



Évaluation préalable

Acide [[(phosphonométhyl)imino]bis[éthane-2,1-diylnitrilobis(méthylène)]]tétrakisphosphonique

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
15827-60-8**

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Avril 2021

No de cat. : En84-220/2021F-PDF

ISBN 978-0-660-37512-0

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

On demande seulement :

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

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

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'Environnement et Changement climatique, 2021.

Also available in English

Synopsis

En vertu de l'article 68 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 de l'acide [(phosphonométhyl)imino]bis[éthane-2,1-diylnitrilobis(méthylène)]tétrakisphosphonique, ci-après appelé DTPMP. Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (no CAS¹) du DTPMP est le 15827-60-8. Cette substance a été identifiée d'intérêt prioritaire pour une évaluation en raison de préoccupations pour la santé humaine.

Le DTPMP a été visé dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE. Il n'y a eu aucune déclaration de production de DTPMP au Canada en une quantité supérieure à la limite de déclaration de 100 kg pour l'année 2011, mais un total de 333 656 kg de DTPMP y ont été déclarés importés uniquement à des fins d'utilisation commerciale, dont le traitement de l'eau (non potable), la lessive et le lavage de la vaisselle, des peintures et revêtements, l'extraction du gaz et du pétrole, des matériaux de construction, des produits en papier, des encres, des encres en poudre et des colorants, des fournitures pour la photographie et une variété de produits de soins (c'est-à-dire produits pour les tissus, pour le nettoyage, pour l'ameublement, produits de soins personnels, produits pour les vêtements et les chaussures et produits pour le traitement de l'air).

Du DTPMP est utilisé dans certains produits de coloration capillaire permanente et a été identifié en tant qu'ingrédient non médicinal dans une drogue sans ordonnance (une solution ophtalmique).

Le risque pour l'environnement posé par le DTPMP a été caractérisé au moyen de la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE). La CRE est une approche basée sur les risques, qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition, et sur une pondération des éléments de preuve pour donner une valeur de risque. Les profils de danger sont basés 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 comprennent la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Une matrice de risques est utilisée pour assigner aux substances un potentiel faible, moyen ou élevé, basé sur leurs profils de danger et d'exposition.

¹ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (nº CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society, sauf en réponse à des besoins législatifs et aux fins de rapports destinés au gouvernement du Canada en vertu d'une loi ou d'une politique administrative.

D'après les résultats de la CRE, il est improbable que le DTPMP ait des effets nocifs sur l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, le risque d'effets nocifs sur l'environnement dus au DTPMP est faible. Nous avons conclu que le DTPMP ne satisfait à aucun des critères de l'alinéa 64(a) ou 64(b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité or concentration ni dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement nécessaire à la vie.

Pour la population générale du Canada, les expositions potentielles au DTPMP ont été estimées dans les cas de l'utilisation de colorant capillaire permanent et de solution ophtalmique.

Il a été déterminé que l'effet critique pour la caractérisation des risques est la perturbation potentielle de l'homéostase du fer ou du calcium, basée sur une étude en laboratoire. Les marges entre les estimations d'exposition et les niveaux d'effet critique observés lors d'études en laboratoire sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Compte tenu de tous les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, nous avons conclu que le DTPMP ne satisfait à aucun des critères de l'alinéa 64(c) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la santé ou la vie humaine.

Nous avons conclu que le DTPMP ne satisfait à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Synopsis.....	i
1. Introduction	1
2. Identité de la substance	2
3. Propriétés physiques et chimiques	3
4. Sources et utilisations	3
5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.....	5
5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	5
6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	7
6.1 Évaluation de l'exposition	7
6.2 Évaluation des effets sur la santé.....	9
6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	10
6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	11
7. Conclusion	11
Références.....	13
Appendix A – Paramètres pour estimer l'exposition aux produits disponibles pour les consommateurs.....	15

Liste des tableaux

Tableau 2-1. Identité du DTPMP	2
Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques du DTPMP (aux conditions normales de température et de pression).....	3
Tableau 4-1. Autres utilisations du DTPMP au Canada	4
Tableau 6-1. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour le DTPMP, ainsi que les marges d'exposition pour les adolescents (12-19 ans)	10

1. Introduction

En vertu de l'article 68 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 de l'acide [[(phosphonométhyl)imino]bis[éthane-2,1-diylnitrilobis(méthylène)]]tétrakisphosphonique, ci-après appelé DTPMP, afin de déterminer si cette substance pose ou peut poser un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Cette substance a été identifiée d'intérêt prioritaire pour une évaluation en raison de préoccupations pour la santé humaine (ECCC, SC [modifié en 2017]).

Le risque pour l'environnement posé par le DTPMP a été caractérisé au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE) (ECCC 2016a). Le danger d'une substance est décrit par la CRE en utilisant des paramètres clés, dont le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité internes dérivés du réseau trophique, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique. La CRE tient compte de la possible exposition des organismes dans des environnements aquatiques ou terrestres, basée sur des paramètres tels que les vitesses d'émissions potentielles, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique à grande distance. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de déterminer si une substance mérite une évaluation plus poussée de son potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.

Le DTPMP a fait l'objet d'études au niveau international dans le cadre du Programme d'évaluation coopérative des produits chimiques de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), et un Rapport d'évaluation initiale de SIDS (Screening Information Dataset) (SIAR) de l'OCDE est disponible (OCDE 2004). Ces évaluations sont soumises à un examen rigoureux (dont un examen par des pairs) et à une approbation par des autorités gouvernementales internationales. Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada sont des participants actifs de ce processus et considèrent que ces évaluations sont fiables. Le SIAP de l'OCDE a été utilisé pour étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation préalable.

Pour la présente évaluation préalable, nous avons tenu compte de renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et les expositions, dont des renseignements soumis par des parties prenantes. Des données pertinentes ont été recensées jusqu'en mars 2018. Des données empiriques tirées d'études clés, ainsi que certains résultats de modélisation, ont été utilisés pour tirer nos conclusions. Quand ils étaient pertinents, des renseignements provenant d'autres juridictions ont été pris en compte.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE travaillant à Santé Canada et à Environnement et Changement climatique Canada, en se basant sur une ébauche développée par le

personnel de SLR International Corporation. Elle comprend aussi des intrants d'autres programmes de ces deux ministères. La partie portant sur l'environnement de la présente évaluation est basée sur le document de la CRE (publié le 30 juillet 2016) et elle a été sujette à un examen externe ainsi qu'à une période de commentaires du public de 60 jours. Par ailleurs, l'ébauche de cette évaluation préalable (publiée le 16 mars 2019) a fait l'objet d'une période de commentaires publics de 60 jours. Bien que des commentaires externes aient été pris en compte, Environnement et Changement climatique Canada et Santé Canada restent responsables du contenu final et des conclusions de la présente évaluation préalable.

La présente évaluation préalable est centrée sur des renseignements critiques afin de déterminer, en examinant les renseignements scientifiques et en suivant une approche basée sur le poids de la preuve et le principe de précaution², si la substance visée satisfait aux critères de l'article 64 de la LCPE. Nous présentons dans la présente évaluation préalable les renseignements critiques et les éléments pris en compte à partir desquels nous avons tiré nos conclusions.

2. Identité de la substance

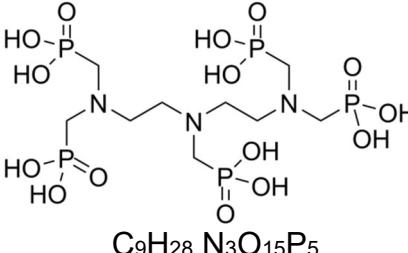
Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (nº CAS³), le nom sur la *Liste intérieure des substances* (LIS) et la masse moléculaire de cette substance sont donnés dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1. Identité du DTPMP

Nº CAS	Nom sur la LIS	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)

² Le fait de savoir si un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE sont satisfaits est basé sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine dus, sans toutefois s'y limiter, à des expositions à l'air ambiant ou intérieur, à l'eau potable, aux aliments et aux produits de consommation. Une conclusion faite dans le cadre de la LCPE n'est pas pertinente pour une évaluation des critères de risque spécifiés dans le *Règlement sur les matières dangereuses* faisant partie du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au Travail (SIMDUT) couvrant l'utilisation, la manipulation et le stockage sur le lieu de travail, ni n'empêche une telle évaluation. De même, une conclusion basée sur les critères de l'article 64 de la LCPE n'empêche pas de prendre des mesures dans le cadre d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

³ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (nº CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society, sauf en réponse à des besoins législatifs et aux fins de rapports destinés au gouvernement du Canada en vertu d'une loi ou d'une politique administrative.

15827-60-8	Acide [[(phosphonométhyl)imino]bis[éthane-2,1-diylnitrilobis(méthylène)]]tétrakisphosphonique	 C ₉ H ₂₈ N ₃ O ₁₅ P ₅	573,2
------------	---	--	-------

3. Propriétés physiques et chimiques

Un résumé des propriétés physiques et chimiques du DTPMP est présenté dans le Tableau 3-1. D'autres propriétés ont été rapportées dans un document d'ECCC (2016b).

Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques du DTPMP (aux conditions normales de température et de pression)

Propriété	Valeur	Type de donnée	Référence
Point de fusion (°C)	449,8	Mesurée	ECHA 2017a
Point d'ébullition (°C)	sublimation	Mesurée	ECHA 2017a
Solubilité dans l'eau (mg/L)	500 000	Modélisée	OCDE 2004
Masse volumique (g/mL)	1,4	Estimée	ECHA 2017a
Pression de vapeur (Pa)	1,67 x 10 ⁻¹⁰	Estimée	OCDE 2004
Constante de Henry (atm·m ³ /mol)	7,3 x 10 ⁻¹⁸	Estimée	OCDE 2004
log K _{oe} (sans dimension)	-3,4	Mesurée	ECHA 2017a
log K _{sédiments-eau} (sans dimension)	3,06	Mesurée	ECHA 2017b

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

4. Sources et utilisations

Le DTPMP n'est pas présent naturellement dans l'environnement.

Le DTPMP a fait l'objet d'une enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012). Au Canada, aucune production de DTPMP excédant le seuil de déclaration de 100 kg n'a été déclarée pour l'année civile 2011. Cette même année, le

total des quantités importées déclarées était de 333 656 kg (Environnement Canada 2013)⁴.

Le DTPMP est souvent utilisé comme agent de chélation dans des systèmes de blanchiment, dans lesquels il peut complexer des ions métalliques et prévenir le dépôt de tartre sur des surfaces. Divers sels de cet acide sont utilisés pour ajuster le pH de la solution, mais l'activité de ces sels est la même que celle de l'acide (OCDE 2004).

Au Canada, il a été rapporté que le DTPMP est utilisé à des fins commerciales uniquement, comme additif pour le traitement industriel de l'eau (non potable), pour la lessive et la vaisselle, pour des peintures et des revêtements, comme inhibiteur du tartre pour l'exploitation gazière et pétrolière, pour certains matériaux de construction en bois en métal, pour des produits du papier, des encres, des toners et des colorants, pour des fournitures photographiques et pour une variété de produits de soins (p. ex. tissus, nettoyage, ameublement, soins personnels, vêtements et chaussures, air) (Environnement Canada 2013, TDS 2018).

D'autres utilisations du DTPMP au Canada sont mentionnées dans le tableau 4-1.

Tableau 4-1. Autres utilisations du DTPMP au Canada

Utilisation	Détails
Additif indirect ^a	Composant de détergent pour la vaisselle
Ingrédient médicinal ou non médicinal dans des désinfectants ou des produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire ^b	Ingrédient non médicinal dans des solutions ophtalmiques utilisées pour lubrifier des yeux secs
Présent dans des cosmétiques, en se basant sur des déclarations faites en vertu du <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^c	Déclaré présent dans certains colorants capillaires permanents
Inscrit sur la liste des formulants dans les produits antiparasitaires homologués ^d	Inscrit comme formulant, toutefois n'est actuellement utilisé dans aucun produit homologué

^a Communication personnelle : courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada, daté du 24 janvier 2018, non référencé.

^b Communication personnelle : courriel de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, daté du 2 janvier 2018, non référencé.

^c 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 des risques de Santé Canada, daté du 24 janvier 2018, non référencé.

⁴ Les valeurs reflètent les quantités déclarées à la suite d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). Consulter l'enquête pour connaître les inclusions et les exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

^d Communication personnelle : courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, daté 29 décembre 2017, non référencé.

5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

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

Des données sur les propriétés physico-chimiques, le devenir (demi-vie chimique dans divers milieux et biotes, coefficients de partage et bioconcentration dans le poisson), l'écotoxicité aiguë pour le poisson et les quantités produites et importées au Canada ont été tirées de la littérature scientifique, de bases de données empiriques (p. ex. boîte à outils QSAR 2014 de l'OCDE) et de réponses à des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE. D'autres données ont été obtenues en utilisant des modèles de type QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) ou de bioaccumulation et de devenir du bilan massique. Ces données ont été utilisées comme intrants dans d'autres modèles de bilan massique ou pour compléter les profils d'exposition et de danger de la substance.

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

Une matrice de risque a été utilisée pour assigner à chaque substance un risque potentiel faible, moyen ou élevé, basé sur la classification de son danger et de son exposition. Les classifications du risque potentiel au moyen de la CRE ont été vérifiées en suivant une approche en deux étapes. La première étape servait à ajuster les

résultats de la classification du risque de moyen ou élevé à faible pour les substances présentant une faible vitesse d'émission estimée dans l'eau après traitement des eaux usées, représentant un faible potentiel d'exposition. La deuxième étape servait à revoir les résultats d'une classification du potentiel de risque faible au moyen de scénarios de risque relativement prudents, d'échelle locale (c.-à-d. dans la zone à proximité du point de rejet), conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si cette classification du risque potentiel devrait être accrue.

La CRE est basée sur une approche pondérée afin de réduire au minimum toute sur-classification ou sous-classification du danger et de l'exposition, et du risque subséquent. Les approches équilibrées pour tenir compte des incertitudes sont décrites en plus de détails dans le document ECCC 2016a. Nous décrivons ci-après deux des zones d'incertitude les plus importantes. Les erreurs dans les valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées pourraient conduire à des changements de la classification du danger, en particulier en ce qui a trait aux paramètres reposant sur des valeurs de résidus dans les tissus (c.-à-d. mode d'action toxique), dont de nombreux sont des valeurs prédites à partir de modèles QSAR (boîte à outils QSAR 2014 de l'OCDE). Cependant, l'impact de cette erreur est atténué par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane conduira à une valeur prudente (protectrice) pour les résidus dans les tissus pour l'analyse des résidus corporels critiques (RCC). L'erreur de sous-estimation de la toxicité aiguë sera atténuée par l'utilisation d'autres paramètres de danger comme le profilage structurel du mode d'action, la réactivité et/ou l'affinité de liaison à l'estrogène. Les changements dans les quantités chimiques ou les erreurs dans ces quantités pourraient conduire à des classifications différentes de l'exposition, la classification de l'exposition et du risque étant hautement sensible à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les résultats de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada basés sur une estimation des quantités actuellement utilisées, mais pourraient ne pas refléter des tendances futures.

Les données critiques et les paramètres pris en compte pour développer les profils spécifiques au DTPMP et les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document d'ECCC (2016b).

En se basant sur les renseignements pris en compte pour la CRE, le DTPMP a été classé comme ayant un potentiel d'exposition modéré, sur la base d'une longue persistance globale, une utilisation en quantité modérée et une marge d'exposition élevée. Le potentiel de danger du DTPMP a été classé comme étant faible. En conséquence, le DTPMP a été classé comme ayant un faible potentiel de risque pour l'environnement. En se basant sur les profils actuels d'utilisation, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

6.1 Évaluation de l'exposition

Le DTPMP est principalement utilisé comme agent de chélation pour le traitement de l'eau et pour des applications de blanchiment dans des environnements industriels. La principale source d'exposition de l'environnement devrait être celle des rejets industriels. Le DTPMP ne devrait pas se retrouver dans l'air, car sa pression de vapeur est très faible ($1,67 \times 10^{-10}$ Pa), et les rejets potentiels dans l'environnement devraient faire principalement dans les eaux de surface. Le DTPMP devrait se retrouver en très grande partie dans les sédiments et les boues conduisant à de très faibles concentrations dans les eaux de surface après le traitement des eaux usées (Nowack 2002). En Europe, les effluents des usines de traitement des eaux usées entraînent des concentrations moyennes de DTPMP et de phosphonates similaires dans les cours d'eau de 0,25 µg/L (Jaworska et al. 2002). En raison de la forte affinité de liaison du DTPMP aux boues provenant d'eaux usées et aux sédiments des cours d'eau et de sa très faible pression de vapeur, l'exposition de la population générale du Canada au DTPMP due aux milieux de l'environnement devrait être minime.

Au Canada, il a été rapporté que du DTPMP est utilisé dans des peintures et revêtements, des produits en papier, des encres, des toners et des colorants, des fournitures photographiques, des matériaux de construction et dans une variété de produits de soins destinés à des utilisations industrielles/professionnelles uniquement (p. ex. tissus, nettoyage et ameublement, soins personnels, vêtements et chaussures, air) (Environnement Canada 2013).

Le DTPMP peut être utilisé comme composant dans un additif de fabrication (détergent pour la vaisselle) utilisé dans des établissements de traitement des aliments. Toutefois, aucun contact direct avec les aliments ne devrait se produire, car l'utilisation du détergent est suivi d'un rinçage avec de l'eau potable (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada, daté du 24 janvier 2018, non référencé).

Les produits disponibles pour les consommateurs au Canada qui pourraient potentiellement conduire à une exposition au DTPMP comprennent certaines solutions ophtalmiques et certains colorants capillaires permanents.

Du DTPMP est utilisé comme agent stabilisant dans un nombre limité de solutions ophtalmiques vendues au Canada, à une concentration de 0,06 mg/goutte (communication personnelle, courriel de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada, daté du 3 janvier 2018, non référencé). Ces produits doivent être mis directement sur l'œil afin de traiter une sécheresse oculaire.

L'exposition à un composant de ces solutions ophtalmiques a lieu par absorption de la cornée et du tissu conjonctif. Aucun modèle d'exposition des consommateurs n'a été identifié afin d'estimer l'exposition due à l'utilisation de telles solutions. En conséquence, un examen du dosage ophtalmique réalisé par Farkouh et al. (2016) a été utilisé pour faire des hypothèses raisonnables pour l'exposition due aux gouttes oculaires. Farkouh et al. (2016) ont rapporté que le fornix conjonctival peut retenir environ 10 µL, nettement moins que le volume standard des gouttes dispensées par les compte-gouttes commerciaux qui va de 25 à 50 µL, le restant du liquide s'écoulant hors de l'œil sur la paupière et la joue. L'exposition n'a pas été estimée pour la portion de la goutte oculaire qui sort de l'œil, car il est assumé que la personne essuiera immédiatement l'excès de liquide.

En se basant sur les instructions du produit, un consommateur se mettant 2 gouttes dans chaque œil 5 fois par jour devrait être un scénario d'exposition limite supérieure pour le traitement des yeux secs. Après ajustement du dosage pour la partie de la goutte restant dans l'œil (40 %), l'absorption estimée de DTPMP serait de 0,48 mg. Ceci représente une exposition systémique de 6,8 µg/kg pc/jour pour un adulte et de 8 µg/kg pc/jour pour un adolescent. Ce scénario représente un traitement à court terme qui serait arrêté après 7 jours, selon les instructions du produit. Pour les paramètres utilisés pour faire ce calcul, consulter l'Annexe A.

Pour estimer l'exposition quotidienne au DTPMP pour une utilisation continue de gouttes oculaires, un régime thérapeutique de 2 gouttes par œil, deux fois par jour, a été pris en compte. Un tel scénario d'exposition conduit à une exposition estimée de 2,7 µg/kg pc/jour pour un adulte et de 3,2 µg/kg pc/jour pour un adolescent.

Du DTPMP a aussi été identifié dans certains colorants capillaires permanents pour le visage (p. ex. cils, barbe) (communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada, daté du 24 janvier 2018, non référencé). En tant qu'estimation prudente, une exposition a été calculée pour l'utilisation de cette substance dans un colorant permanent destiné à la coloration des cheveux. Les concentrations de DTPMP sont identiques dans les deux types de produit et il est assumé que l'utilisateur porte des gants lors du traitement et que l'application est faite au moyen d'une brosse fournie avec l'ensemble de traitement. Seul le paramètre de surface (qui est plus faible dans le cas du scénario pour le visage) serait différent pour estimer les expositions à ces produits. La différence de fréquence d'utilisation n'est pas pertinente, l'exposition étant estimée par événement.

Pour estimer l'exposition au DTPMP due à des colorants capillaires, l'absorption dermique du DTPMP a été estimée au moyen du flux dermique maximal (J_{max}) rapporté par Williams et al. (2016). Pour les équations et paramètres utilisés pour ce calcul, consulter l'Annexe A. La valeur de J_{max} pour le DTPMP a été établie à $1,20 \times 10^{-6} \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, qui conduit à une exposition systémique estimée de 0,26 µg/kg pc/événement chez un adulte et de 0,3 µg/kg pc/événement pour un

adolescent. Étant donné le très faible pression de vapeur du DTPMP ($1,67 \times 10^{-10}$ Pa), l'exposition par inhalation due à ces produits n'a pas été estimée.

6.2 Évaluation des effets sur la santé

Le DTPMP n'est pas identifié comme représentant un danger élevé pour la santé humaine, en raison de la classification par d'autres agences nationales ou internationales de sa cancérogénicité, de sa génotoxicité, de sa toxicité pour la reproduction ou le développement. Les composés de l'acide phosphonique, dont le DTPMP et ses sels de sodium, ont fait l'objet d'un examen au niveau international (OCDE 2004). Cet examen a été utilisé pour étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation. Une recherche bibliographique a été réalisée de 2004 (l'année de publication du rapport de l'OCDE) à mars 2018, aucune autre étude sur les effets sur la santé qui pourrait conduire à des niveaux d'effet critique inférieurs à ceux de l'OCDE (2004) n'a été trouvée.

Le dossier d'enregistrement de REACH (ECHA 2017b) comporte un résumé d'une étude sur la toxicocinétique du DTPMP, pour laquelle trois rats mâles ont reçu une dose unique de DTPMP par voie orale. Leurs excréments et leurs urines ont été collectés pendant les 72 heures suivant l'exposition. Des organes ont aussi été analysés afin de détecter du DTPMP. Après 24 heures, 94 % du DTPMP ont été récupérés dans les excréments. Après 72 heures, 98 % de la dose ont été récupérés dans les excréments. Ceci indique une absorption par voie orale de seulement 2 %.

L'effet critique du DTPMP a été déterminé comme étant des perturbations potentielles de l'homéostase du fer et du calcium (en l'absence de toute autre altération concurrente des niveaux de calcium plasmique). Cet effet a été observé à une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 842 mg/kg pc/j pour le groupe de mâles ayant reçu la dose moyenne, conduisant à une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 83 mg/kg pc/j pour cette étude de 90 jours avec gavage orale de rats (OCDE 2004, ECHA 2017b). Certains effets hématologiques et certaines augmentations de la densité osseuse totale ont aussi été observés lors de cette étude. Certaines preuves de toxicité pour le fœtus équivoques ont été identifiées lors d'une autre étude, mais ces résultats n'ont pas pu être reproduits lors d'une étude sur le développement. Les DSENO pour ces deux études étaient supérieures à celle de 83 mg/kg pc/jour établie pour les effets sur l'homéostase du fer et du calcium (OCDE 2004). Aucune préoccupation quant à la cancérogénicité ou à la génotoxicité n'a pu être soulevée lors de l'examen de l'OCDE (2004).

Dans l'examen de l'OCDE (2004), il est noté qu'il n'y a aucune différence apparente entre la toxicité aiguë des acides et celles de leurs sels de sodium, et que pour tous ces composés l'absorption par le corps humain est très limitée, avec une faible absorption suite à une exposition par voie orale ou dermique.

6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Le DTPMP n'est pas une substance présente naturellement dans l'environnement et aucun rapport sur sa présence dans un des milieux de l'environnement au Canada n'a été trouvé. Le DTPMP a une très faible pression de vapeur et ne devrait pas se retrouver dans l'atmosphère après son rejet dans l'environnement. S'il est rejeté dans l'eau, il devrait passer en grande partie dans les sédiments, conduisant à de très faibles concentrations dans les eaux de surface. En conséquence, aucune exposition de la population générale du Canada au DTPMP due aux milieux de l'environnement ne devrait avoir lieu, et le risque potentiel pour la santé humaine est donc considéré comme faible.

Une exposition de la population générale au DTPMP est prévue, celle résultant de la présence de cette substance dans un nombre limité de produits pharmaceutiques et cosmétiques. Pour calculer les marges d'exposition (ME), la DSENO de 83 mg/kg pc/jour tirée d'une étude de 90 jours par voie alimentaire (OCDE 2004) a été retenue, étant donné qu'il n'y avait pas de données disponibles pour l'exposition par voie cutanée. L'utilisation d'une DSENO établie dans une étude subchronique comme paramètre pour une exposition épisodique à du colorant capillaire est prudente. Les effets critiques de cette étude incluaient des perturbations potentielles de l'homéostase du fer et du calcium. La prise en compte de l'absorption par voie orale rapportée de 2 % pour cette substance (ECHA 2017b) conduit à un point de départ ajusté de 1,7 mg/kg pc/jour (soit 83 mg/kg pc/jour X 2 %).

Dans le tableau 6-1, nous présentons une comparaison de l'exposition systémique estimée (voir la section 6.1) et du niveau d'effet critique ajusté de l'OCDE (2004) pour le DTPMP présent dans une solution ophtalmique ou un colorant capillaire permanent. Les ME ne sont données que pour les adolescents, leur exposition étant plus importante que celle des adultes en raison de leur masse corporelle moindre, conduisant à un ME moindre.

Tableau 6-1. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour le DTPMP, ainsi que les marges d'exposition pour les adolescents (12-19 ans)

Scénario d'exposition	Exposition systémique	Niveau d'effet critique (mg/kg pc/jour)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Solution ophtalmique (utilisation à court terme) ^a	8×10^{-3} mg/kg pc/jour	DSENO de 1,7 ^b	Perturbations potentielles de l'homéostase du fer et du calcium	212
Colorant capillaire permanent	3×10^{-4} mg/kg pc/événement	DSENO de 1,7 ^b	Perturbations potentielles de l'homéostase du fer et du calcium	5600

(par événement) ^c				
------------------------------	--	--	--	--

^a 2 gouttes par œil, 5 fois par jour, pendant 7 jours. Voir l'Annexe A pour plus de détails.

^b Basée sur une DSENO de 83 mg/kg pc/jour tirée d'une étude de 90 jours par voie alimentaire (OCDE 2004) ajustée pour l'absorption par voie orale rapportée de 2 % (ECHA 2017b)

^c 9 fois par an. Voir l'Annexe A pour plus de détails.

Les ME calculées pour l'utilisation de solution ophtalmique ou de colorant capillaire permanent sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

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

Les bases de données sur l'exposition comportent des limites qui conduisent à des incertitudes sur les estimations de l'exposition. Il n'y avait aucune donnée canadienne sur les concentrations de DTPMP dans l'environnement, bien que son affinité à s'adsorber sur les sédiments et les boues indiquerait qu'une exposition due au rejet dans l'eau est improbable. Il n'y avait pas non plus de renseignement sur les concentrations de DTPMP restant sur ou dans les produits disponibles pour les consommateurs suite à son utilisation industrielle/commerciale. Bien qu'il existe des preuves de l'utilisation de DTPMP dans des produits disponibles pour les consommateurs en Europe (HERA 2004), aucune utilisation de ce type n'a été identifiée au Canada. Les modèles utilisés pour estimer l'exposition entraînent des incertitudes, mais les paramètres prudents utilisés avec ces modèles ont probablement conduit à surestimer l'exposition.

7. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, le risque d'effets nocifs sur l'environnement dus au DTPMP est faible. Nous concluons que le DTPMP ne satisfait à aucun des critères de l'alinéa 64(a) ou 64(b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement nécessaire à la vie.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, nous concluons que le DTPMP ne satisfait à aucun des critères de l'alinéa 64(c) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Nous concluons donc que le DTPMP ne satisfait à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Références

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 \(1999\) : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure \[pdf\]](#); Gazette du Canada, Partie I, vol. 146, n° 48, Supplément.

[[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016b; Documents à l'appui : Data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications. Gatineau (QC) : ECCC. Information en appui au document sur l'approche scientifique : classification du risque écologique des substances organiques. Disponible à l'adresse suivante : substances.eccc@canada.ca; disponible en anglais seulement.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; [modifié le 12 mars 2017]; [Catégorisation de substances chimiques](#); Ottawa (ON) : gouvernement du Canada [consulté le 22 janvier 2018].

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; 2017a; [Brief profile](#) [[(phosphonomethyl)imino]bis[ethane-2,1-diylnitrilobis(methylene)]]tetrakisphosphonic acid; CAS RN 15827-60-8; Helsinki (Finlande) : ECHA [mis à jour le 7 février 2018, consulté le 22 janvier 2018]; disponible en anglais seulement.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; 2017b; c2007-2017; [Registered substances database](#); search results for CAS RN 15827-60-8; Helsinki (Finlande) : ECHA; Substance Information : [[(phosphonomethyl)imino]bis[ethane-2,1-diylnitrilobis(methylene)]]tetrakisphosphonic acid [mis à jour le 11 décembre 2017, consulté le 12 février 2018]; 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 de 1999 : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure*; Données préparées par Environnement Canada et Santé Canada, Programme des substances existantes

Farkouh A., Frigo P. et Czejka M.; 2016; Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective; *Clinical Ophthalmology*, 10, p. 2433-2441.

[HERA] Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products; 2004; Phosphonates (CAS 6419-19-8; 2809-21-4; 15827-60-8) (ébauche) [consulté le 12 mars 2018]. disponible en anglais seulement.

Jaworska J., Van Genderen-Takken H., Hanstveit A., van de Plassche E. et Feigtel T.; 2002; Environmental risk assessment of phosphonates, used in domestic laundry and cleaning agents in the Netherlands; *Chemosphere*, 47, p. 655-665.

Nowack B.; 2002; [Aminopolyphosphonate removal during wastewater treatment](#); *Water Research*, 36, p. 4636-4642. (Disponible en anglais seulement)

Évaluation préalable – DTPMP

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; 2004; [SIDS initial assessment profile \(SIAP\): DTPMP and salts \(Phosphonic Acid Compounds Group 3\)](#); SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting], 20-23 avril 2004 [consulté le 12 mars 2018]. disponible en anglais seulement.

Boîte à outils QSAR de l'OCDE. 2014. Ver. 3.3. Paris (FR) : Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratoire de chimie mathématique.

Potts R.O. et Guy R.H.; 1992; Predicting skin permeability; Pharmacological Research, 9, p. 663-669.

Santé Canada; 1998; Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada; rapport non publié; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada; disponible en anglais seulement.

[TDS] Technical Data Sheet; 2018; [PRO-200 : Scale inhibitor for the oil and gas industry \[pdf\]](#); Grande Prairie (AB) : Prochem Oilfield Chemicals Inc. [consulté le 14 mars 2018]. disponible en anglais seulement.

Williams F.M., Rothe H., Barrett G., Chiodini A., Whyte J., Cronin M.T.D., Monteiro-Riviere N.A., Plautz J., Roper C., Westerhout J. et al.; 2016; [Assessing the safety of cosmetic chemicals: consideration of a flux decision tree to predict dermally delivered systemic dose for comparison with oral TTC \(Threshold of Toxicological Concern\)](#); Regul. Toxicol. Pharmacol., 76, p. 174-186. disponible en anglais seulement.

Annexe A – Paramètres pour estimer l'exposition aux produits disponibles pour les consommateurs

L'approche de flux dermique maximal (J_{\max}) de Williams et al. (2016) a été suivie pour estimer les expositions par voie dermique au DTPMP du cuir chevelu. J_{\max} représente la limite supérieure théorique du flux à l'équilibre d'une substance donnée au travers de la peau, indépendante du vecteur (empêchant la pénétration potentielle, retardant ou augmentant les effets de certaines formulations). Son utilisation ne tient pas compte de la présence de résidus liés à la peau potentiellement absorbables une fois l'exposition terminée. Toutefois, son utilisation est prudente par rapport aux hypothèses à l'effet qu'une substance donnée est présente à la limite de sa solubilité dans le vecteur utilisé d'un produit et que l'absorption est entière à l'état d'équilibre (c.-à-d. ignore l'absorption plus lente pendant la phase de latence).

Les équations utilisées sont données ci-après, et la solubilité dans l'eau, le $\log K_{oe}$ et la masse moléculaire (MM) sont ceux donnés dans les tableaux 2-1 et 3-1 du présent rapport. Le coefficient de perméabilité (K_p) est calculé au moyen de l'équation de Potts et Guy (1992) :

$$\log K_p \text{ (en cm/h)} = -2,71 + (0,71)(\log K_{oe}) - (0,0061)(MM, \text{ en g/mol})$$

$$K_p \text{ de DTPMP} = 2,4 \times 10^{-9} \text{ cm/h}$$

$$J_{\max} \text{ (en mg/cm}^2/\text{h}) = K_p \text{ (en cm/h)} \times \text{solubilité dans l'eau (en mg/cm}^3)$$

$$J_{\max} \text{ de DTPMP} = 1,2 \times 10^{-6} \text{ mg/cm}^2/\text{h}$$

Quantité théorique maximale absorbée par jour (Q_{abs}) :

$$Q_{abs} \text{ (en mg)} = J_{\max} \text{ (en mg/cm}^2/\text{h)} \times \text{surface de peau en contact (en cm}^2) \times \text{durée de l'exposition (en h)}$$

$$Q_{abs} \text{ de DTPMP} = 1,8 \times 10^{-2} \text{ mg/événement}$$

Sur la base d'une Q_{abs} égale à $1,8 \times 10^{-2} \text{ mg/événement}$, l'absorption estimée de DTPMP due à l'utilisation d'un colorant capillaire est de $0,26 \mu\text{g/kg pc/événement}$ pour un adulte et de $0,3 \mu\text{g/kg pc/événement}$ pour un adolescent.

Nous donnons dans le tableau A-1 les paramètres utilisés pour l'exposition dermique estimée dans le cas d'un colorant capillaire ou d'une solution ophtalmique.

Tableau A-1. Paramètres pour l'exposition oculaire ou dermique au DTPMP

Scénario d'exposition	Paramètre pour le modèle
Solution ophtalmique (utilisation à court terme)	<p>Fréquence d'utilisation : 2 gouttes par œil, 5 fois par jour pendant 7 jours</p> <p>Concentration : 0,06 mg/goutte (communication personnelle, courriel de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, daté du 2 janvier 2018, non référencé)</p> <p>Ajustement de la dose = 40 % - un compte-gouttes commercial dispense des gouttes de 25 – 50 µL, toutefois le fornix conjonctival ne peut en contenir que 10 µL (Farkouh et al. 2016). En assumant la dose de la plus petite goutte (25 µL), 60 % de cette dose s'écoulera de l'œil et ne pourront pas être absorbés; les 40 % restants pourront être absorbés par la cornée ou le tissu conjonctif.</p> <p>Masse corporelle : Adulte = 70,9 kg; adolescent = 59,4 kg (Santé Canada 1998)</p>
Colorant capillaire permanent (par événement)	<p>Durée : 24 heures (temps entre le rinçage initial du colorant et le premier lavage des cheveux; jugement professionnel)</p> <p>Surface de peau en contact : $\frac{1}{2}$ du cuir chevelu = 637,5 cm² (Santé Canada 1998) Il est assumé que des gants sont portés pendant l'application du produit et que le contact avec la peau ne concerne que le cuir chevelu.</p> <p>Masse corporelle : Adulte = 70,9 kg; adolescent = 59,4 kg (Santé Canada 1998)</p>