

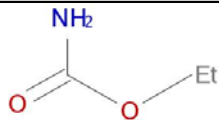
CARBAMATE D'ETHYLE (URETHANE)

Figure 1.4.1. Structure du carbamate d'éthyle
EC: NH₂-CO-O-CH₂-CH₃, CAS n° 51-79-6

Occurrence & Formation

L'EC apparaît dans les aliments fermentés (pain, sauce soja, yaourt) et les boissons alcoolisées (spiritueux, vin, bière, et en particulier le brandy de fruits à noyau). On mesure une teneur médiane en EC allant jusqu'à 5 µg/l dans la bière et le vin, 22 µg/l dans les boissons spiritueuses (à l'exception du brandy de fruits) et 260 µg/l dans le brandy de fruits (EFSA, 2007).

L'EC est principalement un sous-produit de la fermentation, formé à partir de différents précurseurs, tels que l'urée (issue de la décomposition de l'arginine dans la levure), l'acide cyanhydrique (cyanure d'hydrogène ou acide cyanhydrique, présent notamment dans le noyau des fruits à noyau), la citrulline et d'autres composés N-carbamyle, lors d'une réaction avec l'éthanol. Les principaux facteurs externes qui influencent la formation de EC, sont la lumière, la température et la durée (EFSA, 2007; Hasnip *et al.*, 2007; JECFA, 2005).

L'EC peut également se former à partir du diéthylpyrocarbonate, un inhibiteur de fermentation qui n'est plus autorisé, et de l'azodicarbonamide, un améliorant de panification interdit dans l'UE. L'azodicarbonamide était également utilisé comme agent gonflant dans les fermetures plastique des emballages, mais cette utilisation est interdite depuis le 02/08/2005 (JECFA, 2005).

L'EC en lui-même est relativement stable dans la plupart des matrices. Le EC pouvant toutefois se former après la transformation et le conditionnement des aliments ou des boissons, le moment de l'échantillonnage par rapport à la consommation habituelle est important. Les échantillons ne peuvent pas être exposés inutilement à la chaleur ou à la lumière, vu que cela peut mener à la formation d'EC (EFSA, 2007).

Toxicité

L'EC est génotoxique, mutagène et clastogène et est principalement métabolisé en métabolites plus cancérigènes, le carbamate de vinyle et l'époxyde carbamate de vinyle (IARC 2007).

L'EC est bien absorbé à partir du tractus gastrointestinal et est rapidement et de façon égale distribué dans tout le corps. Son élimination est rapide également, plus de 90% étant éliminé sous forme de CO₂ endéans 6 h chez la souris. Les voies métaboliques principales comprennent une hydrolyse formant de l'éthanol et de l'ammoniaque et une oxydation de la chaîne latérale donnant du carbamate de vinyle. L'EC subi une activation métabolique médiée par CYP2E1 en époxyde de carbamate de vinyle, qui se lie de façon covalente aux acides nucléiques et aux protéines, résultant en la formation d'adduits, y compris ceux qui induisent des substitutions de paires de bases dans l'ADN dans les tissus tumoraux.

Après exposition répétée via l'eau de boisson pendant 13 semaines chez des rats et des souris, on a constaté une augmentation de la mortalité à des doses de 500-600 mg/kg pc par jour, une réduction du gain de poids corporel, et des effets sur les poumons (souris uniquement), foie, reins, cœur, rate, nodules lymphatiques, thymus, moelle osseuse et ovaires. De tels effets n'ont pas été observés à 50 mg/kg pc par jour. Une diminution des taux de lymphocytes et de leucocytes liée à la dose a aussi été observée chez les rats (NOAEL mâle : 10 mg/kg pc per jour, LOAEL femelle : 10 mg/kg pc par jour).

L'EC a été testé dans un grand nombre de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Les essais de mutations ponctuelles étaient uniformément négatifs sur cellules de lymphome de souris, alors que les essais sur bactéries, levures et autres cellules de mammifères donnaient des résultats variables. Les résultats des tests *in vivo* sur des cellules somatiques (tests d'induction d'aberrations chromosomiques, formation de micronoyaux et SCE) étaient uniformément positifs. Il n'y a pas de preuve de génotoxicité *in vivo* sur des cellules germinales (dominant létal ou « specific locus test » chez la souris).

L'EC est cancérigène à de nombreux sites avec une courte période de latence. Des doses orales uniques ou une exposition à court terme à des doses de 100-2000 mg/kg pc ont induit des tumeurs chez la souris, le rat et le hamster. Les doses supérieures se chevauchent avec la dose standard anesthésique (1000 mg/kg pc) et les valeurs de LD50 chez les rongeurs (≈2000 mg/kg pc). Chez des primates non-humains, diverses tumeurs (semblables à celles observées chez les rongeurs, y compris

fiche 1.4. Carbamate d'éthyle

Version 22/03/2010

des adénocarcinomes pulmonaires, des adénomes et carcinomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes hépatiques) ont été observées sur une période de 22 ans après administration orale de 250 mg/kg pc par jour pendant 5 ans.

Dans une étude récente chez la souris B6C3F1 de l'EC a été administré via l'eau de boisson à une concentration de 0, 10, 30 ou 90 mg/l (correspondant à 0, 1, 3, 9 mg/kg pc par jour) pendant toute la durée de vie. Il a été observé une augmentation liée à la dose de l'incidence de tumeurs alvéolaires et bronchiolaires, hépatocellulaires, des adénomes et carcinomes de la glande de Harder, des hémangiosarcomes hépatiques et des adénoacanthomes et adénocarcinomes des glandes mammaires (femelles). De faibles augmentations ont été observées au niveau de l'incidence des hémangiosarcomes du cœur (mâles), de la rate (femelles), papillomes et carcinomes des cellules squameuses de l'estomac pré-glandulaire et de la peau (mâles) ainsi que des tumeurs bénignes et malignes des cellules granuleuses des ovaires. Les sites les plus sensibles pour l'induction de tumeurs (adénomes et carcinomes) étaient le poumon et la glande de Harder. Les valeurs (ranges) de BMD et BMDL calculées sont respectivement de 0,50-0,63 et 0,26-0,51 pour le poumon et 0,47-0,76 et 0,28-0,61 pour la glande de Harder (JECFA, 2005).

L'EC a été classé dans le groupe 2 B par l'IARC (possibly carcinogenic to humans) et a été classé Carc. Cat.2 ; R45 par l'Union européenne.

Dans la plupart des études de toxicité pour le développement chez la souris, le rat ou le hamster, l'EC à forte dose a provoqué des taux élevés de mortalité embryonnaire/fœtale et des malformations. Des augmentations d'anomalies squelettiques liées à la dose ont été observées chez des souris après exposition à une dose orale unique de ≥ 300 mg/kg pc au jour 11 de gestation et des augmentations des malformations externes et des anomalies squelettiques ont été observées chez des rats après exposition à une dose orale de 1000 mg/kg pc pendant 1, 2 ou 7 jours durant la période d'organogénèse.

Le JECFA (2005) a considéré les tumeurs pulmonaires comme « end-point » critique et décidé d'utiliser pour l'évaluation du risque la valeur BMDL₁₀ la plus conservative de 0,3 mg/kg pc par jour.

Estimation de l'exposition

En raison de l'insuffisance de données, il est supposé que l'alimentation contribue pour moins de 1 µg/personne par jour à l'exposition. Pour un consommateur moyen qui ne consomme pas d'alcool, l'ingestion d'EC a donc été estimée à moins de 17 ng/kg pc par jour. Pour une personne qui consomme différentes boissons alcoolisées, l'ingestion peut atteindre jusqu'à 65 ng/kg pc, et même jusqu'à 558 ng/kg pc lorsque seul du brandy de fruits est consommé (EFSA, 2007).

Caractérisation du risque

Tableau 1.4.1. Valeurs MOE pour le carbamate d'éthyle

T25 (mg/kg pc/jour)	BMDL ₁₀ (mg/kg pc/jour)	Ingestion (ng/kg pc/jour)	MOE		Remarques	
			T25	BMDL ₁₀		
1,0	0,28	20	50.000	14.000	hors boissons alcoolisées y compris vin ^a y compris brandy de fruits ^a Ingestion moyenne (alimentation) / élevée (alimentation + boissons alcoolisées)	O'Brien <i>et al.</i> (2006) JECFA (2005)
		70	14.300	4.000		
		2.000	500	140		
0,3		15 / 80		20.000 / 3800		

^a: les teneurs en EC des boissons alcoolisées, en particulier du brandy, sont actuellement beaucoup plus basses, de sorte que l'ingestion estimée constitue probablement une surestimation.

L'ingestion d'EC semble avoir une faible priorité dans le cadre de la santé publique si l'on ne prend que l'alimentation en considération. Par contre, si les boissons alcoolisées sont également prises en compte, l'EC constitue un motif d'inquiétude. Des mesures doivent encore être prises en vue de réduire la teneur en EC des boissons alcoolisées.

Directives / Limites

Il n'y a pour l'instant pas de limites maximales harmonisées en Europe pour l'EC (EFSA, 2006).

Le Règlement (CEE) n° 1576/89 du Conseil du 29 mai 1989 établissant les règles générales relatives à la définition, à la désignation et à la présentation des boissons spiritueuses fixe une teneur maximale

de 10 g/hl (ce qui équivaut à 100 mg/l) d'alcool pur (100% du volume) pour l'acide cyanhydrique dans le brandy de fruits à noyau. Une même teneur maximale a été fixée dans le *Règlement (CEE) n° 1014/90 de la Commission du 24 avril 1990 modalités d'application pour la définition, la désignation et la présentation des boissons spiritueuses* pour le brandy de marc.

La Directive 88/388/CEE du Conseil du 22 juin 1988 relative au rapprochement des législations des États membres dans le domaine des arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires et des matériaux de base pour leur production donne une teneur maximale de 1 mg d'acide cyanhydrique par % de volume d'alcool pour les boissons alcoolisées. Il n'est pas autorisé que de l'acide cyanhydrique soit ajouté tel quel aux aliments ou aux arômes, mais il peut être présent dans l'aliment, soit naturellement soit par ajout d'arômes préparés à partir de matières premières naturelles.

Mitigation

Ces dernières années, une réduction significative des concentrations en EC a été obtenue, d'une part en réduisant la concentration en principaux précurseurs dans les aliments et boissons, et d'autre part en réduisant la tendance qu'ont ces substances à former du cyanate, par ex. en protégeant les boissons spiritueuses de la lumière (JECFA, 2005).

Le FDA a publié plusieurs recommandations destinées aux producteurs de vin (U.S. FDA, 1997).

Références

- EFSA (2007) Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages. Scientific opinion of the panel of contaminants. EFSA Question N°EFSA-Q-2006-076. *The EFSA Journal* 551, 1-44. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178655060600.htm
- Hasnip, S., Crews, C., Potter, N., Christy, J., Chan, D., Bondu, T., Matthews, W., Walters, B. and Patel K. (2007) Survey of Ethyl Carbamate in Fermented Foods Sold in the United Kingdom in 2004 *J. Agric. Food Chem.* 55 (7), 2755 –2759.
- IARC (2007) Alcoholic Beverage Consumption and Ethyl Carbamate (Urethane). International Agency for Research. Monograph Vol. 96, 1-5. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol96-summary.pdf>
- JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf
- O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.
- U. S. FDA (1997) Ethyl Carbamate Preventative Action Manual: 1997. <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/ecaction.html#part9>