénol chez les adultes aux États-Unis de 424 µg par personne par jour, soit environ 6-8 µg/kg p.c. par jour pour un adulte.

La concentration de méthyleugénol dans le basilic varie considérablement et l'utilisation du basilic pour faire du pesto peut, à l'occasion, entraîner l'ingestion d'une quantité importante de méthyleugénol. Dans l'estimation de l'ingestion quotidienne de méthyleugénol provenant du basilic, Smith *et al.* (2002) ont utilisé une concentration moyenne de méthyleugénol dans le basilic séché de 2,6 % et dans le basilic frais de 0,11 %. Miele *et al.* (2001) ont dit que la concentration de méthyleugénol dans une huile essentielle extraite de l'*Ocimum basilicum* (cv Genovese Gigante) variait de 5,5 à 100 % et ont estimé que l'apport d'une seule portion de pâtes au pesto pouvait atteindre 250 µg/kg p.c. par repas chez les adultes, et 500 µg/kg p.c. par repas chez les enfants, en fonction d'une concentration de méthyleugénol dans l'essence de basilic d'environ 40 %.

#### *Produits de consommation*

Il n'est pas permis d'ajouter intentionnellement du méthyleugénol comme ingrédient dans les produits d'hygiène personnelle et cette substance est présente uniquement en tant que composante naturelle d'huiles essentielles. Les huiles essentielles qui peuvent contenir du méthyleugénol servent à la formulation de milliers de produits d'hygiène personnelle au Canada (CNS, 2009). La Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques décrit la concentration maximum de méthyleugénol dans les huiles essentielles utilisées dans les produits d'hygiène personnelle à : 0,01 % dans les parfums fins, 0,004 % dans les eaux de toilette, 0,002 % dans les fragrances en crème, 0,0002 % dans les autres produits sans rinçage et les produits d'hygiène buccale, et 0,001 % dans les produits à rinçage (Santé Canada, 2007).

L'exposition potentielle au méthyleugénol par l'utilisation de produits d'hygiène personnelle faits à partir d'huiles essentielles contenant du méthyleugénol a été estimée à l'aide d'un logiciel de modélisation de l'exposition des consommateurs (ConsExpo, 2006). Un calcul représentatif est donné à l'annexe 3. Selon les renseignements provenant d'avis de Santé Canada (CNS, 2009), le tableau 7 présente la tranche supérieure des estimations de l'exposition systémique au méthyleugénol suite à l'utilisation de certains produits d'hygiène personnelle.

**Tableau 7. Exposition systémique estimative de la femme adulte au méthyleugénol provenant de produits d'hygiène personnelle contenant du méthyleugénol** (fondée sur ConsExpo (ConsExpo, 2006))

Catégories de produits	Quantité par application en grammes	Fréquence d'utilisation par jour	Pourcentage de méthyleugénol dans le produit à des fins de modélisation*	Exposition systémique µg/kg p.c. par jour
Fragrance	0,61	3	0,01	1,0
Lotion pour le corps	8	2	0,0002	0,2
Crème pour le visage	0,8	2	0,0002	0,0
Nettoyant pour la peau	2,5	2	0,001	0,3
Total				1,5

La plage supérieure de méthyleugénol signalée dans le tableau représente la limite de la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques permise au Canada (Santé Canada, 2007).

Chez les femmes adultes, l'exposition systémique quotidienne estimée de méthyleugénol résultant uniquement de l'exposition cutanée, de l'utilisation globale de quatre sortes de produits d'hygiène personnelle (lotion pour le corps, hydratant pour le visage, nettoyant pour la peau et fragrance) formulés à partir de diverses huiles essentielles contenant du méthyleugénol est de 1,5 µg/kg p.c. par jour. Cette estimation suppose une absorption cutanée de méthyleugénol de 40 % dans le cas des produits laissés sur la peau (Commission européenne, 2000b) et un coefficient de perméabilité de 0,0221 cm/h dans le cas d'un nettoyant pour la peau qui est rincé (Dermwin, 2009). Même si l'exposition estimative des femmes adultes a été le seul scénario présenté dans l'actuelle évaluation préalable, on ne s'attend pas à ce que les estimations d'exposition résultant de l'utilisation de produits d'hygiène personnelle diffèrent beaucoup entre les groupes d'âge. Comme on l'a indiqué plus tôt, la concentration de méthyleugénol dans des matières végétales varie passablement et il y a une grande incertitude associée à ces estimations, ce qui élimine le besoin de caractériser les expositions des autres sous-populations.

Dans une évaluation de l'exposition humaine au méthyleugénol préparée par l'Association européenne des produits cosmétiques (COLIPA) pour la Commission européenne, on a présenté une estimation inférieure de l'exposition au méthyleugénol des produits cosmétiques parfumés, en partie fondée sur une concentration de méthyleugénol de seulement 0,5 % dans les huiles essentielles. Aucune des estimations n'inclut l'exposition découlant de l'utilisation de produits d'hygiène buccale ou dentaire. Au Canada, la vente d'essence de fleur de girofle est permise en tant qu'analgésique dentaire vendu sans ordonnance (LNHPD, 2009).

Dans la réévaluation de Santé Canada (2004) sur la sécurité de l'utilisation d'insectifuges personnels à base d'huile de citronnelle, l'exposition cutanée au méthyleugénol a été estimée suite à l'application de ces produits. Basé sur une proportion de 15% de citronnelle

dans ces insectifuges personnels et le fait que ces insectifuges peuvent être appliqués plus d'une fois par jour pour des petites périodes chaque année une exposition cutanée de 3,56 µg/kg-p.c. par jour de méthyleugénol a été estimée.

On a décelé du méthyleugénol dans 98 % des échantillons de sérum humain d'adultes analysé lors de la Third National Health and Nutrition Examination Survey, une indication selon laquelle l'exposition humaine aux États-Unis est omniprésente. La distribution de 5 à 95% était de 5 à 78 ng/kg dans le sérum. Il peut être conclu que le méthyleugénol est largement présent dans le sérum humain. Cependant, les concentrations sont extrêmement faibles. Au cours de l'analyse en laboratoire, il a été déterminé que le méthyleugénol était présent dans l'air du laboratoire et dans l'eau distillée comme dans l'eau embouteillée, et ce, de l'ordre de quelques parties par billion. Les chercheurs ont conclu que le méthyleugénol est omniprésent dans l'air et dans l'eau, quoique à de très faibles niveaux, et que l'exposition humaine découle de multiples sources (Barr *et al.*, 2000).

Nous sommes persuadés que les sources prédominantes d'exposition au méthyleugénol pour les Canadiens sont les produits alimentaires et d'hygiène personnelle. Bien que la concentration la plus élevée de méthyleugénol suggérée pour l'utilisation dans les produits cosmétiques soit décrite dans la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques, il n'existe aucune donnée pour caractériser les niveaux réels de méthyleugénol que l'on trouve habituellement dans les huiles essentielles utilisées dans les produits d'hygiène personnelle. Il n'existe aucune donnée canadienne sur la consommation alimentaire de méthyleugénol. L'exposition au méthyleugénol dans des produits de nettoyage contribue probablement de façon minimale à l'exposition globale.

### **Évaluation des effets sur la santé**

L'annexe 3 comporte un résumé des renseignements disponibles relatifs aux effets du méthyleugénol sur la santé.

Le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis classe le méthyleugénol *substance dont on peut raisonnablement présumer qu'elle soit cancérigène pour l'homme, d'après les éléments suffisants disponibles sur la cancérigénicité chez des animaux de laboratoire* (NTP, 2000a, b; NTP, 2005a). Le Centre international de recherches sur le cancer (CIRC) n'a pas évalué la cancérigénicité du méthyleugénol. Toutefois, l'allylbenzène structurellement apparenté, le safrole, a été classifié par le CIRC comme *une substance possiblement cancérigène pour les humains* (groupe 2B) et a été catégorisé par le NTP des États-Unis comme *substance dont on peut raisonnablement présumer qu'elle soit cancérigène pour l'homme* (CIRC, 1976; NTP, 2005b).

Dans des études expérimentales sur les animaux, le méthyleugénol a fait apparaître des tumeurs chez deux espèces, les deux sexes, et à de nombreux endroits. Dans les études standard de deux ans du NTP sur la cancérigénicité, menées sur des rats et des souris, le méthyleugénol a provoqué de multiples sortes de tumeurs du foie et des tumeurs neuroendocrines dans l'estomac glandulaire chez les mâles et les femelles en rapport avec

la dose. Dans les études du NTP, on a observé des incidences nettement accrues en rapport avec la dose d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles Fischer 344 (7/50, 14/50, 28/50, 43/50, 45/50, respectivement); et chez les rats femelles Fischer 344 (1/50, 8/50, 14/50, 34/50, 43/50 respectivement) après exposition au méthyleugénol par gavage pour des doses de 0, 37, 75, 150 mg/kg p.c. par jour pour 105 semaines ou pour une dose d'interruption d'exposition de 300 mg/kg p.c. par jour, pendant 53 semaines, puis par véhicule seulement pendant les 52 dernières semaines. L'incidence de tumeurs endocrines malignes ou bénignes dans l'estomac glandulaire a également augmenté de façon importante tant chez le mâle (0/50, 0/50, 0/50, 7/50, 4/50 pour des doses de 0, 37, 75, 150 ou 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement) et les rats femelles (0/50, 1/50, 25/50, 34/50, 41/50 pour des doses de 0, 37, 75, 150 ou 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement). En outre, le méthyleugénol a fait augmenter de façon marquée les incidences de néoplasmes des reins, de fibroadénomes de la glande mammaire, de mésothéliomes malins, de fibromes ou de fibrosarcomes sous-cutanés chez les rats mâles; et des tumeurs du foie, hépatocholangiomes ou carcinomes mixtes hépatocholangiocellulaires, tant chez les rats mâles que femelles (NTP, 2000a).

Dans le test biologique sur la cancérogénicité avec des souris B6C3F1, l'incidence des cas d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires a augmenté de façon importante chez les souris mâles (31/50, 47/50, 46/50, 40/50, respectivement) et les souris femelles (25/50, 50/50, 49/49, 49/50, respectivement) lors d'une exposition au méthyleugénol par gavage à des doses de 0, 37, 75 ou 150 mg/kg p.c. par jour pendant 104 semaines. L'incidence des cas d'hépatoblastomes qui a augmenté de façon importante chez les souris femelles a également été remarquée chez les souris femelles en rapport avec la dose (NTP, 2000a). L'augmentation importante de cas de tumeurs du foie induites a été observée à la dose la plus faible testée (37 mg/kg p.c. par jour) tant chez les rats que les souris. En outre, une autre étude a démontré que le méthyleugénol ou son métabolite, le 1'-hydroxyméthyleugénol, ont induit beaucoup de tumeurs du foie chez les souris qui avaient reçu quatre injections intrapéritonéales avant sevrage (total de 28,3 mg/kg p.c. de méthyleugénol ou de 18,3 mg/kg p.c. de 1'-hydroxyméthyleugénol), tumeurs qui ont été observées pendant une période pouvant atteindre 18 mois (Miller *et al.*, 1983).

Le méthyleugénol a été génotoxique dans plusieurs tests *in vivo* menés sur des animaux de laboratoire, dans des tests *in vitro* sur des cellules de mammifères et ses métabolites ont été mutagènes dans certaines souches d'épreuve pour *Salmonella* (annexe 3). Lors de tests biologiques *in vivo*, le méthyleugénol a provoqué une mutation spécifique chimique du gène de la  $\beta$ -caténine dans les tumeurs du foie des souris à une incidence de 69 % aux codons 32, 33, 34 ou 41 comparativement à seulement 9 % dans les tumeurs spontanées. Les mutations dans le gène de la  $\beta$ -caténine ont provoqué une accumulation de  $\beta$ -caténine et une régulation à la hausse de la signalisation Wnt, stimulant ultérieurement une prolifération des cellules et inhibant l'apoptose (Devereux *et al.*, 1999; NTP, 2000b). Lors d'un test de mutation génique sur des animaux transgéniques, le méthyleugénol a augmenté, de façon importante, la fréquence des mutations du gène *lacI* dans le foie des rates Big Bluemd auxquelles on avait administré du méthyleugénol par gavage à raison de 1 000 mg/kg p.c. par jour, pendant 90 jours comparativement au groupe témoin (Tyrrell *et*

*al.*, 2000). Au contraire, lors d'une étude sur des souris mâles Big Blue<sup>®</sup> transgéniques, la fréquence des mutations du gène *lacI* dans le foie des souris traitées au méthyleugénol (par gavage à raison de 300 mg/kg p.c. par jour, pendant 90 jours) n'a pas été tellement différente de ce qui s'est produit chez le groupe témoin. Toutefois, le spectre de mutation (composition) du groupe traité au méthyleugénol était très différent de ce qui a été observé chez le groupe témoin (Tyrrell *et al.*, 2000). Des adduits à l'ADN ont été observés dans le foie de souris femelles CD-1 qui ont reçu par injection intrapéritonéale des doses de 100 ou 500 mg/kg p.c. de méthyleugénol (Randerath *et al.*, 1984) et dans le foie de souris mâles nouveau-nées B6C3F1 traitées par injection intrapéritonéale en doses de 0,25 à 3,0 µmol de méthyleugénol les jours 1, 8, 15, 22 après la naissance, respectivement (Phillips *et al.*, 1984). De plus, les deux études ont indiqué que le méthyleugénol était plus puissant que son safrole cancérigène structurellement apparenté dans la formation d'adduits d'ADN du foie. Le méthyleugénol n'a pas induit la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris mâles ou femelles B6C3F1 (NTP, 2000a).

Dans des tests biologiques *in vitro* sur des cellules de mammifères, le méthyleugénol a induit un échange entre chromatides sœurs dans les cellules d'ovaire de hamster chinois en présence de S9 (NTP, 2000a); a induit une transformation cancéreuse dans des cellules d'embryon de hamster de Syrie (Kerckaert *et al.*, 1996); a formé des adduits d'ADN dans des cellules humaines cultivées HepG2 et des cellules de fibroblaste V79 transfectées par une sulfotransférase humaine (Stening *et al.*, 1997; Zhou *et al.*, 2007). Le méthyleugénol ainsi que son métabolite 1-hydroxyméthyleugénol ont induit une synthèse d'ADN non programmée reliée à la dose dans des hépatocytes primaires de rats cultivés (Howes *et al.*, 1990; Chan et Caldwell, 1992). En outre, un peu comme on l'a vu dans les études *in vivo*, on a observé une fixation d'ADN plus élevée pour le méthyleugénol que son safrole cancérigène structurellement apparenté. Toutefois, le méthyleugénol n'a pas provoqué d'aberration chromosomique dans les cellules d'ovaire de hamster chinois (NTP, 2000a).

Dans des tests biologiques bactériens, le méthyleugénol n'était ni mutagène pour des souches de *Salmonella typhimurium* en présence ou en l'absence de S9; ni mutagène pour *Escherichia coli* WP2uvrA en présence de S9 (Dorange *et al.*, 1977; Sekizawa et Shibamoto, 1982; Mortelmans *et al.*, 1986; Schiestl *et al.*, 1989; NTP, 2000a). Toutefois, son métabolite 2',3'-époxy-méthyleugénol a induit une mutation ponctuelle pour des souches de *S. typhimurium* (Dorange *et al.*, 1977); a endommagé l'ADN des souches M45 Rec<sup>-</sup> et H17 Rec<sup>+</sup> pour *Bacillus subtilis* (Sekizawa et Shibamoto, 1982); et a provoqué à des fréquences accrues une recombinaison intrachromosomique et interchromosomique dans la souche RS9 de levure diploïde *Saccharomyces cerevisiae* (Schiestl *et al.*, 1989) et une recombinaison intrachromosomique dans la souche de levure RS112 en présence et en l'absence de S9 (Brennan *et al.*, 1996). Les données sur la mutagénicité, la cytogénicité et les dommages à l'ADN appuient une conclusion selon laquelle le méthyleugénol est génotoxique pour les cellules somatiques des mammifères *in vitro* et *in vivo*. Cette conclusion est conforme à l'opinion du Comité scientifique de l'alimentation humaine quant à l'innocuité de la présence de méthyleugénol dans les aliments et selon laquelle le méthyleugénol est génotoxique et cancérigène. Par

conséquent, « on ne peut pas supposer l'existence d'un seuil »(Commission européenne, 2001).

Le mode d'action pleinement élucidé n'a pas été élaboré pour des tumeurs découlant d'une exposition au méthyleugénol. Dans la documentation, des opinions divergentes ont été exprimées relativement au mode d'action concernant les tumeurs découlant d'une exposition au méthyleugénol. Le Groupe d'experts de la Flavour and Extract Manufacturers Association (FEMA) a laissé entendre que l'hépatotoxicité va « probablement être une mesure nécessaire en cancérogénèse » dans le foie (Smith *et al.*, 2002). L'induction de tumeurs neuroendocrines bénignes et malignes de l'estomac glandulaire chez les rats et les souris peut découler en partie de l'induction d'une atrophie de l'estomac glandulaire, d'une réduction de la sécrétion d'acides gastriques, de l'hypergastrinémie et des proliférations de cellules entérochromaffines (ECL) (NTP, 2000a; NTP, 2005a). Toutefois, de solides preuves de mutations dans le gène de la  $\beta$ -caténine dans des tumeurs du foie chez des souris a amené d'autres personnes à dire que « la mutation vers la  $\beta$ -caténine peut être un événement précoce dans la formation de tumeurs hépatocellulaires (Devereux *et al.*, 1999; NTP, 2000b; Johnson et Abdo, 2005). En outre, le méthyleugénol et ses métabolites forment des adduits d'ADN dans les tests biologiques *in vivo* et *in vitro*, ce qui laisse supposer que des intermédiaires réagissant à l'ADN peuvent également intervenir dans la transformation néoplasique, (Johnson et Abdo, 2005; NTP, 2005a; Rietjens *et al.*, 2005a, b). Burkey *et al.*, (2000) ont laissé entendre que tant la cytotoxicité que la génotoxicité du méthyleugénol peuvent jouer un rôle dans l'induction de tumeurs.. Les mécanismes par lesquels les allylbenzènes d'alkoxy substitué, y compris le méthyleugénol, induisent le cancer chez les animaux n'ont pas été établis (FAO/OMS, 2009). D'après le poids de la preuve de cancérogénicité observée chez les deux sexes des deux espèces au cours d'études sur des animaux de laboratoire à long terme, y compris les carcinomes hépatocellulaires observés aux doses expérimentales les plus faibles de ces études; et d'après la génotoxicité du méthyleugénol démontré dans le cadre d'une gamme de tests *in vivo* et *in vitro*, indiquée notamment par la liaison à l'ADN du foie et les dommages à celui-ci ainsi que des mutations géniques dans les tumeurs du foie et dans des tests sur des animaux transgéniques, on ne peut pas écarter la possibilité que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultent probablement de l'interaction directe avec le matériel génétique.

En ce qui concerne les effets critiques autres que le cancer, une incidence nettement accrue liée à la dose de lésions non néoplasiques dans le foie et l'estomac glandulaire a été observée chez des rats ou des souris mâles et femelles qui ont reçu une dose de méthyleugénol dans le cadre d'études menées sur deux ans. Parmi les lésions non néoplasiques observées dans le foie, on comptait : foyers éosinophiles, foyers de cellules mixtes, hypertrophie hépatocellulaire ou nécrose hépatocytes, hyperplasie des cellules ovals, dégénérescence kystique, hyperplasie du canal cholédoque; hypertrophie portale, prolifération de cellules hématopoïétiques, pigmentation hémossidérinée. Les lésions non néoplasiques dans l'estomac glandulaire comprenaient atrophie de la muqueuse, hyperplasie des cellules neuroendocrines, ectasie glandulaire ou inflammation chronique active. D'après les effets des lésions non néoplasiques (hypertrophie, hyperplasie, etc.), on

a établi la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) à 37 mg/kg p.c. par jour chez les rats ou les souris mâles et femelles (NTP, 2000a). Dans des études subchroniques, on a observé des altérations cytologiques, nécroses, hyperplasies, atrophies, changements de poids corporel ou des organes chez les rats et les souris qui ont reçu une dose orale de méthyleugénol de 0 à 1 000 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine pendant 14 semaines. Parmi les effets critiques autres que le cancer, le paramètre le plus sensible est la réduction du poids corporel et le gain en poids corporel avec une dose minimale avec effet observé (DMEO) orale de 10 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles dans le cadre d'une étude subchronique (NTP 2000a; Abdo *et al.*, 2001). De plus, les effets toxiques sur le développement d'un retard de croissance intra-utérin et d'une ossification du squelette légèrement retardée ont été observés à la dose la plus élevée chez des rats Sprague-Dawley auxquels on a administré par gavage du méthyleugénol à raison de 0 à 500 mg/kg p.c. par jour les jours 6 à 19 de la gestation. Toutefois, l'effet toxique pour la mère a été observé à la plus faible dose de 80 mg/kg p.c. par jour (NTP, 2004).

Le méthyleugénol a rapidement été absorbé à la suite d'une administration par voie orale à des rats ou des souris; les concentrations plasmiqes de méthyleugénol ont atteint leur maximum en moins de cinq minutes et l'élimination du méthyleugénol du courant sanguin a été rapide et multiphasique (NTP, 2000a). Le méthyleugénol a été métabolisé par le système cytochrome P-450 de trois façons différentes : hydroxylation de la chaîne latérale, époxydation de la chaîne latérale et *O*-déméthylation. Parmi les divers métabolites, 1-hydroxyméthyleugénol et méthyleugénol-2'3'-oxyde ont été considérés comme contribuant aux effets toxiques sur le foie. Le 1-hydroxyméthyleugénol, suivi par sulfatation, a par la suite formé des ions carboniums électrophiles qui pouvaient se lier par covalence à l'ADN et à d'autres macromolécules cellulaires, notamment les protéines (Gardner *et al.*, 1996, 1997, NTP, 2005a). Les métabolites du méthyleugénol qui agissent sur l'ADN peuvent constituer une étape cruciale de la mutation génique et de l'induction de tumeurs du foie. Les composés d'allylbenzène structurellement apparentés comme le safrole, l'estragol et l'eugénol sont métabolisés par des voies semblables. Un modèle de pharmacocinétique fondé sur la physiologie a été élaboré par NTP afin de représenter l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de méthyleugénol chez des rats et des souris (NTP, 2000a). Les études *in vitro* sur le métabolisme menées avec divers enzymes P-450 recombinants humains exprimés et avec une inhibition précise d'enzymes ont démontré que le cytochrome humain P-450 1A2 constituait le principal enzyme dans la bioactivation du méthyleugénol au 1-hydroxyméthyleugénol et que le cytochrome P450 2C9 et 2C19 pourraient contribuer à la bioactivation à des concentrations plus élevées de substrats du méthyleugénol (Jeurissen *et al.*, 2006). Des études *in vitro* ont démontré que les microsomes du foie humain avaient une capacité comparable (0,47 nmol/min/mg protéine, moyenne de 13 microsomes de foie humain) dans la bioactivation du méthyleugénol à 1-hydroxyméthyleugénol avec des microsomes provenant de rats (0,42 nmol/min/mg protéine, moyenne de 25 rats d'après les microsomes de foie des 5 groupes d'essai), quoique certaines variations ont été observées chez les humains. Conjuguées à d'autres éléments de preuve de bioactivation du méthyleugénol dans le foie humain (Jeurissen *et al.*, 2006), la formation d'adduits d'ADN dans des cellules d'hépatomes humains (HepG2) (Zhou *et al.*, 2007) et dans les cellules V79 de

fibroblastes transfectées par sulfotransférase humaine (Stening *et al.*, 1997), tous les éléments de preuve laissent croire que le méthyleugénol peut être bioactivé par des cellules de foie humain et on ne peut pas faire fi de la plausibilité biologique d'un risque de cancer humain.

Le niveau de confiance à l'égard de la base de données sur la toxicité dans le cas du méthyleugénol est jugé modéré. En outre, on a noté des effets, y compris la cancérogénicité, aux niveaux d'exposition testés les plus faibles. Toutefois, les modes d'action concernant la cancérogénicité du méthyleugénol n'ont pas été complètement élucidés. Des études sur l'administration par voie orale (court terme, subchronique, effets toxiques sur le développement, cancérogénicité et génotoxicité) sont disponibles. Toutefois, la plupart des études sur des animaux ont eu recours au gavage par voie orale comme mécanisme d'administration. Des études doses multiples sur des animaux par voie alimentaire, respiratoire et cutanée – les voies les plus pertinentes d'exposition humaine – sont limitées ou n'ont pas été trouvées. Des études ont démontré que l'introduction d'un bol alimentaire de matériel d'essai par gavage peut entraîner des niveaux de plasma sanguin de crête plus élevés et une plus grande demande métabolique comparativement à une absorption plus lente et plus constante de la substance dans l'alimentation. Par exemple, la récente évaluation du JECFA (FAO/OMS, 2009) a mentionné une étude alimentaire non publiée (Jones, 2004). Cette étude a été menée sur des rats auxquels on donnait du méthyleugénol microencapsulé dans les aliments à raison de 0,5 ou 50 mg/kg p.c. par jour pendant 28 jours. Aucun effet relié au traitement n'a été relevé dans l'étude à la dose maximale de 50 mg/kg p.c. par jour. Le grand bol alimentaire donné par gavage oral peut produire des effets métaboliques et toxicologiques qui ne sont pas pertinents dans le cas des autres voies d'exposition.

### **Caractérisation du risque pour la santé humaine**

À la lumière principalement des évaluations du poids de la preuve réalisées par des organismes internationaux et nationaux (Commission européenne, 2001 et NTP, 2005a), la cancérogénicité constitue un effet critique pour la caractérisation du risque que présente le méthyleugénol pour la santé humaine. Le méthyleugénol est un cancérogène multiple chez les rats et les souris mâles et femelles à toutes les doses testées dans le cadre de tests biologiques du NTP menés sur 2 ans. Dans les études sur la cancérogénicité, le méthyleugénol a induit de multiples types de tumeurs du foie et de l'estomac glandulaire tant chez les mâles que chez les femelles. Les tumeurs du foie ont été observées à la dose la plus faible testée (37 mg/kg p.c. par jour) chez les rats et les souris. Chez les rats mâles, on a également observé des tumeurs au rein, aux glandes mammaires, aux tissus sous-cutanés et au mésothélium. Le méthyleugénol a été toxique dans un éventail de tests *in vivo* et *in vitro*, mais n'était pas mutagène dans les cellules bactériennes. Le méthyleugénol a provoqué une mutation génique dans le foie d'animaux transgéniques; une mutation du gène de la  $\beta$ -caténine a été observée dans les tumeurs du foie de souris. Les modes d'action n'ont pas été complètement élucidés dans le cas de la cancérogénicité. Toutefois, selon le poids de la preuve de la cancérogénicité et de la génotoxicité du méthyleugénol,

on considère que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultaient d'une interaction directe avec le matériel génétique.

Le rapport FAO/OMS (2009) traitait du potentiel cancérigène du méthyleugénol en tant que composant simple et de l'exposition de la population générale au méthyleugénol du fait de sa présence dans un plus grand nombre d'aliments ou d'huiles essentielles. Bien que des données semblent indiquer que le méthyleugénol pur est une substance pouvant causer le cancer de plusieurs organes, aucune donnée ne permet d'évaluer le potentiel de toxicité des mélanges trouvés le plus souvent dans les aliments ou les produits de consommation. Le rapport FAO/OMS (2009) a en outre laissé entendre que les données sur la toxicité n'ont peut-être pas trait à la présence de méthyleugénol dans des épices naturelles d'après des données récentes d'études *in vitro* qui indiquent que d'autres composants d'épices naturelles pourraient moduler la bioactivation ou servir d'agents détoxifiants. Selon les auteurs du rapport FAO/OMS (2009), la pertinence des effets critiques observés dans les études sur des animaux par rapport au scénario d'exposition chez les humains était sujette à caution et on recommandait une évaluation plus approfondie du méthyleugénol. Bien qu'il n'y ait pas beaucoup de recherches épidémiologiques structurées explorant des associations possibles entre la consommation d'épices et le cancer hépatique chez les humains, la documentation scientifique ne fait état d'aucune indication d'associations avec les cancers humains.

L'effet critique autre que le cancer mentionné dans la base de données sur les animaux consistait en une diminution de poids corporel ou en un gain de poids corporel chez les rats mâles à une dose minimale avec effet observé (DMEO) par voie orale de 10 mg/kg p.c. par jour au terme de 90 jours de traitement (NTP, 2000a; Abdo *et al.*, 2001).

Étant donné que la source principale d'exposition par voie alimentaire vient de la présence naturelle de méthyleugénol dans les aliments, l'établissement d'une marge d'exposition n'a pas été significatif. On estime que l'exposition et le risque associé à la présence de méthyleugénol dans les produits de consommation et dans l'environnement sont faible.

L'utilisation de produits d'hygiène personnelle contenant des huiles essentielles entraîne une exposition potentielle de 1,5 µg/kg p.c. par jour, ce qui donne une marge d'exposition de 6 670 par rapport au niveau d'effet critique (10 mg/kg p.c. par jour). L'exposition découlant de l'utilisation d'un insectifuge à base de citronnelle (contenant du méthyleugénol) donne lieu à une exposition potentielle de 3,56 µg/kg p.c. par jour (Santé Canada, 2004), ce qui donne une marge d'exposition de 2 810 lorsque comparée au niveau d'effets critiques. En ce qui concerne les effets autres que le cancer, ces marges sont considérées adéquates pour tenir compte de l'incertitude quant à la base de données sur les effets pour la santé et l'exposition. Les marges d'exposition s'étalent de 100 à 800 sont reportés par Smith *et al.* (2010) selon l'estimation de l'exposition lorsque la BMDL10 d'une tumeur du foie (7,9 mg/kg-p.c. par jour) a été utilisée pour les calculs. Plus de recherche sur l'exposition alimentaire au Canada est justifiée.

### **Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine**

Les modes d'induction de tumeurs n'ont pas été complètement élucidés dans le cas des diverses tumeurs observées dans les études sur des animaux. Bien que des éléments de preuve indiquent que des adduits d'ADN, des dommages à l'ADN et des mutations jouent le principal rôle dans l'initiation de tumeurs, la cytotoxicité peut également intervenir dans l'induction de tumeurs. Des renseignements limités indiquent qu'il pourrait y avoir une variation marquée dans la bioactivation de méthyleugénol parmi les humains. On ne dispose pas de renseignements suffisants pour illustrer la différence pharmacocinétique entre les animaux et les humains. On suppose que les effets observés chez les animaux de laboratoire sont pertinents pour les humains. On a observé des tumeurs du foie aux doses les plus faibles testées chez des rats et des souris. En outre, il n'y avait pas d'études longitudinales animales adéquates menées par voie d'exposition respiratoire ou cutanée. Il n'existe cependant pas de données probantes épidémiologiques établissant un lien entre la présence naturelle du méthyleugénol dans les épices et leurs essences, lesquelles constituent probablement les principales sources alimentaires de méthyleugénol, et le cancer du foie chez les humains.

Il existe d'importantes incertitudes dans les estimations d'ingestion alimentaire de méthyleugénol, ainsi que dans l'estimation de l'exposition cutanée au méthyleugénol provenant de l'utilisation de produits d'hygiène personnelle. Au Canada, l'ingestion de méthyleugénol dans les aliments est difficile à estimer sans des données détaillées à jour sur les niveaux de méthyleugénol dans l'approvisionnement alimentaire canadien. Les épices et les huiles essentielles tirées d'épices sont probablement les principaux participants à l'exposition alimentaire au méthyleugénol (selon Smith *et al.*, 2002; FAO/OMS, 2009), de sorte que l'important écart dans la teneur en méthyleugénol dans les épices et leurs essences, ainsi que les niveaux inconnus d'utilisation de ces sources en tant qu'ingrédients dans les aliments sont les deux principaux facteurs qui mèneraient à une incertitude dans n'importe quelle évaluation de l'exposition alimentaire dans le cas du méthyleugénol. En l'absence de données canadiennes, la présente évaluation préalable a utilisé les estimations disponibles d'exposition alimentaire réalisées à l'échelle internationale, mais aucune évaluation des risques n'a été effectuée concernant les sources alimentaires de méthyleugénol. Même si les restrictions quant aux niveaux de méthyleugénol dans les ingrédients à base d'huiles essentielles utilisées dans les produits d'hygiène personnelle sont en place au Canada, on ne dispose d'aucune donnée sur les concentrations réelles dans ces produits. La modélisation de l'exposition cutanée au méthyleugénol n'a pas tenu compte de tous les types de produits qui peuvent être formulés à l'aide d'huiles contenant du méthyleugénol, et l'estimation n'a pas tenu compte non plus de la part de marché des différents produits dans une catégorie de produits.

## Conclusion

D'après les renseignements en rapport avec l'environnement, le méthyleugénol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie. De plus, cette substance ne répond ni aux critères de persistance ni aux critères de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Compte tenu de la cancérogénicité du méthyleugénol, pour lequel il pourrait exister une possibilité d'effets nocifs à tout niveau d'exposition, il est considéré comme une substance pouvant pénétrer dans l'environnement en quantité, à des concentrations ou dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Par conséquent, le méthyleugénol satisfait à un ou plusieurs des critères établis dans l'article 64 de la *LCPE (1999)*.

Des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des possibles mesures de contrôle définies à l'étape de la gestion des risques.

## Références

- Abdo, K.M., Cunningham, M.L., Snell, M.L., Herbert, R.A., Travlos, G.S., Eldridge, S.R., Bucher, J.R. 2001. 14-week toxicity and cell proliferation of methyleugenol administered by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice. *Food Chem. Toxicol.* 39:303-316.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.91. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Aronson, D., Boethling, B., Howard, P., Stiteler, W. 2006. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening. *Chemosphere* 63: 1953-1960.
- Barr, D.B., Barr, J.R., Bailey, S.L., Lapeza, C.R. Jr., Beeson, M.D., Caudill, S.P., Maggio, V.L., Schecter, A., Masten, S.A., Lucier, G.W., Needham, L.L., Sampson, E.J. 2000. Levels of methyleugenol in a subset of adults in the general U.S. population as determined by high resolution mass spectrometry. *Environ. Health Perspect.* 108(4):323-328.
- [BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données sur Internet]. 2009. Ottawa (ON): Santé Canada. [cite en octobre 2009]. Accès: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php>
- [BCFBAF] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 3.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Beroza, M., Inscob, M.N., Schwartz, P.H. Jr, Keplingerb, M.L., Matri, C.W. 1975. Acute toxicity studies with insect attractants. *Toxicology and Applied Pharmacology* 31(3):421-429
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2009. Version 4.02. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4):741-752.
- Brennan, R.J., Kandikonda, S., Khrimian, A.P., De Milo, A.B., Liquido, N.J., Schiestl, R.H. 1996. Saturated and monofluoro analogs of the oriental fruit fly attractant Methyleugenol show reduced genotoxic activities in yeast. *Mutat. Res.* 369:175-181.
- Burfield, T. 2004. Plusieurs références liées au contenu en méthyl eugénol dans les huiles essentielles. In: Blue Cypress oil [*Callitris intratropica* Benth. et Hook f.] etc. Cropwatch Issue 3. [en ligne]. [consulté en septembre 2009]. Accès : <http://www.users.globalnet.co.uk/~nodice/new/magazine/cropwatch3/cropwatch3.htm>
- Burkey, J.L., Sauer, J.M., McQueen, C.A., Sipes, I.G. 2000. Cytotoxicity and genotoxicity of methyleugenol and related congeners – a mechanism of activation for methyleugenol. *Mutation Res.* 453:25-33.
- Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, c. 33, *Canada Gazette*. Partie III., vol. 22, n° 3. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>
- Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, le 29 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>
- Canada, Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion*

*des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement, Gazette du Canada. Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20061209/pdf/g1-14049.pdf>.*

Canada, Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis de neuvième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi, Gazette du Canada. Partie I, Accès : vol. 143, n° 11, p. 558-562. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-03-14/pdf/g1-14311.pdf>*

CATABOL. Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [modèle informatique]. ©2004–2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [consulté en octobre 2009]. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

Chan, V.S.W., Caldwell, J. 1992. Comparative induction of unscheduled DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by allylbenzenes and their 1'-hydroxy metabolites. *Food Chem. Toxicol.* 30 (10):831-836.

[CHRIP] Chemical Risk Information Platform [base de données sur Internet]. c2008. Tokyo (Japon) : National Institute of Technology and Evaluation, Chemical Management Centre (CMC). [consultée en 2009-2010]. Accès : <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

Commission européenne. Comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires destinés aux consommateurs. 2000a. Minutes of the 14th Plenary Meeting, Brussels, 24 octobre 2000 [en ligne]. Bruxelles (Belgique) : Commission européenne. [consultées en août 2009]. Accès : [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/docshtml/sccp\\_out134\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/docshtml/sccp_out134_en.htm)

Commission européenne. Comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires destinés aux consommateurs. 2000b. Opinion du Comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires destinés aux consommateurs concernant le méthyl eugénol. Bruxelles (Belgique) : Commission européenne.

Commission européenne. Comité scientifique de l'alimentation humaine. 2001. Opinion du Comité scientifique de l'alimentation humaine concernant le méthyl eugénol (4-allyl-1,2-diméthoxybenzène). SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/4 ADD1 FINAL [en ligne]. Adopté le 26 septembre 2001, Bruxelles (Belgique) : Commission européenne. [consultée en août 2009]. Accès : [www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out102\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out102_en.pdf)

Commission européenne. 2008. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC. Official Journal of the European Union. 31.12.2008. L354/34. Accès : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0034:0050:en:PDF>

[ConsExpo] Consumer Exposure Model [en ligne]. 2006. Version 4.1. Bilthoven (Pays-Bas) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). Accès : <http://www.rivm.nl/en/healthanddisease/productsafety/ConsExpo.jsp#tcm:13-42840>

[CPOP] Modèle canadien de POP. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique; Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [Modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible sur demande.

Delaforge, M., Janiaud, P., Levi, P., Moritox, J.P. 1980. Biotransformation of Allylbenzene Analogues *in vivo* and *in vitro* Through the Epoxide-Diol Pathway. *Xenobiotica* 10(10):737-744.

[DERMWIN] Dermal Permeability Coefficient Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 4.02. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en novembre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Devereux, T.R., Colleen, H.A., Foley, J.F., White, C.M., Siles, R.G., Barrett, J.C. 1999. Mutation of  $\beta$ -catenin is an early event in chemically induced mouse hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene* 18:4726-4733.

- Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554.
- Dorange, J.L., Delaforge, M., Janiaud, P., Padiou, P. 1977. Mutagenicity of the metabolites of the epoxide-diol pathway of safrole and its analogs. Étude sur le *Salmonella typhimurium*. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 171:1041-1048 (en français).
- [ECOSAR]. Ecological Structural Activity Relationships [internet]. 2009. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm).
- Ellis, J., Carmichael, P.L., Gooderham, N.J. 2005. Exposure-based safety assessment of the naturally occurring flavouring methyleugenol. *Toxicologist* 34:464 (extrait).
- Engelbrecht, J.A., Long, J.P., Nichols, D.E., Barfknecht, C.F. 1972. Pharmacologic evaluation of 3,4-dimethoxyphenylpropenes and 3,4-dimethoxyphenylpropanediols. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 199:226-244 [cité dans Johnson et Abdo, 2005; RTECS, 2008].
- Environnement Canada. 2007. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: science resource technical series: draft module on QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.
- Environnement Canada. 2008. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: science resource technical series, technical guidance module: the Industrial Generic Exposure Tool – Aquatic (IGETA). Document de travail. Gatineau (Qc): Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.
- Environnement Canada. 2009. Outil d'exposition générique de l'environnement – milieu aquatique. Rapport IGETA : CAS RN 93-15-2. Le 5 novembre 2009. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.
- [EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Center for Environmental Modelling and Chemistry. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>
- [FAO/OMS] Food and Agriculture Organization of the United Nations / Organisation mondiale de la santé. 2009. Evaluation of certain food additives : soixante-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. (Serie de Rapports techniques de l'OMS n° 952).
- Gardner, I., Bergin, P., Stening, P., Kenna, J.G., Caldwell, J. 1996. Immunochemical detection of covalently modified protein adducts in livers of rats treated with methyleugenol. *Chem. Res. Toxicol.* 9(4):713-721.
- Gardner, I., Wakazono, H., Bergin, P., de Waziers, I., Beaune, P., Kenna, J.G., Caldwell, J. 1997. Cytochrome P450 mediated bioactivation of methyleugenol to 1'-hydroxymethyleugenol in Fischer Rat and human liver microsomes. *Carcinogenesis* 18:1775-1783.
- Hall RL, Oser BL. 1965. Recent progress in the consideration of flavoring ingredients under the food additives amendment III. GRAS substances. *Food Technol* 253:151-197.
- [HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 3.20. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Howes, A.J., Chan, V.S., 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.* 28:537-542.
- [HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983-2009. Bethesda (MD) : US National Library of Medicine (US). [consultée en octobre 2009]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

- [HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- [IARC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1976. Some Naturally Occurring Substances. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 10. Lyon (France) : Centre international de recherche sur le cancer.
- [JECFA] Joint FAO/WHO Comité mixte FAO/OMS sur les additifs alimentaires. 2008. In 69th Meeting, Alkoxy-Substituted Akybenzenes present in foods and essential oils and used as flavouring agents. Available from: [http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/jecfa69\\_final.pdf](http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/jecfa69_final.pdf)
- Jenner, P.M., Hagan, E.C., Taylor, J.M., Cook, E.L., Fitzhugh, O.G. 1964. Food flavourings and compounds of related structure I. acute oral toxicity. *Food Cosmet. Toxicol.* 2:327-343.
- Jeurissen, S.M.F., Bogaards, J.J.P., Boersma, M.G., ter Horst, J.P.F., Awad, H.M., Fiamegos, Y.C., van Beek, T.A., Alink, G.M., Sudholter, E.J.R., Cnubben, N.H.P., Rietjens, I.M.C.M. 2006. Human cytochrome P450 enzymes of importance for the bioactivation of methyleugenol to the proximate carcinogen 1'-hydroxymethyleugenol. *Chem. Res. Toxicol.* 19:111-116.
- Johnson, J.D., Abdo, K.M. 2005. Methyleugenol in the diet: Toxic and pathological aspects. In: Preedy, V.R., Watson, R.R. (éditeurs). *Reviews in Food and Nutrition Toxicity. Volume 3.* CRC Press. Taylor & Francis Group, LLC.
- Johnson, J.D., Ryan, M.J., Toft, J.D., Graves, S.W., Hejtmancik, M.R., Cunningham, M.L., Herbert, R., Abdo, K.M. 2000. Two-year toxicity and carcinogenicity study of methyleugenol in F344/N rats and B6C3F1 mice. *J. Agric. Food Chem.* 48:3620-3632.
- Jones LJ. 2004. Methyl eugenol: twenty-eight day repeated dose oral (dietary and gavage) toxicity study in the rat. SPL Project No. 1834/002. Unpublished report to the Flavor and Extract Manufacturers Association, Washington, DC, USA. Submitted to the World Health Organization by the International Organization of the Flavour Industry, Brussels, Belgium. [cite dans FAO/WHO 2009].
- Keith, L.H. 1976. Identification of organic compounds in unbleached treated kraft paper mill wastewaters. *Environmental Science and Technology* 10(6):555-564.
- [KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.67. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Larsen, W., Nakayama, H., Fischer, T., Elsner, P., Frosch, P., Burrows, D., Jordan, W., Shaw, S., Wilkinson, J., Marks, J., Sugawara, M., Nethercott, M., Nethercott, J. 2002. Fragrance contact dermatitis – a worldwide multicenter investigation (Part III). *Contact Dermatitis* 46:141-144.
- Lewis, R.J. Sr. 2001. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary.* 14<sup>e</sup> édition. New York (NY) : John Wiley & Sons, Inc. p. 735
- Lide, D.R., Milne, G.W.A. (éditeurs). 1994. *Handbook of Data on Organic Compounds.* Volume I. 3<sup>e</sup> éd. Boca Raton (FL) : CRC Press. p.867.
- Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs: a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.
- Merck. 1997. Fiche signalétique. The Merck Chemical Database [en ligne]. Accès : <http://chemdat.merck.de>
- Meylan, W.M., Howard, P.H. 1993. Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone. *Chemosphere* 26(12):2293-2299

- Miele, M., Dondero, R., Ciarallo, G., Mazzei, M. 2001. Methyl eugenol in *Ocimum basilicum* L. cv. Genovese Gigante. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49(1):517-521.
- Miller, E.C., Swanson, D.H., Phillips, D.H., Fletcher, T.L., Liem, A., 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.* 43:1124-1134.
- [MITI] Ministry of International Trade & Industry (Japon), Basic Industries Bureau, Chemical Products Safety Division. 1992. Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan. Tokyo (Japon) : Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Centre.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B., Zeiger, E. 1986. Salmonella mutagenicity tests. II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8:1-119.
- [NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2009. Columbus (OH) : American Chemical Society. [consultée en octobre 2009]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html>
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2000a. Toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program Technical Report Series, TR-491. NIH Publication No. 00-3950. Accès : [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/tr491.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr491.pdf)
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2000b. Final Report on Carcinogens Background Document for Methyleugenol (CAS No. 93-15-2). 13-14 décembre 2000. Meeting of the NTP board of Scientific Counselors, Report on Carcinogens Subcommittee. Accès : <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/newhomeroc/roc10/ME.pdf>
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2004. Final study report of the developmental toxicity evaluation for methyleugenol (CAS No. 93-15-2) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats on gestational days 6 through 19. Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP Study: TER97007. [Rapport complet disponible auprès du National Technical Information Service - NTIS PB2004-104348].
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2005a. Substance profile: Methyleugenol (CAS No. 93-15-2). *In*: Report on Carcinogens. 11<sup>e</sup> éd. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. [consulté le 28 sept. 2009]. Accès : <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s109meth.pdf>
- [NTP] National Toxicology Program (US). 2005b. Substance profile: Safrole (CAS No. 94-59-7). *In*: Report on Carcinogens. 11<sup>e</sup> éd. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. [consulté le 28 septembre 2009]. Accès : <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s159safa.pdf>
- [OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [en ligne]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie): Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [consulté en octobre 2009]. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>
- Osborne, B.E., Plawiuk, M., Graham, C., Bier, C., Losos, G., Broxup, B., Procter, B.G. 1981. A 91-Day Single Dose Level Dietary Study of Eugenyl Methyl Ether and Isoeugenyl Methyl Ether in the Albino Rat. Bio-Research Laboratories Ltd. Rapport de recherche confidentiel n° 9203 présenté à la Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) (tel qu'il est indiqué dans le document de référence de Smith *et al.*, 2002).
- [PCKOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [consulté en octobre 2009]. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Perry, R.H., Green, D. 1984. Perry's Chemical Handbook 6<sup>e</sup> éd. Physical and Chemical data. New York (NY) : McGraw-Hill.

Phillips, D.H., Reddy, M.V., Randerath, K. 1984. <sup>32</sup>P- Postlabelling 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* 5:1623-1628.

Randerath, K., Haglund, R.E., Phillips, D.H., Reddy, M.V. 1984. <sup>32</sup>P- Postlabelling analysis of DNA adducts formed in the livers of animals treated with saffrole, estragole and other naturally occurring alkenylbenzenes. I. Adult female CD-1 mice. *Carcinogenesis* 5:1613-1622.

Rietjens, I.M., Boersma, M.G., van der Woude, H., Jeurissen, S.M., Schutte, M.E., Alink, G.M. 2005a. Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk. *Mutat. Res.* 574(1-2):124-138.

Rietjens, I.M., Martena, M.J., Boersma, M.G., Spiegelberg, W., Alink, G.M. 2005b. Molecular mechanisms of toxicity of important food-borne phytotoxins. *Mol. Nutr. Food Res.* 49(2):131-158.

[RTECS] Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. 2008. Record for benzene, 4-allyl -1,2-dimethoxy- (CAS registry Number 93-15-2). [mis à jour en août 2008; consulté le 28 septembre 2009]. Hamilton (Ont.) : Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail.

Santé Canada. 2004. Projet d'acceptabilité d'homologation continue. PACR2004-36. Projet d'acceptabilité d'homologation continue : Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel. [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. [consulté en août 2009]. Accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/consultations/\\_pacr2004-36/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/consultations/_pacr2004-36/index-fra.php)

Santé Canada. 2007. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite – mars 2007 [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Sécurité des produits de consommation. [consultée en août 2009]. Accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/\\_hot-list-critique/hotlist-liste\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/_hot-list-critique/hotlist-liste_f.html)

Santé Canada. 2008. Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel. Re-evaluation Note REV2008-03. Ottawa (ON): Santé Canada, Agence réglementaire de la lutte antiparasitaire. Accès: [http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection\\_2008/pmra-arla/H113-5-2008-3F.pdf](http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection_2008/pmra-arla/H113-5-2008-3F.pdf)

Santé Canada. 2009. Loi modifiant la *Loi sur le tabac* [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consultée en août 2009]. Accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/legislation/federal/amend\\_faq-modif-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/legislation/federal/amend_faq-modif-fra.php)

Schechter, A., Lucier, G.W., Cunningham, M.L., Abdo, K.M., Blumenthal, G., Silver, A.G., Melnick, R., Portier, C., Barr, D.B., Barr, J.R., Stanfill, S.B., Patterson, D.G. Jr, Needham, L.L., Stopford, W., Masten, S., Mignogna, J., Tung, K.C. 2004. Human consumption of methyleugenol and its elimination from serum. *Environ. Health Perspect.* 112(6):678-680.

Schiestl, R.H., Chan, W.S., Gietz, R.D., Mehta, R.D., Hastings, P.J. 1989. Safrole, eugenol and methyleugenol induce intrachromosomal recombination in yeast. *Mutat. Res.* 224(4):427-436

[SDC] Système de déclaration des cosmétiques [base de données exclusive]. Disponible auprès de Santé Canada, Division des cosmétiques, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs.

Sezikawa, J., Shibamoto, T. 1982. Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems. *Mutat. Res.* 101:127-140.

Shaver, T.N., Bull, D.L. 1980. Environmental fate of methyl eugenol. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 24:619-626

Smith B, Cadby P, Leblanc JC, Setzer RW. 2010. Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Methyleugenol, CASRN: 93-15-2. *Food Chem Toxicol* 48:S89-S97.

Smith, R.L., Adams, T.B., Doull, J., Feron, V.J., Goodman, J.I., Marnett, L.J., Portoghese, P.S., Waddell, W.J., Wagner, B.M., Rogers, A.E., Caldwell, J., Sipes, I.G. 2002. Safety assessment of allylalkoxybenzene derivatives used as flavouring substances – methyl eugenol and estragole. *Food Chem. Toxicol.* 40:851-870.

- Snell, M.L., Abdo, K.M., Herbert, R.A., Eldridge, S., Cummingham, M.L. 2000. Subchronic toxicity of methyleugenol administered by gavage to F-344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicologist* 54:267 (extrait).
- Solheim, E., Scheline, R.R. 1973. Metabolism of alkybenzene derivatives in the rat. II. Eugenol and isoeugenol methyl ethers. *Xenobiotica* 6 (3):137-150.
- Stanfill, S.B., Calafat, A.M., Brown, C.R., Polzin, G.M., Chiang, J.M., Watson, C.H., Ashley, D.L. 2003. Concentrations of nine alkenylbenzenes, coumarin, piperonal and pulegone in Indian bidi cigarette tobacco. *Food and Chemical Toxicology* 41(2):303-317.
- Stening, P., Gardner, I., Kenna, J. E., Coughtrie, M.W.H., Caldwell, J. 1997. Formation of alkenylbenzene macromolecular adducts in human fibroblast V79 cells transfected with human sulfotransferases. *Human Exper. Toxicol.* 16:62 (extrait).
- [TOPKAT] TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [en ligne]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. [consulté en octobre 2009]. Accès : <http://accelrys.com/products/discovery-studio/predictive-toxicology.html>
- Turner, B., Miller, N., Tran, D., Powell, S. 1989. The environmental monitoring of methyl eugenol, naled and dichlorvos during a pest trapping and eradication program. Sacramento (CA) : California Department of Food and Agriculture. 48 pages.
- Tyrrell, S.P., Zhang, X., Cunningham, M.L., Shane, B.S. 2000. Comparison of the mutagenicity of methyleugenol (ME) in vivo in the liver of Big Blue® transgenic rats and mice. *Toxicologist* 54:229 (extrait).
- [USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2006. Methyl Eugenol (ME) (203900) Fact sheet. [en ligne]. Washington (DC) : United States Environmental Protection Agency. [consulté en août 2009]. Accès : [http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet\\_203900.htm](http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_203900.htm)
- [USEPA] US Environmental Protection Agency.. 2008. Screening-level hazard characterization of high production volume chemicals. Sponsored chemical: estragole (CAS No. 140-67-0). Document rédigé par le High Production Volume Chemicals Branch, Risk Assessment Division, United States Environmental Protection Agency.
- [US FDA] United States Food and Drug Administration. 2001. 21 CFR 172.515 Synthetic flavoring substances and adjuvants. [en ligne]. Washington (DC) : United States Department of Health and Human Services. [consulté en août 2009]. Accès : [http://edocket.access.gpo.gov/cfr\\_2001/aprqr/pdf/21cfr172.515.pdf](http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2001/aprqr/pdf/21cfr172.515.pdf)
- Zhou, G.D., Moorthy, B., Bi, J., Donnelly, K.C., Randerath, K. 2007. DNA adducts from alkoxyallylbenzene herb and spice constituents in cultured human (HepG2) cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 48(9):715-721.

**Annexe 1. Diverses références sur : Teneur en méthyleugénol naturel d'huiles essentielles (adapté de Burfield (2004))**

Huile essentielle	Commentaires	Teneur en méthyleugénol	Référence clé (voir ci-dessous)
<i>Acorus calamus</i>	Calamus indien	1,0 %	Shiva <i>et al.</i>
<i>Acorus calamus</i>	Calamus méditerranéen	0,9 % max	BEOA
<i>Acorus calamus</i> (?)	Essence de calamus	<1,0 %	Site Web de l'IFRA <b>IFRA 06.04.04</b>
<i>Anasarum canadense</i>	Essence de sanicle du Maryland	36,0- 45,0 %	EOS
<i>Aniba rosaedora</i>	Essence de rose	0,11 %	TQ
<i>Artemisia dracuncululus</i>	Essence d'estragon de type russe	11,5 %	TB
<i>Artemisia dracuncululus</i>	Essence d'estragon de type russe	5 à 29 %	EOS
<i>Artemisia dracuncululus</i>	Essence d'estragon de type français	0,8 %	TB
<i>Artemisia dracuncululus</i>	Essence d'estragon de type français	0,1 à 1,5 %	EOS
<i>Artemisia dracuncululus</i> (?)	Essence d'estragon	<1,5 %	Site Web de l'IFRA <b>IFRA 06.04.04</b>
<i>Canarium indicum</i>	Huile essentielle	300-750 ppm	Duke 2
<i>Canarium lucozonium</i>	Essence d'élémi, Philippines	0,44 %	TQ
<i>Cananga odorata</i> subsp. <i>macrophylla</i>	Essence de cananga	0,17 % max	BEOA
<i>Cananga odorata</i> subsp. <i>macrophylla</i> (?)	Essence de cananga	<0,5 %	Site Web de l'IFRA <b>IFRA 06.04.04</b>
<i>Cananga odorata</i> subsp. <i>genuina</i>	Ylang ylang <b>II</b> , qualité	0,15 %	TB
<i>Cananga odorata</i> subsp. <i>genuina</i>	Ylang ylang. Aucun détail.	0,154 %	TQ
<i>Croton elutaria</i>	Essence de cascarille W.I.	0,2 % max	BEOA
<i>Croton elutaria</i> (?)	Essence de cascarille W.I.	<1,0 %	Site Web de l'IFRA <b>IFRA 06.04.04</b>
<i>Cinnamomum camphora</i>	Essence de camphre, blanche, Chine	non décelée	BEOA
<i>Cinnamomum cassia</i>	Essence de cannelle de Chine	0,03 % max.	BEOA
<i>Cinnamomum cassia</i> (?)	Essence de cannellier	<0,1 %	Site Web de l'IFRA <b>IFRA 06.04.04</b>
<i>Cinnamomum tamala</i>	Essence de Tejpat	0,5 %	Lawr
<i>Citrus paradisi</i>	Essence de pamplemousse	0,0002 %	TQ
<i>Citrus sinensis</i>	Essence d'orange douce	0,0004 %	TQ
<i>Cymbopogon citratus</i>	géraniol chimiotype	à 18,0 %	TB
<i>Cymbopogon nardus</i>	Sri Lanka	1,8 % max.	BEOA
<i>Cymbopogon nardus</i>	Sri Lanka	3,0 %	FEMA

<i>Cymbopogon nardus</i> (?)	Essence de citronnelle, Sri Lanka	<0,2 %	IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Cymbopogon winterianus</i>	Essence de citronnelle, Chine (type Java)	0,2 % max.	BEOA
<i>Cymbopogon</i> sp.	Essence de citronnelle	<2,0 %	Site Web de l'IFRA
<i>Cymbopogon winterianus</i> (?)	Essence de citronnelle Java	<2,0 %	IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Dacrydium franklinii</i>	Essence de pin huon	à 98,0 %	TB
<i>Daucus carota</i>	Huile de graine de carotte	0,165 %	TQ
<i>Daucus carota</i>	Huile de graine de carotte chinoise	1,23 %	Kam
<i>Daucus carota</i>	Huile de carotte	<0,5 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Daucus carota</i>	Huile de carotte, extrait de CO <sub>2</sub>	0,1 %	IFRA
<i>Echinophora tenuifolia</i>	Turquie	17,5 – 50,0 %	TB
<i>Elettaria cardamomum</i>	Essence de cardamome, Inde	tr. à 0,1 %	TB
<i>Eucalyptus (globulus?)</i>	nom d'espèce non indiqué	1,07 %	TQ
<i>Hyssop</i>	nom d'espèce non indiqué	0,55 %	TQ
<i>Hyssopus officinalis</i> (?)	Essence d'hysope	<1,0 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Illicium verum</i>	Essence d'anis étoilé	0,11 %	TQ
<i>Laurus nobilis</i>	Essence de laurier noble	2,8 % max.	BEOA
<i>Laurus nobilis</i>	Essence de laurier noble	4,0 %	TB
<i>Laurus nobilis</i>	Essence de laurier noble	4,62 %	TQ
<i>Levisticum officianale</i>	Livèche	1,3 % max.	BEOA
<i>Levisticum officianale</i> (?)	Essence de livèche	<1,5 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Lippia citriodora</i>	Essence de verveine	2,3 %	TB
« Magnolia »	<i>Michaelia</i> ou <i>Magnolia</i> spp. ??	2,64 %	TQ
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Essence de théier	trace	IS
<i>Melaleuca bracteata</i>	( <i>chimiotypes II, III, IV</i> )	à >40 %	TB
<i>Melaleuca bracteata</i>	( <i>chimiotypes I, II, III, IV</i> )	trace; 1,5 %; 8,7 % et 50 % respectivement	Glozier <i>et al.</i>
<i>Melaleuca leucadendron</i>	( <i>chimiotype II, méthyleugénol</i> )	95-97 %	TB
<i>Melaleuca leucadendron</i>	( <i>chimiotypes I, IIa et IIb</i> )	1,6, 94,6 et 6,7 % respectivement	Brophy JJ
<i>Michelia alba</i>	Huiles essentielles des fleurs et du feuillage des arbres	0,38 et 0,22 % respectivement	Kam.
<i>Myrstica fragrans</i>	Essence de muscade, Sri Lanka	0,8 %	TB
<i>Myrstica fragrans</i>	Essence de muscade des Antilles	tr – 1,2 %	EOS
<i>Myrstica fragrans</i>	Essence de muscade des Antilles	0,1- 0,2 %	EOS
<i>Myrstica fragrans</i> (?)	Essence de muscade	< 1,0 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>

<i>Myrstica fragrans</i> (?)	Essence de macis	< 0,5 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Myrtus communis</i>	Huile de petite pervenche	1,21 %	TQ
<i>Myrtus communis</i>	Essence de baie de myrte	2,3 %	Mazza
<i>Ocimum basilicum</i>	Essence de basilic	Souvent sous 0,2 %, Comores (type exotique) à 1,6 %	
<i>Ocimum basilicum</i>	Huile d'origine égyptienne	5,6 % max	BEOA
<i>Ocimum</i> spp.	Essence de périlla	< 6,0 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Ocimum basilicum</i>	Essence de périlla	2,6 %	FEMA
<i>Ocimum basilicum</i> var. <i>basilicum</i>	Décrit par F & P comme essence de périlla de type exotique	1,6 %	F & P
<i>Ocimum basilicum</i> var. « <i>feuilles de laitre</i> »	Décrit par F & P comme essence de périlla de type européen	2,5 à 7 %	F & P
<i>Ocimum basilicum</i> var. « <i>grand vert</i> »	Pétrole	55-65 %	F & P
<i>Ocimum basilicum</i> var. <i>minimum</i>	Décrit par F & P comme « petit basilic »	55-65 %	F & P
<i>Ocimum gratissimum</i> var. <i>thymoliferum</i>	Décrit par F & P comme « essence de pérille de type thymol »	1,7 %	F(P)
<i>Ocotea pretiosa</i>	(Essence de sassafras – type méthyleugénol)	> 50,0 %	TB
<i>Pelargonium graveolens</i>	Essence de géranium, essence de géranium de Chine, bourbon	Non décelée dans aucune essence	BEOA
<i>Pelargonium odoratissimum</i>	Essence de géranium, Égypte	non décelée	BEOA
<i>Peumus boldus</i>	Feuille	100-125 ppm	Duke
<i>Pimenta dioica</i>	Essence de feuilles de piment	to 2 %	TB
<i>Pimenta dioica</i>	Essence de feuilles de piment	2 %	FEMA
<i>Pimenta dioica</i>	Essence de feuilles de piment	15,4 %	TQ
<i>Pimenta dioica</i>	Essence de feuilles de piment	3,9 %	BEOA
<i>Pimenta dioica</i>	Huile de graine de piment	to 8 %	TB
<i>Pimenta dioica</i>	Huile de graine de piment	15,0 %	BEOA
<i>Pimenta dioica</i> (?)	Huile de graine de piment Essence de feuilles de piment	< 15,0 % <15,0 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Pimenta dioica</i>	Partie de la plante pour extraire l'huile, non indiqué	1,2 à 4,4 %	F(P)
<i>Pimenta racemosa</i> var. <i>racemosa</i>	Méthyl chavicol-méthyleugénol chimiotype	48,1 %	Glozier <i>et al.</i>
<i>Pimenta racemosa</i>	Essence de laurier noble	4,6 %	TQ
<i>Pimenta racemosa</i>	Essence de laurier noble	0,4 à 12,6 %	TB
<i>Pimenta racemosa</i> (?)	Essence de laurier noble	< 4,0 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Pimpinella anisum</i>	Essence d'anis	0,11 %	TQ

<i>Piper cubeba</i>	Essence de cubèbe	Non décelée	BEOA
<i>Ravensara aromatica</i>	Huile de Ravensara Madagascar	0,10 %	F & P
<i>Rosa centifolia</i>	Rose absolute	0,6 % à 1,9 %	TB
<i>Rosa centifolia</i>	Rose otto	1,1 à 3,0 %	TB
<i>Rosa damascena</i>	Rose otto	1,1 à 3,0 %	TB
<i>Rosa damascena</i>	Rose otto, Bulgarie	1,6 % max	BEOA
<i>Rosa</i> spp.	Essence de rose, Bulgarie, « différents types »	< 2,5 %	IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Rosa</i> sp.	Essence de rose, Chine	< 3,5 %	IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Rosa damascena</i>	Rose otto, Maroc	0,5 % max	BEOA
<i>Rosa</i> sp.	Essence de rose Maroc	< 2,6 %	IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Rosa damascena</i>	Rose otto Turquie	0,5 % max	BEOA
<i>Rosa</i> sp.	Essence de rose Turquie	< 3,0 %	IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Rosa</i> sp.	Essence de rose	< 3,5 %	Site Web de l'IFRA
<i>Rosa damascena</i>	Absolu	0,8 à 1,6 %	TB
<i>Rosa damascena</i>	Rose otto, Inde	2,0-2,5 %	Glozier <i>et al.</i>
<i>Rosa</i> spp.	Essence de bouton de rose, Géorgie	< 0,1 %	TBb
<i>Rosa rugosa</i>	Rose otto, Chine	0,10 %	SCIB
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Essence de romarin	0,011 %	TQ
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Essence de romarin, Tunis	> 0,01 %	TBa
<i>Satureia hortensis</i>	Essence de sarriette	0,88 %	TQ
<i>Satureia montana</i>	Essence de sarriette des montagnes	0,11 %	TQ
<i>Satureia montana</i>	Essence de sarriette des montagnes, Balkans	0,7 %	BEOA
<i>Satureia montana</i> (?)	Essence de sarriette des montagnes	< 1,0 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Syzygium aromaticum</i>	Essence de girofle	à 0,15 %	TB
<i>Syzygium aromaticum</i>	Essence de girofle	0,2 %	Glozier <i>et al.</i>
<i>Syzygium aromaticum</i>	Essence de feuilles de girofle, Indonésie	0,5 %	TB
<i>Syzygium aromaticum</i>	Essence de girofle	< 0,5 %	Site Web de l'IFRA IFRA <b>06.04.04</b>
<i>Tagetes minuta</i>	Essence de tagète	0,03 %	Lawr. a
<i>Trachyspermum ammi</i>	Essence d'ajowan, Inde	0,03 %	TBb

Aurore et al.: Aurore GS, Abaul J, Bourgeois P, Luc J. 1998. Antibacterial and antifungal activities of the essential oils of *Pimenta racemosa* var. *racemosa* P. Miller (J.W. Moore) (Myrtaceae). *J Essential Oil Res* 10(2):161-164.

BEOA: British Essential Oils Association, 9 novembre 2001 – données reproduites avec l'aimable permission.

Brophy JJ: Brophy JJ (1999) "Potentially Commercial Melaleucas" dans *Tea Tree – the Genus Melaleuca* eds. Ian Southwell & Robert Lowe. Harwood Academic Publishers.

Brophy et al.: Brophy et al. (1999) *J Essen Oil Rec* **11**, 327-332.

Duke: Duke J. Chemicals and their biological activities in: *Peumus boldus* MOLINA (Monimiaceae) – Boldo. See <http://www.rain-tree.com/db/Peumus-boldus-phytochem.htm>

Duke 2 : aller à <http://www.ars-grin.gov:8080/npgspub/xsql/duke/chemdisp.xsql?chemical=METHYL-EUGENO>  
EOS: "Essential Oil Safety" Robert Tisserand & Tony Balacs Churchill-Livingstone 1996.

F & P: Franchomme P. & Peneol D (1995) "l'Aromatherapie

FEMA: No reference provided in Burfield (2004).

IFRA : Annexe 1 International Fragrance Association (IFRA) Standards.doc, 6 avril 2004.

IFRA website: <http://www.ifraorg.org/>; information as at 01.05.2004.

- IS: Ian Southwell (1999) "Tea Tree constituents" in *Tea Tree – the Genus Melaleuca* eds. Ian Southwell & Robert Kam: Kameoka H. (1993) "The Essential Oil Constituents of Some Useful Plants from China" in *Recent Developments in Flavour & Fragrance Chemistry –Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Int. Haarman & Reimer Symposium* Pub. VCH NY 1993.
- Lawr. : Lawrence BW (1989) Essential oils 1981-7 Allured Publ.
- Lawr. A : Lawrence BM *et al.* (1985) *Perf & Flav* **10**(6), 56-58 Dec 1985-Jan 1986
- Lowe. Harwood Academic Publishers
- Mazza G. (1983) "GCMS Investigation of Volatile Components of Myrtle Berries" *J. Chromatog.* **264**, 304-311.
- SCIB: Zhu Lianfeng *et al.* (1993) *Aromatic Plants & Essential Constituents* South China Inst of Botany, Hai Feng Publishing Co.
- Shiva *et al.* : Shiva MP, Lehri A, Shiva A. (2000) *Aromatic & Medicinal Plants* pub IBD 2000.
- Site Web de l'IFRA : <http://www.ifraorg.org/> renseignements au 01.05.2004
- TB: Tony Burfield (2000) *Natural Aromatic Materials: Odours and Origins* pub. AIA Tampa.
- TBa aller à : <http://www.users.globalnet.co.uk/~nodice/new/magazine/odprofile.htm>
- TBb: Tony Burfield (données inédites)
- TQ : questionnaire des fournisseurs commerciaux (IFF, 2003)

## Annexe 2

## Rapport ConsExpo 4.1

Produit

Lotion pour le corps, 0,005 % de méthyleugénol

Composé

Nom du composé :	Méthyleugénol	
N° de CAS :	93-15-2	
Poids moléculaire	178	g/mol
Pression de vapeur	0,01 3	mm Hg
$K_{oe}$	3,03	log décimal

Données générales sur l'exposition

Fréquence d'exposition	730	1/an
poids corporel	70,9	kilogramme

Modèle d'inhalation : exposition à la vapeur, émission instantanée.

Fraction massique du composé	5E-5	fraction
Durée de l'exposition	12	heure
Volume de la pièce	80	m <sup>3</sup>
Débit de ventilation	1	l/h
Quantité appliquée	8	gramme

Modèle d'absorption : fraction

Fraction absorbée	0,7	fraction
Débit d'inhalation	22	m <sup>3</sup> /j

Modèle cutané : contact cutané direct avec le produit, application instantanée

Fraction massique du composé	5E-5	fraction
Surface exposée	1,57E4	cm <sup>2</sup>
Quantité appliquée	8	gramme

Modèle d'absorption : fraction

Fraction absorbée	0,4	fraction
-------------------	-----	----------

RésultatAbsorption par inhalation : estimations ponctuelles

Concentration moyenne d'inhalation par événement :	0,000417	mg/m <sup>3</sup>
Concentration moyenne d'inhalation le jour de l'exposition :	0,000416	mg/m <sup>3</sup>
Concentration moyenne annuelle d'inhalation dans l'air :	0,000416	mg/m <sup>3</sup> /j
Dose aiguë (interne) :	4,53E-5	mg/kg
Dose chronique (interne) :	9,04E-5	mg/kg/j

Absorption par voie cutanée : estimations ponctuelles

Charge cutanée :	2,55E-5	mg/cm <sup>2</sup>
Dose externe cutanée :	0,00564	mg/kg
Dose aiguë cutanée (interne) :	0,00226	mg/kg
Dose chronique cutanée (interne) :	0,00451	mg/kg/j

Valeur globale d'absorption : estimations ponctuelles

Dose totale externe :	0,00571	mg/kg
Dose aiguë totale (interne) :	0,023	mg/kg
Dose chronique totale (interne) :	0,0046	mg/kg/j

## Annexe 3 : Résumé des renseignements relatifs aux effets du méthyleugénol sur la santé

Paramètre	Doses minimales avec effet <sup>1</sup> /Résultats
<b>Animaux et cellules de laboratoire in vitro</b>	
Toxicité aiguë	<p><b>DL<sub>50</sub> par voie orale (souris)</b> = 540 mg/kg p.c. (NTP, 2000a)  <b>DL<sub>50</sub> par voie orale (rat)</b> = 810 mg/kg p.c. (RTECS, 2009).  <b>Autre DL<sub>50</sub> par voie orale (rat)</b> = 1 179 mg/kg p.c. (Beroza <i>et al.</i>, 1975); de 810 à 1 560 mg/kg p.c. (Jenner <i>et al.</i>, 1964; NTP, 2000a; Commission européenne, 2001).</p> <p>DL<sub>50</sub> par voie respiratoire (rat) moins de 4 800 mg/m<sup>3</sup> (Beroza <i>et al.</i>, 1975).</p> <p><b>DL<sub>50</sub> par voie cutanée (lapin)</b> moins de 2 025 mg/kg p.c. (Beroza <i>et al.</i>, 1975).  <b>DL<sub>50</sub> par voie intrapéritonéale (souris)</b> = 540 mg/kg p.c. (Engelbrecht <i>et al.</i>, 1972, cité dans Johnson et Abdo, 2005; RTECS, 2009).</p> <p><b>DL<sub>50</sub> par voie intraveineuse (souris)</b> = 112 mg/kg p.c. (Engelbrecht <i>et al.</i>, 1972, cité dans Johnson et Abdo, 2005; RTECS, 2009).</p>
Dose toxique à court terme pour l'exposition répétée	<p><b>Plus faible DMENO par voie orale :</b> La DMENO concernant la toxicité pour la mère a été estimée à 80 mg/kg p.c. d'après l'observation d'une augmentation du poids du foie et une aversion au dosage dans une étude d'évaluation de la toxicité sur le développement, au cours de laquelle des rates Sprague-Dawley à accouplement contrôlé (25 par groupe) ont reçu par gavage des doses de méthyleugénol de 0, 80, 200 ou 500 mg/kg p.c. par jour pendant les jours 6 à 19 (NTP, 2004).</p> <p><b>Autre DMENO par voie orale :</b> 150 mg/kg p.c. d'après l'observation d'une forte augmentation des niveaux de gastrine sérique chez les rates F-344 auxquelles on avait administré par gavage des doses de méthyleugénol de 0, 9, 18,5, 37, 75, 150, ou 300 mg/kg p.c. par jour pendant 30 et 90 jours (Snell <i>et al.</i>, 2000).</p> <p>Aucune étude d'exposition par inhalation ou par voie cutanée n'a été recensée.</p>

Toxicité subchronique	<p><b>Plus faible DMENO par voie orale :</b> Des groupes de rats F344/N (10 par sexe) ont reçu par gavage des doses de méthyleugénol de 0, 10, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine pendant 14 semaines. Aux deux doses élevées (300 et 1 000 mg/kg p.c. par jour), on a observé une augmentation importante de l'incidence d'altérations cytologiques, de cytomégalie, de pigmentation des cellules de Kupffer, de foyers mixtes d'altérations cellulaires et d'hyperplasie du canal cholédoque, ainsi que d'atrophie et d'inflammation chronique de la muqueuse de l'estomac glandulaire. Aux doses intermédiaires (30 et 100 mg/kg p.c. par jour), des modifications dans la chimie clinique et l'hématologie et le poids relatif des organes ont été observées. On a déterminé une DMENO de 10 mg/kg p.c. par jour d'après l'observation de diminutions importantes (<math>p &lt; 0,05</math>) de poids corporel ou un gain de poids corporel (10 %); augmentation du poids relatif des reins chez les rates et diminution du poids relatif du thymus chez les rats mâles (NTP, 2000a; Abdo <i>et al.</i>, 2001).</p> <p><b>Autre DMENO par voie orale :</b> 18 mg/kg p.c. par jour d'après l'observation d'une augmentation importante (<math>p &lt; 0,05</math>) du poids relatif du foie chez les rats mâles (24 par sexe) exposés à du méthyleugénol dans leur alimentation pendant 91 jours (Osborne <i>et al.</i>, 1981).</p> <p><b>DMENO par voie orale chez les souris :</b> Des groupes de souris B6C3F1 (10 par sexe) ont reçu par gavage des doses de méthyleugénol de 0, 10, 30, 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine pendant 14 semaines. On a observé une augmentation importante de l'incidence d'altérations cytologiques, de nécroses, d'hyperplasie du canal cholédoque et d'inflammation subaiguë du foie; de même qu'une atrophie, une dégénérescence, une nécrose, un œdème, une altération mitotique et des glandes cystiques de la région gastrique de l'estomac glandulaire. Une DMEO de 30 mg/kg p.c. par jour a été déterminée d'après l'observation d'une augmentation importante (<math>p &lt; 0,05</math>) de l'incidence de lésions. On a estimé la DSEO à 10 mg/kg p.c. par jour d'après la mortalité, le gain de poids corporel, les résultats bruts et microscopiques (NTP, 2000a; Abdo <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Aucune étude d'exposition par inhalation ou par voie cutanée n'a été recensée.</p>
Toxicité chronique et cancérogénicité	<p><b>Cancérogénicité par voie orale chez les rats ::</b> Des groupes de rats F344/N (50 par sexe) ont reçu du méthyleugénol (méthylcellulose à 0,5 % servant de véhicule) par gavage à des doses de 0, 37, 75 ou 150 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine pendant 105 semaines. Un groupe de 60 rats mâles ou femelles F344/N (période d'exposition suivie d'une période de non-exposition) a reçu par gavage du méthyleugénol à raison de 300 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine pendant 53 semaines, suivi d'une administration par véhicule seulement pendant les 52 dernières semaines. Chez les rats mâles, on a observé des incidences nettement accrues de carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires en relation avec la dose [7/50, 14/50 (<math>p &lt; 0,05</math>), 28/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 43/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 45/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), pour des doses de 0, 37, 75, 150 ou 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement]; on a également observé des incidences nettement accrues d'adénomes dans les reins [4/50, 6/50, 17/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 13/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 20/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), respectivement]; des fibroadénomes des glandes mammaires [5/50, 5/50, 15/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 13/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 6/50, respectivement]; des fibromes ou fibrosarcomes de la peau [1/50, 12/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 8/50 (<math>p &lt; 0,05</math>), 8/50 (<math>p &lt; 0,01</math>), 4/50, respectivement]; en outre, d'autres incidences nettement accrues de tumeurs comprenaient des hépatocholangiomes ou des carcinomes mixtes hépatocholangiocellulaires du foie [(13/50 (<math>p &lt; 0,01</math>) à la dose la plus élevée par rapport à 0/50 chez le groupe témoin]; tumeurs endocrines malignes ou bénignes (cancers de l'interface entre le système endocrin (hormonal) et le système nerveux dans l'estomac [(7/50 (<math>p &lt; 0,01</math>) à raison de 150 mg/kg p.c. par rapport à 0/50 dans le groupe témoin]; et des mésothéliomes dans tous les organes examinés [(12/50 (<math>p &lt; 0,01</math>) à raison de 150 mg/kg p.c. par rapport à 1/50 dans le groupe témoin]. Chez les rates, on a observé des incidences nettement accrues de carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires</p>

	<p>en rapport avec la dose [1/50, 8/50 (p&lt;0,05), 14/50 (p&lt;0,01), 34/50 (p&lt;0,01), 43/50 (p&lt;0,01), pour des doses de 0, 37, 75, 150 ou 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement]; en outre, on a constaté des incidences nettement accrues d'hépatocholangiomes ou des carcinomes mixtes hépatocholangiocellulaires du foie à la dose la plus élevée [(17/50 (p&lt;0,01) par rapport à 0/50 dans le groupe témoin]</p> <p><b>DMENO non néoplasique</b> = 37 mg/kg p.c. par jour d'après une incidence nettement accrue en rapport avec la dose de lésions non néoplasiques du foie et de l'estomac glandulaire chez les deux sexes. Les lésions non néoplasiques du foie comprenaient des foyers éosinophiles et des foyers de cellules mixtes, une hypertrophie hépatocellulaire, hyperplasie des cellules ovales, dégénérescence cystique et hyperplasie du canal cholédoque (femelles); par ailleurs, les lésions non néoplasiques de l'estomac glandulaire comprenaient l'atrophie des muqueuses et l'hyperplasie des cellules neuroendocrines (Johnson <i>et al.</i>, 2000; NTP, 2000a).</p> <p><b>Cancérogénicité par voie orale chez les souris :</b> Des groupes de souris B6C3F1 (50 par sexe) ont reçu par gavage des doses de méthyleugénol (du méthylcellulose à 0,5 % servant de véhicule) de 0, 37, 75 ou 150 mg/kg p.c. par jour, cinq jours par semaine pendant 104 semaines. Chez les souris mâles, on a observé des incidences nettement accrues de carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires du foie dans tout le groupe traité au méthyleugénol [31/50, 47/50 (p&lt;0,01), 46/50 (p&lt;0,01), 40/50 (p&lt;0,01), pour des doses de 0, 37, 75, 150 mg/kg p.c. par jour, respectivement]. Chez les souris femelles, on a également observé des incidences nettement accrues de carcinomes ou d'adénomes hépatocellulaires du foie dans tout le groupe traité au méthyleugénol [25/50, 50/50 (p&lt;0,01), 49/49 (p&lt;0,01), 49/50 (p&lt;0,01), pour des doses de 0, 37, 75, 150 mg/kg p.c. par jour, respectivement]; en outre, on a aussi constaté des incidences nettement accrues d'hépatoblastomes en rapport avec la dose [0/50, 6/50 (p&lt;0,01), 11/50 (p&lt;0,01), 15/49 (p&lt;0,01) pour des doses de 0, 37, 75, 150 mg/kg p.c. par jour, respectivement]</p> <p><b>DMENO non néoplasique</b> = 37 mg/kg p.c. par jour d'après une incidence nettement accrue en rapport avec la dose de lésion non néoplasiques du foie et de l'estomac glandulaire chez les deux sexes. Parmi les lésions non néoplasiques du foie, on comptait : foyers éosinophiles, hyperplasies des cellules ovales, nécrose des hépatocytes, hypertrophie portale, prolifération des cellules hématopoïétiques, hyperplasies du canal cholédoque et pigmentation hémossidérurie; parmi les lésions non néoplasiques de l'estomac glandulaire, on comptait : ectasie glandulaire, atrophie de la muqueuse, inflammation chronique active, hyperplasie épithéliale et hyperplasie des cellules neuroendocrines (Johnson <i>et al.</i>, 2000; NTP, 2000a).</p> <p><b>Carcinogénicité chez la souris par injection intrapéritonéale :</b> Des groupes de jeunes souris (44-56) ont été traités par injection intrapéritonéale de doses de méthyleugénol ou de son métabolite, le 1'-hydroxyméthyleugénol, les jours 1, 8, 15 et 22 de leur âge. La dose totale administrée par souris a été de 0,85 mg de méthyleugénol, ou de 0,55 mg de 1'-hydroxyméthyleugénol (l'équivalent de 28,3 ou 18,3 mg/kg p.c., respectivement). On a observé des incidences nettement accrues d'hépatomes pendant 13 et 18 mois (96 % pour le méthyleugénol, p&lt;0,001 et 93 % pour le 1'-hydroxyméthyleugénol, p&lt;0,001) comparativement au trioctanoate du véhicule chez le groupe témoin (41 %) (Miller <i>et al.</i>, 1983).</p> <p>Aucune étude par inhalation ou par voie cutanée n'a été enregistrée.</p>
--	--

Toxicité pour la reproduction et le développement	<p><b>Plus faible DMENO par voie orale</b> : 500 mg/kg p.c. par jour pour les effets toxiques sur le développement d'après un retard de croissance intra-utérin et une ossification du squelette légèrement retardée chez des rates Sprague-Dawley (25 par groupe) à accouplement contrôlé auxquelles on a administré par gavage du méthyleugénol à raison de 0, 80, 200, ou 500 mg/kg p.c. par jour les jours 6 à 19 de la gestation. La DSENO pour les effets toxiques sur le développement a été estimée à 200 mg/kg p.c. par jour. La DSENO pour les effets toxiques pour la mère a été déterminée à 80 mg/kg p.c. par jour d'après le poids accru du foie (NTP, 2004).</p> <p>Aucune étude par inhalation ou par voie cutanée n'a été enregistrée.</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : microorganismes <i>in vitro</i>	<p><b>Mutagenicité</b>  <b>Résultats négatifs</b> : pour <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538 en présence ou en l'absence d'activation métabolique par l'activateur S9 dérivé du foie à des concentrations pouvant atteindre 0,66 mg/boîte d'ensemencement (Dorange <i>et al.</i>, 1977; Sekizawa et Shibamoto, 1982; Mortelmans <i>et al.</i>, 1986; Schiestl <i>et al.</i>, 1989; NTP, 2000a).  <b>Résultats négatifs</b> : Pour la souche <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA avec activation métabolique par l'activateur S9 dérivé du foie (Sekizawa et Shibamoto, 1982).  <b>Résultats positifs</b> : métabolite 2',3'-époxy-méthyleugénol de méthyleugénol au point de mutation induite pour TA1535 et TA100 (Dorange <i>et al.</i>, 1977).</p> <p><b>Dommages à l'ADN</b>  <b>Résultats positifs</b> : Inhibitions de croissance observées lors du test de recombinaison sur les souches M45 (rec<sup>-</sup>) et H17 (rec<sup>+</sup>) de <i>Bacillus subtilis</i> (Sekizawa et Shibamoto, 1982)</p> <p><b>Réarrangement du génome</b>  <b>Résultats positifs</b> : des réactions reliées à la dose ont été observées à une fréquence accrue de recombinaison intrachromosomique et interchromosomique dans la souche RS9 de levure diploïde <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Schiestl <i>et al.</i>, 1989).  <b>Résultats positifs</b> : provoqué une fréquence accrue de recombinaisons intrachromosomiques (suppression) dans la souche RS112 de levure en présence et en l'absence de S9 (Brennan <i>et al.</i>, 1996).</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : cellules de mammifères <i>in vitro</i>	<p><b>Aberrations chromosomiques</b>  <b>Résultats négatifs</b> : dans les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) exposées au méthyleugénol en présence ou en l'absence de S9 (NTP, 2000a).</p> <p><b>Échange de chromatides sœurs</b>  <b>Résultats positifs</b> : dans les cellules CHO exposées de méthyleugénol en présence de S9 (NTP, 2000a).  <b>Résultats négatifs</b> : dans les cellules CHO exposées de méthyleugénol en l'absence de S9 (NTP, 2000a).</p> <p><b>Synthèse de l'ADN non programmée</b>  <b>Résultats positifs</b> : le méthyleugénol et le métabolite, le 1'-hydroxyméthyleugénol, ont induit une synthèse de l'ADN non programmée en rapport avec la dose dans les hépatocytes primaires de rats cultivés (Howes <i>et al.</i>, 1990; Chan et Caldwell, 1992). Le métabolite 1'-hydroxyméthyleugénol a manifesté une plus forte induction que la substance mère.</p> <p><b>Transformation morphologique</b>  <b>Résultats positifs</b> : dans un test de transformation des cellules d'embryon de hamster de Syrie (SHE) sans S9 (Kerckaert <i>et al.</i>, 1996).</p> <p><b>Formation d'adduits macromoléculaires</b>  <b>Résultats positifs</b> : le 1'-hydroxyméthyleugénol a formé des adduits avec ADN et protéines dans des cellules humaines de fibroblaste V79 transfectées par une</p>

	<p>sulfotransférase humaine en rapport avec la dose (Stening <i>et al.</i>, 1997).  <b>Résultats positifs</b> : le méthyleugénol a formé des adduits d'ADN dans des cellules humaines cultivées HepG2; le méthyleugénol a manifesté une fixation de l'ADN plus élevée que son safrôle cancérigène structurellement apparenté (Zhou <i>et al.</i>, 2007).</p>
<p>Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i></p>	<p><b>Mutation génique des tumeurs induites par le méthyleugénol</b>  <b>Résultats positifs</b> : Le méthyleugénol a provoqué une mutation spécifique chimique du gène de la <math>\beta</math>-caténine dans les tumeurs du foie des souris à une fréquence de 69 % (20/29 néoplasmes hépatocellulaires) aux codons 32, 33, 34 ou 41 comparativement à seulement 9 % (2/22) dans les tumeurs spontanées ou 6 % (1/18) dans les tumeurs cancérigènes non génotoxiques induites par des dioxines. Cependant, on n'a observé aucune relation dose-réaction pour la mutation génique. Les mutations dans le gène de la <math>\beta</math>-caténine ont provoqué une accumulation de <math>\beta</math>-caténine et une régulation à la hausse de la signalisation Wnt, stimulant ultérieurement une prolifération des cellules et inhibant l'apoptose (Devereux <i>et al.</i>, 1999).</p> <p><b>Résultats positifs</b> : Des rates Big Blue<sup>md</sup> ont reçu par gavage du méthyleugénol à raison de 1 000 mg/kg p.c. par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours. La fréquence des mutations du gène <i>lacI</i> dans le foie a été nettement (<math>p &lt; 0,05</math>) plus élevée chez les rates traitées au méthyleugénol (<math>8,69 \pm 3,09 \times 10^{-5}</math>) comparativement au groupe témoin (<math>1,20 \pm 0,72 \times 10^{-5}</math>) (Tyrrell <i>et al.</i>, 2000).</p> <p><b>Résultats positifs</b> : Des souris mâles Big Blue<sup>md</sup> ont reçu par gavage du méthyleugénol à raison de 300 mg/kg p.c. par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours. La fréquence des mutations du gène <i>lacI</i> dans le foie des souris traitées au méthyleugénol (<math>4,27 \pm 1,09 \times 10^{-5}</math>) n'a pas été tellement différente de ce qui s'est produit chez le groupe témoin (<math>4,20 \pm 2,15 \times 10^{-5}</math>), mais le spectre de mutation du groupe traité au méthyleugénol était très différent de ce qui a été observé chez le groupe témoin (<math>p &lt; 0,034</math>) (Tyrrell <i>et al.</i>, 2000).</p> <p><b>Formation de micronaux</b>  <b>Résultats négatifs</b> : Le méthyleugénol n'a pas fait augmenter la fréquence des érythrocytes non chromatiques à micronoyaux dans le sang périphérique et n'a pas modifié le pourcentage d'érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse des souris mâles ou femelles B6C3F1 qui ont reçu par gavage des doses de 10 à 1 000 mg/kg p.c. pendant 14 semaines (NTP, 2000a).</p> <p><b>Liaison à l'ADN</b>  <b>Résultats négatifs</b> : le méthyleugénol a formé des adduits d'ADN dans le foie de souris femelles CD-1 qui ont reçu par injection intrapéritonéale des doses de 100 ou 500 mg/kg p.c. de méthyleugénol (Randerath <i>et al.</i>, 1984). Les principaux adduits d'ADN d'alkylbenzènes ont semblé être des dérivés de guanine et le méthyleugénol a démontré un indice de liaison covalente plus élevé que le safrôle (Randerath <i>et al.</i>, 1984).  <b>Résultats positifs</b> : Des adduits d'ADN ont été observés dans le foie de souris mâles nouveau-nées B6C3F1 traitées par injection intrapéritonéale en doses de 0,25, 0,5, 1,0, 3,0 <math>\mu</math>mol de méthyleugénol les jours 1, 8, 15, 22 après la naissance, respectivement. L'ADN du foie a été isolé les jours 12, 29, 43 et analysé à l'aide de la procédure <sup>32</sup>P post-étiquetage. Le méthyleugénol a produit des niveaux plus élevés d'adduits d'ADN (72,7 pmol/mg ADN) que ceux induits par l'estragol (30 pmol/mg DNA) ou le safrôle (14,7 pmol/mg ADN). Les adduits d'ADN du foie prévalaient sur le N<sup>2</sup> de guanine plutôt que le N<sup>6</sup> d'adénine (Phillips <i>et al.</i>, 1984).</p> <p><b>Adduits de protéine</b>  <b>Résultats positifs</b> : Le méthyleugénol a formé un adduit de 44 kDa dans le foie des rats qui avaient reçu par injection intrapéritonéale des doses de 10, 30, 100 ou 300 mg/kg p.c. (Gardner <i>et al.</i>, 1997). La protéine n'a pas été caractérisée.</p>
<b>Humains</b>	
	<p>Une dermatite de contact a été observée chez 1,8 % des 218 volontaires sensibles à la fragrance dans le cadre d'une étude par test épicutané 5 % de méthyleugénol, lorsque les</p>

	<p>sites de test épicutané ont été initialement évalués à 2-3 et à 2-5 jours après la première lecture (Larsen <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Chacun des neuf volontaires en santé a reçu 12 biscuits au gingembre (contenant en tout 216 ug de méthyleugénol) au petit déjeuner. Le niveau du sérum de base de méthyleugénol était de 16,2 pg/g et le niveau du sérum et le taux sérique de pointe de méthyleugénol était de 53,9 pg/g 15 minutes après la consommation des biscuits au gingembre. La demi-vie d'élimination chez l'humain était d'environ 90 min. (Schecter <i>et al.</i>, 2004).</p>
--	---

<sup>1</sup> CL<sub>50</sub>, concentration létale moyenne; DL<sub>50</sub>, dose létale moyenne; CMNEO, concentration minimale entraînant un effet nocif observé; DMNEO, dose minimale entraînant un effet nocif observé; DSENO, dose sans effet nocif observé; CSEO, concentration minimale sans effet observé.