



Government
of Canada

Gouvernement
du Canada

Canada

Ébauche d'évaluation préalable

**2,2'-(Naphthalène-1,4-diyl)bis(benzoxazole)
(Azurant 367)**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
5089-22-5**

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Février 2020

Sommaire

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE], le ministre de l'Environnement et la ministre de la Santé ont effectué l'évaluation préalable du 2,2'-(naphthalène-1,4-diyl)bis(benzoxazole), ci-après appelé « azurant 367 » (NE CAS¹ 5089-22-5). Cette substance a été identifiée comme d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elle satisfait aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE.

Selon les renseignements déclarés dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, l'azurant 367 ne se trouve pas à l'état naturel dans l'environnement et n'a pas été produit ni importé en quantité supérieure au seuil de déclaration de 100 kg au Canada en 2011. D'après les déclarations faites en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, l'azurant 367 entre dans la composition de certains vernis à ongles.

Le risque posé à l'environnement par l'azurant 367 a été caractérisé à l'aide de la *classification des risques écologiques des substances organiques (CRE)*, une approche fondée sur le risque qui tient compte de multiples paramètres liés au danger et à l'exposition et d'une pondération des divers éléments de preuve pour classer le risque. Les profils de danger reposent principalement sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition incluent la vitesse potentielle d'émission, la persistance globale et le potentiel de transport sur de grandes distances. Une matrice de risque est utilisée pour attribuer aux substances un potentiel faible, modéré ou élevé, selon leurs profils de danger et d'exposition. D'après les résultats de l'analyse de la CRE, il est improbable que l'azurant 367 soit nocif pour l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, l'azurant 367 présente un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement. Il est proposé de conclure qu'il ne satisfait pas aux critères des alinéas 64a) ou b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

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

Comme il n'existait aucune donnée empirique sur les caractéristiques toxicologiques de l'azurant 367, ses effets potentiels sur la santé ont été évalués en se fondant sur les données toxicologiques disponibles pour un analogue, l'azurant 184 (NE CAS 7128-64-5). Lors d'études sur la toxicité chronique et subchronique de l'azurant 184, aucun effet critique sur la santé n'a été observé aux doses maximales testées. La population générale ne devrait pas être exposée à l'azurant 367 par les milieux naturels, l'alimentation ni l'eau potable. La comparaison des niveaux d'exposition dus à l'utilisation de vernis à ongles contenant de l'azurant 367 et de la dose maximale testée lors d'études en laboratoire a permis de calculer des marges d'exposition considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Compte tenu des renseignements contenus dans cette ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que l'azurant 367 ne satisfait pas aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est donc conclu que l'azurant 367 ne satisfait à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Sommaire	i
1. Introduction	4
2. Identité de la substance	5
2.1 Sélection d'un analogue et utilisation de modèles (Q)SAR.....	5
3. Propriétés physico-chimiques	6
4. Sources et utilisations	7
5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	8
5.1 Caractérisation du risque écologique.....	8
6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	10
6.1 Évaluation de l'exposition	10
6.2 Évaluation des effets sur la santé	10
6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine	12
6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine.....	13
7. Conclusion	13
Références.....	14
Annexe A. Exposition estimée à l'azurant 367 par voie cutanée.....	16

Liste des tableaux

Tableau 2-1. Identité de la substance	5
Tableau 2-2. Identité de l'analogue	6
Tableau 3-1. Propriétés physico-chimiques de l'azurant 367 (dans des conditions de température normales)	7
Tableau 3-2. Propriétés physico-chimiques de l'azurant 184 (dans des conditions de température normales)	7
Tableau 6-1. Sources d'incertitude dans la caractérisation des risques.....	13

1. Introduction

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE 1999] (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué l'évaluation préalable du 2,2'-(naphthalène-1,4-diyl)bis(benzoxazole), ci-après appelé « azurant 367 », afin de déterminer si cette substance pose ou peut poser des risques pour l'environnement ou la santé humaine. Cette substance a été identifiée d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elle satisfait aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE (ECCC, SC [modifié 2017]).

Le risque posé à l'environnement par l'azurant 367 a été caractérisé à l'aide de la *Classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques* (ECCC 2016a). La CRE permet de décrire le danger posé par une substance à l'aide de paramètres clés, notamment le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique, et d'évaluer l'exposition potentielle des organismes aquatiques et terrestres en fonction de facteurs comme la vitesse potentielle d'émission, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique sur de grandes distances. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de déterminer quelles substances requièrent une évaluation approfondie de leur potentiel d'effets nocifs sur l'environnement ou présentent une faible probabilité d'avoir de tels effets.

La présente ébauche d'évaluation préalable tient compte de renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et les expositions, y compris d'autres renseignements présentés par des parties prenantes. Nous avons recensé des données pertinentes jusqu'en mai 2019. Des données empiriques tirées d'études clés ainsi que des résultats de modélisation ont servi à tirer les conclusions proposées. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, nous avons utilisé des renseignements présentés dans des évaluations effectuées par d'autres instances.

Le personnel des programmes d'évaluation des risques de la LCPE travaillant à Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada ont rédigé la présente ébauche d'évaluation préalable qui inclut des intrants provenant d'autres programmes de ces ministères. Le volet environnemental de la présente évaluation repose sur le document décrivant la classification du risque écologique (publié le 30 juillet 2016) qui a fait l'objet d'une évaluation externe et d'une période de commentaires du public de 60 jours. Le volet sur la santé humaine de la présente évaluation a fait l'objet d'une évaluation externe et/ou de consultations. Des commentaires sur les parties techniques de ce volet ont été formulés par Theresa Lopez, Jennifer Flippin et Joan Garey (TetraTech Inc.). Bien que des commentaires externes aient été pris en compte, Santé

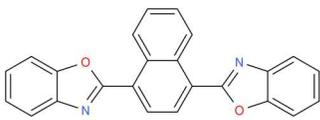
Canada et Environnement et Changement climatique Canada demeurent responsables du contenu définitif et des conclusions de la présente ébauche d'évaluation préalable.

La présente ébauche d'évaluation préalable est axée sur les renseignements essentiels pour déterminer si une substance satisfait aux critères de l'article 64 de la LCPE. À cette fin, nous avons examiné des données scientifiques et suivi une approche fondée sur le poids de la preuve et le principe de précaution². L'ébauche d'évaluation préalable présente les renseignements essentiels et les considérations qui ont permis de tirer la conclusion proposée.

2. Identité de la substance

Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (NE CAS³), le nom qui figure sur la *Liste intérieure des substances* (LIS) et les noms communs de l'azurant 367 sont présentés dans le Tableau 2-1.

Tableau 2-1. Identité de la substance

NE CAS	Nom sur la LIS (noms communs)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
5089-22-5	2,2'-(Naphthalène-1,4-diyl)bis(benzoxazole) (azurant 367, azurant KCB)	 C ₂₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	362,39

2.1 Sélection d'un analogue et utilisation de modèles (Q)SAR

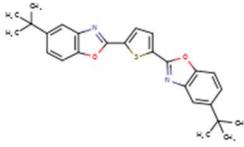
Une méthode de lecture croisée fondée sur les données d'un analogue et les résultats de modèles de relation (quantitative) structure-activité ([Q]SAR), le cas échéant, ont été

² La détermination de la conformité à l'un ou à plusieurs des critères énoncés à l'article 64 repose sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine occasionnés par les expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, ceci comprend notamment les expositions par l'air ambiant ou intérieur, l'eau potable, les aliments et les produits de consommation. Une conclusion établie aux termes de la LCPE n'est pas pertinente pour une évaluation en fonction des critères de risque prévus au *Règlement sur les produits dangereux*, lequel fait partie du cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses au travail et vise les produits dangereux destinés à être utilisés au travail, et n'empêche pas 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.

³ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (NE CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf lorsqu'elle est requise en vertu des exigences réglementaires ou pour des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque l'information et les rapports sont exigés selon la loi ou une politique administrative, est interdite sans le consentement écrit de l'American Chemical Society.

employés pour éclairer l'évaluation des effets sur la santé humaine. L'identité et la structure chimique de l'analogue choisi, le 2,2'-(thiophène-2,5-diyl)bis(5-*tert*-butylbenzoxazole), ci-après appelé « azurant 184 » (NE CAS 7128-64-5), ont servi à éclairer l'évaluation des effets sur la santé humaine (données résumées dans le Tableau 2-2).

Tableau 2-2. Identité de l'analogue

NE CAS	Nom sur la LIS ou autre nom (nom commun)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
7128-64-5	2,2'-(Thiophène-2,5-diyl)bis(5- <i>tert</i> -butylbenzoxazole) (azurant 184)	 <chem>CC(C)(C)c1ccc2oc3cc(C4=CC=CC=C4N5C=CC=C5O4)cc3o2</chem> $C_{26}H_{26}N_2O_2S$	430,56

Nous avons jugé que l'azurant 184 est un analogue approprié en raison des similitudes structurales qu'il présente avec l'azurant 367, particulièrement la présence de deux groupements benzoxazoles. Plusieurs autres analogues plus semblables sur le plan structural ont été identifiés, mais le manque de données empiriques ne permettait pas de les utiliser pour une lecture croisée. Ces autres analogues ont été pris en compte lors d'une modélisation QSAR afin de s'assurer que les prévisions concordaient dans l'ensemble du groupe plus vaste des substances à base de benzoxazole.

L'azurant 184 présente plusieurs caractéristiques structurales différentes de celles de l'azurant 367, y compris la présence d'un thiophène à la place d'un naphthalène entre les deux sous-structures de benzoxazole. De plus, l'azurant 184 comporte un groupement *tert*-butyle sur chaque sous-structure de benzoxazole, une caractéristique structurale absente de l'azurant 367. Nonobstant ces différences, les deux substances font partie du groupe des benzoxazolines, qui a été évalué dans son ensemble par d'autres instances, notamment l'Agence de protection environnementale (APE) du Danemark (2018). Lors de cette évaluation, l'APE du Danemark s'est fondée sur les données empiriques disponibles sur l'azurant 184 utilisé comme analogue afin d'éclairer de façon plus générale son évaluation des effets des substances à base de benzoxazole sur la santé humaine.

3. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physiques et chimiques de l'azurant 367 sont résumées dans le ECCC (2016b) donne des propriétés physico-chimiques supplémentaires.

, tandis que celles de l'analogue, l'azurant 184, sont présentées dans le Tableau 3-2. Aucune donnée expérimentale n'ayant été identifiée pour ces substances, des modèles (Q)SAR et de prévisions physico-chimiques ont servi à produire les valeurs prévues pour la substance étudiée. ECCC (2016b) donne des propriétés physico-chimiques supplémentaires.

Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques de l'azurant 367 (dans des conditions de température normales)

Propriété	Plage	Référence clé
Point de fusion (°C)	162 à 244	EPA 2019a
Point d'ébullition (°C)	345 à 566	EPA 2019a
Pression de vapeur (Pa)	$1,38 \times 10^{-8}$ à $2,72 \times 10^{-10}$	EPA 2019a
Constante de Henry (Pa·m ³ /mol)	Sans objet	EPA 2019a
Solubilité dans l'eau (mg/L)	$2,27 \times 10^{-3}$ à $9,93 \times 10^{-1}$	EPA 2019a
Log K_{oe} (sans dimension)	3,70 à 7,46	EPA 2019a

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

Tableau 3-2. Propriétés physiques et chimiques de l'azurant 184 (dans des conditions de température normales)

Propriété	Plage	Référence clé
Point de fusion (°C)	130 à 246	EPA 2019b
Point d'ébullition (°C)	319 à 571	EPA 2019b
Pression de vapeur (Pa)	$1,04 \times 10^{-8}$ à $7,08 \times 10^{-8}$	EPA 2019b
Constante de Henry (Pa·m ³ /mol)	Sans objet	EPA 2019b
Solubilité dans l'eau (mg/L)	$2,70 \times 10^{-3}$ à 1,18	EPA 2019b
Log K_{oe} (sans dimension)	5,64 à 8,98	EPA 2019b

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

4. Sources et utilisations

L'azurant 367 a fait l'objet d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012) et, d'après les renseignements déclarés pour l'année civile 2011, cette substance n'a pas produite ni importée au Canada en quantité dépassant le seuil de déclaration de 100 kg (Environnement Canada 2013). Aucune preuve de son utilisation au Canada dans des produits de santé naturels homologués, des médicaments, des emballages alimentaires ou des produits antiparasitaires n'a été identifiée (communication personnelle, courriels de la Direction générale des produits de santé et des aliments ou de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, septembre à octobre 2018; non référencée).

D'après les renseignements déclarés en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, l'azurant 367 entre dans la composition de certains vernis à ongles au Canada (communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, 9 octobre 2018; non référencée). La substance pourrait aussi être utilisée commercialement comme additif dans les cheveux artificiels de poupées (Cordova 2006). Toutefois, selon les renseignements disponibles, cette utilisation n'a pas été identifiée au Canada ni ailleurs.

5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

5.1 Caractérisation du risque pour l'environnement

Le risque posé à l'environnement par l'azurant 367 a été caractérisé à l'aide de la *Classification du risque écologique (CRE) des substances organiques* (ECCC 2016a), une approche fondée sur le risque qui tient compte de multiples paramètres liés au danger et à l'exposition, avec une pondération des divers éléments de preuve pour classer le risque. Les divers éléments de preuve sont combinés pour distinguer les substances présentant un danger plus faible ou plus élevé et un potentiel d'exposition plus faible ou plus élevé dans divers milieux. Une telle approche permet de réduire l'incertitude globale de la caractérisation du risque comparativement à une approche qui reposerait sur un unique paramètre dans un seul milieu (p. ex., la dose létale médiane DL₅₀). Nous résumons ici la démarche décrite en plus de détail par ECCC (2016a).

Les données sur les propriétés physico-chimiques, le devenir (demi-vies chimiques dans divers milieux et biotes, coefficients de partage et bioconcentration dans les poissons), l'écotoxicité aiguë pour les poissons et les quantités de produits chimiques importées ou produites au Canada proviennent de publications scientifiques, de bases de données empiriques (p. ex., la boîte à outils QSAR de l'OCDE 2016) et des réponses aux enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE. D'autres ont été obtenues au moyen de modèles (Q)SAR ou de devenir du bilan massique et de bioaccumulation. Ces données ont été utilisées comme intrants dans d'autres modèles de bilan massique ou pour compléter les profils d'exposition et de danger de la substance.

Les profils de danger reposent principalement sur des paramètres ayant trait au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les profils d'exposition sont aussi basés sur plusieurs paramètres, dont la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport sur de grandes distances. Les profils de danger et d'exposition ont été comparés aux critères de décision afin de classer les potentiels de danger et d'exposition de chaque substance comme faible, modéré ou élevé. Des règles supplémentaires ont été appliquées (p. ex., cohérence de

la classification, marge d'exposition) pour préciser les classifications préliminaires du danger et de l'exposition.

Nous avons utilisé une matrice de risque pour attribuer à chaque substance un risque potentiel faible, modéré ou élevé, en fonction de la classification de son danger et de son exposition. Les classifications par la CRE du risque potentiel ont été vérifiées en suivant une approche en deux étapes. La première consistait à modifier à la baisse la classification du risque (de modéré ou élevé à faible) des substances caractérisées par une faible vitesse de rejet dans l'eau après le traitement des eaux usées, ce qui entraîne un faible potentiel d'exposition. La deuxième étape consistait à réévaluer la classification du faible potentiel de risque à l'aide de scénarios de risque relativement prudents à échelle locale (c.-à-d. la zone entourant directement le point de rejet), conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si la classification du risque potentiel devrait être rehaussée.

La CRE est basée sur une approche pondérée qui vise à réduire au minimum la possibilité d'attribuer une classe trop élevée ou trop faible au danger et à l'exposition et donc au risque subséquent. Les approches équilibrées utilisées pour traiter les incertitudes sont détaillées dans un document d'ECCC (2016a). Nous présentons plus bas deux des plus importantes sources d'incertitude. Une erreur dans les valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées peut modifier la classification du danger, notamment si les paramètres sont fondés sur les valeurs de résidus dans les tissus (c.-à-d. le mode d'action toxique), dont bon nombre sont des valeurs estimées à l'aide de modèles (Q)SAR (Boîte à outils QSAR de l'OCDE 2016). L'impact d'une telle erreur est toutefois atténuée par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane générera une valeur prudente (protectrice) pour les résidus dans les tissus qui sera utilisée lors de l'analyse des résidus corporels critiques (RCC). De même, une erreur de sous-estimation de la toxicité aiguë sera atténuée par le recours à d'autres paramètres de danger, comme le profil structural du mode d'action, la réactivité et/ou l'affinité de liaison à l'estrogène. Les changements ou les erreurs touchant les quantités de substances chimiques peuvent se traduire par une classification différente de l'exposition, puisque les classifications de l'exposition et du risque sont très sensibles à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les résultats de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada d'après les quantités actuellement utilisées et pourraient ne pas représenter les tendances futures.

Les données critiques et les paramètres pris en compte pour élaborer les profils propres à l'azurant 367 et les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans ECCC (2016 b).

Selon les données évaluées lors de la CRE, l'azurant 367 a été classé comme présentant un faible potentiel d'exposition et comme une substance ayant un potentiel élevé de danger étant donné sa forte capacité de causer des effets nocifs dans les réseaux trophiques aquatiques en raison de son potentiel de bioaccumulation. L'azurant 367 a été classé comme ayant un potentiel modéré de risque pour

l'environnement. Toutefois, la classification du risque a été modifiée à la baisse, passant à un potentiel faible de risque pour l'environnement à la suite de la correction effectuée en fonction des quantités actuelles utilisées (voir section 7.1.1 du document sur l'approche de la CRE [ECCC 2016a]). Les effets potentiels et la façon dont ils pourraient se manifester dans l'environnement n'ont pas été examinés plus en profondeur, car l'exposition à la substance est faible. Compte tenu des profils d'utilisation actuels, il est peu probable que l'azurant 367 soit préoccupant pour l'environnement au Canada.

6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

6.1 Évaluation de l'exposition

La présence d'azurant 367 n'a pas été décelée dans les milieux de l'environnement au Canada ni ailleurs. Étant donné que cette substance n'a pas été produite ni importée au Canada en 2011 en quantité supérieure au seuil de déclaration de 100 kg (Environnement Canada 2013), il ne devrait pas y avoir de rejets importants dans l'environnement. Selon ces données, l'exposition de la population générale à l'azurant 367 due aux milieux de l'environnement devrait être négligeable.

L'exposition à l'azurant 367 peut être due à l'utilisation de certains vernis à ongles (communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, 9 octobre 2018; non référencée). Il ne devrait pas y avoir d'exposition par inhalation en raison de la très faible pression de vapeur estimée de l'azurant 367. La plus forte concentration déclarée d'azurant 367 dans un vernis à ongles (0,3 %) et une absorption cutanée de 100 % ont servi à estimer l'exposition à la substance. La plus forte exposition estimée des consommateurs due à l'utilisation d'un vernis à ongles contenant de l'azurant 367 se situe entre 6,5 et 12 µg/kg pc/événement, et les enfants de 2 à 3 ans sont sujets aux expositions estimées les plus élevées. Des paramètres d'exposition supplémentaires sont présentés à l'annexe A.

6.2 Évaluation des effets sur la santé

Aucune donnée empirique sur les caractéristiques toxicologiques de l'azurant 367 n'a été recensée. Cette substance appartient à la classe des azurants optiques appelés benzoxazolines (APE du Danemark 2018). Une analyse aux fins de lecture croisée a permis d'identifier l'azurant 184 comme l'analogue le plus apparenté à l'azurant 367 sur le plan structural pour lequel des données toxicologiques sont disponibles. Comme mentionné dans la section 2.1, l'APE du Danemark (2018) a aussi déterminé que l'azurant 184 est la substance à base de benzoxazole la plus testée.

Aucune étude sur la toxicité à court terme de l'analogue azurant 184 n'a été trouvée. Cependant, des études sur sa toxicité chronique et subchronique ont été répertoriées.

Le dossier d'enregistrement présenté à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) comprend deux études à dose répétée sur l'azurant 184 menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE (ECHA 2019). Selon le rapport d'étude (sans auteur, 1991), 40 beagles, séparés en groupes de 4 mâles et 4 femelles, ont reçu des doses de 0, 500, 1500, 5000 ou 50 000 ppm d'azurant 184 dans leur alimentation. Les auteurs de l'étude ont calculé que ces doses équivalaient à 16,6, 49, 169 et 1682 mg/kg pc/jour pour les femelles (doses légèrement plus faibles pour les mâles). Les chiens ont reçu une dose par jour, sept jours par semaine, pendant 91 à 93 jours. Comme les auteurs n'ont observé aucun effet attribuable au traitement à la dose la plus élevée, ils ont établi une dose sans effet observable (DSEO) respectivement de 1571 et de 1682 mg/kg pc/jour, soit la plus forte dose administrée aux mâles et aux femelles.

Dans le cadre d'une autre étude, des rats Sprague-Dawley ont reçu de l'azurant 184 dans leur alimentation pendant 13 semaines (rapport d'étude sans auteur 1981). Les groupes de traitement, constitués de 20 mâles et 20 femelles, ont reçu des doses de 1000, 3000 ou 10 000 ppm, ce qui équivaut à 78,3, 246 ou 788,8 mg/kg pc/jour (pour les femelles). Les auteurs de l'étude n'ont rapporté aucun effet nocif à la plus forte dose, le seul changement observé attribuable au traitement étant une légère hausse du poids absolu du foie et du rapport entre le poids corporel et le poids du foie chez les mâles et les femelles à la dose de 10 000 ppm. Les auteurs de l'étude ont jugé cette hausse négligeable. L'examen hématologique (à 6 et à 12 semaines) et l'examen macroscopique des tissus après la mort n'ont pas permis d'observer de changements attribuables au traitement. Les auteurs ont déterminé une dose sans effet nocif observable (DSENO) de 788,8 mg/kg pc/jour (10 000 ppm) basée sur la plus forte dose administrée et une DSEO de 246 mg/kg pc/jour (3000 ppm) basée sur les effets jugés non nocifs observés à la dose suivante.

Le dossier de l'ECHA sur l'azurant 184 comporte aussi une étude sur la toxicité de la substance pour la reproduction de la souris (rapport d'étude sans auteur 1969). Lors de cette étude, des souris, séparées en groupes de 52 sujets par sexe, ont reçu 1000 ppm de la substance dans leur alimentation (ce qui équivaut à 150 mg/kg pc/jour selon les calculs présentés dans ECHA 2019). L'étude comprenait également des groupes témoins de mâles et de femelles. La toxicité pour la reproduction de la génération parent (F0) a été étudiée en administrant la substance à ses sujets à partir de 36 semaines avant l'accouplement jusqu'aux périodes de gestation et de lactation. Comme aucun effet sur la reproduction n'a été observé chez les mâles et les femelles de la génération F0, une DSEO de 150 mg/kg pc/jour (1000 ppm) a été retenue, soit la seule dose administrée. Les membres de la génération F1 ont reçu un traitement semblable à celui administré à la génération F0, y compris pendant les périodes de maturation et d'accouplement. Les sujets de la génération F2 ont reçu la substance jusqu'à maturité, puis ont été sacrifiés. Les auteurs de l'étude n'ont observé aucun effet attribuable au traitement chez les générations F1 et F2, et ont donc déterminé une

DSEO de 150 mg/kg pc/jour (1000 ppm), soit la plus haute dose administrée. La présence de matière fluorescente dans les tissus adipeux, révélée sous un éclairage ultraviolet, est considérée comme le seul effet observé attribuable au traitement (rapport d'étude sans auteur 1969).

Selon les données présentées à l'ECHA (2019), l'azurant 184 a produit des résultats négatifs lors de quatre tests de génotoxicité in vitro, dont le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique et le test de micronoyaux sur cellules de mammifères. Dans un rapport d'étude (sans auteur 1968) cité dans ECHA (2019), le potentiel cancérigène de l'azurant 184 chez les rats a fait l'objet d'une étude décrite comme étant « équivalente ou semblable à » la ligne directrice 453 de l'OCDE (études combinées de toxicité chronique et de cancérigénicité). Dans le cadre de cette étude, des groupes de 35 rats mâles et 35 rats femelles ont reçu dans leur alimentation 1000 ppm (dose nominale) de la substance pendant 104 semaines. Dans le résumé de cette étude présenté dans le dossier de l'ECHA (2019), il est précisé qu'une dose de 1000 ppm équivaut à 50 mg/kg pc/jour. Un groupe témoin de mâles et de femelles a aussi été examiné. L'étude n'a permis d'observer aucune preuve de cancérigénicité à 1000 ppm ni aucun effet nocif attribuable au traitement de façon plus générale. Ainsi, on a déterminé pour cette étude une DES(N)O de 50 mg/kg pc/jour (1000 ppm), soit la seule dose administrée (rapport d'étude sans auteur 1968).

En se fondant sur un examen des calculs (Q)SAR et des données empiriques disponibles, l'APE du Danemark (2018) a déterminé que les substances à base de benzoxazole ne sont pas cancérigènes ni mutagènes ni toxiques pour la reproduction et ne sont pas sensibilisantes lors d'une exposition par voie cutanée ou par inhalation. Ces conclusions concordent avec les travaux d'établissement de profils réalisés par Santé Canada à l'aide de la boîte à outils (Q)SAR 4.2.1 de l'OCDE, qui n'ont permis de relever aucune alerte relative à l'azurant 367, à l'azurant 184 ou à sept autres substances semblables à l'azurant 367 sur le plan structurel (Boîte à outils QSAR de l'OCDE 2018).

6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

L'exposition systémique estimée à l'azurant 367 due à l'utilisation d'un vernis à ongles contenant la substance se situe entre 6,5 et 12 µg/kg pc/événement pour tous les groupes d'âge, et les enfants de 2 à 3 ans sont sujets à la plus forte exposition estimée. En l'absence de données sur la toxicité de l'azurant 367 provenant d'études à plus court terme, les marges d'exposition pour l'exposition à la substance due à son utilisation dans des vernis à ongles ont été calculées à l'aide des données disponibles sur la toxicité chronique et subchronique de son analogue, l'azurant 184. Une DSENO de 788,8 mg/kg pc/jour (plus forte dose testée) établie lors d'une étude de 13 semaines a été retenue, basée sur l'absence d'effet nocif statistiquement significatif observé à cette dose. Cette dose critique constitue une valeur prudente, étant donné qu'une étude plus courte sur la toxicité subchronique a permis de déterminer un DSEO supérieure à 1500 mg/kg pc/jour.

La comparaison de l'absorption quotidienne estimée d'azurant 367 et de la dose critique retenue tirée des études sur les effets sur la santé a permis de calculer des marges d'exposition supérieures à 65 000 pour tous les groupes d'âge, considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé

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

Les principales sources d'incertitude sont présentées dans le Tableau 6-1.

Tableau 6-1. Sources d'incertitude de la caractérisation des risques

Principale source d'incertitude	Effet
Il n'existe aucune donnée empirique disponible sur les propriétés physico-chimiques permettant d'éclairer la modélisation de l'exposition.	+/-
Aucune étude empirique sur la toxicité chronique ou à court terme n'est disponible pour la substance. On a dû faire la lecture croisée de données provenant d'une étude sur la toxicité chronique d'un analogue. Il n'existe aucune étude sur la toxicité à court terme de l'analogue.	+/-
Il n'existe aucune étude par voie cutanée portant sur l'azurant 367 ou ses analogues.	+/-

Remarque : +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation du risque.

7. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, l'azurant 367 présente un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement. Il est conclu que l'azurant 367 ne satisfait pas aux critères des alinéas 64a) et b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que l'azurant 367 ne satisfait pas aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est donc conclu que l'azurant 367 ne satisfait à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Références

[APE du Danemark]. 2018. Agence de protection de l'environnement du Danemark. *Substitution of Optical Brightener Agents in Industrial Textiles [PDF]*. Ministry of Environment and Food of Denmark. Rapport du MUDP. Octobre 2018. [Consulté le 18 avril 2019.] (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, ministère de l'Environnement. 2012. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999 [PDF]) : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 146, n° 48, supplément.

[ConsExpo Web] Consumer Exposure Web. 2019. *Modèle Consumer Exposure Web*. Version 1.0.6, mise à jour le 13 février 2019. Bilthoven (NL): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]. (Disponible en anglais seulement.)

Cordova A et Kroskirty J, inventeurs; Mattel, Inc., responsable. 19 septembre 2006. *Light reflecting polymeric articles containing benzoxazolyl-naphthalene optical brighteners*. Brevet américain n° US 7,108,913 B1. [Consulté le 30 jan 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016a. *Document sur l'approche scientifique : classification du risque écologique des substances organiques*. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016b. *Document complémentaire : data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk*. Gatineau (Qc). ECCC. Information en appui au Document sur l'approche scientifique : classification du risque écologique des substances organiques. Disponible à : eccc.substances.eccc@canada.ca. (Disponible en anglais seulement.)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 12 mars 2017.] *Catégorisation de produits chimiques*. Ottawa (Ont.) : gouvernement du Canada. [Consulté le 20 mars 2019.]

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2019. Dossier d'enregistrement : 2,5-thiophenediylbis(5-tert-butyl-1,3-benzoxazole) NE CAS 7128-64-5. Helsinki (FI): ECHA. [Mis à jour le 9 fév 2019; consulté le 23 avril 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

Environnement Canada. 2013. *Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu de l'article 71 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure*. Données préparées par : Environnement Canada et Santé Canada; Programme des substances existantes.

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2019a. *Chemistry Dashboard for Benzoxazole, 2,2'-(1,4-naphthalenediyl)bis-* [document Web]. [Consulté le 20 mars 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2019b. *2,2'-(2,5-Thiophenediyl)bis[5-(1,1-dimethylethyl)-benzoxazole]* [document Web]. [Consulté le 3 mai 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

Ficheux AS, Morisset T, Chevillotte G, Postic C et Roudot AC. 2014. « Probabilistic assessment of exposure to nail cosmetics in French consumers ». *Food. Chem. Toxicol.* Vol. 66, p. 36-43. (Disponible en anglais seulement.)

OCDE – Boîte à outils QSAR. 2016. Paris (FR), Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (Disponible en anglais seulement.)

OCDE – Boîte à outils QSAR. [outil de lecture croisée] 2018. Version 4.2.1. Paris (FR), Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique. (Disponible en anglais seulement.)

Rapport d'étude sans auteur. 1968. *Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats*. [Cité dans ECHA 2019.] [Consulté le 23 avril 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

Rapport d'étude sans nom. 1969. *One-generation Reproductive Study in Mice*. [Cité dans ECHA 2019.] [Consulté le 23 avril 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

Rapport d'étude sans auteur. 1981. *Short-term Repeated Dose Toxicity Study in Rats*. [Cité dans ECHA 2019.] [Consulté le 23 avril 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

Rapport d'étude sans auteur. 1991. *Short-term Repeated Dose Toxicity Study in Dogs*. [Cité dans ECHA 2019.] [Consulté le 23 avril 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]. 2006. *Cosmetics fact sheet: to assess the risks for the consumer* [document PDF]. Version mise à jour pour ConsExpo 4. Bilthoven (NL): RIVM. Rapport n° 320104001/2006. [Consulté le 20 mars 2019.] (Disponible en anglais seulement.)

Santé Canada (2015). *Tableau de la consommation des aliments fondé sur l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 2.2, Nutrition (2004) réalisée par Statistique Canada*, fichier partagé. Ottawa (Ont.).

Annexe A. Exposition estimée à l'azurant 367 par voie cutanée

Des scénarios d'exposition par voie cutanée pour l'application de vernis à ongles ont servi à estimer l'exposition potentielle à l'azurant 367. Ils sont présentés dans le tableau A-1. Les expositions ont été estimées à l'aide de l'outil ConsExpo (2019). La concentration maximale déclarée d'azurant 367 dans les vernis à ongles (0,3 %; communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, 9 octobre 2018; non référencé) a été utilisée pour tous les scénarios d'exposition, ainsi qu'une absorption cutanée de 100 %. Sauf indication contraire, toutes les autres valeurs des paramètres proviennent de la fiche d'information sur les cosmétiques de l'outil ConsExpo (RIVM 2006).

Tableau A-1. Exposition estimée à l'azurant 367 par voie cutanée

Scénario d'exposition	Paramètre d'entrée du modèle	Exposition systémique estimée (µg/kg pc/ événement)
Vernis à ongles (2 à 3 ans)	Quantité de produit : 0,06 g par application Poids corporel : 15 kg	12
Vernis à ongles (4 à 8 ans)	Quantité de produit : 0,06 g par application Poids corporel : 23 kg	7,8
Vernis à ongles (9 à 13 ans)	Quantité de produit : 0,16 g par application Poids corporel : 42 kg	11
Vernis à ongles (14 à 18 ans)	Quantité de produit : 0,16 g par application Poids corporel : 62 kg	7,7

Scénario d'exposition	Paramètre d'entrée du modèle	Exposition systémique estimée (µg/kg pc/ événement)
Vernis à ongles (19 ans et plus)	Quantité de produit : 0,16 g par application Poids corporel : 74 kg	6,5

Sources : Quantité de produit (Ficheux *et al.* 2014). Poids corporel (Santé Canada 2015). Les paramètres physico-chimiques (non indiqués) ont été choisis à partir de la valeur moyenne de la plage prévue (EPA 2019a).