



Évaluation préalable

Groupe des autres polymères

Numéros de registre du Chemical Abstracts Service

27083-27-8 et 32289-58-0

55818-57-0

67762-15-6

125826-44-0

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Mai 2023

N° de cat. : En84-331/2023F-PDF
ISBN : 978-0-660-47764-0

À moins d'avis contraire, il est interdit de reproduire le contenu de cette publication, en totalité ou en partie, à des fins de diffusion commerciale sans avoir obtenu au préalable la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur d'Environnement et Changement climatique Canada. Si vous souhaitez obtenir du gouvernement du Canada les droits de reproduction du contenu à des fins commerciales, veuillez demander l'affranchissement du droit d'auteur de la Couronne en communiquant avec :

Environnement et Changement climatique Canada
Centre de renseignements à la population
12^e étage, édifice Fontaine
200, boulevard Sacré-Cœur
Gatineau (Québec) K1A 0H3
Téléphone : 819-938-3860
Ligne sans frais : 1-800-668-6767 (au Canada seulement)
Courriel : enviroinfo@ec.gc.ca

Photo page couverture : © Environnement et Changement climatique Canada

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre
de l'Environnement et du Changement climatique, 2023

Also available in English

Sommaire

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable des quatre substances appelées collectivement Groupe des autres polymères dans le Plan de gestion des produits chimiques. Il a été établi que les substances de ce groupe sont prioritaires pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation énoncés au paragraphe 73(1) de la LCPE. Leurs numéros de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS¹), leurs noms sur la Liste intérieure (LI) et leurs abréviations figurent dans le tableau ci-dessous.

Substances du groupe des autres polymères

N° CAS	Nom sur la LI	Abréviation
55818-57-0	4,4'-Isopropylidènediphénol polymérisé avec le (chlorométhyl)oxirane, acrylate	Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA
32289-58-0	Chlorhydrate de poly (iminocarbonimidoyliminocarbonimidoylimino-hexane-1,6-diyl)	PHMB
27083-27-8 ^a	3,3'-Dicyano-1,1'-hexane-1,6-diyl diguanidine polymérisée avec l'hexane-1,6-diamine, chlorhydrate	
67762-15-6	Huile de soja polymérisée avec l'anhydride maléique, le pentaérythritol et l'anhydride phtalique	Résine alkyde de soja
125826-44-0	Acide adipique polymérisé avec le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol, l'hexane-1,6-diol, l'hydrazine, l'acide 3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropionique et le diisocyanate de 4,4'-méthylènedicyclohexyle, composé avec la triéthylamine	Polyuréthane 33

^a La substance portant ce n° CAS a déjà été évaluée lors de la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, mais elle fait à nouveau l'objet d'une évaluation, car elle est équivalente à la substance de n° CAS 32289-58-0.

Il a été établi dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères (ECCC, SC, 2018) que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, le PHMB (n°s CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ont soit une solubilité ou extractibilité faible dans l'eau soit un potentiel d'exposition faible, et qu'ils présentent un potentiel de risques faible pour l'environnement. Cependant, il a

¹ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf lorsqu'elle est requise en vertu d'exigences réglementaires ou pour des rapports destinés au gouvernement du Canada et lorsque l'information et les rapports sont exigés en vertu de la loi ou d'une politique administrative, est interdite sans le consentement préalable écrit de l'American Chemical Society.

été jugé que ces substances nécessitent une évaluation plus poussée en raison des risques potentiels qu'elles posent pour la santé humaine, d'après les alertes structurales, les données toxicologiques ou les utilisations associées à une exposition importante des consommateurs. La présente évaluation examine donc plus en profondeur le potentiel de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, du PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), de la résine alkyde de soja et du polyuréthane 33 de causer des effets nocifs pour la santé humaine, afin d'établir une conclusion globale relativement à l'article 64 de la LCPE.

Pendant cette évaluation, il a été déterminé que la substance de n^o CAS 27083-27-8 est un synonyme de la substance de n^o CAS 32289-58-0; la première étant décrite par les monomères dont elle est issue, et la deuxième, par le polymère résultant. Par conséquent, les deux n^{os} CAS sont interchangeables. Bien qu'il ait été établi que la substance de n^o CAS 27083-27-8 ne satisfaisait pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, elle est à nouveau évaluée dans le présent rapport. Il convient aussi de noter que le PHMB peut également être désigné par deux autres n^{os} CAS (28757-47-3 et 1802181-67-4) à l'extérieur du Canada; ces deux autres n^{os} CAS ne figurent pas sur la LI, et les substances devraient être déclarées et évaluées conformément au *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)* [RRSN (substances chimiques et polymères)] avant d'être importées ou fabriquées au Canada.

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA n'est pas naturellement présente dans l'environnement. Au Canada, il est déclaré qu'elle est utilisée comme liant, agent d'étanchéité et oligomère réactif dans les secteurs des revêtements, de l'automobile et des adhésifs, ainsi que dans des encres d'imprimerie, des vernis de surimpression, des matériaux d'emballage (y compris d'emballage alimentaire), des livres, du papier journal, des cosmétiques, des toners et des colorants. Selon les renseignements soumis dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, entre 100 000 et 1 000 000 kilogrammes de résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA ont été soit fabriqués soit importés au Canada en 2014. Bien que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA contienne des acrylates (un groupe fonctionnel réactif associé à des effets nocifs pour la santé humaine), presque toute la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA utilisée dans des applications commerciales ou offertes aux consommateurs est présente sous sa forme durcie, sans les acrylates libres trouvés dans les monomères et sans tout autre groupe fonctionnel réactif ou caractéristique structurale associés à des préoccupations pour la santé humaine. Les acrylates présents dans la substance non durcie sont associés à une sensibilisation cutanée, à une toxicité subchronique ayant des effets sur la prostate et à une génotoxicité. Cependant, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA durcie ne devrait contenir qu'une quantité négligeable de matières n'ayant pas réagi (inaltérées). Aucune exposition directe (par voie orale ou cutanée, ou par inhalation) ou indirecte de la population générale à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par des résidus dans l'eau potable n'est attendue.

Le PHMB n'est pas naturellement présent dans l'environnement. Il est utilisé dans le monde entier comme agent de conservation ou agent antimicrobien, la plupart du temps dans des cosmétiques, des produits de santé naturels, des médicaments en vente libre, des pesticides, des assouplissants, des solutions pour lentilles de contact et des nettoyants pour les mains (y compris des désinfectants). Selon les renseignements soumis dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, la substance n'est pas fabriquée au Canada, mais y a été importée en une quantité se situant entre 100 et 1 000 kilogrammes en 2014. Au Canada, une exposition directe (par voie orale ou cutanée, ou par inhalation) de la population générale au PHMB est attendue. Le plus grand risque est associé à l'exposition par inhalation. Le 7 avril 2017, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) de la Commission européenne a adopté le point de vue selon lequel l'utilisation de PHMB comme agent de conservation dans des produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 0,1 % est sans danger, mais elle est contre-indiquée en préparation pulvérisable. Le PHMB a une toxicité élevée par inhalation et le Règlement (UE) 2019/831 de la Commission stipule qu'il ne doit pas être utilisé dans les applications pouvant entraîner l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation (UE, 2019). Les Canadiens peuvent acheter des produits cosmétiques contenant du PHMB. La nomenclature internationale d'ingrédients de cosmétiques (INCI) désigne la substance de n° CAS 32289-58-0 comme le « polyaminopropyl biguanide », et selon les déclarations soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, cette substance a été présente dans 271 produits cosmétiques depuis 2015. Environ la moitié de ces produits ont une teneur inférieure à 0,1 %, mais un petit nombre présentent une concentration pouvant aller jusqu'à 3 %. En supposant une concentration de 0,1 % de PHMB dans un produit cosmétique en atomiseur, des marges d'exposition (ME) de 22,7 et de 7,4 ont été estimées pour les adultes et les enfants, respectivement. Les ME calculées pour ces produits sont considérées comme insuffisantes pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. Dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels, le PHMB est listé comme pouvant avoir un rôle non médicinal d'agent de conservation antimicrobien, pour une utilisation topique uniquement, jusqu'à une concentration de 0,1 %. Il n'est pas permis dans les préparations pulvérisables. L'exposition indirecte de la population générale au PHMB par des résidus environnementaux dans l'eau potable serait nulle. Le PHMB est également un sensibilisant cutané. On ne sait si une sensibilisation croisée par exposition par voie respiratoire est possible. Par conséquent, en ce qui concerne les utilisations du PHMB dans des applications où il peut être inhalé, les ME ne sont pas suffisantes pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Selon l'évaluation approfondie, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 satisfont aux critères utilisés pour cerner les polymères peu préoccupants énoncés dans le RRSN (substances chimiques et polymères). Ces deux substances sont employées dans des revêtements, comme les peintures. Les polymères peu préoccupants sont généralement peu dangereux pour l'environnement et la santé humaine. C'est pourquoi ces deux polymères ne soulèvent pas de préoccupations quant à la santé humaine.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 présentent un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement. Il est conclu que ces substances ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) et b) de la LCPE, car ils ne pénètrent 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, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il est conclu que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. Cependant, il est conclu que le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) satisfait aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car il pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est conclu que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, mais que le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) y satisfait.

Il est également conclu que le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083 27 8) répond aux critères de persistance, mais pas à ceux de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE.

Table des matières

Sommaire	i
1. Introduction	1
2. Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA	3
2.1 Identité de la substance.....	3
2.2 Propriétés physiques et chimiques	5
2.3 Sources et utilisations.....	6
2.4 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	8
2.5 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	8
3. PHMB 12	
3.1 Identité de la substance.....	12
3.2 Propriétés physiques et chimiques	13
3.3 Sources et utilisations.....	14
3.4 Devenir et comportement dans l'environnement	17
3.5 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	17
3.6 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	17
4. Résine alkyde de soja et polyuréthane 33	33
4.1 Analyse concernant l'état de polymère peu préoccupant des substances	33
4.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	35
4.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	35
5. Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine	36
6. Conclusion 37	
Références 38	
Annexe A. Approches d'évaluation des effets sur l'environnement appliquées dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères	44
Annexe B. Estimation de l'exposition au PHMB par inhalation	47

Liste des tableaux

Tableau 2-1. Valeurs de propriétés physiques et chimiques de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA.....	6
Tableau 2-2. Résumé des renseignements sur les quantités de résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA fabriquées et importées au Canada en 2014 présentés dans le cadre d'une enquête à participation volontaire et d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE	7
Tableau 2-3. Autres utilisations de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA au Canada.....	8
Tableau 3-1. Valeurs de propriétés physiques et chimiques du PHMB.....	13
Tableau 3-2. Récapitulatif des données sur les quantités de PHMB fabriquées et importées au Canada en 2014	14
Tableau 3-3. Utilisations du PHMB au Canada	16
Tableau 4-1. Données sur la masse moléculaire et l'état de PPP pour la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33	35

Liste des figures

Figure 2-1. Synthèse et structure représentative de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA	4
Figure 2-2. Réticulation-polymérisation de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par durcissement	5
Figure 3-1. Synthèse et structure représentative du PHMB	13

1. Introduction

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE) (Canada, 1999), le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont réalisé une évaluation préalable de quatre substances appelées collectivement Groupe des autres polymères dans le Plan de gestion des produits chimiques, pour déterminer si elles posent ou peuvent poser un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Les substances de ce groupe ont été classées comme étant prioritaires pour une évaluation, car elles satisfont au critère de catégorisation énoncé au paragraphe 73(1) de la LCPE (ECCC, SC, [modifié en 2017]).

Les substances examinées dans le cadre de cette évaluation préalable ont déjà été évaluées à l'aide d'une méthode d'évaluation préalable rapide. La méthode et les résultats de son application sont présentés dans le rapport *Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères : résultats de l'évaluation préalable* (ECCC, SC, 2018). Selon ces travaux, le PHMB (n^{os} CAS² 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ont un potentiel faible de causer des effets nocifs pour l'environnement. La méthode d'évaluation préalable rapide en ce qui concerne l'environnement est résumée à l'annexe A du présent rapport. Ces résultats, en conjonction avec toute autre information pertinente qui est devenue disponible après la publication du rapport sur la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, sont pris en compte à l'appui des conclusions formulées conformément à l'article 64 de la LCPE dans le présent rapport d'évaluation préalable.

Le PHMB portant le n^o CAS 27083-27-8 a été évalué lors de l'évaluation préalable rapide des polymères. Il a été conclu que cette substance ne satisfait pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE d'après l'information reçue dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015), qui indiquait que la quantité commercialisée était faible. Par la suite, il a été déterminé que la substance de n^o CAS 27083-27-8 était un synonyme de la substance PHMB (n^o CAS 32289-58-0), la première étant décrite par les monomères dont elle est issue, et la deuxième, par le polymère résultant. Comme ces deux n^{os} CAS représentent la même substance, une nouvelle évaluation du PHMB, prenant en compte les deux n^{os} CAS 27083-27-8 et 32289-58-0, est réalisée et présentée dans le présent rapport. Le volume d'importation combiné, associé aux deux n^{os} CAS, n'a pas modifié la conclusion antérieure selon laquelle le potentiel du PHMB à causer des effets nocifs pour l'environnement est faible.

Même si les quatre substances visées dans la présente évaluation préalable sont appelées collectivement Groupe des autres polymères, les substances de ce groupe, à

² Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n^o CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf lorsqu'elle est requise en vertu d'exigences réglementaires ou pour des rapports destinés au gouvernement du Canada et lorsque l'information et les rapports sont exigés en vertu de la loi ou d'une politique administrative, est interdite sans le consentement préalable écrit de l'American Chemical Society.

l'exception des deux n^{os} CAS du PHMB, n'ont pas de structures similaires pouvant justifier une méthode par groupe pour caractériser l'exposition, le danger et le risque. Par conséquent, le risque a été évalué séparément en fonction des profils d'exposition et de danger.

L'évaluation préalable comprend l'examen d'information supplémentaire sur les propriétés chimiques, le devenir environnemental, les dangers, les utilisations et l'exposition, y compris les renseignements additionnels présentés par les intervenants. Les données pertinentes ont été recensées jusqu'en janvier 2022. Les données empiriques provenant d'études clés ainsi que les résultats de modélisations ont été utilisés pour formuler les conclusions. Lorsqu'elles étaient pertinentes, les données présentées dans les évaluations d'autres instances ont été prises en compte.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada, et tient compte des commentaires du personnel d'autres programmes de ces ministères. La Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères : résultats de l'évaluation préalable (ECCC, SC, 2018), sur laquelle reposent certains des résultats de cette évaluation préalable, a fait l'objet d'un examen externe et d'une consultation publique de 60 jours. L'ébauche de la présente évaluation préalable (publiée le 3 octobre 2020) a aussi fait l'objet d'une consultation publique de 60 jours. Même si les commentaires de l'externe ont été pris en compte, le contenu définitif et les résultats de la présente évaluation préalable demeurent la responsabilité de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada.

La présente évaluation préalable repose sur des renseignements essentiels permettant de déterminer si les substances satisfont aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, par suite de l'examen des données scientifiques et de l'application d'une approche fondée sur le poids de la preuve et le principe de précaution³. Elle expose les renseignements essentiels et les considérations sur lesquels se fondent les conclusions.

³ La satisfaction de l'un ou de plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE est déterminée par l'évaluation des risques potentiels pour l'environnement et la santé humaine associés à des expositions dans l'environnement général. Pour les humains, cela comprend, sans s'y limiter, l'exposition par l'air ambiant, l'air intérieur, l'eau potable, les aliments et les produits offerts aux consommateurs. Une conclusion établie aux termes de la LCPE n'est pas utile pour une évaluation en fonction des critères de danger précisés dans le *Règlement sur les produits dangereux*, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail et vise les produits destinés à être utilisés au travail, ni n'empêche une telle évaluation. De même, une conclusion s'appuyant sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas la prise de mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

2. Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA

2.1 Identité de la substance

La résine bis(prop-2-énoate) de DGEBA (bis(prop-2-énoate) de [4,4'-(propane-2,2-diyl)dioxy]bis(oxiranylméthyle); n° CAS 55818-57-0) est une résine époxyde prop-2-énoate. Une liste d'autres noms chimiques (p. ex. noms commerciaux) est accessible dans SciFinder (SciFinder 2018). La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est produite par réaction de la résine époxyde DGEBA (n° CAS 25068-38-6) avec le prop 2-énoate (Nishikubo et coll., 1974; Mohtadzadeh et Zohurian-Mehr, 2013; Baig et coll., 2012). Cette réaction d'ouverture de cycles et d'estérification remplace les cycles époxydes par deux groupes acrylate terminaux. La réaction et la structure représentative de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA sont présentées à la figure 2-1. Aucun monomère résiduel (c. à d., résine époxyde DGEBA et prop-2-énoate) ne devrait rester, car la procédure comprend plusieurs étapes de purification pour éliminer toutes les impuretés (Mohtadzadeh et Zohurian-Mehr, 2013). Comme dans le cas de la résine époxyde DGEBA, le degré de polymérisation moyen (n) de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA devrait être égal ou inférieur à 0,1, pour une masse moléculaire moyenne de 500 g/mol (Canada, 2015; ECHA, 2017; Cui et coll., 2014). Ce n faible signifie que la majeure partie de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (en théorie, plus de 90 %) est composée de bis(prop-2-énoate) de [4,4'-(propane-2,2-diyl)dioxy]bis(oxiranylméthyle) (bis(prop-2-énoate) de DGEBA; n° CAS 4687-94-9; une substance figurant sur la Liste intérieure), c. à d., lorsque $n = 0$ (Canada, 2015).

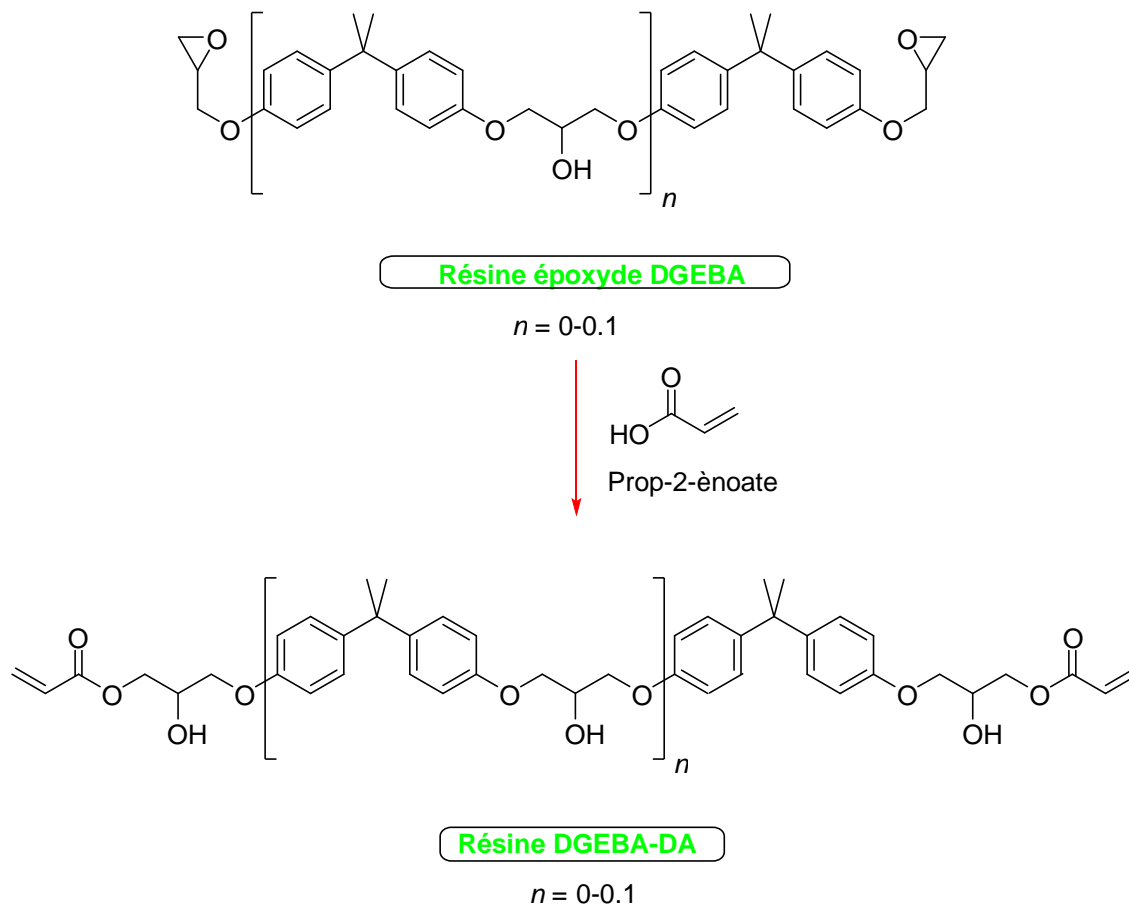


Figure 2-1. Synthèse et structure représentative de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA

Les caractéristiques de performance de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA sont dues à la présence de l'entité bisphénol A (BPA) (rigidité, résistance et performance à température élevée), des liaisons éther (résistance chimique) et des groupes hydroxyle et acrylates (réactivité avec une vaste gamme d'agents durcissants) (Pascault et Williams, 2010). En théorie, deux groupes acrylate terminaux sont présents dans la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (figure 2-1). Les acrylates sont un groupe fonctionnel réactif associé à des effets nocifs pour la santé humaine (US EPA, 2010).

Les époxyacrylates (comme la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA) peuvent être durcis par une polymérisation amorcée par les radicaux libres des doubles liaisons terminales (C=C). Par conséquent, les époxyacrylates durcis ne contiennent plus aucun groupe acrylate, mais plutôt une structure réticulée/polymérisée sans aucun groupe fonctionnel réactif associé à des effets nocifs pour la santé humaine. Il existe plusieurs méthodes de durcissement des époxyacrylates, notamment la lumière (rayonnement ultraviolet [UV]), la chaleur, les hautes fréquences, les fréquences radio et les faisceaux d'électrons. Le durcissement au rayonnement UV est le plus fréquent, car il n'est pas nocif pour l'environnement et se produit rapidement à basse température (Kim et coll., 2015; Hong et coll., 2005). Les époxyacrylates durcis gagnent en importance dans les

produits adhésifs, les encres et les photorésines (Sun et Chmielewski, 2017; Kirk-Othmer, 2004). Ils sont plus forts, rigides et résistants que les époxyacrylates classiques. Ils présentent également une résistance chimique considérable et des propriétés mécaniques importantes aux températures ambiantes et élevées (Petrie, 2006; Chattopadhyay et coll., 2005; Ahmad et coll., 2005; Aalta-Korte, 2012). Une étude a révélé que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA durcie (figure 2-2) a une structure réticulée dont la masse moléculaire moyenne en nombre varie de 810 à 3 070 g/mol, selon les conditions de durcissement (Matsubara et Ohtani, 2006).

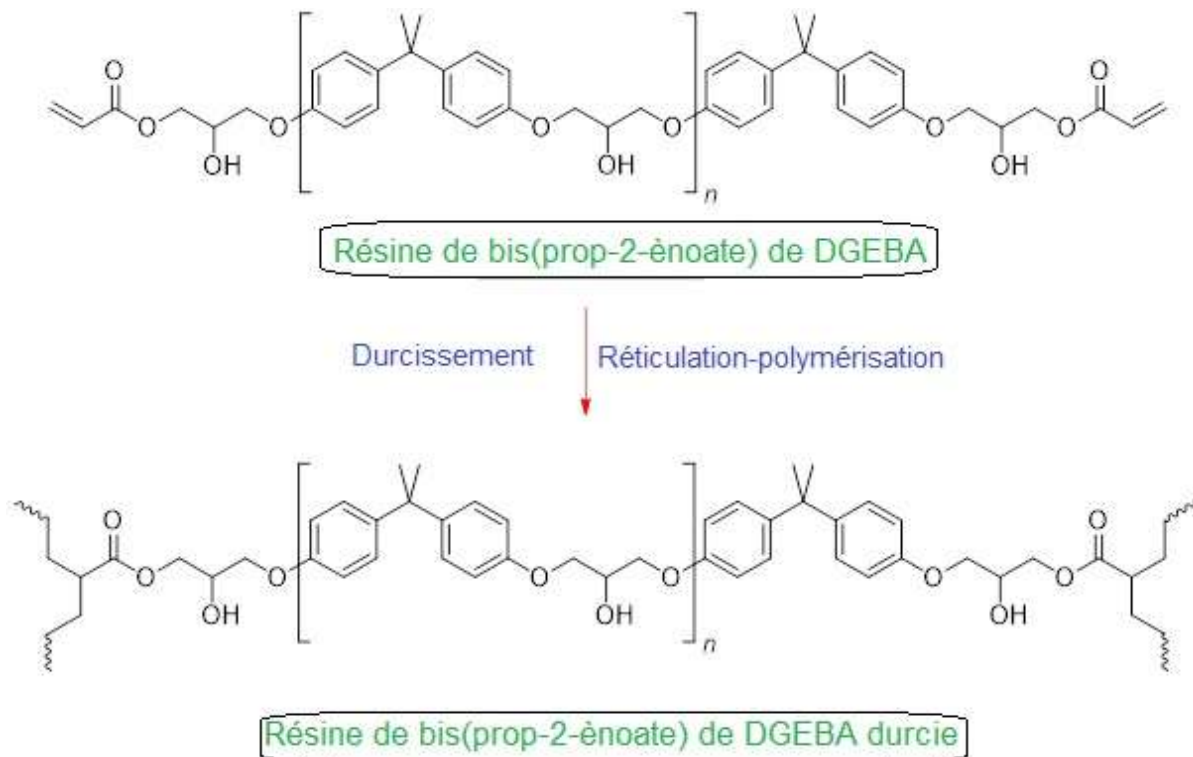


Figure 2-2. Réticulation-polymérisation de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par durcissement

2.2 Propriétés physiques et chimiques

Un résumé des propriétés physiques et chimiques de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA figure au tableau 2-1.

Tableau 2-1. Valeurs de propriétés physiques et chimiques de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA

Propriété	Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA	Principales références
État physique	Liquide	ECHA, 2017; Canada, 2015
Masse moléculaire (g/mol)	472-822 (moyenne 500)	ECHA, 2017; Canada, 2015
Point de fusion (°C)	< -110	ECHA, 2017
Point d'ébullition (°C)	220 (décomposition)	ECHA, 2017
Pression de vapeur (Pa)	< 1×10^{-4} à 20 et 50 °C 0 à 40 °C < 2×10^{-3} à 145 °C	ECHA, 2017
Solubilité dans l'eau	Non soluble/négligeable	Nishikubo et coll., 1974; Canada, 2015
Densité (g/cm ³)	1,195 à 20 °C 1,18 à 25 °C	ECHA, 2017; Canada, 2015
Hydrolyse (demi-vie, 25 °C)	Stable à pH 4 110 heures à pH 7 38 heures à pH 9	ECHA, 2017
Photodégradation (demi-vie)	0,7 – 78,5 heures	ECHA, 2017
Coefficient de partage octanol-eau (log K _{oe})	3 à 3,8	ECHA, 2017; Cannon et coll., 2000
Absorption-désorption (log K _{co})	3,55	ECHA, 2017
Biodégradation	Intrinsèquement biodégradable : 42 % après 28 jours	ECHA, 2017

2.3 Sources et utilisations

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est préparée industriellement. À l'état non durcie, elle se trouve surtout en milieu industriel. Elle est commercialisée sous différentes formes physiques et nécessite d'être mélangée à des agents durcisseurs pour former un polymère réticulé non réactif (Pascault et Williams, 2010).

La résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA a été incluse dans une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et dans une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). Le Tableau 2-2 ci-dessous présente un résumé des quantités totales déclarées relativement à la fabrication et à l'importation de la substance en 2014. Ces sources indiquent que les principales utilisations de la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA au Canada sont comme liant, agent d'étanchéité et oligomère réactif dans les secteurs des revêtements, de l'automobile et des adhésifs. Cette résine est également utilisée dans des encres d'imprimerie et des vernis de surimpression, des matériaux d'emballage, des livres, du papier journal, des toners et des colorants. Dans les véhicules d'encres UV, la résine se polymérise en une pellicule d'encre sèche lorsqu'elle est appliquée sur du papier ou du plastique.

Tableau 2-2. Résumé des renseignements sur les quantités de résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA fabriquées et importées au Canada en 2014 présentés dans le cadre d'une enquête à participation volontaire et d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE

Quantité fabriquée totale ^a (kg)	Quantité importée totale ^a (kg)	Enquêtes de référence
100 000 – 1 000 000	100 000 – 1 000 000	Canada, 2015 ECCC, 2015

^a Les valeurs représentent les quantités déclarées lors d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). Voir l'enquête à participation obligatoire pour ce qui est des inclusions et des exclusions particulières (annexes 2 et 3).

Dans le monde, la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA est utilisée dans des véhicules d'encres pour sérigraphie, des revêtements clairs pour décorer du papier, du bois et du métal, et des adhésifs de lamellation (Ash et Ash, 2007; US FDA, 2017). Les époxyacrylates (y compris la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA) sont employés dans le durcissement de revêtements par rayonnement UV et faisceaux d'électrons, des vernis UV et par faisceaux d'électrons pour le papier et le carton, du bois (ameublement et revêtement de sol), des plastiques (notamment les disques compacts et la fibre optique), des surfaces de métal, ainsi que des encres pour lithographie et sérigraphie pour papier et carton (Fouassier et Rabek, 1993; Petrie, 2006). Les époxyacrylates apportent aux vernis une grande brillance, une bonne adhésivité et une excellente résistance à l'abrasion. Ils sont également utilisés dans le revêtement extérieur de boîtes de conserve (Pham et Marks, 2004). La résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA a été utilisée dans des cosmétiques, comme des produits en gel pour les ongles et comme couche supérieure de vernis en gel dans la manucure (Choi et coll., 2015).

Plusieurs bases de données gouvernementales nationales ont été consultées pour déterminer les utilisations homologuées ou approuvées au Canada de la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA. Ces utilisations figurent au tableau 2-3.

Tableau 2-3. Autres utilisations de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA au Canada

Utilisation	Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA
Matériaux d'emballage alimentaire ^a	Oui
Déclarée présente dans des cosmétiques, d'après les déclarations soumises à Santé Canada conformément au <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^b	Oui
Utilisation connue dans des jouets ^c	Oui

- ^a Communication personnelle, courriel de la Direction des aliments, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; source non citée.
- ^b Communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; source non citée.
- ^c Toy Industry Association (TIA, 2017).

2.4 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les données critiques et les considérations prises en compte dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères pour évaluer le potentiel propre à la substance de causer des effets nocifs sur l'environnement sont présentées dans le document d'Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) en référence (2016).

Durant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères (ECCC, SC, 2018), il a été déterminé que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA avait une extractibilité et une solubilité faibles dans l'eau. Par conséquent, elle a été caractérisée comme ayant un potentiel de risque faible pour l'environnement. Il est peu probable qu'elle suscite des préoccupations pour l'environnement au Canada.

2.5 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

2.5.1 Évaluation de l'exposition

2.5.1.1 Exposition directe

Comme indiqué dans la section 2.1, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA contient une quantité considérable de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (n° CAS 4687-94-9). Par conséquent, les résultats des études réalisées sur le bis(prop-2-énoate) de DGEBA peuvent s'appliquer à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA.

Il n'est pas attendu que la population générale soit exposée directement à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA utilisée en industrie. Le rejet de résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par des applications finales (commerciales et de consommation) est

très limité, car cette résine réagit avec des agents durcisseurs pour donner un système réticulé qui résiste à la décomposition thermique et hydrolytique (Matsubara et Ohtani, 2006; Canada, 2015; PSS/Ashland, 2016; GPS/BASF, 2011). En général, tous les époxyacrylates (tels que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA) devraient réagir complètement pour former une matrice polymère stable depuis laquelle ils ne peuvent plus être rejetés.

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA peut être employée comme composant dans l'encre d'imprimerie utilisée dans l'emballage des aliments. Les encres d'imprimerie sont appliquées sur la surface extérieure du matériel d'emballage et n'ont, par conséquent, aucun contact avec les aliments. L'exposition par voie alimentaire à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par le biais de son utilisation dans des matériaux d'emballage alimentaire est donc nulle [communication personnelle, courriels de la Direction des aliments, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; source non citée].

D'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est employée dans certains cosmétiques au Canada, notamment comme adhésif dans des produits pour les ongles. Aucune donnée n'a été trouvée à propos d'autres produits offerts aux consommateurs (communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; source non citée). Bien que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA ait été utilisée dans des cosmétiques, l'absorption cutanée ne devrait pas être importante, étant donné l'utilisation sous forme durcie (Draelos, 2015).

D'après la Toy Industry Association canadienne (TIA, 2017), la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est utilisée dans la composition de mousses de polyuréthane et de peintures pour jouets. Puisqu'elle est employée sous forme durcie, son absorption par l'intermédiaire de l'exposition à des jouets est considérée comme négligeable.

Comme la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA a une pression de vapeur faible, l'exposition par inhalation devrait être nulle.

En résumé, l'exposition par voie alimentaire à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA due à son utilisation dans des matériaux d'emballage alimentaire devrait être nulle, l'exposition par inhalation à cette résine devrait être nulle en raison de sa pression de vapeur faible, et l'exposition par voie cutanée à cette résine ne devrait pas être importante étant donné son utilisation sous forme durcie.

2.5.1.2 Exposition indirecte

Dans le cas où il y aurait un rejet imprévu de résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA dans l'environnement, celle-ci ne devrait pas se répandre à grande échelle dans le

milieu aquatique, étant donné sa très faible solubilité dans l'eau. La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est intrinsèquement biodégradable et hydrolysable. Par conséquent, l'exposition indirecte de la population générale à cette résine par les milieux environnementaux ou l'eau potable devrait être nulle.

2.5.2 Évaluation des effets sur la santé

Pendant l'évaluation effectuée durant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères (ECCC, SC, 2018), il a été établi que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (n° CAS 55818-57-0) exigeait une évaluation approfondie en raison de la présence de groupes fonctionnels acrylate réactifs associés à des effets nocifs pour la santé humaine, notamment une toxicité subchronique, une génotoxicité et une sensibilisation cutanée.

Un document de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) sur la substance indique que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA a une toxicité aiguë faible par voie orale et par voie cutanée chez le rat, la DL₅₀ (dose létale) étant supérieure à 2 000 mg/kg p.c. Elle n'est pas un irritant pour la peau chez le lapin, mais est un irritant pour les yeux (ECHA, 2011). Un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques visant à déterminer la sensibilisation cutanée a donné un résultat positif : la valeur de CE₃ était de 13,8 %, ce qui indique un sensibilisant faible (> 10 %). Dans une étude de toxicité subchronique de 90 jours réalisée chez des rats Wistar (10 animaux/sexe/dose), la substance à l'essai a été diluée dans du polyéthylène glycol et administrée par voie orale (gavage) à des doses de 100, 300 ou 1 000 mg/kg p.c./j (ECHA, 2011). Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de moins de 100 mg/kg p.c./j a été établie, car une diminution du poids de la prostate à la dose d'essai la plus faible, 100 mg/kg p.c./j, a été observée. Des variations du poids d'autres organes et des changements de la chimie clinique ont également été observés à des doses supérieures. Un test d'Ames (essai de mutation inverse sur bactéries) a donné un résultat négatif de génotoxicité in vitro. Le résultat a également été négatif dans un test in vivo du micronoyau chez les mammifères visant à déterminer les aberrations chromosomiques pour des doses de 500, 1 000 et 2 000 µg/kg p.c. Bien qu'il n'existe aucune étude portant sur la toxicité chronique ou la cancérogénicité chez les animaux, toutes voies d'exposition confondues, il a été déterminé, selon le profil de toxicité (génotoxicité négative et aucun changement histopathologique dans les études à expositions répétées par voie orale), que la substance ne devrait pas être cancérogène (CPDB, 2005). Un test de détection de la toxicité par expositions répétées combiné à un test de détection de la toxicité pour la reproduction et le développement a été réalisé chez le rat à des doses de 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./j. Aucune toxicité maternelle, ni embryotoxicité, ni tératogénicité n'ont été détectées jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j. Par conséquent, la DSENO a été jugée supérieure à 1 000 mg/kg p.c./j, ce qui témoigne d'une faible toxicité (ECHA, 2011).

Les données sur la toxicité du bis(prop-2-énoate) de DGEBA (n° CAS 4687-94-9) (qui diffère de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA) et d'autres composés apparentés

sur le plan de la structure se limitaient au potentiel d'irritation cutanée et de sensibilisation de la peau (FDS, 2018).

2.5.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Dans la présente évaluation, les risques pour la santé humaine ont été établis en fonction du danger et des expositions directes et indirectes à la substance dans les utilisations courantes déterminées à partir d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015).

Le BPA est un composant de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA. Il a été établi comme étant toxique, au sens des alinéas 64a) et c) de la LCPE, et préoccupant pour la santé humaine par sa toxicité pour la reproduction et le développement (Canada, 2008). Toutefois, le BPA ne devrait pas être rejeté de cette résine. Il ne pose donc aucune préoccupation pour la santé à la suite d'une exposition directe ou indirecte.

Les groupes acrylate libres peuvent réagir avec les protéines de la peau de manière à causer une réaction allergique (sensibilisation cutanée). Cependant, étant donné l'exposition négligeable aux matières inaltérées dans les produits d'utilisation finale et le faible potentiel de sensibilisation de la substance, il ne devrait y avoir aucune réaction de sensibilisation, et le risque pour la santé humaine est faible.

Les groupes acrylate libres ont également été associés à une génotoxicité in vitro (Cameron et coll., 1991). Cet effet est le plus souvent observé avec des aldéhydes simples, comme l'acrylate de méthyle et l'acrylate d'éthyle (Moore et coll., 1988). Cependant, d'autres petits acrylates, comme l'acrylate de butyle, ne se sont pas avérés mutagènes in vitro (ECCC, SC, 2017). Les données toxicologiques sur la substance n'ont révélé aucun signe probant de génotoxicité in vitro ou in vivo. En outre, aucun groupe aldéhyde réactif libre n'est attendu après la polymérisation, et aucune absorption cutanée de matières inaltérées ni exposition par voie orale à de telles matières ne sont prévues. Par conséquent, le risque de génotoxicité par suite d'une exposition par voie orale ou cutanée est faible. D'après les données disponibles, la substance ne devrait pas être cancérigène. Il n'a donc pas été jugé nécessaire d'estimer le risque de cancer associé à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA.

Des poids absolus et relatifs moyens réduits de la prostate ont été observés à toutes les doses d'essai. Cet effet semblait lié à la dose et a été considéré comme étant attribuable à la substance à l'essai. Par conséquent, la DSENO est inférieure à 100 mg/kg p.c./j, et le danger est jugé modéré. La substance n'a montré aucun signe probant de toxicité pour la reproduction ou le développement chez le rat. Malgré le danger modéré, il n'a pas été nécessaire de calculer la ME, car aucune exposition à la substance inaltérée n'est attendue.

Compte tenu des expositions directes et indirectes aux produits offerts aux consommateurs, il a été déterminé que le risque global pour la santé humaine est faible.

3. PHMB

3.1 Identité de la substance

Le poly[biguanide-1-yl-(hexane-1,6-diyle)] ou PHMB (aussi appelé polyhexanide, polihexanide et polyaminopropyl biguanide) est un polymère de biguanide. Pendant la présente évaluation, il a été déterminé que la substance de n° CAS 27083-27-8 est un synonyme de la substance de n° CAS 32289-58-0; la première étant décrite par les monomères dont elle est issue, et la deuxième, par le polymère résultant. Par conséquent, les deux n°s CAS sont interchangeables. Ils figurent tous deux dans la Liste intérieure (LI). Il convient également de noter que le PHMB peut aussi être désigné par deux autres n°s CAS : soit 28757-47-3 (PHMB sans son chlorhydrate) et 1802181-67-4 (chlorhydrate de PHMB de plus faible masse moléculaire spécifique et dont les monomères de départ sont différents) (CSSC, 2017; CIR, 2017; ECHA, 2017). Ces deux derniers n°s CAS ne figurent pas sur la LI, et les substances devraient être déclarées et évaluées conformément au *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)* (RRSN [substances chimiques et polymères]; Canada, 2005) avant d'être fabriquées ou importées au Canada. Par conséquent, il n'en est plus question dans le reste du rapport. Il convient de noter qu'au Canada, les étiquettes des cosmétiques énumèrent les ingrédients selon leur nom d'après la nomenclature internationale d'ingrédients de cosmétiques (INCI), et que le nom INCI « polyaminopropyl biguanide » comprend les n°s CAS 27083-27-8 et 32289-58-0. Bien qu'il ait été mentionné que le polyaminopropyl biguanide (PAPB; n° CAS 133029-32-0), un polymère de biguanide, soit une autre appellation du PHMB (CSSC, 2017), il importe de préciser que la portée du présent rapport ne comprend pas ce n° CAS; néanmoins, les substances dont il est question ici peuvent être étiquetées à l'aide de ce nom INCI. Une liste contenant d'autres noms chimiques (p. ex., noms commerciaux) du PHMB se trouve dans SciFinder (2018). Il existe plusieurs méthodes de fabrication du PHMB (Wei et coll., 2009; East et coll., 1997; O'Malley et coll., 2006; de Paula et coll., 2011). La synthèse du PHMB par polycondensation du dicyanoazanide de sodium avec de l'hexane-1,6-diamine ainsi que la structure représentative du PHMB sont présentées à la figure 3-1.

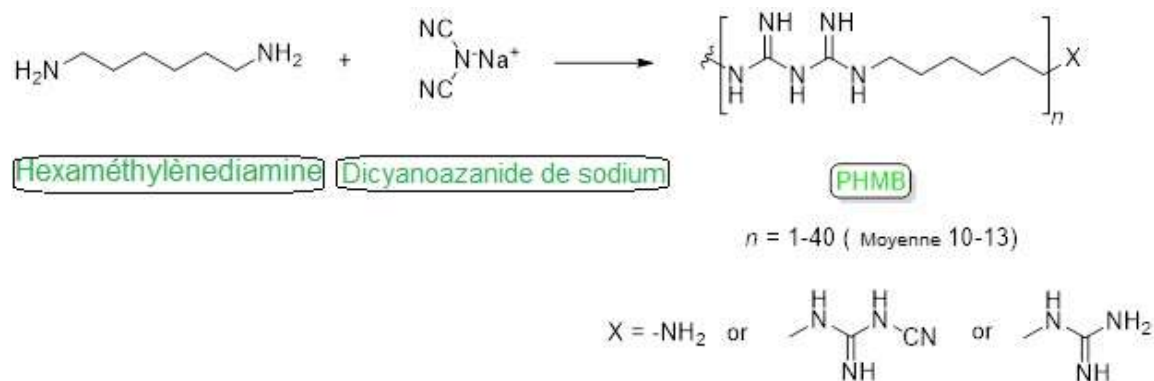


Figure 3-1. Synthèse et structure représentative du PHMB

3.2 Propriétés physiques et chimiques

Un résumé des propriétés physiques et chimiques du PHMB est présenté dans le

Tableau 2-1.

Tableau 3-1. Valeurs de propriétés physiques et chimiques du PHMB

Propriété	PHMB	Principales références
État physique	Solide	CSSC, 2017
Masse moléculaire (g/mol)	1 600-4 220	CSSC, 2017 EC, 2015 Rowhani et coll., 2007
n moyen	10-13	CSSC, 2017 CLH, 2010 Rowhani et coll., 2007
Point de fusion (°C)	78,9-136,3	CSSC, 2017
Point d'ébullition (°C)	205-210 (décomposé)	CSSC, 2017
Pression de vapeur (Pa)	$0,6-1,3 \times 10^{-7}$ (20 °C) $2,0-4,1 \times 10^{-7}$ (25 °C)	CSSC, 2017

Propriété	PHMB	Principales références
Solubilité/extractibilité dans l'eau (%)	39,0 – 43,4 (soluble)	CSSC, 2017 de Paula et coll., 2011
Densité (g/cm ³)	1,20	CSSC, 2017
Hydrolyse	< 10 % (50 °C, 5 jours, pH 4, 7, 9)	ECHA, 2011 CLH, 2010
Coefficient de partage octanol-eau (log K _{oe})	-2,3	CSSC, 2017 ECHA, 2011 CLH, 2010
Biodégradation	Non biodégradable*; 3,8 % (99 jours) 29 % (35 jours) 10,1 % (56 jours) Aucune dégradation (54 °C, 14 jours)	CSSC, 2017 ECHA, 2011 CLH, 2010

* Méthodes de biodégradation : n° 301B, 303A et 306, respectivement, de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

3.3 Sources et utilisations

Le PHMB n'est pas présent naturellement. Il est fabriqué en industrie et peut être préparé pour être commercialisé sous différentes formes physiques (solide, liquide).

Le PHMB a fait l'objet d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). Un résumé des quantités totales déclarées pour la fabrication et l'importation de cette substance (deux n^{os} CAS) en 2014 est présenté dans le Tableau 2-2 ci-dessous. Ces sources indiquent que la principale utilisation du PHMB au Canada est comme agent de conservation antimicrobien dans des cosmétiques et des produits pharmaceutiques (application topique).

Tableau 3-2. Récapitulatif des données sur les quantités de PHMB fabriquées et importées au Canada en 2014

Quantité fabriquée totale^a (kg)	Quantité importée totale^a (kg)	Enquêtes de référence
ND	100 – 1 000	Canada, 2015; ECCC, 2015

Abréviations : ND = Non déclarée.

^a Les valeurs représentent les quantités déclarées lors d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). Voir l'enquête à participation obligatoire pour ce qui est des inclusions et des exclusions particulières (annexes 2 et 3).

Le PHMB est utilisé dans le monde comme agent de conservation et agent antimicrobien, surtout dans des cosmétiques, des produits de santé naturels, des médicaments en vente libre, des pesticides, des assouplissants, des solutions pour lentilles de contact et des nettoyants pour les mains. Il est efficace contre plusieurs souches de bactéries (Wessel, 2013). Comme désinfectant, il est utilisé pour conserver les lingettes humides, éliminer les odeurs dans les tissus, empêcher la contamination microbienne dans les pansements stériles et d'irrigation de plaies, et désinfecter les instruments et les plateaux médicaux et de dentisterie ainsi que l'équipement agricole, et entre dans la formulation de produits vétérinaires. Il peut être utilisé comme composant dans des désinfectants employés pour désinfecter les surfaces en contact avec les aliments dans les établissements de transformation alimentaire et les surfaces dures dans les institutions et les hôpitaux, et pour désodoriser les aspirateurs et les toilettes, de même que comme agent antimicrobien pour les litières des animaux de compagnie. Comme solution de recharge à l'ozone, le PHMB est utilisé dans des savons et des désinfectants antimicrobiens pour les mains ainsi que dans des produits de traitement pour filtres à air. Il est utilisé comme matière active pour le traitement des eaux utilisées à des fins récréatives, en tant que désinfectant polymère sans chlore. Les autres utilisations déclarées du PHMB comprennent la purification de l'eau des piscines, la désinfection des verres de bière, la désinfection des surfaces solides dans les brasseries et la conservation à court terme des peaux et des cuirs (CSSC, 2017; TGA, 2018).

Plusieurs bases de données gouvernementales nationales ont été consultées pour déterminer les utilisations homologuées ou approuvées au Canada du PHMB. Ces utilisations sont présentées au tableau 3-3.

Tableau 3-3. Utilisations du PHMB au Canada

Utilisation	PHMB
Additif indirect ^a	Oui
Présent dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), comme ingrédient médicinal ou non médicinal dans des désinfectants ou dans des médicaments destinés aux humains ou aux animaux au Canada ^b	Oui
Présent dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) ^c	Oui
Présent dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH), comme ingrédient non médicinal dans des produits de santé naturels au Canada ^d	Oui
Déclaré être présent dans des cosmétiques, d'après les déclarations soumises à Santé Canada conformément au <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^e	Oui

^a Communication personnelle, courriel de la Direction des aliments, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; source non citée. Même s'ils ne sont pas définis dans la *Loi sur les aliments et drogues*, les additifs indirects peuvent être considérés, à des fins administratives, comme des substances qui sont utilisées dans les usines de transformation des aliments et pourraient devenir des résidus fortuits dans les aliments (p. ex. nettoyants, désinfectants).

^b BDPP, [modifié en 2017]; communication personnelle, courriel de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; source non citée.

^c BDIPSN, [modifié en 2021]; communication personnelle, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; source non citée.

^d BDPSNH, [modifié en 2021]; communication personnelle, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; source non citée.

^e Communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; source non citée.

Le 7 avril 2017, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) de la Commission européenne a adopté le point de vue selon lequel l'utilisation du PHMB comme agent de conservation dans des produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 0,1 % est sans danger, mais elle est contre-indiquée en préparation pulvérisable. Le Règlement (UE) 2019/831 de la Commission stipule que le PHMB ne doit pas être utilisé dans des applications pouvant entraîner l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation (UE, 2019).

En 2018, la Therapeutic Goods Administration (TGA) de l'Australie a décidé de modifier la norme sur les poisons (Poisons Standard) pour permettre l'utilisation du PHMB dans les préparations de cosmétiques en contenant 0,3 % ou moins, lorsqu'elles sont emballées et étiquetées pour usage thérapeutique, et dans d'autres préparations en contenant 5 % ou moins (TGA, 2018).

3.4 Devenir et comportement dans l'environnement

3.4.1 Persistance dans l'environnement

D'après les données sur l'hydrolyse et la biodégradation, le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) ne devrait pas se dégrader et devrait persister dans l'eau, les sédiments et le sol.

3.4.2 Bioaccumulation

Étant donné la faible valeur de son log K_{oe} et la valeur élevée de sa masse moléculaire moyenne en nombre, le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) ne devrait pas être bioaccumulable dans les organismes.

3.5 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les données critiques et les considérations prises en compte durant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères pour évaluer le potentiel propre à la substance de causer des effets nocifs sur l'environnement sont présentées dans le document d'ECCC en référence (2016).

Le potentiel de danger du PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) a été classé comme élevé d'après les données prises en compte lors de la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères (ECCC, SC, 2018). Compte tenu du faible potentiel d'exposition, il a été établi que cette substance avait un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est peu probable qu'elle suscite des préoccupations pour l'environnement au Canada. De plus, le volume d'importation combiné, associé aux deux n^{os} CAS, n'a pas modifié la conclusion précédente selon laquelle le potentiel du PHMB à causer des effets nocifs sur l'environnement est faible.

3.6 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

3.6.1 Évaluation de l'exposition

3.6.1.1 Exposition directe

Comme mentionné plus haut, les bases de données intérieures sur les produits (tableau 3-3) indiquent que le PHMB est présent dans plusieurs produits, dont des cosmétiques, des produits de santé naturels, des médicaments en vente libre et d'autres produits offerts aux consommateurs, ainsi que dans des aliments en tant qu'additif indirect.

Voie orale

La masse moléculaire élevée (> 1 600 g/mol) et le log K_{oe} (-2,3) très faible du PHMB indiquent que l'absorption par voie orale et la biodisponibilité de la substance sont probablement limitées. D'après des études toxicocinétiques, l'absorption par voie orale du PHMB chez le rat se trouve dans la fourchette de 2,6 % à 8,5 % (US EPA, 2004; APVMA, 2018; UE, 2015; CSSC, 2017). Ces études ont été réalisées sur des rats mâles et femelles et employaient des doses faibles et élevées, uniques et répétées, de PHMB de masse moléculaire faible et élevée marqué radioactivement. La biodisponibilité a été déterminée comme étant la somme des résidus excrétés dans l'urine et de la radioactivité dans les tissus et les carcasses résiduelles à la fin de l'étude.

L'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA) a évalué un ensemble de données toxicologiques sur le PHMB (US EPA, 2004). Une évaluation préalable des risques de toxicité aiguë par voie alimentaire (exposition indirecte par voie alimentaire due à des résidus sur les surfaces, y compris le contact indirect avec les aliments) a été réalisée chez des personnes de sexe masculin et de sexe féminin (âgées de 13 à 50 ans). Elle a permis de déterminer que les expositions étaient de 21 et de 23 $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$, respectivement. De plus, l'exposition chronique par voie alimentaire serait inférieure à 20 $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ pour toutes les populations d'adultes, et de 74 $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$ pour les enfants de 7 à 14 ans.

Si le PHMB est utilisé comme composant dans des désinfectants pour les surfaces en contact avec des aliments, il pourrait devenir un résidu fortuit dans les aliments dans le cas où un désinfectant en contenant serait utilisé sur une surface en contact direct avec des aliments. Il a été estimé que la dose journalière potentielle ou probable de la population générale variait entre 0,053 et 0,858 $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$. Il n'y a aucun potentiel de contact direct avec des aliments si le PHMB est utilisé comme composant de désinfectants pour les surfaces en contact avec des aliments qui sont éliminés par rinçage après usage, comme composant dans des additifs pour le traitement de l'eau de refroidissement ou de centres de villégiatures, ou comme composant de produits pour les mains à rincer après usage (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté d'août 2018; source non citée).

Voie cutanée

D'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, le PHMB est utilisé dans divers cosmétiques au Canada, comme des nettoyants, des démaquillants, des revitalisants, des hydratants, des shampoings et des produits coiffants (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada; datés de janvier 2022; source non citée). Les données indiquent qu'environ 1,8 % de ces

produits contiennent du PHMB à une concentration de 1 % à 3 %, tandis qu'environ 85 % des produits en contiennent à une concentration maximale de 0,3 %.

La masse moléculaire élevée (> 1 600 g/mol) et le log K_{oe} très faible (-2,3) du PHMB indiquent que l'absorption cutanée de la substance est probablement limitée (OMS, 2006; UE, 2004; CSSC, 2017). En fait, les études ont montré qu'elle varie entre 3,5 % et 4,1 % (CIR, 2017; UE, 2015; CSSC, 2017). Aux fins de l'estimation de l'exposition cutanée et de l'harmonisation avec les règlements internationaux, le concept de dose d'exposition systémique (DES) est appliqué à la présente évaluation des risques (CSSC, 2015, 2017; CIR, 2017). La DES d'un ingrédient de cosmétique est la quantité qui devrait pénétrer le flux sanguin (et donc être disponible dans tout le système) par kilogramme de poids corporel par jour (kg p.c./j). En général, on l'estime en prenant en compte la quantité de cosmétique fini appliquée par jour, la concentration de la substance dans le cosmétique fini, l'absorption cutanée de cette substance et un poids corporel humain moyen. Dans le cas du PHMB, l'absorption cutanée est exprimée comme un pourcentage de la quantité de substance appliquée, et la DES se calcule comme suit (version simplifiée) :

$$DES = (Q \times C \times AC_p) / p.c.$$

Où :

DES : dose d'exposition systémique (mg/kg p.c./j)

Q : quantité de cosmétique appliquée quotidiennement × facteur de rétention (mg/j)

C : concentration de l'ingrédient dans le produit fini (1 = 100 %)

AC_p : absorption cutanée (1 = 100 %)

p.c. : poids corporel type d'un humain (kg)

Comme indiqué plus haut, la concentration (C) de PHMB dans les cosmétiques peut atteindre 3 % dans les hydratants (corps, visage), les produits coiffants (cheveux) et les nettoyants (démaquillants). Aux fins de ce calcul, la concentration la plus élevée possible (0,03) a été utilisée. Pour ces produits cosmétiques, la quantité de produit appliquée quotidiennement (Q) par les adultes a été estimée à 10 000 mg, 1 280 mg et 2 600 mg, respectivement (CSSC, 2015; Ficheux et coll., 2015, 2016).

Pour l' AC_p , la valeur retenue est de 4 % (0,04).

Le poids corporel type d'un adulte a été fixé à 75 kg.

De tous les produits examinés, seuls l'hydratant, la brume pour le corps et certains produits coiffants, comme les démêlants, devraient être utilisés par des enfants, l'hydratant étant la source la plus élevée d'exposition cutanée. Cela considéré, les

valeurs de 2 480 mg/j pour Q et de 11 kg pour le poids corporel d'un enfant d'un an ont été établies (Ficheux et coll., 2015, 2016).

En appliquant l'équation ci-dessus dans le cas de l'hydratant, on obtient les DES suivantes pour les adultes et les enfants (1 an), respectivement : 0,160 mg/kg p.c./j (c. à d., $10\,000 \times 0,04 \times 0,03/75$) et 0,271 mg/kg p.c./j (c.-à-d., $2\,480 \times 0,04 \times 0,03/11$).

De même, les DES calculées pour l'exposition cutanée à des produits coiffants et à des nettoyants (pour les adultes uniquement) sont de 0,020 mg/kg p.c./j (c.-à-d., $1\,280 \times 0,04 \times 0,03/75$) et de 0,042 mg/kg p.c./j (c.-à-d., $2\,600 \times 0,04 \times 0,03/75$), respectivement.

Inhalation

D'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, le PHMB est utilisé au Canada dans des produits cosmétiques en atomiseur, qui devraient entraîner une exposition par inhalation. Des deux scénarios élaborés, l'un porte sur un démêlant pour cheveux contenant jusqu'à 0,1 % de PHMB; l'autre, sur une brume pour le corps contenant 0,3 % de PHMB. Comme la pression de vapeur du PHMB est très faible, il ne devrait pas y avoir d'exposition par inhalation à la suite de la volatilisation si la substance est incorporée dans une préparation appliquée sans pulvérisation. Cependant, dans les applications par pulvérisation, le produit peut être appliqué sur le corps ou les cheveux dans la zone de respiration. Le deuxième scénario d'exposition concerne l'application par pulvérisation sur le corps de produits de toilette cosmétiques destinés au soin des bébés, qui peuvent contenir jusqu'à 0,3 % de PHMB. L'utilisation de cette substance dans des atomiseurs conçus pour répandre le produit autour de la tête et du corps peut entraîner une exposition indirecte par inhalation. En théorie, seulement une fraction (1 % à 5 %) des particules ayant un diamètre inférieur à 10 µm présentent un intérêt en ce qui concerne l'exposition des parties profondes des poumons et les effets connexes (Rothe, 2011). En d'autres mots, de 95 % à 99 % des gouttelettes ou des particules projetées par les atomiseurs cosmétiques ont un diamètre aérodynamique équivalent supérieur à 10 µm (les bombes aérosol produisent une plus grande proportion de gouttelettes ou de particules d'un diamètre inférieur à 10 µm par rapport aux atomiseurs) (CIR, 2017). Par conséquent, la plupart des gouttelettes et des particules provenant des cosmétiques en atomiseur qui seraient accidentellement inhalées se déposeraient au niveau du nasopharynx et des bronches et ne devraient pas atteindre les parties profondes des poumons. L'exposition des bronches et des parties profondes des poumons au PHMB présenterait le risque le plus grand d'absorption systémique. L'inhalation d'aérosols chez les nourrissons et les jeunes enfants est sensiblement différente de celle des adultes en raison des différents stades de développement des cavités nasales et orales. L'inhalation nasale conduit plus efficacement les aérosols vers les voies respiratoires inférieures que l'inhalation par la bouche chez les nourrissons et les jeunes enfants (Lizal et coll., 2020). De toute façon, le dépôt de cette substance dans d'autres parties des voies respiratoires peut également être nocif pour la fonction pulmonaire.

Le modèle ConsExpo, version 4.1 (ConsExpo, 2016), a été utilisé pour estimer l'exposition par inhalation au PHMB associée à l'emploi de produits en atomiseur. ConsExpo est un modèle de prévision à plusieurs niveaux servant à estimer l'exposition à des substances présentes dans des produits offerts aux consommateurs. Il contient des facteurs d'exposition pour divers produits et utilisations, et est bien établi. Les concentrations de PHMB dans les produits en atomiseur peuvent varier considérablement. Par conséquent, une fourchette de concentrations a été employée pour estimer l'exposition (voir l'annexe B pour en savoir plus sur les paramètres utilisés dans chaque scénario). Dans le cas de produits en atomiseur contenant de 0,1 % à 0,3 % de PHMB, les concentrations moyennes dans l'air pendant le jour de l'utilisation ou de l'exposition variaient de 0,0011 mg/m³ (pour les adultes utilisant l'atomiseur) à 0,0034 mg/m³ (pour les enfants exposés aux particules d'un atomiseur pour le corps).

Produits de santé naturels et médicaments en vente libre

Dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN, [modifié en 2021]), le PHMB est listé comme pouvant avoir un rôle non médicinal d'agent de conservation antimicrobien, pour une utilisation topique uniquement, jusqu'à une concentration de 0,1 %. Il n'est pas permis dans les préparations pulvérisables. Dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH, [modifié en 2021]), il est listé comme présent en tant qu'ingrédient non médicinal dans des produits de santé naturels topiques et ophtalmiques. La concentration de PHMB dans les produits de santé naturels ainsi que dans les médicaments en vente libre est généralement inconnue ou inférieure à 0,1 %, bien qu'elle puisse atteindre 1 % (p. ex. 0,3 % à 0,9 % à 1 %) (BDPP, [modifié en 2018]; communication personnelle, courriel de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; source non citée; communication personnelle, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; source non citée). Un produit en atomiseur contenant 0,054 % de PHMB a été trouvé dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (un désinfectant destiné aux hôpitaux; DIN 02246830), mais il a été abandonné en 2008.

3.6.1.2 Exposition indirecte

En cas de rejet imprévu dans l'environnement, le PHMB devrait se répandre dans le milieu aquatique étant donné sa solubilité très élevée dans l'eau. Il n'est ni biodégradable ni hydrolysable. Aucune de ses utilisations connues (c.-à-d., faibles concentrations dans des produits offerts aux consommateurs) ne devrait avoir d'incidence sur les eaux de surface ou les eaux souterraines. Par rapport au potentiel d'exposition directe, l'exposition indirecte de la population générale au PHMB par les milieux environnementaux, comme l'eau potable, ne devrait pas être importante.

3.6.2 Évaluation des effets sur la santé

Aucune étude originale ou primaire n'a été trouvée. Seuls des documents soumis par l'industrie à l'Union européenne (UE) étaient accessibles. Par conséquent, il manquait de nombreux détails sur les études pour faire une évaluation indépendante.

Toxicocinétique

L'absorption de PHMB par voie orale varie de 0,3 % à 8 %, mais une valeur de 4 % est utilisée pour la caractérisation du risque, d'après l'absorption par voie orale tirée d'études d'exposition par voie alimentaire à faibles doses. Les rats ayant reçu du ¹⁴C-PHMB ont excrété la majeure partie de la radioactivité dans les fèces, et seulement 2 % dans l'urine. Lorsque la substance a été administrée à 200 ppm, seulement 4,7 % (mâles) et 3,9 % (femelles) de la dose était biodisponible (CSSC, 2017). L'absorption cutanée est estimée à environ 8,5 %, selon les données sur ce facteur présentées au CSSC (2017). Puisqu'aucune donnée n'a été trouvée sur l'absorption par inhalation, un taux d'absorption de 100 % de la substance déposée dans les voies respiratoires a été retenu (UE, 2015).

Toxicité aiguë par voie orale

Le PHMB a une toxicité aiguë modérée chez les rats Sprague-Dawley, la DL₅₀ variant entre 501 et 1 049 mg/kg p.c. lors d'une administration par gavage. Les signes cliniques sublétaux comprenaient la léthargie, l'ataxie, la salivation, une respiration laborieuse, le larmolement, l'horripilation, une ptose et la marche sur la pointe des pattes (AGDH, 2017; CSSC, 2017).

Toxicité aiguë par voie cutanée

Le PHMB a une toxicité aiguë par voie cutanée faible. Sa DL₅₀ est supérieure à 5 000 mg/kg p.c. chez le rat et supérieure à 2 000 mg/kg p.c. chez le lapin (AGDH, 2017). Aucun signe clinique de toxicité généralisée n'a été noté. Cependant, les signes cliniques locaux comprenaient un érythème léger à bien défini et une hémorragie des capillaires cutanés au point de traitement (CSSC, 2017).

Toxicité aiguë par inhalation

Une étude de toxicité aiguë par inhalation (museau uniquement) d'une durée de quatre heures a été réalisée chez des rats Slpk:APfSC (cinq/sexe) à l'aide d'une préparation contenant 20,6 % p/p de PHMB dont le diamètre aérodynamique moyen en masse variait de 1,8 à 2,0 µm. Une dose unique à 1,76 mg/l de la préparation, qui correspond à 0,36 mg/l de PHMB, a causé la mort d'un animal (sur dix) trois heures après l'exposition. Toutes les femelles et la plupart des mâles ont manifesté un stress respiratoire, y compris une respiration irrégulière et des bruits respiratoires anormaux.

Dans une autre étude préliminaire de toxicité aiguë par inhalation effectuée chez le rat, les deux animaux exposés à 1,0 mg/l sont morts de une à deux heures après l'exposition. Dans l'étude principale, des rats Wistar (cinq/sexe/dose) ont été exposés au PHMB à des concentrations de 0,1, 0,3 ou 0,5 mg/l. Aucun des animaux exposés à 0,1 mg/l de PHMB n'est mort, mais une respiration laborieuse, un râle continu, une ptose partielle, une diminution de l'activité et une augmentation du rythme respiratoire ont été observés. Cependant, trois des cinq mâles exposés à 0,3 mg/l sont morts après avoir manifesté les mêmes signes cliniques en plus d'une faiblesse corporelle. À 0,5 mg/l, les cinq mâles et les trois femelles sont morts; les signes cliniques étaient notamment une respiration laborieuse modérée à grave accompagnée de bruits de respiration et de halètements, un rythme respiratoire accru et une diminution de l'activité. Le poids corporel a diminué à toutes les doses chez les animaux survivants, mais il est retourné à la normale 7 à 14 jours après le traitement. D'après cette étude, la CL₅₀ du PHMB est de 0,29 mg/l pour les mâles, de 0,48 mg/l pour les femelles et de 0,37 mg/l pour les deux sexes combinés (CSSC, 2017; AGDH, 2017).

L'exposition de souris au PHMB par inhalation a causé une fibrose irréversible, une métaplasie pavimenteuse, une pneumonite et une bronchite dans les poumons (Song et coll., 2018). Bien qu'il soit supposé que le mode d'action de ces effets irréversibles soit l'irritation, la cytotoxicité et l'inflammation, il est possible que ces effets soient dus à une pneumopathie d'hypersensibilité (Salisbury et coll., 2017). Quoi qu'il en soit, la DSENO la plus faible associée à la toxicité par inhalation était de 0,025 mg/m³, ce qui classe le PHMB dans la catégorie 1 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). Il s'agit du critère d'effet le plus sensible pour la substance.

Irritation cutanée

Le PHMB a été considéré comme légèrement irritant pour la peau des lapins néo-zélandais blancs après l'application de 0,5 g de la substance pure sur la peau rasée et intacte de trois mâles pendant quatre heures. La cote moyenne pour l'érythème et l'œdème à 24, 48 et 72 heures était de un ou moins sur huit (CSSC, 2017; AGDH, 2017). Dans une autre étude, l'application d'une solution aqueuse à 20 % de PHMB a été irritante pour la peau des lapins, la cote moyenne étant de 2,3 sur une possibilité de 8 pour l'érythème et l'œdème. Une irritation cutanée modérée à grave a également été constatée chez des rats auxquels avait été appliquée une solution aqueuse à 25 % pendant 24 heures (CIR, 2017). Des études où une solution à 20 % a été appliquée à des rats et des lapins ont eu des résultats variables, l'irritation allant de légère à modérée. D'après des études réalisées chez des sujets humains volontaires, l'application d'une solution à 20 % contenant 0,3 %, 0,6 % et 1,5 % de matière active (m.a.) n'a pas été irritante pour la peau. Par conséquent, le PHMB est considéré comme un irritant cutané léger à modéré à une concentration de 20 % (CSSC, 2017).

Irritation oculaire

Le PHMB a été corrosif pour les yeux de lapins néo-zélandais blancs, causant une taie, une inflammation de l'iris et une conjonctivite grave après l'application de 0,1 ml de la substance pure, sans rinçage, dans le sac conjonctival. Une solution à 20 % a également été modérément irritante pour les yeux des lapins (CSSC, 2017; AGDH, 2017). Par conséquent, le PHMB est considéré comme un irritant oculaire grave à une concentration de 100 % et un irritant oculaire modéré à une concentration de 20,2 %. Dans des rapports d'observations cliniques, une solution aqueuse à 0,02 % de PHMB a été bien tolérée par les épithéliums de la cornée et de la conjonctive humaines (AGDH, 2017).

Sensibilisation cutanée

Des données sommaires sur les animaux et les humains ont été trouvées pour la sensibilisation cutanée. Cependant, les deux ensembles ont des limites qui nuisent à la réalisation d'une évaluation quantitative des risques associés à une sensibilisation cutanée.

Dans un test de maximisation chez le cobaye (GPMT), le PHMB s'est avéré un sensibilisant cutané modéré. L'induction intradermique à 0,06 % de m.a. et l'induction cutanée à 20,2 %, suivies d'une provocation à 20,2 %, ont causé des rougeurs dispersées ou une rougeur diffuse modérée chez 18 des 20 cobayes à 24 heures et chez 16 des 20 cobayes à 48 heures. La provocation à 6 % de PHMB a causé des réactions chez 5 des 20 animaux à 24 heures et chez 2 des 20 animaux à 48 heures (AGDH, 2017). Un autre GPMT réalisé avec des injections intradermiques à 1 %, des inductions topiques à 20 % et une provocation à 20 % de PHMB a provoqué un érythème modéré chez 14 des 20 animaux soumis au test, à 24 heures, et chez 15 des 20 animaux à 48 heures. Le PHMB est considéré comme un sensibilisant modéré à puissant dans les conditions de cet essai. Les résultats aux GPMT n'étaient pas tous positifs pour la sensibilisation. Un GPMT avec une injection intradermique à 0,15 %, une induction topique à 20 % de PHMB et une provocation à 20 % ou à 10 % de PHMB a causé un érythème chez seulement 1 des 10 animaux concernés, et la substance n'a pas été considérée comme un sensibilisant cutané dans les conditions du test. Le résultat du PHMB aux tests de Buehler réalisés chez le cobaye pour déterminer la sensibilisation a également été positif. L'induction topique à 10 % (2 % de m.a.) ainsi que la provocation à 10 % et la reprise à 20 %, 10 % et 1 % (4, 2 et 0,2 de m.a.) ont causé un érythème léger chez 6 des 10 animaux soumis aux tests. La reprise à 20 % a entraîné un érythème modéré chez 8 des 9 animaux concernés et un très léger érythème chez 3 des 10 témoins. Aucune réaction n'a été observée à 1 %. Cependant, le PHMB a été considéré comme un sensibilisant modéré à 10 %. D'après les résultats d'un autre test de Buehler, dans lequel une fourchette de concentrations d'induction et de provocation a été testée, le seuil de sensibilisation chez le cobaye est d'environ 1 %, et le PHMB est un sensibilisant puissant aux concentrations supérieures à 1,2 % (CSSC, 2011). Le PHMB était un sensibilisant faible ou un non-sensibilisant dans

l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques. Aucun renseignement permettant de valider les résultats de cet essai n'était cependant donné (CIR, 2017).

Un essai épicutané fermé par applications répétées chez l'humain (HRIPT) a été réalisé chez 191 sujets volontaires (trois groupes). Des concentrations de 2 % et de 4 % de PHMB ont été utilisées pour l'induction, et des concentrations de 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 1 % ou 2 % de m.a. ont servi pour la provocation. La face dorsale du bras des sujets a été exposée pendant 24 heures, trois fois par semaine, pour un total de 10 applications. Dans le groupe 1, la provocation a causé une réaction cutanée chez 8 des 49 sujets à 2,0 % de m.a., chez 7 des 49 sujets à 1,0 % et à 0,5 % de m.a, et chez 2 des 49 sujets à 0,1 % de m.a. Dans un deuxième groupe, 114 sujets ont été soumis à l'induction à 4 % et à la provocation à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % et 0,5 %. Parmi ceux-ci, 19 ont manifesté des réactions à 0,5 %, et 8, à 0,2 %. Aucune réaction n'a été observée à 0,1 % ni à 0,05 %. Un troisième groupe a été soumis à une induction à 2 % et à une provocation à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % et 0,5 %. L'un des 28 sujets a réagi à la concentration de provocation la plus élevée, soit 0,5 %, et tous les autres sujets ont eu un résultat négatif (Smith, 1981, tel que cité dans CSSC, 2017). Il a été déterminé que le PHMB HCl (à 2 % de m.a.) ne pouvait pas causer d'irritation cutanée primaire, mais pouvait causer une sensibilisation. Il a également été établi qu'une sensibilisation cutanée chez les humains pouvait être causée à une concentration de 0,2 % de m.a. (CIR, 2017; CSSC, 2017). Le ministère de la Santé du gouvernement australien a conclu que le PHMB est un sensibilisant cutané possible chez les humains lorsqu'il se trouve à une concentration de 0,5 % dans des produits, et qu'il a le potentiel de causer une sensibilisation cutanée à 0,2 % chez les personnes sensibles (AGDH, 2017).

Durant un HRIPT employant une procédure de Draize modifiée, un groupe de 26 sujets volontaires a été exposé à une solution aqueuse contenant 1 % de PHMB (v/v) et 0,01 % de dodécyl sulfate de sodium trois fois par semaine pendant trois ou quatre semaines (pour un total de 9 ou 12 applications). Chaque timbre cutané était appliqué pendant 24 heures, puis enlevé, après quoi le site du test était exposé à la lumière naturelle pendant une heure. Après une période de récupération de deux à trois semaines, une dose de provocation de 1 % était appliquée au site du test. Les réactions cutanées ont été évaluées 48 heures et 96 heures après l'application. Aucune réaction de sensibilisation n'a été observée après la provocation, et les auteurs de l'étude ont conclu que l'exposition cutanée à 1 % de PHMB ne causait pas de sensibilisation chez les humains (Hink, 1976, tel que cité dans ECHA, 2011).

Dans l'ensemble, les études de sensibilisation réalisées chez des sujets humains sains indiquent que l'application de 1 % de PHMB n'a pas causé d'irritation cutanée. Cependant, elle peut causer une sensibilisation.

Outre les réactions immunologiques causant une sensibilisation cutanée chez les animaux et les humains soumis aux essais, il y a eu trois cas d'anaphylaxie déclarés après une exposition cutanée au PHMB pendant l'hospitalisation (Kautz et coll., 2010; Olivieri et coll., 1998; Schunter et coll., 2017), ce qui montre le potentiel d'effet plus généralisé qu'une réaction cutanée locale.

Toxicité subchronique

Plusieurs études à doses répétées, visant la toxicité subchronique et chronique, ont été réalisées avec du PHMB. Une étude de détermination des doses de 28 jours en vue d'une étude de deux ans, réalisée chez des rats et employant des concentrations de 0,1, 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/ml dans de l'eau potable, a permis d'établir la dose minimale avec effet nocif observé à 0,1 mg/ml (équivalent à environ 10 mg/kg p.c./j), d'après des effets sur le foie et les reins (CSSC, 2017).

Une étude de détermination des doses dans l'eau potable a également été réalisée chez des souris (huit/sexe/dose). Les souris ont reçu 0,1, 0,3, 0,6 ou 1,2 mg/ml de PHMB dans leur eau potable pendant 28 jours. Les diminutions du poids corporel ont été attribuées à une baisse de la consommation d'eau et de nourriture découlant de l'appétibilité de la substance. La réduction de l'activité de l'alanine aminotransférase et du poids du foie a été attribuée à un mauvais état nutritionnel. Puisque des variations du poids corporel ont été observées à toutes les doses, aucune DSENO n'a été établie, et la dose de 0,3 mg/ml a été recommandée comme la dose élevée pour une étude de toxicité chronique dans l'eau potable sur deux ans (CSSC, 2017).

Une étude de toxicité subchronique par voie alimentaire de 90 jours a été réalisée chez des souris CD-1 et des rats Wistar à des fins de détermination des doses. Les souris (12/sexe/groupe, et un autre ensemble de 4/sexe/groupe sacrifiés au jour 29) ont reçu des concentrations de 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm de m.a., correspondant respectivement à 162, 328 ou 736 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 224, 445 ou 963 mg/kg p.c./j chez les femelles. Les rats (12/sexe/groupe et un autre ensemble de 4/sexe/groupe sacrifiés au jour 29) ont reçu des concentrations de 1 000, 2 000, 4 000 ou 6 000 ppm de m.a., correspondant respectivement à 83,9, 171,5, 373,0 ou 556,1 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 92,3, 192,9, 409,8 ou 617,4 mg/kg p.c./j chez les femelles (CSSC, 2017). Les rats ont présenté une perte de poids corporel aux doses de 2 000 ppm et plus, et les mâles, un mauvais état nutritionnel et une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite aux mêmes doses. Les reins ont été touchés, le volume d'urine ayant diminué, et la densité relative, augmenté. Une augmentation du poids des reins a été constatée à 4 000 et à 6 000 ppm. Une augmentation de la phosphatase alcaline, de l'alanine transaminase ou de l'aspartate transaminase plasmatiques, liée au traitement, a été observée à toutes les concentrations chez les mâles et les femelles. Les auteurs ont établi la dose de 1 000 ppm (83,9 mg/kg p.c./j chez les mâles et 92 mg/kg p.c./j chez les femelles) comme étant la DSENO. Chez les souris, une diminution du poids corporel a été constatée chez les mâles à 2 000 ppm, et un effet marqué sur le poids corporel a été observé chez les deux sexes à 4 000 ppm. Aucun effet lié au traitement n'a été noté sur le foie ou les reins. Les auteurs ont établi la dose de 1 000 ppm (162 mg/kg p.c./j chez les mâles et 224 mg/kg p.c./j chez les femelles) comme étant la DSENO.

Une étude de toxicité par voie cutanée de 30 jours a été réalisée chez des rats Wistar (cinq/sexe/dose). Une solution aqueuse de 20,2 % de PHMB a été appliquée sur la peau rasée intacte des animaux cinq jours par semaine aux doses de 20, 60 ou

200 mg/kg p.c./j et couverte par un pansement occlusif pendant 6 h/j. À 60 mg/kg p.c./j, une légère irritation cutanée a été constatée, irritation qui s'est atténuée vers la fin de l'étude. À 200 mg/kg p.c./j, tous les animaux ont présenté une irritation cutanée modérée qui a persisté jusqu'à la fin de l'étude. Cependant, aucun signe clinique ni changement de la pathologie clinique ou de l'histopathologie n'a été observé. La DSENO a été établie à 200 mg/kg p.c./j pour la toxicité générale et à 20 mg/kg p.c./j pour l'irritation locale (CSSC, 2017).

Une étude d'inhalation (museau uniquement) de 28 jours (6 h/j, 5 j/semaine) a été réalisée chez des rats Wistar (cinq/sexe/dose). Pendant 28 jours, les animaux ont été exposés au PHMB à des concentrations d'environ 0,025, 0,25 ou 2,5 µg/l (mg/m³), les valeurs de diamètre aérodynamique médian en masse se situant entre 0,3 et 1,30 µm, 0,48 et 5,06 µm, et 0,67 et 1,67 µm, respectivement. Il y avait également un groupe de récupération dont les membres ont été sacrifiés 13 semaines après le traitement à la dose élevée. Il n'y a eu aucune mortalité, toutes doses confondues. Une diminution du poids corporel a été observée aux doses intermédiaire et élevée, mais le poids corporel a été récupéré en grande partie après la fin du traitement. Le poids des poumons s'est légèrement accru à la dose la plus élevée, et ces organes présentaient des signes d'irritation. Une métaplasie pavimenteuse du larynx et une inflammation de la trachée ont été constatées chez les animaux traités aux doses intermédiaire et élevée. Une pneumonite et une bronchite ont été observées dans les poumons des animaux ayant reçu la dose élevée, qui ne se sont pas rétablis après la fin du traitement. La DSENO de cette étude a été établie à 0,025 mg/m³, ce qui classe la substance dans la catégorie 1 du SGH (CSSC, 2017). La DSENO expérimentale de 0,025 mg/m³ découlant de cette étude de 28 jours chez le rat est un point de référence pour l'exposition par inhalation.

Kim et coll. (2016) suggèrent que le mécanisme par lequel le PHMB induit des effets respiratoires comprend l'irritation, la cytotoxicité et l'inflammation (c.-à-d., l'activation de la voie de signalisation du NF-κB). Comme observé avec le phosphate de polyhexaméthylène guanidine (PHMG-P) chez l'humain, les applications répétées peuvent entraîner une fibrose et une détresse respiratoire.

Toxicité chronique par voie orale

Une étude de toxicité chronique par voie alimentaire d'un an a été réalisée chez des chiens beagle (quatre/sexe/dose), qui ont reçu du PHMB à des concentrations de 300, 1500 ou 4 500 ppm (correspondant respectivement à 11, 54 ou 169 mg/kg p.c./j pour les deux sexes). La dose élevée a été diminuée à 3 000 ppm (108 mg/kg p.c./j) après 11 ou 12 semaines en raison de signes de toxicité, comme une rougeur ou une desquamation marquée de la peau du scrotum, une perte d'appétit, une perte de poids corporel ou des indications de trouble hépatique par l'augmentation de l'activité de l'alanine transaminase ou de l'aspartate transaminase plasmatiques. Des anomalies histopathologiques liées au traitement étaient présentes dans la peau, ainsi que dans le foie et les reins, uniquement à la dose la plus élevée. Les auteurs (CIR, 2017) ont établi la DSENO à 1 500 ppm (54 mg/kg p.c./j).

Une étude de toxicité chronique par voie alimentaire de deux ans a été effectuée chez des rats Wistar (64/sexe/dose). Les animaux ont reçu, dans leur nourriture, du PHMB à des doses de 200, 600 ou 2 000 ppm (correspondant respectivement à 12,1, 36,3 ou 126,1 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 14,9, 45,3 ou 162,3 mg/kg p.c. chez les femelles). À 2 000 ppm, une diminution du poids corporel a été notée chez les deux sexes, mais elle était plus marquée chez les femelles. Aucun signe clinique lié au traitement n'a été constaté. Les changements hématologiques et histopathologiques observés comprenaient une légère augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline plasmatique et des cas de stéatose et de spongiose hépatiques chez les mâles, à la dose élevée. Il y a également eu une légère augmentation des cas d'hémangiosarcomes chez les femelles traitées à la dose élevée. Les auteurs ont établi la DSENO à 600 ppm (36 et 45 mg/kg p.c./j chez les mâles et les femelles, respectivement) (CSSC, 2017).

Génotoxicité

Le PHMB n'a été génotoxique dans aucun des essais de mutation inverse sur les souches de bactéries mises à l'épreuve, qu'il y ait ou non eu activation métabolique. Cependant, ces essais ne sont pas fiables, car le PHMB est naturellement bactéricide et est censé être cytotoxique pour les souches bactériennes (CIR, 2017). Il n'a pas été génotoxique non plus dans un essai in vitro réalisé sur des cellules de lymphome de souris à l'aide soit de cellules L5178Y TK +/- soit de cellules P388 (tk +/-). Il n'a pas été clastogène dans un test du micronoyau effectué à l'aide de lymphocytes de sang périphérique humain en culture ni dans un essai in vivo réalisé sur des souris CD-1 aux doses de 350 et de 400 mg/kg p.c. (CIR, 2017; CSSC, 2017). Ses résultats ont également été négatifs dans un essai de synthèse non programmée d'ADN in vivo chez des rats ayant reçu les doses de 750 et de 1 500 mg/kg p.c.

Cancérogénicité

Une induction de tumeurs vasculaires a été signalée après une exposition de longue durée, par voie orale, chez des rats et des souris traitées à des doses élevées de PHMB (AGDH, 2017). Chez des rats Wistar (64/sexe/dose), un régime alimentaire contenant du PHMB aux doses de 200, 600 ou 2 000 ppm, correspondant respectivement à 12,1, 36,3 ou 126,1 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 14,4, 45,3 ou 162 mg/kg p.c./j chez les femelles, a été administré pendant deux ans. Il n'y a eu aucun signe patent de toxicité ou de comportement anormal pendant l'étude, bien que le taux de survie chez les femelles ayant reçu la dose élevée ait été de 13 % plus faible. Ce groupe a également présenté une perte de poids corporel et une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline. Il y a eu une augmentation de l'incidence des hémangiomes (2 cas sur 64 mâles et 2 cas sur 64 femelles) et des hémangiosarcomes (1 cas sur 64 femelles) dans le foie des animaux exposés à la dose élevée (APVMA, 2011). Une DSENO de 600 ppm (36,3 mg/kg p.c./j) a été établie d'après ces effets observés.

Des souris CD-1 ont reçu, dans leur régime alimentaire, des doses de 400, 1 200 ou 4 000 ppm de PHMB (correspondant respectivement à 54,7, 167 ou 715 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 69, 216,5 ou 855,5 mg/kg p.c./j chez les femelles) pendant deux ans. Chez les animaux exposés à la dose élevée, on a noté une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes dans le foie des mâles et des femelles, et la présence de papillomes dans la vésicule biliaire de deux mâles. On a également constaté une augmentation de l'incidence des carcinomes squameux à la jonction rectoanale (mâles et femelles) et la présence d'un adénocarcinome à la jonction rectoanale chez un mâle. Bien que le PHMB ne soit pas génotoxique ni clastogène, il a le potentiel de causer, à doses élevées, des tumeurs hépatiques chez les rongeurs.

Toxicité pour le développement et la reproduction

Une étude de toxicité sur deux générations par voie orale réalisée chez des rats Wistar (26/sexe/dose) auxquels du PHMB a été administré à raison de 200, 600 ou 2 000 ppm (correspondant respectivement à 23-24, 70-71 ou 239-249 mg/kg p.c./j chez les mâles et à 25-26, 77-79 ou 258-270 mg/kg p.c./j chez les femelles) n'a révélé la présence d'aucun effet lié au traitement sur les paramètres de la reproduction ou la croissance et le développement des petits, quelle que soit la dose d'essai. Cependant, les adultes exposés à la dose la plus élevée ont présenté une diminution du poids corporel et de l'efficacité alimentaire. Une DSENO générale a été établie à 600 ppm (70-79 mg/kg p.c./j) et une DSENO pour la reproduction a été établie à 2 000 ppm (239-270 mg/kg p.c./j).

Dans une autre étude de toxicité par le régime alimentaire (semblable à l'essai 414 de l'OCDE), des rats Alderley Park (20/groupe) ont reçu un régime alimentaire contenant du PHMB aux doses de 200, 1 000 ou 2 000 ppm (correspondant respectivement à 13, 54 ou 112 mg/kg p.c./j) du jour de gestation (JG) 1 au JG 20. Il n'y a eu aucune mortalité ni aucun effet clinique négatif, quelle qu'ait été la dose d'essai. La prise de poids des mères et la consommation d'aliments ont diminué aux doses de 1 000 et 2 000 ppm. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de la reproduction. Il y a eu une augmentation de l'incidence de côtes supplémentaires à la dose élevée, ce qui a été considéré comme un effet de toxicité maternelle. D'après la diminution de la consommation et du poids corporel, une DSENO maternelle de 200 ppm (13 mg/kg p.c./j) et une DSENO pour le développement de 1 000 ppm (54 mg/kg p.c./j) ont été établies.

Une autre étude de toxicité pour le développement (semblable à l'essai 414 de l'OCDE) a été réalisée sur des souris Alderley Park (47 à 49 animaux dans les groupes exposés à la substance, 25 dans le groupe témoin) qui ont reçu par gavage (voie orale) des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg p.c./j du JG 6 au JG 15. Quelques mères du groupe exposé à la dose la plus élevée sont mortes. Les animaux morts présentaient des anomalies macroscopiques à l'estomac et au cæcum qui concordent avec de l'irritation et de l'inflammation au point de contact. Aucun effet sur la reproduction ou le développement ni effet tératogène n'a été constaté chez les animaux ayant survécu. Une augmentation des pertes avant et après l'implantation dans les groupes ayant reçu

les doses intermédiaire et élevée, ainsi que de l'incidence de non-ossification des cinquièmes sternèbres n'étaient pas liées à la dose ou se sont produites à des doses toxiques pour les mères et n'ont pas été considérées comme liées à la substance. Les auteurs ont établi la DSENO maternelle à 20 mg/kg p.c./j et la DSENO pour le développement à 40 mg/kg p.c./j (CSSC, 2017). D'après les données de plusieurs études sur des animaux, le PHMB ne devrait pas présenter de toxicité pour la reproduction ou le développement (AGDH, 2017).

Autres renseignements

En Corée, la substance apparentée au PHMB, le PHMG-P, est soupçonné d'être la substance responsable d'effets nocifs pour la santé chez au moins 258 personnes l'ayant utilisée pour désinfecter un humidificateur, dont 113 sont mortes (Kim, 2016). Au moment de l'incident, il n'y avait aucune donnée sur l'inhalation de PHMG-P, et les autorités de santé publique coréennes ont fondé leurs conclusions sur les données de toxicité du PHMB chez l'animal (Kim et coll., 2016; Kim et coll., 2017). Étant donné les similitudes dans le mode d'action toxicologique entre le PHMG-P et le PHMB, les autorités de santé publique ont pensé qu'elles pouvaient extrapoler le danger connu de l'inhalation du PHMB pour soutenir une interdiction des utilisations du PHMG-P qui pourraient causer une exposition par inhalation (Kim et coll., 2016; Kim et coll., 2017). Les animaux et les humains exposés au PHMB ou au PHMG-P par inhalation dans le cadre d'études présentent des caractéristiques pathologiques similaires : infiltration de cellules inflammatoires dans les zones pérbronchiolaires, périvasculaires et sous-pleurales des poumons, hyperplasie et apoptose/nécrose des cellules épithéliales bronchiolaires et alvéolaires, bouchon de mucus dans les bronchioles et dépôt de collagène dans le parenchyme pulmonaire (Song et coll., 2018; Kim et coll., 2017). Étant donné les similitudes entre ces deux substances, il est probable que l'inhalation de PHMB par les humains aurait un effet semblable à celui observé pour le PHMG-P.

3.6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères (ECCC, SC, 2018), il a été établi que le PHMB (n° CAS 32289-58-0) devait être soumis à une évaluation approfondie en raison de données toxicologiques semblant indiquer une toxicité par inhalation et de restrictions par d'autres autorités nationales et internationales quant aux concentrations pour certaines applications. Un deuxième n° CAS (27083-27-8) visé par la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères a été ajouté à la présente évaluation, car il a été déterminé que la substance était un synonyme du PHMB.

D'après les données disponibles, le PHMB présente une toxicité aiguë modérée par voie orale (DL_{50} de 501 à 1 049 mg/kg p.c.), une toxicité aiguë faible par voie cutanée ($DL_{50} > 2 000$ mg/kg p.c.) et une toxicité aiguë élevée par inhalation ($CL_{50} < 0,5$ mg/l). Il est un sensibilisant cutané chez les animaux et les humains, et est lié à trois déclarations de cas d'anaphylaxie. Il a une toxicité subchronique et chronique modérée par voie orale (DSENO de 30 à 300 mg/kg p.c./j et de 10 à 100 mg/kg p.c./j,

respectivement), une toxicité subchronique faible par voie cutanée (DSENO > 200 mg/kg p.c./j) et une toxicité subchronique élevée par inhalation (DSENO < 0,06 mg/l). Il n'est pas génotoxique ni clastogène, mais augmente le risque d'hémangiomes dans le foie des rongeurs, aux doses élevées, par un mode d'action à seuil, probablement. Il n'est pas toxique pour le développement ou la reproduction.

Une exposition directe au polymère est possible par ingestion, absorption cutanée ou inhalation.

Voie orale

La DSENO la plus faible établie à partir d'une étude de toxicité subchronique par voie orale était de 13 mg/kg p.c./j. Elle a été déterminée à partir d'une étude sur le développement chez le rat et est utilisée comme point de départ pour la toxicité générale. Puisque la cancérogénicité est attendue à des doses supérieures à 13 mg/kg p.c./j (en réalité, supérieures à 36 mg/kg p.c./j), l'utilisation de la DSENO issue de l'étude de toxicité subchronique par voie orale est considérée comme protectrice contre les effets cancérogènes. Il est estimé, de façon prudente, que le potentiel d'exposition chronique par voie orale en raison de la présence de résidus dans les aliments se situe entre 21 et 23 µg/kg p.c./j pour les adultes, hommes et femmes, et à moins de 20 µg/kg p.c./j pour les enfants de 7 à 14 ans. Les ME de cette exposition sont de 619 à 565 et de moins de 650, respectivement. Par conséquent, le PHMB ne devrait pas poser de risque pour la santé humaine chez les adultes et les enfants par ingestion (voie orale).

S'il est rejeté dans l'environnement, le PHMB devrait se diffuser facilement en raison de sa solubilité dans l'eau élevée. Il n'est pas fabriqué au Canada, et son profil d'emploi actuel au pays ne devrait pas entraîner le rejet d'importantes quantités du polymère dans les milieux environnementaux. Par conséquent, il ne devrait y avoir aucun risque pour la santé humaine découlant d'une exposition indirecte par les milieux environnementaux tels que l'air, le sol ou l'eau potable.

Voie cutanée

La toxicité générale par des expositions répétées par voie cutanée chez des animaux de laboratoire est faible à modérée (CSSC, 2017). La DSENO cutanée est évaluée à 200 mg/kg p.c./j, la dose la plus élevée mise à l'essai chez le rat, et n'a causé que des effets cutanés locaux dans une étude à doses répétées de 28 jours. Des expériences toxicocinétiques ont montré que seulement 4 % de la substance devrait être absorbée par la peau. Dans le cas d'une application cutanée de lotion pour le corps contenant du PHMB à une concentration de 3 %, et d'une DES de 0,160 mg/kg p.c./j pour les adultes et de 0,271 mg/kg p.c./j pour les enfants, les ME seraient respectivement de 1 250 et de 738. Étant donné la faible absorption, l'absence d'effets généraux attribuables aux applications cutanées chez les animaux soumis aux essais et les valeurs de ME ci-dessus, le risque sanitaire de toxicité générale découlant d'une application cutanée répétée est faible.

Bien que le risque de causer des effets généraux sur la santé par une exposition cutanée soit jugé faible, le PHMB est un sensibilisant cutané pour les animaux et les humains soumis aux essais, et il y a eu trois signalements de réactions anaphylactiques graves au PHMB par l'intermédiaire de produits contenant la substance (Kautz et coll., 2010; Olivieri et coll., 1998; Schunter et coll., 2017). Des études d'irritation cutanée chez les humains ont montré que la matière active n'était pas un irritant cutané à des concentrations allant jusqu'à 1,5 % (CSSC, 2017), mais dans une étude à sujets humains, la substance a causé une sensibilisation cutanée à des concentrations de 0,2 % et plus (AGDH, 2017). Une autre étude réalisée chez les humains n'a révélé aucune réaction de sensibilisation à 1 % (Hink, 1976, cité dans ECHA, 2011). Les résultats des études sur les animaux et les humains sont variables, et les individus sensibles peuvent développer une réaction allergique à des concentrations plus faibles; cependant, la concentration de 1 % a été utilisée comme point de départ pour la sensibilisation. L'annexe C présente les calculs permettant de convertir la concentration de 1 % en une dose par unité de surface de peau exposée. En utilisant ce seuil de 1 %, on obtient une concentration d'induction pour laquelle aucune sensibilisation n'est attendue (NESIL) équivalente à une dose de 768 µg/cm² et un niveau d'exposition acceptable (NEA) de 8,53 µg/cm². La concentration d'exposition du consommateur (CEC) estimée pour les produits à application cutanée contenant 3 % de PHMB est de 120 µg/cm², ce qui est inférieur à la NESIL, mais supérieur au NEA. Elle est donc considérée comme inadéquate pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. La CEC estimée pour les produits à application cutanée contenant 1 % de PHMB est de 40 µg/cm², ce qui est toujours supérieur au NEA. La CEC estimée pour les produits de santé naturels à application cutanée contenant la concentration maximale de PHMB (0,1 %) indiquée dans la BDIPSN [modifié en 2021] est de 4 µg/cm², ce qui est inférieur à la NESIL et au NEA. Elle est donc considérée comme adéquate pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Par inhalation

Une concentration de 0,1 % de PHMB dans un produit cosmétique à pulvériser, comme un démêlant pour cheveux, produit une exposition prévue de 0,0011 mg/m³ pour les adultes et de 0,0034 mg/m³ pour les enfants, selon l'utilisation dans les produits en atomiseur à pompe. En utilisant comme point de départ la DSENO par inhalation de 0,025 mg/m³, on obtient des ME estimées de 22,7 et de 7,4, respectivement. Ces scénarios d'exposition par inhalation ont été raffinés pour ce type de produit afin de tenir compte de la réduction des proportions des fractions inhalées et retenues de la substance, du temps d'exposition limité, des poids corporels représentatifs et de la capacité de ventilation corrigée; de nouvelles ME de 61 et de 26 ont été obtenues (annexe B).

Les ME calculées pour les produits cosmétiques à pulvériser sont considérées comme inadéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. Pour établir les niveaux acceptables d'exposition aiguë, à moyen terme et à long terme au PHMB par inhalation, l'Union européenne a

pris en compte la même étude principale, le même point de départ et des ME de 25, 75 et 150, respectivement (UE, 2015). Ces ME, qui ont été calculées par d'autres autorités, sont semblables aux valeurs de ME indiquées pour les expositions par inhalation dans la présente évaluation préalable. En outre, CIR a obtenu une ME de 11 pour les cosmétiques en atomiseur à pompe contenant du PHMB à une concentration de 0,053 % (CIR, 2018).

4. Résine alkyde de soja et polyuréthane 33

4.1 Analyse concernant l'état de polymère peu préoccupant des substances

Plusieurs autorités, dont les États-Unis, l'Australie et le Canada, reconnaissent que les polymères qui satisfont à des critères physicochimiques et toxicologiques prédéterminés et établis présentent généralement un danger faible pour l'environnement et la santé humaine. Comme décrit en détail ci-dessous, les polymères qui satisfont à ces ensembles de critères sont mondialement connus sous le nom de « polymères peu préoccupants » (PPP). Au Canada, ils sont appelés « polymères à exigences réglementaires réduites » (ERR) aux termes du RRSN (substances chimiques et polymères) (Canada, 2005), comme le décrivent les *Directives pour la déclaration et les essais de substances nouvelles : substances chimiques et polymères* (Environnement Canada, Santé Canada, 2005). Pour étudier l'applicabilité des PPP, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a analysé plus de 100 polymères qui satisfont aux critères définissant les PPP dans plusieurs de ses pays membres⁴. D'après les données disponibles présentées par les pays participants (Canada, Australie, États-Unis et Corée), les polymères qui satisfont à ces critères sont généralement peu préoccupants pour la santé humaine et l'environnement. C'est pourquoi l'utilisation des critères définissant les PPP, comme ceux décrits dans le RRSN (substances chimiques et polymères) (Canada, 2005) pour l'évaluation des polymères, est jugée appropriée (OCDE, 2009).

Les polymères qui satisfont aux critères définissant les polymères à ERR et qui, par conséquent, sont considérés comme peu préoccupants pour la santé humaine (Canada, 2005) sont les suivants :

- (a) Un polymère qui ne fait pas partie des types de polymères visés aux articles 1 à 4 de l'annexe 7 (article 9) du RRSN (substances chimiques et polymères) (Canada, 2005), qui possède une masse moléculaire moyenne en nombre supérieure à 10 000 daltons, dont moins de 2 % des composantes ont des

⁴ Le terme « polymère peu préoccupant » est utilisé dans d'autres pays pour décrire les polymères qui ont les mêmes caractéristiques structurales que les polymères qui répondent aux exigences réglementaires réduites au Canada.

- masses moléculaires inférieures à 500 daltons et dont moins de 5 % des composantes ont des masses moléculaires inférieures à 1 000 daltons;
- (b) Un polymère qui ne fait pas partie des types de polymères visés à l'annexe 7 (article 9) du RRSN (substances chimiques et polymères) (Canada, 2005), qui possède une masse moléculaire moyenne en nombre supérieure à 1 000 daltons mais égale ou inférieure à 10 000 daltons, dont moins de 10 % des composantes ont des masses moléculaires inférieures à 500 daltons et dont moins de 25 % des composantes ont des masses moléculaires inférieures à 1 000 daltons;
- (c) Un polymère qui est un polyester entièrement fabriqué à partir des réactifs énumérés à l'annexe 8 (article 9) du RRSN (substances chimiques et polymères) (Canada, 2005) ou à partir d'une forme anhydre de ces réactifs, autres que les réactifs ou les formes anhydres de ces réactifs qui incluent le butanol-1 et l'acide fumarique ou maléique.

En résumé, les polymères satisfaisant aux critères ci-dessus sont ceux qui ont une masse moléculaire moyenne en nombre élevée et un pourcentage limité de composantes de masses moléculaires faibles (inférieures à 1 000 daltons), qui sont stables sur le plan chimique et qui ne contiennent pas certaines entités réactives ou cationiques (Environnement Canada, Santé Canada, 2005). Pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, il a été conclu que les polymères à propos desquels il existe suffisamment de données probantes pour déterminer qu'ils sont peu préoccupants ne satisfont pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE; ceux-ci n'ont pas fait l'objet d'une évaluation supplémentaire. Dans les cas où les données étaient insuffisantes ou contradictoires et semblaient indiquer que le polymère pouvait être synthétisé sous différentes formes susceptibles de ne pas satisfaire à ces critères, les polymères ont été retenus pour une évaluation approfondie (ECCC, SC, 2018).

L'analyse des propriétés du polymère, comme celles figurant dans le tableau 4-1, laisse à croire que les critères définissant les polymères peu préoccupants peuvent aussi s'appliquer à ces substances lorsqu'il s'agit d'établir qu'elles sont peu préoccupantes pour la santé humaine. Les deux polymères restants du groupe des autres polymères ont été évalués en profondeur à l'aide des critères définissant les polymères peu préoccupants décrits ci-dessus. En se fondant sur des données additionnelles (tableau 3-1), il a été déterminé que deux polymères (n^{os} CAS 125826-44-0 [polyuréthane 33] et 67762-15-6 [résine alkyde de soja]) satisfaisaient aux critères définissant les polymères peu préoccupants. Tout monomère toxique et tout groupe cationique ou potentiellement cationique de ces polymères (comme l'hydrazine ou l'isocyanate) devraient être entrés en réaction dans le squelette du polymère et ne devraient pas en être facilement libérés. Par conséquent, il est considéré qu'ils ne peuvent plus être absorbés dans leur forme pure (communications personnelles, courriels de fabricants, datés d'août 2017; sources non citées). Il est donc conclu que ces deux polymères sont peu préoccupants pour la santé humaine.

Tableau 4-1. Données sur la masse moléculaire et l'état de PPP pour la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33

Nom de la substance (n° CAS)	Résine alkyde de soja (67762-15-6)	Polyuréthane 33 (125826-44-0)
Masse moléculaire moyenne en poids (daltons)	60 000 à 78 000	800 000 à 18 500 000
Masse moléculaire moyenne en nombre (daltons)	3 300 à 3 700	10 000 à 697 000
Composantes dont la masse moléculaire < 1 000 daltons (%)	2 à 8	0 à 0,5
Composantes dont la masse moléculaire < 500 daltons (%)	1 à 3	0 à 0,2
Références	ECCC, 2015 Canada, 2015	ECCC, 2015 Canada, 2015

4.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les données critiques et les considérations prises en compte dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères pour évaluer le potentiel propre à la substance de causer des effets nocifs sur l'environnement sont présentées dans le document d'ECCC en référence (2016).

Durant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, il a été déterminé que la résine alkyde de soja a une extractibilité ou une solubilité faible dans l'eau (ECCC, SC, 2018). Par conséquent, cette substance a été caractérisée comme ayant un potentiel de risque faible pour l'environnement. Il est peu probable qu'elle suscite des préoccupations pour l'environnement au Canada.

D'après les données examinées pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, il a été établi que le polyuréthane 33 a un potentiel de danger modéré (ECCC, SC, 2018). Étant donné son faible potentiel d'exposition, cette substance a été caractérisée comme ayant un potentiel faible de présenter des risques pour l'environnement. Il est peu probable qu'elle occasionne des préoccupations pour l'environnement au Canada.

4.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

La résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 satisfont aux critères qui décrivent les polymères peu préoccupants et, par conséquent, ne sont pas préoccupants pour la santé humaine. Il n'est donc pas justifié d'en évaluer en détail l'exposition et le danger.

Ces deux substances sont utilisées dans des revêtements, comme des peintures. En raison de leur masse moléculaire élevée, de la faible quantité de leurs composantes à faible masse moléculaire et du fait qu'elles sont utilisées sous forme durcie, l'exposition à ces substances et le danger qu'elles présentent sont atténués.

En résumé, il est conclu que les deux polymères, soit la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33, ne sont pas susceptibles de poser un risque pour la santé humaine.

5. Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (n° CAS 55818-57-0) contient une proportion importante de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (n° CAS 4687-94-9), puisque son nombre de polymérisation est bas, c. à d., $n \leq 0,1$. Ces deux substances ont une structure très similaire, de sorte que le bis(prop-2-énoate) de DGEBA peut remplacer la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA. Cependant, la légère variation de composition entre les deux entraîne une petite incertitude.

Il y a également des incertitudes associées à la toxicité de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, car une seule référence a été trouvée, et les études n'étaient pas accessibles à des fins d'examen approfondi. Puisque des hypothèses prudentes ont été utilisées tout au long de l'évaluation des risques pour la santé humaine de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, les incertitudes associées à la représentation structurale et au manque de données sur la toxicité ne devraient pas influencer sur la conclusion de cette évaluation.

Pour ce qui est du PHMB, quatre n°s CAS quasi équivalents peuvent être attribués, selon la description du polymère. Par conséquent, il existe certaines incohérences dans la documentation quant à l'identification de cette substance.

Un scénario d'exposition par inhalation découlant de l'utilisation de produits à pulvériser contenant du PHMB a été employé dans le modèle ConsExpo avec des concentrations de 0,1 % et de 0,3 %. Cependant, d'autres produits offerts aux consommateurs présentant des concentrations plus élevées et pouvant avoir d'autres utilisations n'ont pas été intégrés aux scénarios d'exposition.

L'absence d'études de toxicité par voie cutanée à long terme et d'études toxicologiques complètes suscite d'autres incertitudes.

Malgré les incertitudes ci-dessus, il est estimé que les conclusions formulées sur les risques associés aux substances sont exactes.

6. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 présentent un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement. Il est conclu que ces substances ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE, car ils ne pénètrent 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, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il est conclu que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. Cependant, il est conclu que le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) satisfait aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car il pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est conclu que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, mais que le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) y satisfait.

Il est également conclu que le PHMB (n^{os} CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) répond aux critères de persistance, mais pas à ceux de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE.

Références

Aalto-Korte, K. 2012. Acrylic resins. *in* Rustemeyer, T., Elsner, P., John, S.M., Maibach, H.I., éd. Kanerva's Occupational Dermatology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (disponible en anglais seulement).

[AGDH] Australian Government Department of Health. 2017. PHMB. Sydney (AU): Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and assessment Scheme (NICNAS) Scheduling delegates' interim decision and invitation for further comment: ACCS/ACMS, novembre 2017 (disponible en anglais seulement).

Ahmad, S., Ashraf, S.M., Hassan, S.N., et Hasnat, A. 2005. Synthesis, characterization, and performance evaluation of hard, anticorrosive coating materials derived from diglycidyl ether of bisphenol A acrylates and methacrylates. *J Appl Polym Sci.* 95:494-501 (disponible en anglais seulement).

Api, A.M., Basketter, D.A., Cadby, P.A., Cano, M.-F., Ellis, G., Gerberick, G.F., Griem, P., McNamee, P.M., Ryan, C.A., et Safford, R. 2008. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol.* 52:3-23 (disponible en anglais seulement).

[APVMA] Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. 2011. PHMB carcinogenicity: Analysis of human health risk. Kingston (AU) : Prepared by the Office of Chemical Safety and Environmental Health, Department of Health and Ageing. [consulté le 12 septembre 2018] (disponible en anglais seulement).

Ash, M., et Ash, I. 2007. Handbook of Fillers, Extenders, and Diluents. Synapse Information Resources Inc., USA. (disponible en anglais seulement).

Baig, N., Truong, M., Dumas, T., et Christmas, B. 2012. A simple process for preparing low viscosity diacrylate-functional epoxy oligomers. Conference Paper (disponible en anglais seulement).

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels [base de données]. [modifié le 01-07-2021]. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données]. [modifié le 08-04-2021]. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

Cameron, T., Rogers-Back, A., Lawlor, T., Harbell, J., Seifried, H., et Dunkel, V. 1991. Genotoxicity of multifunctional acrylates in the Salmonella/mammalian-microsome assay and the mouse lymphoma TK+/- assay. *Environ Mol Mutagen.* 17(4):264-71 (disponible en anglais seulement).

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

Canada. 2005. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)*, C.P. 2005-1484, 31 août 2005, DORS/2005-247.

Canada. 2008. Environnement Canada/Santé Canada, Évaluation préalable finale pour le Défi, Phénol, 4,4'-(1-méthyléthylidène)bis (Bisphénol-A), octobre 2008.

[Canada] Canada, ministère de l'Environnement. 2015. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certains polymères de la Liste intérieure*. Gazette du Canada, Partie I, vol. 149, n° 30, supplément.

Cannon, J.M., Kostoryz, E., Russo, K.A., Smith, R.E., et Yourtee, D.M. 2000. Bisphenol A and its biomaterial monomer derivatives alteration of in vitro cytochrome P450 metabolism in rat, minipig, and human. *Biomacromolecules*. 1:656-664 (disponible en anglais seulement).

Chattopadhyay, D.K., Panda, S.S., et Raju, K.V.S.N. 2005. Thermal and mechanical properties of epoxy acrylate/methacrylates UV cured coatings. *Progress in Organic Coatings*. 54:10-19 (disponible en anglais seulement).

Choi, S., Park, S.A., Yoon, C., et Kim, S. 2015. Task-specific hazardous chemicals used by nail shop technicians. *Journal of Korean Society of Occupational and Environmental Hygiene*. 25(4):446-464 (disponible en anglais seulement).

[CIR] Cosmetic Ingredient Review. 2017. Safety assessment of polyaminopropyl biguanide as used in cosmetics. Scientific Literature Review for Public Comment. p. 1-41. [consulté le 17 août 2018] (disponible en anglais seulement).

[CIR] Cosmetic Ingredient Review. 2018. Safety assessment of polyaminopropyl biguanide as used in cosmetics. Final draft report for Panel review. [consulté le 15 janvier 2019] (disponible en anglais seulement).

CLH. 2010. Proposal for harmonised classification and labelling, Polyhexamethylene biguanide or Poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride or PHMB. CLH Report, France, février 2010 (disponible en anglais seulement).

[ConsExpo] Consumer Exposure Model [Internet]. 2016. Version 4.1. Bilthoven (NL) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute for Public Health and the Environment) (disponible en anglais seulement).

[CPDB] Carcinogenic Potency Database [base de données sur Internet]. 1980-2005. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US). [mis à jour le 01-09-2011; consulté le 14-12-2016] (disponible en anglais seulement).

[CSSC] Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs. 2017. Opinion on Polyaminopropyl Biguanide (PHMB) - Submission III. Commission européenne. SCCS/1581/16 (disponible en anglais seulement).

Cui, J., Yu, G., et Pan, C. 2014. A novel UV-curable epoxy acrylate resin containing arylene ether sulfone linkages: Preparation, characterization, and properties. *J Appl Poly Sci*. 131:41067 (disponible en anglais seulement).

[DDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données]. [modifié le 12-06-2018]. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

de Paula, G.F., Netto, G.I., et Mattoso, L.H.C. 2011. Physical and chemical characterization of poly(hexamethylene biguanide) hydrochloride. *Polymers*. 3:928-941 (disponible en anglais seulement).

Draelos, Z.D. 2015. *Cosmetic Dermatology: Products and Procedures*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, USA (disponible en anglais seulement).

East, G.C., McIntyre, J.E., et Shao, J. 1997. Polybiguanides: synthesis and characterization of polybiguanides containing hexamethylene groups. *Polymer*. 38(15):3973-3984 (disponible en anglais seulement).

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2015. Data collected from Follow up on your submission for certain polymers under DSL IU2 (février 2015). Données préparées par ECCC, Santé Canada; Programme des substances existantes. (Disponible en anglais seulement.)

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016. Gatineau (Qc), ECCC. Supporting documentation: Information on the decision taken at each step for the second phase of polymer rapid screening. Disponible auprès de : eccc.substances.eccc@canada.ca (disponible en anglais seulement).

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [modifié le 12-03-2017]. Catégorisation de substances chimiques. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2017. Ébauche d'évaluation préalable : Groupe des acrylates et des méthacrylates.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2018. Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2011. Committee for Risk Assessment (RAC), proposing harmonised classification and labelling at Community level of Polyhexamethylene biguanide or Poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride or PHMB. Helsinki (FI) : ECHA/RAC/CLH-O-0000001973-68-01/F (disponible en anglais seulement).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2017. Registered substances database. Résultats de recherche pour le n° CAS 55818-57-0. Helsinki (FI) : ECHA.

Environnement Canada, Santé Canada. 2005. Directives pour la déclaration et les essais de substances nouvelles : substances chimiques et polymères. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[FDS] Fiche de données de sécurité. 2018. EBECRYL® 3700 radiation curing resins. Allnex USA Inc. [consulté le 30-04-2019].

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

Ficheux, A.S., Wesolek, N., Chevillotte, G., et Roudot, A.C. 2015. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: Frequency data. *Food Chem Toxicol*. 78:159-169 (disponible en anglais seulement).

Fouassier, J.P., et Rabekm, J.F. 1993. Radiation Curing in Polymer Science and Technology, Volume 1 : Fundamentals and methods. Elsevier Applied Science. p. 1-563 (disponible en anglais seulement).

GPS Safety Summary/BASF. 2011. 4,4'-Isopropylidenediphenol, oligomeric reaction products with 1-chloro-2,3-epoxypropane, esters with acrylic acid (disponible en anglais seulement).

Hong, B.T., Shin, K.S., et Kim, D.S. 2005. Ultraviolet-curing behavior of an epoxy acrylate resin system. *J Appl Polym Sci*. 98:1180-1185 (disponible en anglais seulement).

Iizumi, T., Battaglia, T., Ruiz, V., et Perez G. 2017. Gut microbiome and antibiotics. *Arch Med Res* 48:727-734 (disponible en anglais seulement).

Kautz, O., Schumann, H., Degerbeck, F., Venemalm, L., et Jakob, T. 2010. Severe anaphylaxis to the antiseptic polyhexanide. *Allergy*. 65(8):1068-70 (disponible en anglais seulement).

Kim, D., Park, H.J., et Lee, K.Y. 2015. Study on curing behaviors of epoxy acrylates by UV with and without aromatic component. *Macromol Res*. 23(10):944-951 (disponible en anglais seulement).

Kim, H.-R., Hwang, G.-W., Naganuma, A., et Chung, K.-H. 2016. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate. *J Toxicol Sci*. 41(6):711-717 (disponible en anglais seulement).

Kim, H.R., Shin, D.Y., et Chung, K.H. 2017. In vitro inflammatory effects of polyhexamethylene biguanide through NF- κ B activation in A549 cells. *Toxicol In Vitro*. 38:1-7 (disponible en anglais seulement).

Kimber, I., Poole, A., et Basketter, D. 2018. Skin and respiratory chemical allergy: confluence and divergence in a hybrid adverse outcome pathway. *Toxicol Res*. 7:586-605 (disponible en anglais seulement).

Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 2004. Epoxy Resins, Vol. 10, John Wiley & Sons. p. 347-471 (disponible en anglais seulement).

Lizal, F., Elcner, J., Jedelsky, J., Maly, M., Jicha, M., Farkas, A., Belka, M., Rehak, Z., Adam, J., Brinek, A., Laznovsky, J., Zikmund, T., et Kaiser, J. 2020. The effect of oral and nasal breathing on the deposition of inhaled particles in upper and tracheobronchial airways. *Journal of Aerosol Science*. 150:105649 (disponible en anglais seulement).

Mashat, B. 2016. Polyhexamethylene biguanide hydrochloride: Features and applications. *Brit J Environ Sci*. 4(1):49-55 (disponible en anglais seulement).

Matsubara, H., et Ohtani, H. 2006. Evaluation of molecular weight of original epoxy acrylates in UV-cured resins by pyrolysis-gas chromatography in the presence of organic alkali. *J Anal Appl Pyrolysis*. 75:226-235 (disponible en anglais seulement).

Mohtadzadeh, F., et Zohurian-Mehr, J. 2013. Highly accelerated synthesis of epoxy-acrylate resin. *J Polym Mater*. 30(4):461-469 (disponible en anglais seulement).

Moore, M., Amtower, A., Doerr, C., Brock, K., et Dearfield, K. 1988. Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mol Mutagen*. 11:49-63 (disponible en anglais seulement).

Nishikubo, T., Imaura, M., Mizuko, T., et Takaoka, T. 1974. Study of photopolymers. IX. Synthesis and rates of photocrosslinking of epoxy acrylates. *J Appl Polym Sci*. 18:3445-3454 (disponible en anglais seulement).

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2009. Data Analysis of the Identification of Correlations between Polymer Characteristics and Potential for Health or Ecotoxicological Concern. Paris (France) : OCDE, Direction de l'environnement. Rapport n° : ENV/JM/MONO(2009)1 (disponible en anglais seulement).

Odedra, K.M., et Farooque, S. 2014. Chlorhexidine: an unrecognized cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J.* 90:709-714 (disponible en anglais seulement).

Olivieri, J., Eigenmann, P., et Hauser, C. 1998. Severe anaphylaxis to a new disinfectant: polyhexanide, a chlorhexidine polymer. *Schweiz Med Wochenschr.* 128(40):1508-11 (disponible en anglais seulement).

O'Malley, L.P., Hassan, K.Z., Brittan, H., Johnson, N., et Collins, A.N. 2006. Characterization of the biocide polyhexamethylene biguanide by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Appl Polym Sci.* 102(5):4928-4936 (disponible en anglais seulement).

[OMS] Organisation mondiale de la santé. 2006. Dermal Absorption, Environmental Health Criteria 235. p. 1-217 (disponible en anglais seulement).

Pascault, J.P., et Williams R.J.J. 2010. Epoxy polymers, new materials and innovations. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. p. 1-389 (disponible en anglais seulement).

Petrie, E.M. 2006. Epoxy adhesive formulations. McGraw-Hill Chemical Engineering. p. 1-554 (disponible en anglais seulement).

Pham, H.Q., et Marks, M.J. 2009. Epoxy resins. *in* Mark, H.F., éd. *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. Vol. 9. John Wiley & Sons, Inc. p. 678-804 (disponible en anglais seulement).

Politano, V.T., et Api, A.M. 2008. The Research Institute for Fragrance Materials' human repeated insult patch test protocol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 52:35-38 (disponible en anglais seulement).

[PSS] Product Stewardship Summary/Ashland. 2016. Bisphenol A Epoxy Diacrylate (disponible en anglais seulement).

Rembe, J.-D., Fromm-Dornieden, C., Schäfer, N., Böhm, J., Stuermer, E. 2016. Comparing two polymeric biguanides: chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide. *J Med Microbiol.* 65:867-876 (disponible en anglais seulement).

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2009. The ConsExpo Spray Model. Version mise à jour pour ConsExpo 4 [Internet]. Bilthoven (NL) : RIVM (National Institute for Public Health and the Environment). Rapport n° : 320104005/2009 (disponible en anglais seulement).

Rothe, H., Fautz, R., Gerber, E., Neumann, L., Rettinger, K., Schuh, W., et Gronewold, C. 2011. Special aspects of cosmetic spray safety evaluations: Principles on inhalation risk assessment. *Toxicol Lett.* 205:97-104 (disponible en anglais seulement).

Rowhani, T., et Lagalante, A.F. 2007. A colorimetric assay for the determination of polyhexamethylene biguanide in pool and spa water using nickel-nioxime. *Talanta.* 71:964-970 (disponible en anglais seulement).

Salisbury, M., Myers, J., Belloli, E., Kazerooni, E., Martinez, F., Flaherty, K. 2017. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med.* 196(6):690-698 (disponible en anglais seulement).

Santé Canada. 2017. Supporting documentation: Final Risk Matrix Location of Polymers. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. Information en soutien à la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères – Résultats de l'évaluation préalable (disponible en anglais seulement).

Schunter, J., Stöcker, B., et Brehler, R. 2017. A case of severe anaphylaxis to polyhexanide: Cross-reactivity between biguanide antiseptics. *Int Arch Allergy Immunol.* 173(4):233-236 (disponible en anglais seulement).

SciFinder [base de données]. 2018. Columbus (OH) : Chemical Abstracts Service (CAS) (disponible en anglais seulement).

Song, J., Kim, W., Kim, Y.B., Kim, B., et Lee, K. 2018. Time course of polyhexamethyleneguanidine phosphate-induced lung inflammation and fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 345:94-102 (disponible en anglais seulement).

Sun, Y., et Chmielewski, A.G., éd. 2017. *Applications of Ionizing Radiation in Materials Processing*. Vol. 2. Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warszawa. p. 1-273 (disponible en anglais seulement).

[TGA] Therapeutic Goods Administration. 2018. PHMB. Ministère de la Santé, gouvernement australien (disponible en anglais seulement).

[TIA] Toy Industry Association. 2017. Environment Canada Chemical List Guidelines- Part 1: Polymers (disponible en anglais seulement).

[UE] Union européenne. 2015. Assessment Report. Polyhexamethylene biguanide (Mn=1600; PDI=1.8) (PHMB). France. p. 1-108 (disponible en anglais seulement).

[UE] Union européenne. 2019. Règlement (UE) 2019/831 de la Commission. Journal officiel de l'Union européenne L 137/29.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2004. Registration Eligibility Decision (RED) for PHMB. Washington (DC) : US EPA. p. 1-98 (disponible en anglais seulement).

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2010. TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories. Washington (DC) : US EPA, Office of Pollution Prevention and Toxics (disponible en anglais seulement).

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2011. *Exposure Factors Handbook*. Chapter 6, Inhalation Rates (EPA/600/R-09/052F). Washington (DC) : US EPA, National Center for Environmental Assessment. p. 96 (disponible en anglais seulement).

[US FDA] United States Food and Drug Administration. 2017. Inventory of Effective Food Contact Substance Notifications, FCN No. 772. United States Food and Drug Administration (disponible en anglais seulement).

Wei, D., Ma, Q., Guan, Y., Hu, F., Zheng, A., Zhang, X., Teng, Z., et Jian, H. 2009. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Materials Science and Engineering: C* 29(6):1776-1780 (disponible en anglais seulement).

Wessels, S., Ingmer, H. 2013. Modes of action of three disinfectant active substances: A review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 67:456-467 (disponible en anglais seulement).

Annexe A. Approches d'évaluation des effets sur l'environnement appliquées dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères

La présente section décrit l'approche suivie pour évaluer les effets sur l'environnement pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères.

Caractérisation du risque écologique associé au PHMB, à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, à la résine alkyde de soja et au polyuréthane 33

Les risques pour l'environnement associés au PHMB, à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, à la résine alkyde de soja et au polyuréthane 33 ont été caractérisés à l'aide de l'approche décrite dans le rapport intitulé *Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères : résultats de l'évaluation préalable* (ECCC, SC, 2018).

Le volet environnemental de cette approche comprenait quatre étapes principales qui visaient à cerner les polymères nécessitant une évaluation approfondie de leur potentiel d'effets nocifs. La première étape consistait à déterminer les polymères qui n'occasionneront probablement pas de préoccupations pour l'environnement étant donné les faibles quantités importées et fabriquées déclarées dans le cadre de la Phase 2 de la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure (Canada, 2012), d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). Les polymères dont les quantités d'importation ou de fabrication sont inférieures à 1 000 kg par année ne sont probablement pas préoccupants pour l'environnement. Cela concorde avec le seuil de déclaration obligatoire de 1 000 kg pour les polymères prévu à l'article 7 du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)* [RRSN (substances chimiques et polymères)] (Canada, 2005).

La deuxième étape consistait à déterminer si l'extractibilité du polymère dans l'eau était susceptible d'être supérieure à 2 %, en poids. Une telle valeur d'extractibilité dans l'eau indique que le polymère risque d'être plus biodisponible pour les organismes aquatiques. Le potentiel d'exposition accru des organismes aquatiques peut présenter un risque plus élevé pour l'environnement. Pour obtenir des données sur l'extractibilité et la solubilité dans l'eau, on a consulté des documents scientifiques, des bases de données en ligne comprenant des fiches de données de sécurité, la base de données interne du Programme des substances nouvelles pour les polymères, les données recueillies lors d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015), et d'autres sources et bases de données fiables (p. ex., boîte à outils QSAR, base de données chimiques de l'ECHA).

La troisième étape consistait à répertorier les polymères possédant des groupes fonctionnels réactifs (GFR). Les GFR sont des groupes ayant une fonction chimique qui sont considérés comme étant réactifs et susceptibles de causer des effets

dommageables sur la communauté biologique. Ils sont bien décrits à l'annexe 7 du RRSN (substances chimiques et polymères) (Canada, 2005), et les polymères qui en contiennent peuvent susciter une préoccupation accrue pour l'environnement et nécessiter une évaluation approfondie. Les GFR comprennent notamment des fonctions cationiques ou potentiellement cationiques, des alcoxysilanes et des phénols non substitués en position ortho ou para. Pour déterminer la présence de GFR, on a recueilli des données sur la structure au moyen d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). Lorsqu'aucune structure représentative n'avait été fournie pour des polymères, des représentations structurales ont été établies à partir de renseignements sur des polymères similaires : 1) obtenus dans la base de données interne du Programme des substances nouvelles; 2) découlant du nom établi par le Chemical Abstract Service (CAS); ou 3) reposant sur les connaissances professionnelles à propos des mécanismes de polymérisation probables.

La dernière étape consistait à appliquer des scénarios de rejet dans l'environnement pour estimer l'exposition de l'environnement. On a appliqué deux scénarios génériques d'exposition du milieu aquatique pour déterminer les préoccupations potentielles près du point de rejet d'un polymère dans l'environnement. Il s'agissait de comparer des estimations prudentes (c. à d., protectrices de l'environnement) d'exposition dans les eaux réceptrices (concentrations environnementales estimées [CEE]) avec un seuil d'effet (concentration estimée sans effet [CESE]) afin d'évaluer si un polymère est susceptible de causer des effets nocifs sur le milieu aquatique local. Ces travaux ont nécessité le recours à des renseignements quantitatifs provenant de chaque entreprise déclarante recueillis dans le cadre de la Phase 2 de la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure (Canada, 2012) et aux volumes d'importation et de fabrication obtenus au moyen d'une enquête à participation volontaire (ECCC, 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2015). La CESE aquatique de chacun des scénarios a été calculée à partir de la valeur critique de toxicité (VCT), qui a été divisée par un facteur d'évaluation (FE) comme suit :

$$\text{CESE aquatique (mg/l)} = \text{VCT/FE}$$

Les VCT ont été établies à partir de données empiriques ou de modélisation (au besoin). Les données expérimentales d'écotoxicité ont été recueillies au moyen de l'enquête à participation volontaire, de l'enquête à participation obligatoire menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, de renseignements provenant d'articles scientifiques et de la lecture croisée au sujet de polymères ayant été évalués par le Programme des substances nouvelles. Si les scénarios indiquaient une faible probabilité d'effets nocifs sur les organismes aquatiques (rapport CEE/CESE inférieur à 1), le polymère était jugé peu préoccupant pour l'environnement.

Il est admis que les conclusions découlant du recours à la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères ont des incertitudes associées, qui comprennent des variations dans les activités commerciales. Cependant, l'utilisation d'une vaste gamme de sources d'information (concernant le potentiel d'exposition et les

dangers préoccupants déterminés pour un polymère donné) et de scénarios d'exposition prudents renforce la confiance en la conclusion voulant que les polymères pour lesquels il a été établi qu'une évaluation approfondie n'était pas nécessaire ne sont probablement pas préoccupants.

L'information sur la décision prise à chaque étape pour chacun des polymères est présentée dans un document intitulé *Information on the Decision Taken at Each Step for Rapid Screening II of Polymers* (ECCC, 2016).

D'après les données disponibles, ECCC et SC (2018) ont établi que le PHMB, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ne sont pas susceptibles de causer des effets nocifs pour l'environnement.

Annexe B. Estimation de l'exposition au PHMB par inhalation

Type de produit offert aux consommateurs	Hypothèses ^a	Concentration moyenne le jour de l'exposition par inhalation (mg/m ³)
Atomiseur à pompe (démêlant pour cheveux pour adultes et enfants)	Fraction massique du composé : 0,001 (fraction) Durée de l'exposition : 5 min Volume de la pièce : 10 m ³ Taux de renouvellement d'air : 0,6 l/h Taux de production massique : 0,4 g/s Durée de la pulvérisation : 0,24 min Fraction atmosphérique : 0,2 (fraction) Fraction massique non volatile : 0,03 (fraction) Masse volumique non volatile : 1,2 g/cm ³ Hauteur de la pièce : 2,5 m Diamètre maximal des particules inhalées : 15 µm Volume du panache : 0,0625 m ³ Fraction non respirable absorbée : 1 (fraction) Pulvérisation en direction de la personne exposée Poids corporel : 61 kg Fréquence d'utilisation : 2 par jour	$1,1 \times 10^{-3}$
Atomiseur à pompe (brume corporelle pour bébés)	Fraction massique du composé : 0,003 (fraction) Durée de l'exposition : 5 min Volume de la pièce : 10 m ³ Taux de renouvellement d'air : 0,6 l/h Taux de production massique : 0,4 g/s	$3,4 \times 10^{-3}$

	<p>Durée de la pulvérisation : 0,24 min</p> <p>Fraction atmosphérique : 0,2 (fraction)</p> <p>Fraction massique non volatile : 0,03 (fraction)</p> <p>Masse volumique non volatile : 1,2 g/cm³</p> <p>Hauteur de la pièce : 2,5 m</p> <p>Diamètre maximal des particules inhalées : 15 µm</p> <p>Volume du panache : 0,0625 m³</p> <p>Fraction non respirable absorbée : 1 (fraction)</p> <p>Pulvérisation en direction de la personne exposée</p> <p>Poids corporel : 11 kg</p> <p>Fréquence d'utilisation : 2 par jour</p>	
--	--	--

^a D'après les scénarios d'exposition par défaut dans le modèle ConsExpo (RIVM, 2009), auxquels ont été apportées une ou plusieurs modifications mineures. Pour le PHMB, on a pris en compte les propriétés suivantes : masse moléculaire (1 600 g/mol), log K_{oe} (-2,3), pression de vapeur (10⁻⁷ Pa) et température d'application (20 °C).

Résumé du scénario pour l'évaluation des risques par inhalation

Les expositions prévues au PHMB présent dans des produits cosmétiques à pulvériser varient entre 0,0034 et 0,0011 mg/m³ lorsque la substance est appliquée à l'aide d'un atomiseur à pompe à des concentrations de 0,3 % et de 0,1 %, respectivement.

La référence pour déterminer la marge d'exposition (ME) est la dose sans effet nocif observé (DSENO) expérimentale de 0,025 mg/m³ qui provient d'une étude de 28 jours chez le rat; les ME sont estimées à 22,7 et à 7,4.

DSENO de 0,025 mg/m³ divisée par 0,0011 mg/m³ (pulvérisé au moyen d'un atomiseur à pompe contenant 0,1 % de PHMB) = ME de 22,7

DSENO de 0,025 mg/m³ divisée par 0,0034 mg/m³ (pulvérisé au moyen d'un atomiseur à pompe contenant 0,3 % de PHMB) = ME de 7,4

Pour établir les niveaux acceptables d'exposition aiguë, à moyen terme et à long terme au PHMB par inhalation, l'Union européenne a pris en compte la même étude

principale, le même point de départ et des ME similaires de 25, 75 et 150, respectivement (UE, 2015).

En outre, le CIR a obtenu une ME de 11 pour les cosmétiques en atomiseur à pompe contenant du PHMB à une concentration de 0,053 % (CIR, 2018). On considère que les valeurs des ME pour les produits cosmétiques en atomiseur donnent lieu à un risque inacceptable pour la santé humaine.

Comparaison améliorée de la DSENO expérimentale avec les scénarios du profil d'emploi propre aux enfants

Les scénarios suivants d'exposition humaine ont été améliorés de manière à fixer la durée de l'exposition à 15 minutes, le pourcentage de substance respirable à 10 %, et la valeur par défaut de la dose retenue de la substance inhalée à 50 %. En outre, le poids corporel et les taux de renouvellement de l'air ont été adaptés pour les groupes d'âge particuliers.

Les taux quotidiens moyens d'inhalation pour une exposition prolongée des enfants (garçons et filles ensemble, taux non adaptés au poids corporel) varient entre 3,5 m³/j (0,15 m³/h) pour les enfants de 1 à moins de 3 mois, et 9,0 m³/j (0,38 m³/h) pour les enfants de 1 à 6 ans. Les valeurs moyennes pour les adultes étaient d'environ 16,0 m³/j (0,67 m³/h) pour les personnes de 16 à 51 ans (US EPA, 2011).

Exposition par inhalation chez les enfants (1 à 6 ans) utilisant un démêlant pour cheveux contenant 0,1 % de la substance :

$$(FU \times C \times R \times DI \times D \times P)/p.c. = \\ (2 \times 0,001 \text{ mg/m}^3 \times 0,1 \times 0,38 \text{ m}^3/\text{h} \times 0,25 \text{ h} \times 0,5)/16 \text{ kg}$$

= exposition de $5,9 \times 10^{-7}$ mg/kg p.c./j pour un enfant de 16 kg (~3 ans) exposé à 0,1 % de la substance dans un démêlant pour cheveux

FU : fréquence d'utilisation (utilisations/j) = 2 utilisations par jour

C : concentration dans l'air (mg m.a./m³) = 0,001 mg/m³ (0,1 %, scénario avec atomiseur à pompe)

R : pourcentage respirable (10 %) = 0,1

DI : dose inhalée (m³/h) = 0,38 m³/h

D : durée d'exposition (heures) = 0,25 heure (15 minutes)

p.c. : poids corporel moyen = 16 kg

P : dose inhalée retenue = 0,5 (valeur par défaut)

Où : 1 000 l = 1 m³ = 1 000 000 ml

Exposition par inhalation chez les bébés (1 à 3 mois) exposés à une brume corporelle contenant 0,3 % de la substance :

$$(FU \times C \times R \times DI \times D \times P)/p.c. = \\ (2 \times 0,003 \text{ mg/m}^3 \times 0,1 \times 0,15 \text{ m}^3/\text{h} \times 0,25 \text{ h} \times 0,5)/8 \text{ kg}$$

= exposition de $1,4 \times 10^{-6}$ mg/kg p.c./j pour un bébé de 8 kg (~3 mois) exposé à 0,3 % de la substance dans une brume corporelle

FU : fréquence d'utilisation (utilisations/j) = 2 utilisations par jour

C : concentration dans l'air (mg m.a./m³) = 0,003 mg/m³ (0,1 %, scénario avec atomiseur à pompe)

R : pourcentage respirable (10 %) = 0,1

DI : dose inhalée (m³/h) = 0,15 m³/h (débit respiratoire d'un enfant d'environ 3 mois)

D : durée d'exposition (heures) = 0,25 heure (15 minutes)

p.c. : poids corporel moyen = 8 kg

P : dose inhalée retenue = 0,5 (valeur par défaut)

Où : 1 000 l = 1 m³ = 1 000 000 ml

La dose sans effet nocif observé (DSENO) d'exposition par inhalation a été déterminée comme suit, à partir de la DSENO expérimentale provenant de l'étude de 28 jours :

$(FU \times C \times R \times DI \times D \times P)/p.c. =$

$(1 \times 0,025 \text{ mg/m}^3 \times 0,01 \times 0,0144 \text{ m}^3/\text{h} \times 6 \text{ h} \times 0,5)/0,3 \text{ kg}$

= exposition de $3,6 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c./j pour les rats, à la DSENO déterminée expérimentalement

DSENO de $3,6 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c./j divisée par $5,9 \times 10^{-7}$ mg/kg p.c./j pour une concentration de 0,1 % par atomiseur à pompe = ME de 61

DSENO de $3,6 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c./j divisée par $1,4 \times 10^{-6}$ mg/kg p.c./j pour une concentration de 0,3 % par atomiseur à pompe = ME de 26

À la lumière de la comparaison entre la dose sans effet nocif observé d'exposition par inhalation déterminée à partir d'une étude de 28 jours et la concentration estimée des expositions potentielles chez l'humain, il a été déterminé que les valeurs des ME pour les produits cosmétiques en atomiseur étaient inadéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Annexe C. Méthode d'évaluation quantitative des risques par exposition cutanée au PHMB

Étape 1 : Conversion de la concentration d'induction pour laquelle aucune sensibilisation n'est attendue (NESIL) en valeur de dose pertinente

$$\text{Seuil d'exposition} = 1 \% \left(\frac{v}{v} \right)$$

$$\text{Densité relative du PHMB} = 1,20 \frac{\text{g}}{\text{ml}} \text{ (ECHA, 2011)}$$

$$\begin{aligned} \text{Concentration de PHMB dans une solution } 1 \% \frac{v}{v} &= 0,01 \times 1,2 \frac{\text{g}}{\text{ml}} \\ &= 0,012 \text{ g/ml} \end{aligned}$$

$$\text{Seuil d'exposition} = 0,012 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$$

$$\text{Volume d'exposition} = 0,4 \text{ ml}$$

$$\text{Superficie d'exposition} = 6,25 \text{ cm}^2 \text{ (1 pouce carré)}$$

$$\text{Dose d'exposition} = \frac{0,012 \frac{\text{g}}{\text{ml}} \times 0,4 \text{ ml}}{6,25 \text{ cm}^2} = 0,000768 \frac{\text{g}}{\text{cm}^2}$$

$$\boxed{\text{NESIL} = 768 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}}$$

Étape 2 : Facteurs d'évaluation de la sécurité (FES)

$$\text{Variabilité entre les individus} = 10$$

$$\text{Effets de matrice} = 3$$

$$\text{Facteur d'utilisation} = 3$$

$$\boxed{\text{FES totaux} = 90 (= 10 \times 3 \times 3)}$$

Étape 3 : Niveau d'exposition acceptable (NEA)

$$\text{NEA} = \frac{\text{NESIL}}{\text{FES}}$$

$$NEA = \frac{768 \mu\text{g}}{90 \text{ cm}^2}$$

$$\boxed{NEA = 8,53 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}}$$

Étape 4 : Concentration d'exposition du consommateur (CEC)

$$CEC \text{ ug/cm}^2 = \frac{CS \times 1\,000 \times C \times F \times FR}{100}$$

Où :

CS = charge en surface = $2 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ (scénario prudent, avec lotion corporelle)

C = concentration de PHMB dans le produit = 3 % (concentration maximale déclarée)

F = fréquence d'application = 2

FR = facteur de rétention = 1 (scénario prudent, sans rinçage)

Substitution :

$$CEC = \frac{2 \times 1\,000 \times 3 \times 2 \times 1}{100}$$

$$\boxed{CEC = 120 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}}$$

Étape 5 : Comparaison entre le NEA et la CEC

Comme le NEA <<< la CEC, la concentration d'exposition actuelle est inacceptable.

Il y a deux essais épicutanés fermés par applications répétées chez l'humain (HRIPT) visant le PHMB dans les dossiers préparés par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC). L'étude réalisée par Hink (1976; tel que cité dans ECHA, 2011) suggère que le PHMB n'a pas induit de sensibilisation cutanée à la concentration de 1 %. Une induction de la sensibilisation a été observée lorsque la concentration d'induction était de 2 % ou plus (Smith, 1981, tel que cité dans CSSC, 2017). Pris ensemble, ces résultats indiquent que le seuil d'induction de la sensibilisation chez l'humain se situe entre 1 % et 2 %. Suivant une méthode semblable à celle de l'évaluation quantitative des risques pour la sensibilisation cutanée (Api et coll., 2008), il a été estimé que la NESIL du PHMB dans les cosmétiques s'élevait à 768 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

On a adapté la NESIL à un ensemble de FES pour prendre en compte la variabilité entre les individus, les effets de matrice et les facteurs d'utilisation dans l'estimation du NEA. Pour tenir compte des différences de sensibilité des individus à la sensibilisation cutanée dans la population humaine, on a appliqué un facteur de 10. La présence du PHMB est déclarée dans plusieurs types de produits, comme des déodorants, des produits pour le bain, des nettoyants, des hydratants et des produits de manucure. Le véhicule utilisé dans les essais HRIPT est de l'eau distillée, tandis que les préparations cosmétiques contiennent des véhicules complexes comprenant diverses substances aqueuses et non aqueuses qui sont susceptibles d'influer sur l'absorption cutanée du PHMB. Pour tenir compte des différences dans la composition des véhicules, on a appliqué un facteur de 3. Finalement, pour tenir compte des différences dans les profils d'emploi des cosmétiques contenant du PHMB, on a appliqué un facteur additionnel de 3. Dans l'ensemble, un FES de 90 ($10 \times 3 \times 3$) est proposé. En intégrant ce FES, le NEA est estimé à $8,53 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Selon les déclarations présentées à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, la concentration maximale de PHMB dans les hydratants sur le marché canadien est de 3 %. Pour un produit offert aux consommateurs contenant 3 % de PHMB, la CEC est estimée à $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Elle est estimée à $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pour les produits à application cutanée contenant 1 % de PHMB. La comparaison entre le NEA et la CEC suggère que les niveaux d'exposition actuels provenant des produits contenant 1 % et 3 % de PHMB sont inacceptables.

Pour un produit de santé naturel à application cutanée contenant 0,1 % de PHMB, la CEC est estimée à $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. La comparaison entre le NEA et la CEC suggère que le niveau d'exposition actuel provenant des produits de santé naturels contenant la concentration maximale (0,1 %) de PHMB indiquée dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels est acceptable.

Il existe plusieurs incertitudes dans les essais HRIPT. Ces essais ont été présentés par l'industrie aux organismes de réglementation de l'Europe et des États-Unis, et ne fournissent que des sources secondaires d'information. Le nombre de sujets ayant participé à l'étude jusqu'à sa fin est inférieur au nombre généralement acceptable de sujets pour un essai HRIPT (Politano et Api, 2008). De plus, il manquait le plan expérimental complet, les échelles d'évaluation et les paramètres mesurés pour évaluer la qualité de l'étude. Il existe plusieurs écarts, notamment des changements dans les concentrations d'induction et l'administration de plusieurs concentrations de provocation pendant le déroulement de l'étude, ce qui augmente l'ambiguïté des résultats de l'étude.