

Ébauche d'évaluation préalable
Groupe des composés du furane

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service

77-09-8

98-00-0

109-99-9

110-00-9

Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada

Août 2018

Sommaire

En vertu de l'article 68 ou 74 de la Loi canadienne pour la protection de l'environnement 1999 (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation préalable de quatre des cinq substances appelées collectivement groupe des composés du furane dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Ces quatre substances ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73 (1) de la LCPE ou présentent d'autres préoccupations pour la santé humaine. Une de ces cinq substances a ultérieurement été déterminée peu préoccupante en suivant d'autres approches, et les décisions proposées dans ce cas sont fournies dans des rapports distincts¹. En conséquence, la présente évaluation préalable vise les quatre substances mentionnées dans le tableau ci-après.

Substances du groupe des composés du furane

N° CAS ^a	Nom sur la Liste intérieure (LI)	Nom commun
77-09-8 ^b	Phénolphtaléine	Phénolphtaléine
98-00-0	Alcool furfurylique	(Furane-2-yl)méthanol
109-99-9	Tétrahydrofurane	Oxolane
110-00-9 ^b	Furane	Furane

^a Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (no CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf quand cela est requis pour des exigences réglementaires et/ou pour des rapports au gouvernement du Canada quand l'information et les rapports sont requis en vertu d'une loi ou d'une politique administrative, est interdite sans autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

^b Cette substance n'a pas été identifiée en vertu du paragraphe 73 (1) de la LCPE, mais est visée par la présente évaluation car elle a été considérée d'intérêt prioritaire en raison d'autres préoccupations pour la santé humaine.

En 2011, aucune importation de furane ni de phénolphtaléine n'a été déclarée au Canada, alors que de 100 000 à 1 000 000 de kg de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane ont été déclarés importés. Aucune de ces substances n'a été déclarée produite au Canada en 2011.

Les aliments devraient être la source principale d'exposition au furane des Canadiens. Ce composé peut se former en très faible quantités à partir de constituants naturels d'aliments pendant un traitement thermique. Du furane est rejeté dans l'air sous forme gazeuse dans la fumée de cigarette, la fumée de bois et le gaz d'échappement de moteurs à essence ou diesel. Le furane est aussi utilisé comme solvant pour des résines et comme réactif/intermédiaire pour la production de produits chimiques

¹ Les conclusions proposées pour le numéro CAS 126-33-0 sont données dans le document intitulé « Évaluation préalable des substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances ».

agricoles et de produits pharmaceutiques, mais sa présence n'a pas été détectée dans des produits disponibles pour les consommateurs.

La phénolphtaléine est principalement utilisée comme indicateur acide/base. Elle est aussi utilisée dans des adhésifs et des composés d'étanchéité, dont des bâtons de colle changeant de couleur.

Le (furane-2-yl)méthanol est utilisé comme solvant dans des produits de nettoyage et d'élimination de la peinture, comme intermédiaire pour la production de résines et de matières plastiques et comme agent de réduction de la viscosité dans des résines époxy. Il peut aussi être utilisé comme aromatisant alimentaire. C'est un ingrédient d'un décapant pour le bois disponible pour la population générale du Canada.

L'oxolane est principalement utilisé comme solvant pour la production de résines et de matières plastiques, en particulier le polyoxolane (PTMEG), ainsi que pour la production de peintures et de revêtements, de produits pour éliminer la peinture ou le vernis et d'adhésifs comme la colle PVC.

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des composés du furane visées par la présente évaluation ont été caractérisés au moyen de la Classification des risques écologiques 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 basés sur une pondération des éléments de preuve. Les profils de danger sont établis principalement en se basant 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. Parmi les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition, on retrouve la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Une matrice de risque est utilisée pour assigner aux substances un potentiel faible, moyen ou élevé, basé sur leurs profils de danger et d'exposition. La CRE a permis de déterminer que le furane, la phénolphtaléine, l'alcool furfurylique et le tétrahydrofurane ont un faible potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.

En tenant compte de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, nous avons déterminé que le furane, la phénolphtaléine, le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane posent un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement. Nous proposons de conclure que le furane, la phénolphtaléine, le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64 a) ou 64 b) de la LCPE, car ils ne pénètrent 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.

Le furane a été évalué par le Comité mixte des experts des additifs alimentaires de l'Organisation pour l'agriculture et l'alimentation et de l'Organisation mondiale de la santé (JECFA) en 2011 et, plus récemment, le National Center for Toxicology Research

de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a caractérisé le danger potentiel du furane. L'effet critique pour la caractérisation des risques posés à la santé humaine par le furane est la toxicité pour le foie. L'exposition de la population générale du Canada au furane devrait être principalement due à l'alimentation. Les marges entre les estimations de l'exposition au furane due à l'alimentation et les niveaux associés à des effets sur le foie lors d'études en laboratoire sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes sur l'exposition et les données sur les effets sur la santé utilisées pour caractériser les risques.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé la phénolphtaléine dans le groupe 2B (peut-être cancérigène pour les humains), avec une preuve inadéquate de cancérogénicité pour les humains et une preuve suffisante de cancérogénicité pour des animaux de laboratoire, basée sur des tumeurs dans divers tissus possiblement liées à un processus mutagène. Le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis considère que la phénolphtaléine devrait être raisonnablement considérée comme un cancérigène. Les effets critiques non cancéreux sont des modifications des paramètres du sperme et une fertilité moindre chez des animaux de laboratoire. L'exposition de la population générale à la phénolphtaléine due aux milieux de l'environnement et à l'alimentation ne devrait pas avoir lieu. La phénolphtaléine a été identifiée dans un nombre limité de produits (bâtons de colle changeant de couleur) disponibles pour les Canadiens, y compris les enfants. Les marges entre les niveaux d'exposition à la phénolphtaléine due aux bâtons de colle et les estimations de la capacité cancérigène et des niveaux d'effet non cancérigène tirées d'études en laboratoire sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes sur l'exposition et les données sur les effets sur la santé utilisées pour caractériser les risques.

Le (furane-2-yl)méthanol a déjà été évalué par le Cancer Assessment Review Committee (CARC) de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis et son utilisation comme aromatisant alimentaire a été évaluée par le JECFA. Dans le rapport du CARC, le (furane-2-yl)méthanol est classé comme probablement cancérigène pour les humains, en se basant sur des études avec des animaux de laboratoire. Chez des animaux de laboratoire exposés par voie orale, les effets critiques non cancéreux sont une toxicité pour le foie. Par voie dermique, les effets critiques sont une sensibilisation cutanée, des signes cliniques nocifs et la mortalité. Les effets critiques dus à une exposition par inhalation sont un rythme respiratoire moindre, un gain de poids moindre et la mortalité.

L'exposition par voie orale au (furane-2-yl)méthanol peut se produire lors de la consommation d'aliments ainsi que lors d'ingestion de poussière. La plus grande partie de l'exposition alimentaire devrait être due à la présence de cette substance en tant qu'ingrédient naturel d'aliments. Les marges d'exposition pour l'exposition par voie orale au (furane-2-yl)méthanol due aux milieux de l'environnement sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes sur l'exposition et les données sur les effets sur la santé utilisées pour caractériser les risques.

L'exposition par inhalation et par voie dermique au (furane-2-yl)méthanol peut avoir lieu lors de l'utilisation de produits disponibles pour les consommateurs. Les marges d'exposition entre l'exposition aiguë par inhalation au (furane-2-yl)méthanol lors de l'utilisation de décapants pour le bois et le niveau d'effet le plus faible dû à une inhalation aiguë rapporté lors d'études en laboratoire sont considérées potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes sur l'exposition et sur les données sur les effets sur la santé utilisées pour la caractérisation des risques.

L'oxolane a été évalué par l'Integrated Risk Information System (IRIS) de l'EPA des États-Unis. En vertu des lignes directrices de 2005 de l'EPA sur l'évaluation des risques de cancérogénicité, l'oxolane a été déclaré comme présentant une preuve suggestive de potentiel cancérigène, en se basant sur des études avec des animaux de laboratoire. Lors d'une étude sur la toxicité pour le développement, les paramètres critiques non cancéreux pour une exposition répétée par inhalation sont une toxicité pour le système nerveux central (narcose), un poids du foie plus important et une survie moindre des petits. Le paramètre critique dû à une exposition unique par inhalation était des effets sur le système nerveux central (réponse moindre à un stimulus).

L'exposition des Canadiens à l'oxolane a lieu principalement lors de l'inhalation d'air intérieur. Les marges d'exposition entre les concentrations mesurées dans l'air intérieur au Canada et les niveaux d'effet critique cancéreux ou non sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes sur l'exposition et sur les données sur les effets sur la santé utilisées pour la caractérisation des risques. La comparaison de l'exposition aiguë par inhalation lors de l'utilisation de colle PVC et du niveau d'effet critique dû à une exposition par inhalation aiguë conduit à une marge d'exposition jugée potentiellement inadéquate pour tenir compte des incertitudes sur l'exposition et sur les données sur les effets sur la santé utilisées pour la caractérisation des risques.

Sur la base des renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, nous proposons de conclure que le furane et la phénohphtaléine ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 c) de la LCPE, car ils ne pénètrent 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.

Sur la base des renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, nous proposons de conclure que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane satisfont aux critères de l'alinéa 64 c) de la LCPE, car ils pénètrent dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Nous proposons donc de conclure que le furane et la phénohphtaléine ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Nous proposons aussi de conclure que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane satisfont à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE.

Nous proposons de déclarer que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane ne satisfont pas aux critères de persistance ou de bioaccumulation stipulés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE.

1. Table des matières

Sommaire	i
1. Introduction	1
2. Identité des substances	3
3. Propriétés physiques et chimiques	4
4. Sources et utilisations	5
5. Comportement et devenir dans l'environnement	10
5.1 Persistance dans l'environnement.....	10
5.2 Potentiel de bioaccumulation.....	10
6. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	10
6.1 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	10
7. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	13
7.1 Furane.....	13
7.1.1 Évaluation de l'exposition	18
7.1.2 Évaluation des effets sur la santé.....	19
7.1.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	20
7.1.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	22
7.2 Phénolphtaléine.....	23
7.2.1 Évaluation de l'exposition	23
7.2.2 Évaluation des effets sur la santé.....	26
7.2.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	30
7.2.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	33
7.3 (Furane-2-yl)méthanol.....	34
7.3.1 Évaluation de l'exposition	34
7.3.2 Évaluation des effets sur la santé.....	35
7.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	39
7.3.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	41
7.4 Oxolane (tétrahydrofurane)	
7.4.1 Évaluation de l'exposition	
7.4.2 Évaluation des effets sur la santé.....	
7.4.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine	
7.4.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	
8. Conclusion	42
Références	44
Annexes	51
Annexe A - Estimations de l'exposition par voie alimentaire.....	51
Annexe B - Exposition estimée à la phénolphtaléine	53
Annexe C - Expositions estimées au (furane-2-yl)méthanol	55
Annexe D - Exposition estimées à l'oxolane	

Liste des tableaux

Tableau 2-1 - Identité des substances **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 3-1 - Propriétés physiques et chimiques (à température normale) du furane 4

Tableau 3-2 - Propriétés physiques et chimiques (à température normale) de la phénolphtaléine **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 3-3 - Propriétés physiques et chimiques (à température normale) du (furane-2-yl)méthanol **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 3-4 - Propriétés physiques et chimiques (à température normale) de l'oxolane

Tableau 4-1 - Résumé des renseignements sur les importations au Canada des substances du groupe des composés du furane, déclarés lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 4-2 - Résumé des utilisations au Canada des substances du groupe des composés du furane (basé sur des codes de consommation ou commerciaux de la LIS déclarés par l'utilisateur lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013) **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 4-3 - Autres utilisations au Canada de chacune des substances du groupe des composés du furane

Tableau 6-1 - Résultats de la classification des risques pour les quatre substances du groupe des composés du furane

Tableau 7-1 - Marges d'exposition (ME) entre l'exposition alimentaire habituelle au furane et une DLR10 de 86 µg/kg pc par jour

Tableau 7-2 - Exposition pertinente et effets non cancéreux critiques sur la santé associés à la phénolphtaléine, ainsi que les marges d'exposition pour la détermination des risques

Tableau 7-3 - Exposition et danger pertinents pour le (furane-2-yl)méthanol, et marges d'exposition, pour la détermination des risques

Tableau 7-4 - Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour l'oxolane, ainsi que les marges d'exposition, pour la détermination du risque

Tableau A-1 - Estimations moyennes et au 90^{ème} percentile de l'exposition par voie alimentaire au furane (avec intervalle de confiance à 95 %)

Tableau B-1 - Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition dermique à la phénolphtaléine

Tableau B-2 - Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition par inhalation à la phénolphtaléine

Tableau C-1 - Estimations de l'absorption journalière (µg/kg pc par jour) de (furane-2-yl)méthanol provenant de la poussière

Tableau C-2 - Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition dermique et par inhalation pour le (furane-2-yl)méthanol

Tableau D-1 - Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition par inhalation à l'oxolane

1. Introduction

En vertu de l'article 68 ou 74 de la Loi canadienne pour la protection de l'environnement 1999 (LCPE) (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation préalable de quatre des cinq substances appelées collectivement groupe du furane et de ses dérivés dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques, afin de déterminer si elles posent ou peuvent poser un risque pour l'environnement ou pour la santé humaine. Ces quatre substances ont été jugées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont à des critères de catégorisation du paragraphe 73 (1) de la LCPE ou sur la base d'autres préoccupations pour la santé humaine (ECCC, SC [modifié en 2017]).

Une autre substance, le 1,1-dioxyde de thiolane (n° CAS² 126-33-0), a été prise en compte dans le document sur la Classification des risques écologiques des substances organiques (document sur l'approche scientifique de la CRE (ECCC 2016a)) et dans le document sur l'Approche basée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (Santé Canada 2016a). Elle a été jugée peu préoccupante pour la santé humaine ou pour l'environnement. Elle n'est donc plus prise en compte dans le présent document. Une conclusion proposée pour cette substance est donnée dans le document intitulé Ébauche d'évaluation préalable des substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de la Classification du risque écologique des substances organiques et de l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (ECCC et SC 2017). Dans ce qui suit, nous ferons référence aux quatre substances visées par la présente ébauche d'évaluation préalable au moyen du vocable Groupe des composés du furane.

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des composés du furane ont été caractérisés au moyen de la CRE (ECCC 2016a). Pour la CRE, le danger d'une substance est décrit au moyen de paramètres clés, dont le mode d'action, la réactivité chimique, le seuil de toxicité interne dérivé du réseau trophique, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique, et de la possible exposition des organismes dans des milieux aquatiques ou terrestres basée sur des facteurs incluant les vitesses d'émission potentielles, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique à grande distance. Les divers éléments de preuve sont combinés afin d'identifier les substances nécessitant une évaluation plus poussée de leur potentiel à causer des effets nocifs sur l'environnement ou présentant une faible probabilité de causer des effets nocifs sur l'environnement.

² Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf quand cela est requis pour des exigences réglementaires et/ou pour des rapports au gouvernement du Canada quand l'information et les rapports sont requis en vertu d'une loi ou d'une politique administrative, est interdite sans autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

Bien que les quatre substances visées aient été regroupées en se basant sur leurs structures, elles sont traitées individuellement dans la présente évaluation, car elles ont des profils d'utilisation et des effets sur la santé significativement différents.

La présente ébauche d'évaluation préalable tient compte de renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, le danger, les utilisations et l'exposition, y compris de renseignements soumis par des parties prenantes. Des données pertinentes pour l'évaluation ayant trait à la santé ont été identifiées jusqu'en mai 2016. Des données empiriques tirées d'études clés ainsi que certains résultats de modélisation ont été utilisés pour tirer les conclusions proposées.

Toutes les substances du groupe des composés du furane présentement évaluées ont déjà fait l'objet d'un examen au niveau international. Le furane a été évalué par le Comité mixte de l'Organisation pour l'agriculture et l'alimentation et de l'Organisation mondiale de la santé des experts des additifs alimentaires (JECFA 2011). La phénolphtaléine a été évaluée dans le cadre du Programme des monographies du CIRC, et une monographie du CIRC est disponible (CIRC 2000). Le (furane-2-yl)méthanol a été évalué en tant qu'agent aromatisant par le JEFCA, et un document a récemment été publié (OMS 2012). L'oxolane a été évalué par l'EPA des États-Unis, et il existe un examen toxicologique récent publié dans le cadre du Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) (EPA 2011). Ces évaluations sont soumises à des examens rigoureux. Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada considèrent ces évaluations fiables. Ces documents ont été utilisés pour étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation. Des recherches bibliographiques ont été réalisées jusqu'à un an avant la date de publication de chaque examen.


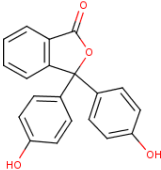
La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE de Santé Canada et d'Environnement et Change climatique Canada. Elle comprend des intrants d'autres programmes de ces ministères. Le document sur la CRE a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de commentaires du public de 60 jours. Les parties sur la santé humaine de la présente évaluation ont été examinées par des pairs. Des commentaires sur la partie technique ayant trait à la santé humaine ont été faits par Lynne Haber (Department of Environmental Health, College of Medicine, University of Cincinnati), Pam Williams (E-Risk Sciences) et Michael Dourson (Department of Environmental Health, College of Medicine, University of Cincinnati). Bien que des commentaires externes aient été pris en compte, SantéCanada et Environnement et Changement climatique Canada restent responsables du contenu final et des conclusions de la présente évaluation.

La présente évaluation préalable est centrée sur des renseignements critiques pour déterminer si ces substances satisfont ou non aux critères de l'article 64 de la LCPE en suivant une approche basée sur le poids de la preuve et le principe de précaution³. Nous présentons les renseignements critiques et les considérations à partir desquels nous avons tiré nos conclusions.

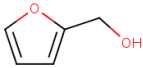

2. Identité des substances

Nous donnons dans le tableau 2-1 le n° CAS, le nom sur la Liste intérieure des substances (LIS) et le ou les noms communs de chacune des substances du groupe des composés du furane.

Tableau 2-1 – Identité des substance.

N° CAS	Nom sur la LIS (nom chimique)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
110-00-9	Furane	 C ₄ H ₄ O	68,07
77-09-8	Phénolphtaléine (3,3-Bis(4-hydroxyphényl)- 2-benzofurane-1(3H)-one)	 C ₂₀ H ₁₄ O ₄	318,33

³ 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.

N° CAS	Nom sur la LIS (nom chimique)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
98-00-0	Alcool furfurylique ((Furane-2-yl)méthanol)	 C ₅ H ₆ O ₂	98,10
109-99-9	Tétrahydrofurane (Oxolane)	 C ₄ H ₈ O	72,11

3. Propriétés physiques et chimiques

Nous donnons dans les tableaux 3-1, 3-2, 3-3 et 3-4 un résumé des propriétés physiques et chimiques des substances du groupe des composés du furane. D'autres propriétés physiques et chimiques de ces composés sont données dans un document d'ECCC (2016b).

Tableau 3-1 – Propriétés physiques et chimiques (à température normale) du furane.

Propriété	Valeur	Référence(s)
État physique	liquide	Haynes 2017
Point de fusion (°C)	- 85,6	Haynes 2017
Pression de vapeur (Pa)	$8,0 \times 10^4$	Haynes 2017
Hydrosolubilité (mg/L)	1×10^4	Haynes 2017
log K _{oe} (sans dimension)	1,34	Haynes 2017

Tableau 3-2 – Propriétés physiques et chimiques (à température normale) de la phénolphtaléine.

Propriété	Valeur	Référence(s)
État physique	solide	Haynes 2017
Point de fusion (°C)	262	Haynes 2017
Pression de vapeur (Pa)	$8,99 \times 10^{-11}$	EPA 2003, cité dans HSDB 1983b
Hydrosolubilité (mg/L)	3,36	ECHA c2007-2016a
log K _{oe} (sans dimension)	0,9	ECHA c2007-2016a

Tableau 3-3 – Propriétés physiques et chimiques (à température normale) du (furane-2-yl)méthanol.

Propriété	Valeur	Référence(s)
État physique	liquide	Haynes 2017

Propriété	Valeur	Référence(s)
Point de fusion (°C)	- 14,5	Haynes 2017
Pression de vapeur (Pa)	97	Haynes 2017
Hydrosolubilité (mg/L)	1×10^6 ; miscible	ECHA c2007-2016b, McKillip et Sherman 1978
log K_{oe} (sans dimension)	0,15	ECHA c2007-2016b

Tableau 3-4 – Propriétés physiques et chimiques (à température normale) de l'oxolane.

Propriété	Valeur	Référence(s)
État physique	liquide	Haynes 2017
Point de fusion (°C)	- 108,4	Haynes 2017
Pression de vapeur (Pa)	$1,7 \times 10^4$	ECHA c2007-2016c
Hydrosolubilité (mg/L)	1×10^6 ; miscible	ECHA c2007-2016c
log K_{oe} (sans dimension)	0,46	Haynes 2017

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

4. Sources et utilisations

Le furane et le (furane-2-yl)méthanol peuvent être produits à partir de composants naturels d'aliments (Burdock 2010, Santé Canada 2016b). Le furane présent dans les aliments peut être produit de plusieurs façons mettant en jeu différents composés présents naturellement, qui subissent une dégradation thermique ou un réarrangement chimique lors du traitement de l'aliment. Le furane a été détecté à de faibles niveaux dans divers aliments, dont le café, des aliments en conserve, des jus et des sauces (Santé Canada 2016b). Le furane est rejeté dans l'air sous forme gazeuse dans la fumée de cigarette, la fumée de bois et les gaz d'échappement de moteurs à essence ou diesel (Kleindienst et al. 1986, Hampton et al. 1982, tous deux cités dans HSDB 1983a). Le (furane-2-yl)méthanol est présent naturellement dans une large gamme d'aliments, dont le café, des noix et des grains grillés, des boissons alcoolisées, des fruits, des légumes, des viandes et des produits laitiers (Burdock 2010, HSDB 1983c). Il peut se former par hydrolyse acide ou chauffage de polysaccharides contenant des fragments de pentose et d'hexose (Adams et al. 1997). Le (furane-2-yl)méthanol a aussi été détecté dans la fumée de bois en combustion (McKenzie et al. 1995, cité dans HSDB 1983c).

La phénolphtaléine et l'oxolane ne sont pas présents naturellement dans l'environnement.

Toutes les substances du groupe des composés du furane ont été visées par des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012). Aucune de ces substances n'a été déclarée produite au Canada en 2011. Nous donnons dans le Tableau 4-1 un résumé des quantités totales de ces substances importées en 2011.

Tableau 4-1 – Résumé des renseignements sur les importations au Canada des substances du groupe des composés du furane, déclarés lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE^a.

Nom commun	Importations totales (kg)	Année de déclaration
Furane	ND	2011
Phénolphtaléine	ND	2011
(Furane-2-yl)méthanol	100 000-1 000 000	2011
Oxolane	384 594	2011

Abréviation: ND = aucune déclaration au-dessus du seuil de déclaration

^a Les valeurs reflètent les quantités déclarées en réponse à des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). Consulter les enquêtes pour obtenir les inclusions et exclusions spécifiques (annexes 2 et 3)

Les données de l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) indiquent qu'environ 200-300 tonnes de (furane-2-yl)méthanol ont été rejetées dans l'air en 2013, 2014 et 2015, environ 200 tonnes d'oxolane ont été rejetées dans l'air en 2013 et environ 20 tonnes en 2014 et 2015 (INRP 2016).

Nous présentons dans le Tableau 4-2 un résumé des utilisations au Canada de la phénolphtaléine, du (furane-2-yl)méthanol et de l'oxolane, d'après des renseignements soumis en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). D'autres utilisations ont été rapportées, mais ne sont pas mentionnées dans ce tableau car elles ont été identifiées par le déclarant comme étant des renseignements commerciaux confidentiels. Aucune utilisation du furane n'a été déclarée. Les renseignements déclarés pour l'année civile 2011 indiquent que du furane a été importé ou produit au Canada uniquement en tant que contaminant ou sous-produit (Environnement Canada 2013).

Tableau 4-2 – Résumé des utilisations au Canada des substances du groupe des composés du furane (basé sur des codes de consommation ou commerciaux de la LIS déclarés par l'utilisateur lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013)).

Utilisation	Phénolphtaléine	(Furane-2-yl)méthanol	Oxolane
Adhésifs et composés d'étanchéité	O	N	O
Automobile, aéronef et transport	N	O	O

Matériaux de construction	N	O	O
Matériaux à base de métaux	N	O	N
Peintures et revêtements	N	O	O
Autres	N	N	O
Matières plastiques et caoutchoucs	N	N	O

Le furane est utilisé ailleurs comme solvant pour des résines et comme réactif/intermédiaire pour la production de produits chimiques agricoles et de produits pharmaceutiques (NTP 2014, ECHA c2007-2015).

À l'échelle mondiale, la phénolphtaléine est utilisée comme indicateur acide/base, comme réactif de laboratoire et comme intermédiaire pour la production d'autres produits chimiques et produits (ECHA c2007-2016a, ChemIDplus 1993- , HSDB1983b). De la phénolphtaléine est utilisée dans des bâtons de colle disponibles pour la population générale du Canada (FS 2015). De plus, des renseignements limités suggèrent la possibilité que de la phénolphtaléine soit présente dans d'autres colles à changement de couleur et dans certains jouets pour enfants changeant de couleur vendus au Canada.

Le (furane-2-yl)méthanol est utilisé comme solvant dans des produits de nettoyage et de décapage de la peinture, comme intermédiaire pour la production de résines et de matières plastiques et comme agent de réduction de la viscosité pour des résines époxy (HSDB 1983c, ECHA c2007-2016b). Le (furane-2-yl)méthanol est utilisé dans un décapant pour le bois disponible pour la population générale du Canada (FS 2016).

L'oxolane est principalement utilisé comme solvant pour la production de résines et de matières plastiques, en particulier pour la production de polyoxolane (PTMEG), ainsi que pour la production de peintures et de revêtements, de décapants à peinture et à vernis et d'adhésifs comme la colle PVC. Il existe quelques rapports sur son utilisation dans des nettoyeurs et des produits à polir pour les meubles, des préparations d'amidon pour lessive et des détachants, mais aucune preuve d'applications pour les consommateurs n'a été identifiée au Canada (HSDB 1983d, OCDE 2000, ECHA c2007-2016c). L'oxolane est utilisé dans des produits disponibles pour la population générale du Canada (colle PVC) (FS 2013, FS 2014).

D'autres utilisations au Canada des substances du groupe des composés du furane sont mentionnées dans le Tableau 4-3.

Tableau 4-3 – Autres utilisations au Canada de chacune des substances du groupe des composés du furane.

Utilisation	Furane	Phénolphtaléine	(Furane-2-yl)méthanol	Oxolane
Additif alimentaire ^a	N	N	N	N
Matériaux d'emballage alimentaire ^b	O (composant d'adhésif utilisé pour quelques applications non alimentaires)	N	N	O (résidus dans des résines conçues pour être utilisées comme film, revêtement ou articles moulés)
Base de données interne sur les produits pharmaceutiques, en tant qu'ingrédient médicamenteux ou non dans des désinfectants, des drogues à usage humain ou vétérinaire au Canada	N	O (tous les produits annulés après commercialisation)	N	N
Base de données d'ingrédients de produits naturels ^d	N	N	O	N
Base de données des produits de santé naturels homologués, en tant qu'ingrédient médicamenteux ou non dans des produits de santé naturels au Canada ^e	N	N	N	N
Liste critique des ingrédients de cosmétiques : ingrédients interdits et d'usage restreint ^f	N	O	N	N
Déclaré présent	N	N	N	O (peut être

Utilisation	Furane	Phénolphtaléine	(Furane-2-yl)méthanol	Oxolane
dans des cosmétiques, d'après des déclarations faites en vertu du Règlement sur les cosmétiques de Santé Canada ^g				dans des adhésifs pour ongles)
Formulant dans des produits antiparasitaires homologués au Canada ^h	N	N	O (assigné à aucune liste)	O (liste 3)

^a Communication personnelle, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, datés de 2016; non référencé.

^b Communication personnelle, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, datés de 2016; non référencé.

^c BDPP [modifiée en 2015]

^d BDIPSN [modifiée en 2017]

^e BDPSNH [modifiée en 2016]

^f Santé Canada [modifié en 2015]

^g Communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, datés de 2016; non référencé.

^h Santé Canada, 2010; communication personnelle, courriels de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, datés de 2016; non référencé.

Historiquement, la phénolphtaléine a été utilisée comme drogue à usage médical (laxatif) au Canada, l'autorisation de vente et de distribution de drogues à base de phénolphtaléine a été annulée en 1997 (BDPP [modifiée en 2015]).

Le (furane-2-yl)méthanol peut être utilisé comme aromatisant alimentaire. Dans le Food Chemicals Codex (FCC), il est indiqué que le (furane-2-yl)méthanol a la fonction d'agent aromatisant (FCC USP 2016). Il est mentionné dans le Handbook of Flavor Ingredients de Fenaroli (Burdock 2010). L'Union européenne autorise l'utilisation du (furane-2-yl)méthanol comme aromatisant dans les aliments (Base de données de l'UE sur les aromatisants [modifiée en 2016]). Aucun renseignement précis sur l'utilisation potentielle du (furane-2-yl)méthanol comme aromatisant alimentaire n'est disponible au Canada (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, décembre 2016; non référencé). Le (furane-2-yl)méthanol est inscrit dans la Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels avec un rôle non médicinal pour usage oral comme renforçateur d'arôme dans des produits de santé naturels (PSN). Toutefois, il n'est pas inscrit dans la Base de données des produits de santé naturels homologués comme étant présent actuellement dans des PSN homologués au Canada (BDPSNH [modifiée en 2016]; BDIPSN [modifiée en 2017]).

L'oxolane (tétrahydrofurane) peut être présent en tant que résidu dans des résines utilisées dans des matériaux d'emballage alimentaire. Il a aussi été identifié comme composant de nettoyeurs possiblement utilisés dans des établissements de traitement d'aliments (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, décembre 2016; non référencé).

5. Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Persistance dans l'environnement

D'après des modèles utilisés pour la CRE, le furane, la phénolphtaléine, le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane devraient se dégrader dans l'eau, l'air, les sédiments et le sol, et ne devraient pas y persister (ECCC 2016b).

5.2 Potentiel de bioaccumulation

Étant donné leurs K_{oe} et leurs facteurs de bioconcentration faibles (ECCC 2016b), le furane, la phénolphtaléine, le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane ne devraient pas se bioaccumuler de manière significative dans des organismes.

6. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

6.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des composés du furane 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 basés 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 reposerait sur un seul paramètre dans un seul milieu (p. ex. CL_{50}). 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 collectées dans la littérature scientifique, dans des bases de données empiriques (p. ex. boîte à outils QSAR de l'OCDE) et dans les 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 ou 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 la 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, de l'exposition et du risque subséquent. Les approches équilibrées pour tenir compte des incertitudes sont décrites en plus de détails dans le document ECCO 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. 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 risque comme le profilage structural 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 les quantités actuellement utilisées et pourraient ne pas refléter des tendances futures.

Les données critiques et les paramètres pris en compte pour développer les profils spécifiques aux quatre substances du groupe des composés du furane et les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document d'ECCC (2016c).

Dans le tableau 6-1, nous présentons la classification du danger et de l'exposition pour les substances du groupe des composés du furane.

Tableau 6-1 – Résultats de la classification des risques pour les quatre substances du groupe des composés du furane.

Nom commun	CRE du danger	CRE de l'exposition	CRE du risque
Furane	Faible	Faible	Faible
Phénolphtaléine	Faible	Faible	Faible
(Furane-2-yl)méthanol	Faible	Faible	Faible
Oxolane	Faible	Faible	Faible

Sur la base des classifications de faible danger et de faible exposition assignées au moyen de la CRE, le furane, le (furane-2-yl)méthanol, la phénolphtaléine et l'oxolane ont été classés comme présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est donc improbable que ces substances s'avèreront préoccupantes pour l'environnement au Canada.

Sur la base d'un faible danger et d'une faible exposition déterminés au moyen de la CRE, la phénolphtaléine a été classée comme ayant un faible potentiel d'effet nocif sur l'environnement. Toutefois, des propriétés de perturbateur endocrinien de cette substance ont été déterminées au moyen d'alertes structurales provenant de la boîte à outils de l'OCDE. Les effets potentiels et la façon par laquelle ils se manifestent dans l'environnement n'ont pas été davantage étudiés dû à un niveau d'exposition faible à cette substance. Sur la base des niveaux d'utilisation actuels, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

7. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

7.1 Furane

7.1.1 Évaluation de l'exposition

Milieus de l'environnement et aliments

L'exposition de la population générale au furane présent dans l'air (Won et Luszyk 2011, Crews 2009), l'eau, le sol et/ou la poussière ne devrait pas être significative.

Le furane a été détecté dans une variété d'aliments, en particulier dans ceux en conserve ou en bocaux, où il peut être formé en très petites quantités ($\mu\text{g}/\text{kg}$ ou partie par milliard) à partir de constituants naturels d'aliments pendant un traitement thermique.

Les estimations de l'exposition alimentaire de la population générale du Canada au furane ont été calculées par la Direction des aliments de Santé Canada. Les estimations de l'exposition alimentaire au furane peuvent comprendre celles à certains dérivés alkylés pouvant être présents, dont celles au 2-méthylfurane et au 3-méthylfurane. Toutefois, les estimations faites pour la présente évaluation sont limitées au furane. Nous donnons dans le tableau A-1 de l'Annexe A des détails sur l'exposition alimentaire au furane de divers groupes âge-sexe. Les données sur la présence du furane au Canada ont été obtenues à partir des résultats d'enquêtes ciblées menées par Santé Canada (Becalski et al. 2016, 2010 et 2005), ainsi que d'enquêtes ciblées menées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) entre 2013 et 2016. Au total, les résultats de plus de 550 échantillons d'aliments, dont des aliments en conserve ou en bocaux comme des aliments pour bébés, des fruits, des légumes, des viandes, des pâtes et des soupes, ainsi que du café infusé, des sauces, des chips de pomme de terre, des céréales pour déjeuner et des boissons alcoolisées, étaient disponibles. Les données canadiennes sur la présence de furane dans des formules pour tout-petits étaient très limitées. Nous avons donc utilisé des données de la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA 2008) en remplacement, les types et les marques des formules disponibles aux États-Unis étant similaires à celles disponibles au Canada.

Les données sur la consommation d'aliments tirées du cycle 2.2 de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) (Statistique Canada 2004) ont été utilisées pour estimer les expositions alimentaires habituelles en suivant une approche probabiliste. Les expositions habituelles de la population au furane reflètent mieux les absorptions alimentaires à long terme moyennes et à un percentile plus élevé. La concentration de furane dans un aliment donné a été multipliée aléatoirement par la vitesse de consommation pertinente rapportée par chaque déclarant individuel de l'ESCC. Les expositions au furane dues à tous les aliments et toutes les boissons ont été additionnées pour obtenir une estimation de l'exposition alimentaire totale de chaque individu, ainsi qu'une distribution de l'exposition alimentaire totale au furane de

la population. Les expositions moyennes et au 90^{ème} percentile vont respectivement de 0,08 à 0,25 µg/kg pc par jour et de 0,14 à 0,52 µg/kg pc par jour. Depuis la petite enfance jusqu'à la fin de l'adolescence, l'exposition au furane a tendance à décroître, puis a tendance à croître chez les adultes. Le café est le principal contributeur de l'exposition au furane pour les groupes d'adultes, et l'augmentation de l'exposition au furane des adultes est principalement due à une augmentation de la consommation de café. Pour les enfants, les aliments en conserve ou en bocaux, les jus de fruit en conserve et les sauces ont été identifiés comme principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au furane.

Produits disponibles pour les consommateurs

Aucun renseignement sur la présence de furane dans des produits disponibles pour les consommateurs n'a été identifié. L'exposition au furane due à cette source ne devrait donc pas avoir lieu.

7.1.2 Évaluation des effets sur la santé

Les effets du furane sur la santé ont été largement résumés par le JECFA (OMS 2011), et le foie a été identifié comme le site principal de toxicité et des néoplasmes hépatocellulaires chez des souris femelles B6C3F₁ ont été retenus comme effet critique pour la caractérisation du danger. Au moyen d'un logiciel de modélisation de la dose de référence, le JECFA (OMS 2011) a calculé une dose limite de référence de 10 % supérieure à la valeur de fond (DLR₁₀) de 960 µg/kg pc/jour, et un mode d'action génotoxique ou sans seuil a été assumé de manière prudente. Néanmoins, au moment de l'évaluation du JECFA, une incertitude significative sur la caractérisation du danger et le mode d'action du furane avait été identifiée. Spécifiquement, bien que la preuve dans le cas des souris ait indiqué un mode d'action avec seuil pour le cancer à des doses plus faibles (Moser et al 2009), des données adéquates dose/réponse sur des cholangiocarcinomes chez des rats F344, une espèce plus sensible, n'étaient pas disponibles et il n'était pas certain que le furane puisse agir par l'intermédiaire d'un métabolite génotoxique réactif avec l'ADN ou d'une cytotoxicité répétée et d'une prolifération régénérative. Au moment de son évaluation, le JECFA a fait remarquer qu'il y avait des études en cours avec des rats afin d'étendre les données dose/réponse et de traiter des aspects mécanistiques.

Suite à l'évaluation du JECFA (OMS 2011), un travail significatif a été réalisé pour mieux caractériser le danger potentiel du furane, y compris une étude de toxicité chronique avec des rats réalisée par le National Center for Toxicology Research (NCTR) de la FDA des États-Unis et un nombre d'études qui ont permis d'élucider le mode d'action carcinogène du furane.

Un bref aperçu des renseignements mécanistiques et toxicologiques considérés critiques pour la caractérisation du danger d'une exposition alimentaire au furane est donné ci-après.

Souris

Moser et al (2009) ont montré que le furane n'initie pas de cancer du foie chez des souris femelles B6C3F1 en l'absence d'une cytotoxicité prolongée significative (pour une évaluation exhaustive de cette étude, veuillez consulter JECFA 2011). Afin de mieux élucider la mode d'action carcinogène du furane chez la souris, Terrell et al (2014) ont exposé des souris transgéniques femelles B6C3F1 Big Blue[®] à une dose carcinogène de furane par gavage (15 mg/kg pc/jour; la dose maximale lors de l'étude du NTP de deux ans sur le cancer chez la souris) pendant cinq jours par semaine pendant six semaines ou bien une fois par semaine pendant trois semaines. Les souris transgéniques Big Blue[®] sont reproduites afin d'avoir plusieurs copies de gènes cibles récupérables intégrés à leur génome, ce qui permet à des mutations de gènes d'être mesurées spécifiquement dans des tissus cibles. Terrell et al (2014) ont rapporté que le furane n'augmentait pas de manière significative le pourcentage des fréquences de mutation dans l'un ou l'autre cas. Une analyse histopathologique a révélé une nécrose hépatocellulaire multifocale accompagnée de leucocytes réactifs et de cellules de Kupffer chargées de pigment, d'une hyperplasie plus importante de cellules ovales et des mitoses plus importantes d'hépatocytes, dont certaines atypiques. En se basant sur ces résultats, Terrell et al (2014) ont proposé qu'un mécanisme indirect de génotoxicité est responsable des tumeurs hépatocellulaires chez la souris (cytotoxicité chronique suivie d'une inflammation et d'une prolifération secondaire de cellules).

De plus, Jackson et al (2014) ont réalisé une analyse toxicogénomique des foies de souris femelles B6C3F1 ayant été exposées à 0, 1, 2, 4 ou 8 mg furane/kg pc par jour par gavage oral pendant trois semaines (n = 10 par dose). L'analyse était centrée sur des souris femelles, car les femelles ont un taux de tumeurs hépatocellulaires spontanées inférieur à celui des mâles. Les résultats de Jackson et al (2014), qui mettent en évidence un enrichissement des voies responsables de la cytotoxicité et la participation de gènes connus pour être nécessaire à la régénération du foie, renforcent l'hypothèse à l'effet que le mode d'action principal du furane chez la souris est une cytotoxicité suivie de proliférations cellulaires et de la régénération. Jackson et al (2014) ont aussi suggéré qu'aux doses les plus élevées un mécanisme génotoxique indirect peut être activé par l'intermédiaire de la production d'espèces oxygénées réactives.

Rats

De manière similaire à l'étude de Moser et al (2009) sur le cancer chez la souris femelle, le NCTR (2016) a montré que le furane ne déclenche pas de cancer du foie chez des rats F344 en l'absence de cytotoxicité prolongée significative. Un examen de l'étude du NCTR (2016) a été publié par Von Tungeln et al (2016). Lors de l'étude du NCTR (2016), l'effet le plus sensible observé chez les animaux traités semble avoir été une cholangiofibrose, qui est caractérisée par des canaux biliaires dilatés à cystiques, souvent irréguliers, remplis de débris mucineux et cellulaires, entourés de tissu conjonctif collagène dense, avec un infiltrat de cellules inflammatoires dominant. Pour cette étude, la DSENO a été établie à 0,044 mg/kg pc par jour. La DMENO de 0,092 mg/kg pc/jour est basée sur une simple occurrence de cholangiofibrose minimale

observée suite à une exposition de deux ans. Bien qu'aucune preuve de cholangiocarcinome n'ait été mise en évidence, à la dose la plus élevée de 2 mg/kg pc par jour, des hépatocholangiocarcinomes ont été observés chez deux des 50 animaux traités.

Afin de mieux étudier le mode d'action carcinogène du furane, McDaniel et al (2012) ont exposé des rats transgéniques Big Blue[®] à une dose de furane de 2, 8, 16 ou 30 mg/kg pc par jour par gavage pendant huit semaines (5 jours/semaine). La génotoxicité systémique a été évaluée au moyen d'une épreuve de micronoyaux (sang périphérique), d'une épreuve de mutation génique ds lymphocytes Hprt et d'épreuves de mutation génique des globules rouges du sang périphériques et des lymphocytes Pig-a. De plus, la fréquence de mutants hépatiques dans le transgène Big Blue[®] et les dommages à l'ADN du foie ont été mesurés au moyen d'une épreuve Comet in vivo. Les réponses à l'épreuve de micronoyaux et à toutes les épreuves de mutation génique ont été constamment négatives. Toutefois, des réponses positives ont été observées lors de l'épreuve Comet chez les deux groupes ayant reçu les doses les plus élevées (16 et 30 mg/kg pc par jour).

Dong et al (2016) ont montré que la toxicité hépatique induite par le furane chez des rats mâles F344 rats exposés à 0,03, 0,12, 0,5 ou 2 mg/kg pc par jour pendant 90 jours était associée à des modifications de l'expression des gènes associés au stress oxydatif, à l'inflammation, à l'apoptose et à la prolifération cellulaire. D'après Dong et al (2016), la vaste majorité des modifications de l'expression génique était observée chez le groupe ayant reçu la plus forte dose, pour lequel les changements étaient principalement uniques et indiquaient une transition claire dans la nature de la réponse transcriptionnelle. Par exemple, à la dose de 0,03 mg/kg pc par jour, l'expression génique n'était pas significativement différente de celle des témoins pour la vaste majorité des gènes mesurés. Aux doses de 0,12 et 0,5 mg/kg pc par jour, les gènes principalement associés au stress oxydatif et à l'inflammation étaient affectés, alors qu'à la dose de 2 mg/kg pc par jour quelques gènes associés à des dommages à l'ADN étaient affectés.

Aspects mécanistiques

Dans le cas du furane, le rôle relatif des modes d'action avec seuil ou sans seuil varie probablement en fonction de la dose, de l'espèce et des conditions environnementales. Les données disponibles amènent à penser qu'aux fortes doses (≥ 2 mg/kg pc par jour) la combinaison de mécanismes avec et sans seuil peut conduire à la prolifération d'altérations génétiques stables. Le poids de la preuve pour une carcinogénèse à des doses plus faibles (< 2 mg/kg pc par jour) suggère cependant fortement que le mode prédominant pour la carcinogénèse due au furane fait intervenir un mode d'action avec seuil, cohérent avec la génotoxicité secondaire associée à la cytotoxicité, au stress oxydatif et à l'inflammation. Nous pensons donc qu'il existe un seuil biologique et qu'un niveau d'exposition des humains sans risque significatif peut être établi en se basant sur les données existantes.

7.1.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

L'effet critique pour la caractérisation des risques posés par le furane à la santé humaine est la cytotoxicité pour les cellules hépatiques (p. ex. hépatocyte et cholangiocyte). Un intervalle de confiance à moins de 95 % moyen pour la DLR₁₀ a été calculé pour le furane en utilisant la méthodologie de Wheeler et Bailer (2008) et l'outil en ligne de l'EFSA pour la modélisation de la réponse à une dose de référence, le EFSA ShinyProxy. La DLR₁₀ moyenne de 86 µg/kg pc par jour est basée sur l'occurrence d'une cholangiofibrose chez des rats mâles F344 observée lors de l'étude du NCTR (2016), ajustée pour le régime d'exposition de 5 jours/semaine.

L'exposition de la population générale du Canada au furane devrait être principalement due aux aliments. Pendant l'enfance et l'adolescence, la principale exposition alimentaire est probablement due aux aliments en conserve ou en bocaux, alors que pour les adultes elle devrait être due à la consommation de café. Les expositions alimentaires moyennes habituelles pour tous les groupes d'âges varient de 0,08 à 0,25 µg/kg pc par jour, et les limites supérieures de ces expositions vont de 0,14 à 0,52 µg/kg pc par jour.

Une comparaison de la DLR₁₀ la plus faible estimée (86 µg/kg pc par jour) et des expositions alimentaires moyennes estimées dues au furane conduit à calculer des marges d'exposition (ME) allant de 355 à 1057, selon le groupe d'âges (tableau 7-1). Les ME calculées en se basant sur les limites supérieures d'exposition vont de 171 à 572. Les ME ont été calculées pour les groupes d'âges de 9 ans et plus en faisant la moyenne des estimations des expositions habituelles et en ajustant en fonction du nombre de répondants de chaque sexe de chaque groupe d'âges. Ces ME sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Tableau 7-1 - Marges d'exposition (ME) entre l'exposition alimentaire habituelle au furane et une DLR₁₀ de 86 µg/kg pc par jour.

Groupe d'âges (année)*	ME	
	Moyenne	90 ^{ème} percentile
1 à 3	397	251
4 à 8	612	357
9 à 13	975	560
14 à 18	1057	572
19 à 30	541	247
31 à 50	355	171
51 à 70	361	180
≥ 71	408	198

*Chaque groupe comporte des individus des deux sexes

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

Les niveaux de furane présents dans certains aliments peuvent être réduits par volatilisation quand ces aliments sont chauffés et agités. Les aliments en conserve ou en bocaux n'ont pas été chauffés ni agités avant d'en mesurer les concentrations de furane, et les échantillons de café infusé ont été transférés dans des contenants étanches et refroidis, prévenant ainsi toute volatilisation du furane. Les estimations de l'exposition alimentaire au furane utilisées pour la présente évaluation peuvent donc avoir été surestimées.

7.2 Phénolphtaléine

7.2.1 Évaluation de l'exposition

Milieus de l'environnement et aliments

Aucune donnée de surveillance environnementale pertinente pour les expositions actuelles au Canada n'a été trouvée dans le cas de la phénolphtaléine. Aucune utilisation alimentaire de cette substance n'a été identifiée. En se basant sur les propriétés physico-chimiques (faible hydrosolubilité, très faible pression de vapeur et faible $\log K_{oe}$), les volumes et les utilisations de la phénolphtaléine, aucune exposition de la population générale du Canada due aux milieux de l'environnement ou aux aliments ne devrait avoir lieu.

Produits disponibles pour les consommateurs

L'utilisation de phénolphtaléine dans certains bâtons de colle (bâtons de colle pourpre, à 0,2 %) peut conduire à une exposition des consommateurs (FS 2015). Les expositions ont été estimées au moyen du modèle ConsExpo Web (ConsExpo 2016) ou d'algorithmes de ce modèle (RIVM 2002, 2007). Ces estimations vont de 0,001 mg/kg pc par jour pour des adultes à 0,004 mg/kg pc par jour pour des tout-petits. Une charge dermique de 80 mg a été assumée, basée sur la fiche de renseignements du produit de bricolage provenant du RIVM (2007). Ce scénario a été élaboré pour une colle universelle en tube utilisée par des adultes. Une fréquence d'utilisation de 3 fois par semaine a été assumée, basée sur des renseignements sur l'utilisation de produits pour enfants (Santé Canada 2011) et en tenant compte d'autres renseignements sur les fournitures pour artisanat et les produits de bricolage (RIVM 2007, ECETOC 2004). L'exposition à la phénolphtaléine lors de l'utilisation de bâtons de colle devrait être principalement par voie dermique, mais aussi en partie par voie orale dans le cas des tout-petits et des enfants, en raison de comportements de type objet porté à la bouche ou main portée à la bouche. Une absorption complète a été assumée pour la voie dermique et la voie orale. Une exposition orale directe des jeunes enfants est aussi possible en raison d'une ingestion accidentelle (Santé Canada 2011, communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de

Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, datés de 2016; non référencé). Toutefois, une telle exposition n'a pas été quantifiée. La volatilité de la phénolphtaléine est très faible, ce qui a conduit à estimer négligeable l'exposition par inhalation pendant l'utilisation du produit (2×10^{-10} mg/m³ par événement) (consulter l'Annexe B pour obtenir les paramètres utilisés pour les estimations de l'exposition).

7.2.2 Évaluation des effets sur la santé

Les effets de la phénolphtaléine sur la santé ont été résumés par un document du CIRC (2000) et dans le rapport sur les carcinogènes du NTP des États-Unis (2014). Le CIRC a classé la phénolphtaléine dans le groupe 2B (possiblement carcinogène pour les humains), avec preuve inadéquate de carcinogénicité chez les humains et preuve suffisante de carcinogénicité chez des animaux de laboratoire. Le NTP considère la phénolphtaléine comme raisonnablement anticipée être un carcinogène pour les humains. Une recherche bibliographique a été réalisée de janvier 1999, année précédent la publication du document du CIRC, à juillet 2016.

Il existe des données limitées sur la carcinogénicité pour les humains. Dans les quelques études cas/témoins disponibles au moment de la publication du rapport du CIRC, il n'y avait pas d'association cohérente faite entre l'occurrence de cancer du colon ou de polypes colorectaux adénomateux et l'utilisation de laxatifs contenant de la phénolphtaléine. D'autres sites de cancer n'ont pas été pris en compte, et les études disponibles étaient d'une puissance statistique limitée (CIRC 2000). Des études plus récentes ont été décrites dans le rapport du NTP sur les carcinogènes. Dans deux études cas/témoins, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre le cancer de l'ovaire épithélial et l'utilisation de phénolphtaléine comme laxatif (NTP 2014).

Chez des souris exposées par voie alimentaire, la phénolphtaléine a induit des sarcomes et des lymphomes histiocytaires chez les mâles et les femelles, et des tumeurs ovariennes bénignes chez les femelles. Chez les souris femelles auxquelles il manquait un allèle du gène p53, les incidences de lymphomes thymiques étaient plus fréquentes. Chez les rats, des tumeurs rénales (adénome et carcinome) étaient induites chez les mâles et des phéochromocytomes bénins (tumeurs adrénales) étaient induits chez les mâles et les femelles (CIRC 2000, NTP 2014). Plus récemment, il a été montré que l'administration par voie alimentaire de phénolphtaléine à des souris transgéniques porteuses du gène c-Ha-ras humain favorisait le développement de tumeurs suite à une simple injection de N-éthyl-N-nitroso-urée (NTP 2014).

Les données sur l'incidence de tumeurs chez des rats et des souris, tirées de l'épreuve biologique de cancer du NTP (NTP 1996), ont été modélisées au moyen du logiciel pour la dose de référence de l'EPA (BMDS, v. 2.5) (BMDS 2017). La dose de référence (DR₁₀; une augmentation de 10 % de l'incidence de tumeurs par rapport à des témoins) et la DLR₁₀ (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la DR₁₀) ont été calculées. Le modèle le mieux adapté à chaque paramètre a été retenu, en se basant

sur le guide BMDS de l'EPA des États-Unis (EPA 2012a). La DR₁₀ la plus faible et la DLR₁₀ correspondante étaient respectivement pour les rats de 344 et 243 mg/kg pc par jour, basées sur la combinaison de carcinomes et d'adénomes aux tubules rénaux chez les mâles. La DR₁₀ la plus faible et la DLR₁₀ correspondante pour les souris étaient respectivement de 81 et 48 mg/kg pc par jour, basées sur des lymphomes malins (de tous les types) chez les femelles (la dose la plus élevée a été exclue en raison de la mortalité).

La phénolphtaléine a causé des mutations géniques et des aberrations chromosomiques, mais pas d'échange de chromatides sœurs dans des cellules mammifères in vitro, avec ou sans activation métabolique. Elle a aussi induit une transformation morphologique dans des cellules mammifères in vitro. Des épreuves de mutagénicité (Ames) chez des bactéries ont donné des résultats négatifs. In vivo, des micronoyaux se sont formés dans des érythrocytes de souris après des expositions répétées par gavage ou dans l'alimentation (CIRC 2000, NTP 2014).

Des lymphomes thymiques induits par la phénolphtaléine chez des souris femelles hétérozygotes déficientes en p53 ont mis en évidence une perte de l'allèle p53 normal, suggérant un processus mutagène pour l'induction et/ou la progression de la tumeur (CIRC 2000, NTP 2014).

Lors d'un protocole de reproduction continu, l'administration de phénolphtaléine à des souris femelles par voie alimentaire, à raison de 1000 mg/kg pc par jour ou plus, a conduit à des diminutions du nombre de portées et du nombre de petits par portée dépendant de la dose, alors que les mâles exhibaient un poids des testicules et un nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes significativement réduits, ainsi qu'une dégénérescence des tubules séminifères. Les effets sur la fertilité et les paramètres du sperme n'ont pas été observés chez les souris du groupe exposé à 150 mg/kg pc par jour (NTP 1996 et Chapin et al 1997b, tous deux cités dans CIRC 2000).

Nous n'avons trouvé aucune donnée sur la toxicité dermique de la phénolphtaléine.

7.2.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

En se basant principalement sur les évaluations du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC 2000) et du NTP des États-Unis (NTP 2014), il a été déterminé que l'effet critique pour la caractérisation des risques posés par la phénolphtaléine à la santé humaine est la carcinogénicité. La DLR₁₀ estimée la plus faible est de 48 mg/kg pc par jour, basée sur des lymphomes malins (de tous types) chez des souris femelles. Les effets critiques non cancéreux sont des modifications des paramètres du sperme et une fertilité moindre, observés lors d'une étude par voie alimentaire chez la souris.

Aucune exposition de la population générale à la phénolphtaléine due aux milieux de l'environnement ou à l'alimentation ne devrait avoir lieu. La phénolphtaléine a été identifiée à faible concentration (0,2 %) dans un nombre limité de produits disponibles pour les Canadiens (bâtons de colle changeant de couleur). L'exposition devrait avoir

lieu principalement par voie dermique mais, dans le cas des tout-petits et des enfants nous avons pris en compte une possible exposition par voie orale due à des comportements de type objet porté à la bouche ou main portée à la bouche. Une comparaison des niveaux d'effet cancéreux ou non les plus bas avec les expositions estimées dues à l'utilisation de bâtons de colle contenant de la phénolphtaléine conduit aux ME rapportés dans le tableau 7-2. En l'absence de données sur la toxicité par voie dermique, nous avons déduit des données à partir de celles par voie orale. Les ME pour l'exposition à la phénolphtaléine présente dans des produits disponibles pour les consommateurs, à savoir des bâtons de colle changeant de couleur, sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. Une exposition directe par voie orale est aussi possible chez de jeunes enfants en raison d'une ingestion accidentelle (Santé Canada 2011, communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, datés de 2016; non référencé).

Bien que l'exposition de la population générale à la phénolphtaléine ne soit pas préoccupante aux niveaux actuels, cette substance est considérée avoir un effet sur la santé en raison de sa carcinogénéicité potentielle. Elle pourrait donc devenir préoccupante pour la santé humaine si les niveaux d'exposition venaient à augmenter.

Tableau 7-2 – Exposition pertinente et effets non cancéreux critiques sur la santé associés à la phénolphtaléine, ainsi que les marges d'exposition, pour la détermination des risques.

Scénario d'exposition	Exposition systémique	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique sur la santé	ME
Bâton de colle	0,001 mg/kg pc par jour pour les adultes à 0,004 mg/kg pc par jour pour les tout-petits	DLR ₁₀ de 48 mg/kg pc par jour	Lymphomes malins (de tous types) chez des souris femelles (NTP 1996)	10 700 – 49 900

Bâton de colle	0,001 mg/kg pc par jour pour les adultes	DSENO de 150 mg/kg pc par jour	Fertilité moindre (diminution du nombre de portées et du nombre de petits par portée) et, chez les mâles, poids des testicules et nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes nettement réduits, dégénérescence des tubules séminifères (NTP 1996, Chapin et al 1997b cité dans CIRC 2000)	158 000
----------------	--	--------------------------------	---	---------

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

Pour les divers groupes d'âges, les renseignements sur la fréquence d'utilisation de la colle et la quantité pouvant se retrouver sur la peau sont limités. Dans sa fiche de renseignements pour le bricolage, le RIVM (2007) mentionne un scénario pour l'exposition des adultes par voie dermique à la colle en tube. Toutefois, la charge dermique associée aux adultes peut conduire à une sous-estimation de celle associée aux enfants. Les renseignements sur l'exposition par voie orale à la colle sont limités pour les tout-petits et les enfants, mais des données indiquent que des comportements de type objet porté à la bouche ou main portée à la bouche ont lieu. Les comportements associés à cette exposition sont plus probables aux âges les plus jeunes (tout-petits) et diminuent probablement avec l'âge. Bien que nous ne l'ayons pas quantifié pour la présente évaluation préalable, le potentiel d'exposition supplémentaire à la phénolphtaléine due à une ingestion directe accidentelle chez de jeunes enfants a été pris en compte. De plus, il est possible que de la phénolphtaléine soit présente dans d'autres produits de colle à changement de couleur et dans certains jouets à changement de couleur vendus au Canada.

Les effets sur la santé de la phénolphtaléine n'ont été bien caractérisés que pour la voie orale. Une extrapolation d'une voie à une autre a été faite pour l'exposition par voie dermique et utilisée pour la caractérisation des risques. Le mode d'action pour l'induction de tous les types de tumeurs observés chez des animaux de laboratoire n'a

pas été déterminé. Cependant, l'identification de mutations p-53 dans les lymphomes thymiques induites par la phénolphtaléine chez des souris femelles suggère un processus mutagène.

7.3 (Furane-2-yl)méthanol

7.3.1 Évaluation de l'exposition

Milieux de l'environnement et aliments

Nous n'avons trouvé aucune donnée quantitative sur les concentrations de (furane-2-yl)méthanol dans l'air intérieur ou ambiant. Toutefois, cette substance a été détectée qualitativement dans 1 des 44 échantillons prélevés dans une enceinte de simulation de conditions intérieures contenant des meubles en bois avec divers revêtements (Salthammer 1997, cité dans HSDB 1983c).

Nous n'avons trouvé aucune donnée sur les concentrations de (furane-2-yl)méthanol dans l'eau potable. Étant donné les sources de (furane-2-yl)méthanol et ses utilisations rapportées, aucune exposition des Canadiens due à de l'eau potable ne devrait avoir lieu. De plus, une modélisation faite au moyen de ChemCAN (ChemCAN 2003) a montré que l'exposition due à l'air et à l'eau potable devrait être négligeable.

Nous n'avons trouvé aucune donnée canadienne sur les niveaux de (furane-2-yl)méthanol pouvant être présents dans des aliments. Toutefois, cette substance est présente naturellement dans plusieurs aliments, dont le café, des noix et des grains grillés, des boissons alcoolisées, des fruits, des légumes, des viandes et des produits laitiers (Burdock 2010, HSDB 1983c). Elle peut aussi être produite par l'hydrolyse acide ou le chauffage de polysaccharides contenant des fragments de pentose et d'hexose (Adams et al 1997). Elle a aussi été identifiée comme aromatisant alimentaire. Le (furane-2-yl)méthanol a été détecté dans du lait maternel lors d'études plus anciennes (Erickson et al 1980, Pellizzari et al 1982, tous deux cités dans HSDB 1983c). Néanmoins, aucune donnée quantitative n'est disponible.

La source prédominante d'exposition par voie alimentaire au (furane-2-yl)méthanol devrait résulter de sa présence naturelle dans des aliments. En l'absence de données quantitatives spécifiques au (furane-2-yl)méthanol, l'absorption totale de furane-2-carbaldéhyde et de ses précurseurs, qui incluent le (furane-2-yl)méthanol, a été estimée à environ 300 µg/kg pc par jour (Stofberg et Grundschober 1978, Adams et al 1997, CE 2008). Donc, bien qu'en raison du manque de données sur les niveaux naturels de (furane-2-yl)méthanol dans des aliments pour pouvoir quantifier les estimations d'absorption alimentaire, l'absorption totale ne devrait pas dépasser cette valeur.

Le JECFA a évalué un groupe d'aromatisants dérivés du furane, dont le (furane-2-yl)méthanol (OMS 2001). Dans le cadre de cette évaluation, ce Comité a estimé l'absorption per capita de (furane-2-yl)méthanol due à son utilisation comme aromatisant alimentaire à 0,4 µg/kg pc par jour pour la population des États-Unis. Cette

estimation, faite en suivant une approche d'absorption quotidienne maximisée dérivée d'enquête, a été faite en assumant que la quantité annuelle de (furane-2-yl)méthanol produite aux États-Unis étaient consommée par seulement 10 % de sa population (seuls ceux qui en consomment) et que seulement 80 % de la production annuelle était déclarée lors des enquêtes (International Organization of the Flavour Industry 1995, Lucas et al., 1999, tous deux cités dans OMS 2001).

Une approche similaire a aussi été suivie par la Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) pour son évaluation de la sécurité du (furane-2-yl)méthanol (Smith et al 2001). Pour l'évaluation de la FEMA, les absorptions alimentaires de (furane-2-yl)méthanol en tant qu'aromatisant ont aussi été estimées en suivant une approche d'absorption journalière per capita (AJPC). Pour l'approche d'AJPC, il est assumé une distribution uniforme de la quantité annuelle produite parmi toute la population. La valeur d'AJPC a donc été multipliée par 10 afin d'obtenir une estimation plus prudente de l'exposition des personnes consommant la substance aromatisante. L'exposition au (furane-2-yl)méthanol estimée au moyen de la méthode de l'AJPC x 10 de la FEMA était de 3,42 µg/kg pc par jour (Smith et al 2001) et a été considérée par la FEMA comme fournissant une estimation raisonnablement prudente permettant d'évaluer l'exposition aux substances aromatisantes.

En plus de l'approche per capita susmentionnée suivie pour estimer l'exposition, l'exposition au (furane-2-yl)méthanol due à des utilisations possibles comme agent aromatisant a aussi été estimée en suivant une approche basée sur l'absorption journalière maximale théorique (AJMT) (Smith et al 2001), pour laquelle il est assumé que tous les aliments d'une catégorie contiennent la concentration maximale de la substance et que cette catégorie d'aliments est consommée tous les jours. L'exposition au (furane-2-yl)méthanol a aussi été estimée en suivant une approche basée sur une absorption journalière moyenne possible (AJMP) (Munroe et Danielewska-Nikiel 2006). Pour cette approche, il est assumé que l'aromatisant est ajouté à des niveaux d'utilisation moyens à tous les aliments d'une catégorie pour lesquels son utilisation par l'industrie est anticipée au moment de l'évaluation. Les approches d'AJMT et d'AJMP sont similaires et devraient conduire à des estimations de pire cas d'absorption plus que prudentes en ce qui a trait aux scénarios d'exposition à long terme.

En tenant compte de l'exposition potentielle estimée au (furane-2-yl)méthanol due à ses possibles utilisations comme ingrédient d'aromatisant alimentaire, la majorité de l'exposition par voie alimentaire devrait encore être due à sa présence comme composant naturel d'aliments. Les données sur les niveaux naturels de (furane-2-yl)méthanol dans des aliments sont insuffisantes. Aucune estimation quantitative de l'exposition par voie alimentaire spécifique au (furane-2-yl)méthanol due à des sources naturelles n'a donc été faite pour la présente évaluation.

Nous n'avons pas non plus trouvé de donnée sur les niveaux de (furane-2-yl)méthanol dans la poussière ou le sol au Canada. Le (furane-2-yl)méthanol a été dosé dans la poussière lors d'une étude sur des habitations en Suède (Nilsson et al 2005), et il a été détecté mais non dosé dans la poussière lors d'une étude réalisée en Norvège. Nilsson

et al (2005) ont rapporté que le (furane-2-yl)méthanol a été détecté dans 340 des 389 échantillons de poussière déposée prélevés dans des chambres d'enfants, à des concentrations de 0,4 à 500 µg/g. En se basant sur la concentration moyenne de (furane-2-yl)méthanol dans la poussière mesurée en Suède (60 µg/g), l'absorption est estimée à 0,002 µg/kg pc par jour pour des adultes et à 0,3 µg/kg pc par jour pour des enfants de 0 à 0,5 an (voir l'Annexe C). En l'absence de données canadiennes, les données suédoises ont été considérées représentatives de l'exposition potentielle au Canada.

Produits disponibles pour les consommateurs

Le (furane-2-yl)méthanol est utilisé dans des produits pouvant conduire à une exposition des consommateurs. Les expositions par voie dermique et par inhalation au (furane-2-yl)méthanol dues à l'utilisation de décapants pour le bois ont été estimées au moyen de ConsExpo Web (ConsExpo 2016) et de la version 1.4 du Consumer Exposure Model (CEM) de l'EPA (EPA 2016) (voir l'Annexe C).

Bien qu'aucune étude sur l'absorption dermique du (furane-2-yl)méthanol ait été trouvée, une absorption percutanée significative de la substance apparentée, le furane-2-carbaldéhyde, a été mise en évidence chez des humains exposés à sa vapeur (8 heures à 30 mg/m³) ou son liquide (mains immergées pendant 15 minutes) grâce à la mesure de métabolites dans l'urine (Flek et Sedevic 1978, cité dans NTP 1999). Lors de cette étude, une exposition de 8 heures à de la vapeur de furane-2-carbaldéhyde (respiration d'air propre au moyen d'un tube) a conduit à une absorption percutanée d'environ un quart de la dose qui avait été retenue dans les poumons (la rétention pulmonaire a été estimée à environ 78 %). Il a été montré que l'absorption percutanée suite à une immersion de 15 minutes dans du furane-2-carbaldéhyde était identique à celle d'une exposition par inhalation pendant 8 heures à 10 mg/m³ (environ 20 %) (Flek et Sedevic 1978, cité dans NTP 1999). Le (furane-2-yl)méthanol devrait être absorbé de manière similaire suite à une exposition par voie dermique (NTP 1999, OMS 2001).

Le (furane-2-yl)méthanol a été identifié dans un décapant pour le bois à des concentrations allant jusqu'à 13 % (FS 2016). Une estimation de l'exposition par voie dermique a été faite, en assumant que le produit est utilisé à pleine force et à la concentration la plus forte (13 %) et que l'absorption dermique est complète. Toutefois, en se basant sur les données disponibles sur la substance apparentée, le furane-2-carbaldéhyde, l'absorption du (furane-2-yl)méthanol est probablement inférieure à 100 %. L'exposition par voie dermique au (furane-2-yl)méthanol pendant l'utilisation de décapant pour le bois a été estimée à 0,92 mg/kg pc. Il est mentionné sur l'étiquette du produit qu'il ne doit être utilisé qu'à l'extérieur. En tenant compte de ces directives, l'exposition par inhalation a été estimée représentée une possible utilisation dans un environnement de garage. En utilisant le scénario de ConsExpo pour un décapant pour le bois utilisé dans un garage, une concentration moyenne par événement de 1100 mg/m³ a été obtenue, alors qu'en utilisant le CEM de l'EPA des concentrations pics pour les mêmes conditions ont été estimées dans la gamme 39-182 mg/m³ (pour les paramètres du modèle, veuillez consulter l'Annexe C).

7.3.2 Évaluation des effets sur la santé

Le (furane-2-yl)méthanol a déjà fait l'objet d'une évaluation par le Cancer Assessment Review Committee de l'EPA (2014) et par le JECFA (OMS 2001, 2012). Ces évaluations ont été utilisées pour étayer la présente évaluation. Le (furane-2-yl)méthanol suivant une voie métabolique similaire à celle de la substance apparentée, le furane-2-carbaldéhyde, les données toxicologiques sur ce dernier ont aussi été utilisées pour la présente évaluation. Le furane-2-carbaldéhyde (n° CAS 98-01-1) a déjà été évalué dans le cadre du Défi du PGPC (Environnement Canada et Santé Canada 2011). Une recherche bibliographique a été réalisée pour la période allant de janvier 2000 (année précédant la publication du document de l'OMS) à juillet 2016.

Carcinogénicité et génotoxicité

La carcinogénicité est un paramètre critique dans le cas du (furane-2-yl)méthanol. Il existe une étude sur deux ans par inhalation avec des souris et des rats (NTP 1999, examinée dans EPA 2014) pour laquelle le corps entier des animaux a été exposé à de la vapeur à 0, 2, 8 ou 32 ppm (0, 8, 32 ou 128 mg/m³, équivalent à 0, 2,5, 10 ou 40 mg/kg pc par jour pour les rats et à 0, 10,6, 42,6 ou 170 mg/kg pc par jour pour les souris) (Santé Canada 1994)), pendant 6 heures par jour et 5 jours par semaine. Chez les rats mâles, il y avait une certaine preuve de carcinogénicité, basée sur une incidence accrue de tumeurs nasales : une augmentation non statistiquement significative d'adénomes aux concentrations faible et moyenne et une augmentation statistiquement significative de carcinomes à la concentration élevée, comparativement à des témoins. La preuve de carcinogénicité était équivoque chez les rats femelles : augmentation marginale d'adénomes nasaux et rénaux aux concentrations moyenne et élevée comparativement aux témoins (non significative et non liée à la concentration). Chez les souris mâles, une incidence accrue de tumeurs rénales a été observée : une augmentation statistiquement significative d'adénomes et de carcinomes combinés à la concentration élevée, comparativement aux témoins. Il n'y avait aucune preuve de carcinogénicité chez les souris femelles (EPA 2014). En se basant sur les résultats des études du NTP, l'EPA a classé le (furane-2-yl)méthanol comme probablement carcinogène pour les humains. Nous avons modélisé au moyen du logiciel BMDS 2.5 (BMDS 2017) les données sur les incidences de tumeurs chez les rats et les souris, obtenues lors d'épreuves biologiques sur le cancer réalisées par le NTP (1999). La DR₁₀ et la DLR₁₀ ont été calculées et le modèle le mieux adapté a été retenu pour chaque paramètre, en suivant le guide BMDS de l'EPA. La DR₁₀ et la DLR₁₀ correspondante étaient respectivement pour les rats de 51 et 25 mg/kg pc par jour, basées sur des tumeurs nasales (adénomes et carcinomes) chez les mâles. La DR₁₀ et la DLR₁₀ correspondante étaient respectivement pour les souris de 172 et 131 mg/kg pc par jour, basées sur des adénomes et carcinomes combinés aux reins chez les mâles.

Il existe une étude de 20 semaines sur la carcinogénicité cutanée chez des souris femelles transgéniques (hémizygotés Tg-AC, v-Ha-ras promu par zéta-globine) (Spalding et al 2000). Le (furane-2-yl)méthanol a été appliqué par voie dermique, 5 jours par semaine à 0, 0,25, 0,75 ou 1,5 mg par animal (correspondant à 0, 8, 25 ou

50 mg/kg pc par application). Aucune tumeur cutanée n'a été rapportée, et aucun signe de toxicité systémique n'a pu être mise en évidence au moyen d'observations cliniques ou des nécropsies.

En ce qui concerne la génotoxicité in vitro, le (furane-2-yl)méthanol ne s'est pas avéré mutagène chez des bactéries de souches standards avec ou sans activation métabolique du foie (S9) (Mortelmans et al 1986, cité dans EPA 2014). Toutefois, il a induit des mutations lors d'épreuves Ames chez des souches de bactéries exprimant des sulfotransférases humaines ou de rongeurs (SULT) (Monien et al 2011, cité dans EPA 2014; Glatt et al 2012, cité dans OMS 2012). Plus récemment, lors d'une épreuve Comet avec des cellules exprimant SULT in vitro, le (furane-2-yl)méthanol n'a pas induit de dommages à l'ADN (Huffman et al 2016). Le (furane-2-yl)méthanol n'a pas non plus causer d'aberrations chromosomiques (AC) dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (OHC), avec ou sans activation métabolique (S9) (Stitch et al 1981, cité dans EPA 2014). Néanmoins, il a induit un échange de chromatides sœurs (ECS) dans des cellules d'OHC sans S9, mais pas avec S9 (Stitch et al 1981, cité dans EPA 2014). Chez des lymphocytes humains cultivés, le (furane-2-yl)méthanol a donné des résultats négatifs pour l'induction d'un ECS sans activation métabolique (Gomez-Arroyo et Souza 1985, cité dans EPA 2014). Lors d'une étude plus récente sur l'ECS dans des lymphocytes humains cultivés sans activation métabolique (Sujatha 2008b, cité dans OMS 2012), un résultat positif a été rapporté uniquement à la concentration moyenne à 24 heures, mais pas pour aucune des concentrations à 48 heures alors qu'à 72 heures des résultats négatifs ont été obtenus à toutes les concentrations. Cependant, aucun témoin positif n'a été utilisée pour cette étude.

In vivo, le (furane-2-yl)méthanol n'a pas causé d'AC, de micronoyaux (MN) ni d'ECS dans la moelle osseuse de souris mâles exposées par injection intrapéritonéale (NTP 1999, cité dans EPA 2014), et aucun ECS n'a été observé dans les lymphocytes d'humains exposés sur leur lieu de travail (Gomez-Arroyo et Souza 1985, cité dans EPA 2014). Dans une seule étude, il a été rapporté que le (furane-2-yl)méthanol induisait un ECS dans la moelle osseuse de souris femelles exposées par gavage (Sujatha 2007, cité dans OMS 2012). Cependant, aucun témoin positif n'avait été utilisé. Monien et al (2011, cité dans EPA 2012b) ont identifié des adduits d'ADN dans le foie, les poumons et les reins de souris ayant reçu environ 390 mg/kg pc par jour de (furane-2-yl)méthanol dans leur eau pendant 28 jours. Il serait bon de noter que cette dose est équivalente à plus du double de la concentration la plus élevée testée lors de l'étude du NTP sur la carcinogénicité par inhalation.

L'EPA des États-Unis (2014) a conclu que le (furane-2-yl)méthanol ne présente pas de risque mutagène. Cette conclusion a été basée principalement sur un ensemble d'épreuves in vitro et in vivo réalisées par le NTP. Les études in vitro et in vivo sur l'ECS de Sujatha (2007, 2008b citées dans OMS 2012) n'ont pas été prises en compte lors de l'examen fait par l'EPA (2014), mais les données bactériennes et sur les souris de Monien et al (2011) l'ont été. La conclusion de l'EPA était que ces dernières données n'apportaient pas une preuve fiable d'une réponse génotoxique in vivo, pour les raisons suivantes : aucune donnée historique sur les souches bactériennes des

témoins n'était disponible, il n'y avait aucune confirmation indépendante des résultats, aucune donnée primaire n'était disponible (seules des valeurs moyennes ont été rapportées), la détection des adduits d'ADN dans le foie, les poumons et les reins chez les souris mâles et femelles ne correspondaient pas au seul site de formation de tumeurs (reins) chez les mâles uniquement, les doses utilisées in vivo étaient supérieures à la dose maximale tolérable et à la dose tumorigène (EPA 2014). Toutefois, le JECFA (OMS 2012) a conclu que ces nouvelles études in vitro et in vivo soulevaient des préoccupations quant au potentiel de génotoxicité du (furane-2-yl)méthanol.

Toxicité à doses répétées

L'étude du NTP sur la carcinogénicité du (furane-2-yl)méthanol (NTP 1999) comprenait l'exposition par inhalation de souris et de rats pendant 16 jours, 14 semaines et 2 ans. Il a été montré que le (furane-2-yl)méthanol était un irritant nasal, causant des augmentations liées à la concentration et à la durée de l'incidence et de la gravité des lésions inflammatoires, dégénératives et proliférantes de l'épithélium nasal chez les souris et les rats des deux sexes. Aucune CDSENO n'a été établie et les CMENO étaient les concentrations les plus faibles testées, 16 ppm (64 mg/m³) pour l'étude de 16 jours et 2 ppm (8 mg/m³) pour les études de 14 semaines et 2 ans. Les autres effets observés lors de l'étude de 16 jours avec les rats étaient des signes cliniques dont la dyspnée, une hypoactivité, des décharges nasales et oculaires à 63 ppm (252 mg/m³) ou plus et des masses corporelles moindres à 125 ppm (500 mg/m³) ou plus. Chez les souris, des masses corporelles moindres ont été observées à 63 et 125 ppm (252 et 500 mg/m³). Lors de l'étude de 14 semaines, des masses corporelles moindres ont été observées chez les rats femelles à la concentration élevée, et des masses du cœur moindres ont été observées chez les souris mâles à la concentration élevée (32 ppm ou 128 mg/m³) (NTP 1999). Lors de l'étude de deux ans, une néphropathie s'est manifestée chez tous les animaux, et sa gravité augmentait avec la concentration d'exposition. L'incidence de la dégénérescence des tubules rénaux était significative à la concentration élevée chez les souris mâles comparativement aux témoins. Une dégénérescence de la cornée était significativement plus importante chez les souris femelles à la concentration élevée (32 ppm ou 128 mg/m³).

Les données sur l'exposition par voie orale au (furane-2-yl)méthanol sont limitées. Lors d'une étude avec des souris par gavage, des doses 0, 0,5, 1 ou 2 mg par jour (équivalent à 0, 17, 33 ou 67 mg/kg pc par jour en se basant sur une masse corporelle de 30 g (Santé Canada 1994)) ont été administrées à 4 animaux par groupe pendant 5, 10, 20, 30, 60 ou 90 jours (Sujatha 2008a, cité dans OMS 2012). Seuls le foie et les reins ont été examinés. Une hépatotoxicité a été observée chez les animaux ayant reçu la dose moyenne ou élevée pendant 60 et 90 jours (pycnoses, vacuolisation et nécrose focale). De plus, aux doses moyenne et élevée, les enzymes du foie et des reins étaient en augmentation à certains moments. En se basant sur les renseignements fournis dans cette étude, la DSEO et la NOEL ont respectivement été établies à 17 et 33 mg/kg pc par jour. L'OMS (2012) a conclu que cette étude n'était pas acceptable pour une

évaluation des risques en raison de paramètres limités, d'incertitudes sur les doses sur une base de masse corporelle et d'un rapport limité.

Aucune preuve de toxicité locale ou systémique jusqu'à la dose la plus forte testée de 50 mg/kg pc par application n'a pu être mise en évidence chez des souris transgéniques lors de l'étude susmentionnée de 20 semaines sur la carcinogénicité (Spalding et al 2000). Les paramètres évalués étaient la masse corporelle, l'examen du site d'application et la nécroscopie, y compris une histopathologie des principaux organes et tissus pour la dose élevée et les témoins.

Lors d'une épreuve combinée irritation/sensibilisation chez la souris, il a été montré que le (furane-2-yl)méthanol était un irritant dermique suite à 4 jours d'exposition à 25 µL par jour d'une solution à 75 % (environ 625 mg/kg pc), mais ne l'était pas avec une solution à 50% (environ 417 mg/kg pc par jour). Lors d'une épreuve locale sur les ganglions lymphatiques, une augmentation de la prolifération liée à la dose a été observée et était statistiquement significative pour l'exposition à une solution de 50 % ou plus (Franko et al 2012).

Étant donné que le (furane-2-yl)méthanol suit la même voie de détoxification que le furane-2-carbaldéhyde, les données dermiques sur ce dernier ont aussi été prises en compte pour étayer l'évaluation du (furane-2-yl)méthanol. Lors d'une étude de 28 jours par voie dermique avec des rats, des signes cliniques d'effet nocif (hypothermie, hypoactivité, paralysie des pattes postérieures) ont été observés chez les mâles, et une mortalité plus importante a été observée chez les mâles et les femelles à la dose de 500 mg/kg pc par jour de furane-2-carbaldéhyde. La dose élevée utilisée pour cette étude était de 1000 mg/kg pc par jour, mais en raison de la mortalité élevée observée chez les deux sexes elle a été réduite à 750 mg/kg pc par jour à compter du 11^{ème} jour. Toutefois, le taux de mortalité est resté élevé et la partie de l'étude avec la dose élevée n'a pas été poursuivie après le 19^{ème} jour. Une DSENO de 250 mg/kg pc par jour a été établie (EPA 2010, cité dans Environment Canada, Santé Canada 2011).

Toxicité aiguë

Lors d'études par inhalation avec exposition unique, les CL₅₀ estimées pour le (furane-2-yl)méthanol allaient de 340 à plus de 2800 mg/m³ chez les rats, les souris, les chiens, les singes et les lapins (NIOSH 1979, Terrill et al 1989 cité dans ECHA 2007-2016b). Les durées d'exposition allaient de 1 à 8 heures. Les rats semblaient être les plus sensibles en ce qui a trait à la mortalité induite par inhalation. Dans un rapport non publié datant de 2005 (cité dans ECHA 2007-2016b), il est mentionné qu'aucune mort n'a été observée à 510 ou 820 mg/m³ chez des rats exposés à des vapeurs de (furane-2-yl)méthanol pendant 4 heures (nez seulement), alors qu'à 2070 mg/m³ 4 des 5 mâles et 4 des 5 femelles sont mortes pendant l'exposition. À 510 mg/m³, une légère augmentation de la vitesse de respiration a été notée pendant la dernière heure d'exposition, et à 820 mg/m³ une diminution de la vitesse de respiration a été observée pendant toute l'exposition, accompagnée d'une respiration pénible à la fin de la période. La journée suivant l'exposition, des signes d'irritation ont été observés (renflement et

dépôts dans les narines). Le gain de poids corporel était moindre chez les animaux exposés à 510 ou 820 mg/m³, pendant la première semaine suivant l'exposition, mais pas pendant le deuxième. Des modifications macroscopiques ont été observées dans les poumons et les voies respiratoires des animaux exposés à 2070 mg/m³, mais pas chez ceux exposés à 510 ou 820 mg/m³. Dans deux autres rapports sur des tests de toxicité aiguë, les effets observés à la dose la plus faible testée (842 et 953 mg/m³) comprenaient une respiration irrégulière et pénible et une perte de poids qui n'était pas récupérée dans certains cas dans les 14 jours. Des mortalités ont été observées lors de ces études à des doses de 953 mg/m³ et plus, avec des CL₅₀ calculées de 1170 et 1350 mg/m³.

7.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Milieux de l'environnement et aliments

La carcinogénicité est un effet critique du (furane-2-yl)méthanol. Des tumeurs nasales qui se sont développées chez des rats mâles et femelles suite à une exposition par inhalation ont été attribuées à un effet spécifique du site, dû à une irritation chronique. Elles n'ont donc pas été considérées comme paramètre pertinent pour la caractérisation des risques dus à une exposition par voie orale. Cependant, les tumeurs aux reins observées chez des souris mâles ont été considérées comme preuve d'une toxicité systémique et ont donc été jugées pertinentes pour une extrapolation d'une voie à une autre. La DLR₁₀ la plus faible estimée pour les souris mâles est de 131 mg/kg pc par jour, basée sur des adénomes et carcinomes combinés aux reins. Le mode d'action conduisant à la formation de tumeurs induites par le (furane-2-yl)méthanol dans les reins des souris n'a pas été pleinement élucidé. Toutefois, la majorité des études de génotoxicité in vitro et in vivo avec du (furane-2-yl)méthanol ont conduit à des résultats négatifs.

En ce qui concerne les effets non cancéreux, la DSEO et la DMEO établies lors de la seule étude par voie orale avec le (furane-2-yl)méthanol étaient respectivement de 17 et 33 mg/kg pc par jour, basées sur une toxicité et une modification des enzymes du foie chez des souris suite à un gavage pendant 60 à 90 jours. Bien que cette étude soit limitée en termes de paramètres et de données rapportés, elle a été retenue, car elle est spécifique au (furane-2-yl)méthanol et les effets rapportés ont été observés à la dose la plus faible de toutes celles testées lors des études par voie orale avec le furane-2-carbaldéhyde.

La source d'exposition au (furane-2-yl)méthanol la plus importante pour la population générale est l'alimentation. En se basant sur les données disponibles, la majorité de l'exposition au (furane-2-yl)méthanol par voie alimentaire devrait être le résultat de la présence naturelle de cette substance dans des aliments. Le calcul de marges d'exposition pour cette source n'a pas été considéré significatif. L'absorption estimée due à l'utilisation possible du (furane-2-yl)méthanol comme aromatisant dans des aliments est inférieure aux absorptions estimées dues à la présence naturelle de furane-2-carbaldéhyde et de ses dérivés, dont le (furane-2-yl)méthanol. De plus, ces

estimations d'exposition par voie alimentaire due à de possibles utilisations comme aromatisant alimentaire sont inférieures à la limite supérieure de l'absorption journalière acceptable de 0 à 0,5 mg/kg pc par jour établie pour un groupe de substances apparentées, dont le (furane-2-yl)méthanol, par le JECFA (OMS 2001). Plus récemment, l'EFSA (2011) a procédé à un examen critique de l'approche du JECFA et a accepté la conclusion du Comité à l'effet qu'il n'existe aucune préoccupation quant aux niveaux estimés d'absorption due aux substances aromatisantes, basée sur les estimations d'exposition alimentaire du JECFA pour les substances de ce groupe d'aromatisants.

L'exposition au (furane-2-yl)méthanol due à d'autres milieux de l'environnement (p. ex. poussière) devrait être inférieure à celle due aux niveaux de fond dans les aliments. Les ME pour les effets cancéreux et non cancéreux (tableau 7-3) sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Produits disponibles pour les consommateurs

Lors d'une étude d'exposition unique de 4 heures avec des rats, une légère diminution de la vitesse de respiration a été observée à la concentration la plus faible testée, 510 mg/m³, pendant la dernière heure d'exposition, et un gain de masse corporelle moindre a été observé pendant la première semaine suivant l'exposition mais pas pendant la deuxième (ECHA 2007-2016b). Deux autres études ont mis en évidence des effets similaires, ainsi qu'une mortalité à 953 mg/m³ et plus. L'exposition par inhalation estimée due à l'utilisation du produit a été comparée aux niveaux d'effet critique par inhalation afin de calculer des ME pour la détermination des risques (voir le tableau 7-3). Ces ME sont considérées potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

En ce qui concerne la toxicité par voie dermique, la seule étude à court terme avec le (furane-2-yl)méthanol était une épreuve d'irritation/sensibilisation de 4 jours avec des souris. Une augmentation de la prolifération liée à la dose lors d'une épreuve locale sur les ganglions lymphatiques a été statistiquement significative à 417 mg/kg pc par jour et plus. Étant donné qu'aucune étude plus exhaustive sur la toxicité par voie dermique à long terme du (furane-2-yl)méthanol n'a été trouvée, des données obtenues avec le furane-2-carbaldéhyde ont été utilisées pour étayer la caractérisation des risques. Une DSENO de 250 mg/kg pc par jour de furane-2-carbaldéhyde a été établie pour les rats, basée sur des signes cliniques d'effet nocif et une mortalité à 500 mg/kg pc par jour pendant 28 jours. L'exposition par voie dermique estimée due à l'utilisation de produits a été comparée aux niveaux d'effet critique par voie dermique afin de calculer des ME et de déterminer les risques (voir le tableau 7-3). Bien que les ME pour l'exposition par voie dermique soient supérieures à celles pour l'exposition par inhalation, la gravité des effets (mortalité) observés à la DMENO lors de l'étude de 28 jours avec le furane-2-carbaldéhyde a été prise en compte.

Table 7-3 – Exposition et danger pertinents pour le (furane-2-yl)méthanol, et marges d'exposition, pour la détermination des risques.

Scénario d'exposition	Exposition systémique	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Exposition chronique due à la poussière	0,002 µg/kg pc par jour pour des adultes à 0,3 µg/kg pc par jour pour des enfants de 0 à 0,5 an	DLR ₁₀ = 130,9 mg/kg pc par jour, basée sur une étude d'inhalation chronique avec des souris ((furane-2-yl)méthanol)	Adénomes et carcinomes aux reins chez les mâles (NTP 1999)	> 430 000
Exposition chronique par voie orale due à la poussière	0,002 µg/kg pc par jour pour des adultes à 0,3 µg/kg pc par jour pour des enfants de 0 à 0,5 an	DSENO = 17 mg/kg pc par jour, basée sur une étude de 60-90 jours par gavage avec des souris ((furane-2-yl)méthanol)	Hépatotoxicité et modifications des enzymes du foie à 33 mg/kg pc par jour (Sujatha 2008a, cité dans OMS 2012)	> 50 000
Exposition aiguë par inhalation due à du décapant pour le bois	39 à 1100 mg/m ³ par évènement	CMEO/CSENO = 510 mg/m ³ basée sur une étude par inhalation de 4 heures avec des rats ((furane-2-yl)méthanol)	Légère diminution de la vitesse de respiration, respiration pénible, diminution transitoire du gain de masse corporelle à 820 mg/m ³ ; mortalité à 953 mg/m ³ (ECHA 2007-2016b)	0,5 - 13
Exposition dermique aiguë due à du décapant pour le bois	0,92 mg/kg pc par évènement	DMEO = 417 mg/kg pc par jour, basée sur une étude par voir dermique de 4 jours avec des souris ((furane-2-yl)méthanol)	Augmentation statistiquement significative de la prolifération lors d'une épreuve locale sur les ganglions lymphatiques (Franko et al 2012)	450
Exposition dermique aiguë due à du	0,92 mg/kg pc par évènement	DSENO = 250 mg/kg pc par jour, basée sur	Signes clinique d'effet nocif et mortalité à 500	270

décapant pour le bois		une étude de 28 jours par voie dermique avec des rats (furane-2-carbaldéhyde)	mg/kg pc par jour (Environnement Canada, Santé Canada 2011)	
-----------------------	--	---	---	--

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

Il existe des incertitudes en raison du manque de données sur l'exposition au (furane-2-yl)méthanol due aux milieux de l'environnement, en particulier pour l'air et l'eau potable. Toutefois, en se basant sur les utilisations rapportées du (furane-2-yl)méthanol, les Canadiens ne devraient pas y être exposés à partir de ces sources. Aucune estimation quantitative de l'exposition au (furane-2-yl)méthanol due à sa présence naturelle dans des aliments n'a été faite. Néanmoins, les données disponibles indiquent que l'exposition potentielle due à sa possible utilisation comme aromatisant alimentaire devrait représenter une contribution mineure à l'exposition totale par voie alimentaire. Nous n'avons trouvé aucune donnée canadienne sur les niveaux de (furane-2-yl)méthanol dans la poussière. Il n'est pas certain qu'il soit approprié d'utiliser des données sur la poussière tirées d'études européennes pour estimer l'exposition des Canadiens. Cependant, la contribution de la poussière à l'exposition totale par voie orale devrait être faible, étant donné que la plus grande partie de l'absorption alimentaire devrait être due à des sources naturelles.

Il existe une incertitude quant aux estimations de l'exposition au (furane-2-yl)méthanol due à l'utilisation de produits disponibles pour les consommateurs, en ce qui a trait à la concentration de (furane-2-yl)méthanol et à la prévalence des produits en contenant les plus fortes concentrations au Canada. Dans le cas de l'exposition due à des décapants pour le bois, nous avons assumé que la concentration la plus élevée identifiée était présente et qu'aucune dilution du produit n'était faite. En l'absence de donnée quantitative sur l'absorption dermique du (furane-2-yl)méthanol, une absorption complète a été assumée. Toutefois, en se basant sur des données disponibles pour le furane-2-carbaldéhyde, l'absorption est probablement inférieure à 100 % (une étude sur le furane-2-carbaldéhyde a montré que l'absorption percutanée était d'environ 20 %), bien qu'il puisse aussi avoir une certaine exposition par inhalation. De plus, bien qu'un tel produit soit pour une utilisation à l'extérieur, il est possible qu'il soit utilisé dans un environnement intérieur, comme un garage, où une exposition par inhalation pourrait être significative. Afin d'accroître la fiabilité des estimations, deux modèles (ConsExpo et CEM) ont été utilisés pour estimer l'exposition par inhalation due à de tels produits.

Une extrapolation d'une voie à une autre a été faite pour les ME par voie orale pour le cancer, car nous ne disposons que de données sur l'inhalation. Ceci a été considéré approprié, les tumeurs aux reins chez des souris mâles apportant une preuve de toxicité systémique. Cependant, il existe une incertitude quant aux taux d'absorption et aux modes d'action de la toxicité par différentes voies.

Nous n'avons trouvé qu'une seule étude par voie orale avec le (furane-2-yl)méthanol et, malgré ses limites, la DSEO établie dans cette étude a été utilisée pour la caractérisation des risques. De même, nous n'avons trouvé qu'une seule étude par voie dermique à court terme avec le (furane-2-yl)méthanol. Les paramètres évalués lors de cette étude étant limités, les données d'une étude similaire avec le furane-2-carbaldéhyde ont été utilisées.

7.4 Oxolane (tétrahydrofurane)

7.4.1 Évaluation de l'exposition

Milieus de l'environnement et aliments

L'oxolane a fait l'objet d'un examen lors d'une étude exhaustive sur l'air intérieur réalisée dans 18 villes à travers le Canada (2009 à 2011). Il a été détecté dans 60 % des 3857 résidences, avec une concentration géométrique moyenne de $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (moyenne arithmétique de $0,34 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les concentrations aux 95^{ème} et 99^{ème} percentiles étaient respectivement de $1,26$ et $6,12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Zhu et al. 2013). Lors d'une étude de moindre ampleur sur 50 maisons de Québec pendant l'hiver 2009, l'oxolane a été détecté à un niveau au-dessus de la limite de détection dans 21 échantillons (42 %), niveaux allant de $0,05$ à $7,38 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La moyenne géométrique était de $0,15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Won et Luszyk 2011).

Lors de la seule étude canadienne récente que nous ayons trouvée (HAMN 2015), l'oxolane a été détecté dans l'air ambiant dans un des 30 échantillons prélevés à Hamilton (Ontario) de janvier à décembre 2015, à un niveau de $1,24 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Nous avons trouvé une étude canadienne sur l'eau potable pour laquelle l'oxolane était analysé, mais il n'a pas été détecté à un niveau supérieur à la limite de détection de $0,46 \mu\text{g}/\text{L}$ (ville de Montréal 2009). Nous n'avons trouvé aucun autre rapport sur l'analyse de l'oxolane dans l'eau potable au Canada. L'oxolane a été mesuré dans l'eau potable dans quelques états des États-Unis (Komsta et al. 1988, cité dans HSDB 1983d, NDWD 2011). De plus, des données du Geological Survey des États-Unis sur la présence d'oxolane dans un grand nombre d'échantillons d'eaux souterraines et d'eaux de surface prélevés à travers le pays sont disponibles (Carter et al 2007). Dans la vaste majorité de ces échantillons, l'oxolane n'a pas été détecté. De plus, en raison de sa pression de vapeur très élevée, l'exposition de la population générale du Canada à l'oxolane due à l'eau devrait être bien inférieure à celle due à l'air.

De l'oxolane n'est pas ajouté directement ni fortuitement à des matériaux d'emballage alimentaire. Il a plutôt été identifié comme impureté pouvant se former lors de la production de certaines résines utilisées dans des matériaux d'emballage entrant en contact direct avec les aliments, dont des films, des revêtements et des articles moulés. L'exposition alimentaire potentielle due à la présence d'oxolane comme impureté dans certains matériaux d'emballage alimentaire devrait être négligeable. L'oxolane a aussi été identifié comme composant de nettoyeurs possiblement utilisés dans des

établissements de traitement d'aliments, mais qui n'entreraient pas en contact direct avec les aliments (communication personnelle, courriels de la Direction générale des produits de santé et aliments de Santé Canada au Bureau de la gestion du risque de Santé Canada, datés de 2016; non référencé).

L'oxolane a été identifié comme composant volatil de certains aliments, dont le café, des viandes cuites, le miel et les mûres (HSDB 1983d, VCF 1992-2016). L'oxolane a aussi été détecté dans un des 12 échantillons de lait maternel analysés (Pellizzari et al. 1982, cité dans HSDB 1983d). Toutefois, il n'existe aucune donnée quantitative. Globalement, en raison de ses propriétés physiques et chimiques (pression de vapeur très élevée, log K_{oe} faible) et de ses utilisations, l'exposition à l'oxolane de la population générale du Canada due aux aliments ou au lait maternel devrait être bien inférieure à celle due à l'air.

Produits disponibles pour les consommateurs

L'oxolane est utilisé dans des produits disponibles pour les consommateurs (colle PVC), ce qui peut conduire à leur exposition (FS 2014, FS 2013). L'exposition à l'oxolane par inhalation due à l'utilisation de colle PVC a été estimée au moyen des modèles ConsExpo Web (ConsExpo 2016) et Consumer Exposure Model (CEM) de l'EPA des États-Unis, version 1.4 (EPA 2016) (consulter l'Annexe D pour obtenir les paramètres de ces modèles). L'oxolane a été identifié dans de nombreux produits de plusieurs marques de colle PVC, à des concentrations allant jusqu'à 80 %. Une estimation de l'exposition par inhalation a donc été faite en utilisant une fraction massique de 80 % dans le produit. Au moyen du scénario ConsExpo pour la colle, nous avons obtenu une concentration moyenne par événement de 150 mg/m³. Au moyen du CEM et avec des hypothèses similaires, nous avons obtenu des concentrations pics dans la gamme 57-359 mg/m³ (consulter l'Annexe D pour obtenir les paramètres du modèle). Il est reconnu qu'une certaine exposition dermique peut aussi avoir lieu. Néanmoins, l'inhalation devrait être la principale voie d'exposition dans le cas de ces produits. De plus, certains produits requièrent l'utilisation d'un amorceur avant que la colle PVC puisse être appliquée. Ces produits peuvent aussi contenir de l'oxolane, augmentant ainsi le potentiel d'exposition.

7.4.2 Évaluation des effets sur la santé

L'EPA des États-Unis (2012b) a fait un résumé de la littérature sur les effets sur la santé et caractérisé le danger lié à l'oxolane. Ce document a été utilisé pour étayer la section sur le danger de la présente évaluation, y compris pour sélectionner les niveaux d'effet pour les paramètres critiques (p. ex. DSENO/CSENO et/ou DMENO/CMENO). L'examen IRIS comprenait une évaluation de la carcinogénicité ainsi que des évaluations des effets non cancéreux pour les expositions par voie orale et par inhalation.

Une recherche bibliographique a été faite pour la période allant de janvier 2012 (année précédant la publication du document IRIS) à juillet 2016. Nous n'avons trouvé aucune

étude sur les effets sur la santé qui pourrait avoir un impact sur la caractérisation des risques (c.-à-d. conduisant à des paramètres critiques différents ou à des points de départ/marges d'exposition cibles inférieurs à ceux établis dans le document de l'EPA (2012b)).

Carcinogénicité et génotoxicité

La carcinogénicité est un paramètre critique pour l'oxolane. L'EPA des États-Unis (2012) a considéré qu'il existe une preuve suggestive de potentiel carcinogène, en se basant sur une étude de deux ans par inhalation au cours de laquelle il a été observé une augmentation marginale de l'incidence d'adénomes et de carcinomes aux tubules des reins chez des rats mâles (tendance exposition/réponse statistiquement significative) et une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez des souris femelles (tendance statistiquement significative et incidence accrue à la concentration la plus forte testée) (NTP 1998, cité dans EPA 2012b). Le NTP (1998) a conclu qu'il existait une certaine preuve de carcinogénicité chez les rats mâles et une preuve claire de carcinogénicité chez les souris femelles. Les concentrations testées étaient de 0, 200, 600 et 1800 ppm (0, 590, 1770 et 5310 mg/m³) et les animaux ont été exposés pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 105 semaines. L'EPA a considéré que les tumeurs aux reins chez les rats mâles et les tumeurs au foie chez les souris femelles étaient pertinentes pour les humains, bien que les modes d'action de l'induction des tumeurs n'aient pas été établis (EPA 2012b). L'EPA (2012) a discuté de la possibilité de l'implication de la $\alpha_2\mu$ -globuline et d'une néphropathie chronique dans les tumeurs aux reins des rats mâles et du rôle potentiel d'une réponse proliférative pour les tumeurs au foie des souris femelles, mais a conclu que les preuves disponibles n'allaient pas dans ce sens.

Lors d'épreuves de génotoxicité in vitro, l'oxolane a donné des résultats négatifs pour l'induction de mutations chez des bactéries, de micronoyaux dans des cellules d'embryons de hamster syrien (EHS) et l'échange de chromatides sœurs (ECS) dans des cellules ovariennes de hamster chinois (OHC), bien qu'il y ait eu une légère augmentation des aberrations chromosomiques (AC) dans les cellules OHC avec activation métabolique (non considérée positive par les auteurs de l'étude). L'oxolane a aussi donné des résultats négatifs lors d'épreuves de transformation avec plusieurs types de cellules. In vivo, l'oxolane a donné des résultats négatifs pour des mutations létales récessives liées au sexe chez des drosophiles, des CA et SCE dans la moelle osseuse de souris et la synthèse d'ADN non programmée (SANP) dans des hépatocytes de souris. Un résultat équivoque a été obtenu lors d'une épreuve de micronoyaux dans des érythrocytes de sang périphérique de souris suite à 13 semaines d'exposition par inhalation à de l'oxolane. Toutefois, la seule augmentation statistiquement significative a été observée pour la concentration moyenne chez les mâles. Cet effet n'était pas lié à la concentration et n'a pas été observé chez les femelles. L'EPA a conclu que l'oxolane n'est probablement pas génotoxique, en se basant sur les résultats négatifs des épreuves in vitro et in vivo, avec uniquement quelques résultats équivoques rapportés (EPA 2012b).

En raison du manque de données sur le mode d'action pour la formation des tumeurs et sur la forme de la courbe dose/réponse aux faibles doses, l'EPA a fait une extrapolation linéaire à faible dose pour les tumeurs induites par l'oxolane chez les rats et les souris. Les données sur l'incidence chez les souris femelles et les rats mâles ont été modélisées au moyen du modèle à plusieurs étapes BMDS version 2.0 de l'EPA (EPA 2008, cité dans EPA 2012b). Les concentrations équivalentes pour les humains (CEH) associées à une augmentation de 10 % de l'incidence des tumeurs par rapport aux témoins (CR₁₀) et aux limites de confiance à 95 % (CLR₁₀) ont été calculées. Pour les données sur les adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles, la CR₁₀ et la CLR₁₀ étaient respectivement de 52 et 35 mg/m³. Pour les données sur les adénomes et carcinomes aux tubules rénaux chez les rats mâles, la CR₁₀ et la CLR₁₀ étaient respectivement de 260 et 127 mg/m³.

Toxicité à dose répétée

Les effets critiques non cancéreux pour la toxicité à dose répétée de l'oxolane par inhalation sont la toxicité pour le système nerveux central (SNC) (narcose) et des effets sur le foie (augmentation de la masse et cytomégalie) (EPA 2012b). Lors de l'épreuve biologique de deux ans par inhalation décrite dans la section sur la carcinogénicité (NTP 1998, cité dans EPA 2012b), une narcose durant jusqu'à une heure a été observée suite à l'exposition chez les souris mâles à la concentration élevée (5310 mg/m³), et une légère augmentation de nécrose du foie a été observée à cette même concentration chez les souris femelles. Étant donné l'exhaustivité du rapport et la meilleure caractérisation des effets à faible exposition, la partie subchronique de l'étude du NTP a été retenue par l'EPA (2012) comme étude critique pour le calcul de la concentration de référence (CR) pour des effets non cancéreux dus à l'inhalation.

Pour la partie subchronique de l'étude du NTP (NTP 1998, cité dans EPA 2012b), des rats et des souris ont été exposés par inhalation à 0, 195, 590, 1770, 5310 ou 14750 mg/m³ d'oxolane 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours. Une narcose a été observée chez les rats à 14750 mg/m³ et chez les souris à 5310 mg/m³ et plus. Une CMENO de 5310 mg/m³ et une CSENO de 1770 mg/m³ ont été établies pour les effets sur le SNC des souris. Toutefois, aucune modélisation dose/réponse n'a été faite en raison du manque de données sur l'incidence. La CSENO pour les effets sur le SNC a été convertie pour obtenir une concentration équivalente pour les humains (CEH) de 316 mg/m³ (EPA 2012b).

Dans cette étude subchronique (NTP 1998, cité dans EPA 2012b), les masses absolue et relative du foie étaient significativement plus importantes, d'une manière liée à la concentration à 1770 mg/m³ et plus chez les souris mâles, et l'incidence d'une cytomégalie centrolobulaire était significativement accrue à 14750 mg/m³. L'importance toxicologique des modifications de la masse du foie a été jugée incertaine à 1770 mg/m³ et moins, en raison d'une augmentation de la masse inférieure à 10 % et de l'absence d'autres signes de toxicité. Toutefois, à 5310 mg/m³, l'augmentation de la masse du foie était supérieure à 10 % et une certaine histopathologie augmentant avec la concentration a été observée (augmentation non statistique de la cytomégalie

centrolobulaire). Une CMENO de 5310 mg/m³ et une CSENO de 1770 mg/m³ ont donc été établies pour les effets sur le foie chez les souris (EPA 2012b).

Les ensembles de données sur la masse absolue du foie et la cytomégalie centrolobulaire chez les souris mâles ont été modélisés au moyen de la version 2.0 du modèle BMDS de l'EPA (EPA 2008, cité dans EPA 2012b). Les concentrations conduisant à une augmentation de 10 % de la masse absolue du foie par rapport à des témoins et à un risque de 10 % de plus de cytomégalie centrolobulaire (CR₁₀), ainsi que leurs limites de confiance à 95 % (CLR₁₀), ont été calculées. Pour la masse absolue du foie chez les souris mâles, la CR₁₀ et la CLR₁₀ étaient respectivement de 783 et 246 mg/m³ (indiquées en tant que CEH). Pour la cytomégalie chez les souris mâles, la CR₁₀ et la CLR₁₀ étaient respectivement de 805 et 256 mg/m³. Plus de détails sur la modélisation BMD sont donnés dans le document de l'EPA intitulé Toxicological Review of Tetrahydrofuran (2012b).

Des effets sur le SNC ont été rapportés lors de nombreuses autres études avec des animaux de laboratoire, à des concentrations d'exposition similaires à celles de l'étude du NTP, y compris une étude de neurotoxicité avec des rats, des études de toxicité pour le développement avec des souris et des rats et des études de toxicité aiguë et à court terme avec des chiens, des souris et des rats (EPA 2012b). De même, des effets sur le foie (stéatose hépatique, accroissement de la concentration sérique des enzymes hépatiques, de la bilirubine et du cholestérol en l'absence d'histopathologie hépatique) ont été observés lors d'autres études par inhalation avec des rongeurs à des concentrations d'exposition similaires à celles de l'étude du NTP. De plus, des effets sur le SNC (maux de tête, étourdissements, sens olfactif moindre, fatigue) et des concentrations d'enzymes hépatiques plus élevées ont été rapportés à plusieurs reprises chez des personnes exposées au travail, dont plusieurs cas chez des tuyauteurs et des plombiers exposés à de la colle PVC pour tuyaux. Toutefois, pour ces cas, les expositions concernaient souvent plusieurs composés chimiques, et les concentrations d'oxolane dans ces produits et dans l'air étaient inconnues (EPA 2012b).

Toxicité pour la reproduction et le développement

La toxicité de l'oxolane pour le développement due à une inhalation a été étudiée chez les rats et les souris. Pour les souris, une CMENO de 5310 mg/m³ et une CSENO de 1770 mg/m³ ont été établies en se basant sur la toxicité maternelle (narcose et poids utérin moindre) et la toxicité foetale (survie moindre des petits) (Mast et al 1992, cité dans EPA 2012b). Chez les rats, le poids corporel de la mère et des petits étaient moindres à 14750 mg/m³, mais pas à 5310 mg/m³ (Mast et al 1992, cité dans EPA 2012b). Lors d'une autre étude avec des rats, la CSENO maternelle basée sur des effets sur le SNC (réponse moindre au stimulus) à la CMENO de 2950 mg/m³ était de 1475 mg/m³. Le poids corporel foetal et l'ossification du sternum étaient moindres à 14750 mg/m³, mais pas à 7375 mg/m³ (Dupont 1980, cité dans EPA 2012b).

Selon l'EPA (2012), lors d'une étude sur la reproduction sur deux générations, l'effet critique pour la toxicité par voie orale avec dose répétée administrée dans l'eau potable

était un gain de poids corporel retardé chez les petits de rats F1 et F2. Ces modifications ont été observées en l'absence de toxicité pour la mère. En utilisant une modélisation de la dose de référence, le niveau d'effet critique était une $DLR_{1\%T}$ de 928 mg/kg pc par jour (la limite inférieure de confiance d'un changement d'un écart-type entre les témoins et les mâles F1 les journées 7-14).

Toxicité aiguë

Suite à une simple exposition par inhalation à de l'oxolane, les effets primaires sont similaires aux effets sur le SNC observés lors des études à dose répétée. Lors d'études avec des chiens, des souris ou des rats, les symptômes de toxicité comprenaient la sédation, des réponses moindres aux stimuli et une respiration perturbée. La CMENO la plus faible rapportée pour des effets sur le SNC lors d'une étude de neurotoxicité par exposition simple de rats était de 7375 mg/m³ (Dupont Haskell Laboratory 1996a et Malley et al. 2001, tous deux cités dans EPA 2012b). Une réponse moindre au stimulus a été observée après 2 heures ou plus d'exposition à 7375 mg/m³. À la concentration supérieure de 14750 mg/m³, des signes supplémentaires de sédation et des paramètres modifiés des fonctions ont été observés (allure anormale, reflexe de redressement). Ces effets n'étaient pas observés la journée suivant une exposition de 6 heures. Une CSENO de 1475 mg/m³ a été établie (EPA 2012b). Lors d'autres études, des effets similaires ont été observés à des concentrations plus élevées.

Une irritation et une toxicité des voies respiratoires ont aussi été observées chez des rats et des lapins lors d'études avec simple exposition. Une CMENO de 2950 mg/m³ a été établie pour les lapins suite à une exposition simple de 4 heures, basée sur des modifications morphologiques des cellules épithéliales nasales (Ohashi et al. 1983, cité dans EPA 2012b) (DSENO = 738 mg/m³). Toutefois, lors d'une étude de suivi au moyen du même protocole, les effets sur la morphologie trachéale étaient faibles comparativement à ceux de l'épithélium nasal observés lors de l'étude précédente, et une DMENO de 35 400 mg/m³ a été établie (Ikeoka et al. 1988, cité dans EPA 2012b) (DSENO = 17 770 mg/m³).

7.4.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Milieux de l'environnement

Un effet critique de l'oxolane est la carcinogénéité. Suite à une exposition chronique par inhalation, des rats mâles ont exhibé des incidences de tumeurs aux reins et des souris femelles des incidences accrues de tumeurs au foie. Les données sur la génotoxicité de l'oxolane in vitro et in vivo sont principalement négatives, avec des résultats équivoques rapportés seulement dans quelques études. En conséquence, bien que les modes d'action pour le développement de tumeurs induites par l'oxolane ne soient pas pleinement élucidés, il a été proposé que ces tumeurs sont probablement dues à des voies non génotoxiques (EPA 2012b). La concentration d'exposition représentant les limites de confiance à 95 % pour une augmentation de 10 % de l'incidence de tumeurs par rapport à des témoins (DLR_{10}) étaient

respectivement de 35 et 127 mg/m³ pour des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris femelles et des adénomes et carcinomes aux tubules rénaux chez des rats mâles (concentrations ajustées pour une exposition continue chez les humains).

Les paramètres critiques pour des effets non cancéreux pour une exposition à dose répétée par inhalation à de l'oxolane sont une toxicité pour le SNC (narcose), un poids du foie et une cytomégalie accrues et une survie moindre des petits, observés lors d'une étude sur la toxicité pour le développement. La CSENO et la CLR₁₀ pour ces effets allaient de 246 à 316 mg/m³ (concentrations ajustées pour une exposition continue chez les humains).

Tel que mentionné à la section 7.4.1, l'exposition des Canadiens à l'oxolane a lieu principalement par inhalation d'air intérieur. L'exposition aux milieux de l'environnement devrait être bien inférieure. La majorité des études sur les effets sur la santé ont été réalisées au moyen d'une exposition par inhalation. Les concentrations avec effet obtenues lors d'études avec des animaux (converties par l'EPA en concentrations équivalentes pour les humains) ont donc été comparées aux données canadiennes sur les concentrations dans l'air intérieur afin de calculer des marges d'exposition (ME) (Tableau 7-4). Ces ME sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Produits disponibles pour les consommateurs

La toxicité pour le SNC a été mise en évidence lors d'études par exposition simple avec des animaux de laboratoire. Le niveau d'effet critique pour une exposition simple à de l'oxolane était une CSENO de 1475 mg/m³, basée sur une réponse moindre au stimulus chez des rats à la concentration suivante de 7375 mg/m³. Cet effet a été observé chez certains animaux au premier point d'examen, après 2 heures d'exposition, mais plus la journée suivant une exposition de 6 heures. Lors d'études à plus long terme, des effets plus sévères sur le SNC (narcose) ont été observés pendant l'exposition et, dans certains cas, quelque temps après l'exposition à des concentrations similaires chez les rats et les souris. Les Canadiens peuvent être exposés à de l'oxolane par inhalation lors de l'utilisation de colle PVC pour tuyaux, contenant jusqu'à 80 % d'oxolane. Une comparaison de la CSENO pour une exposition simple et des concentrations moyennes dans l'air estimée pour l'utilisation de colle PVC pour tuyaux a conduit à calculer les ME mentionnées dans le tableau 7-4. Les ME pour l'exposition à l'oxolane présent dans des produits disponibles pour les consommateurs, à savoir de la colle PVC, sont considérées potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Tableau 7-4 – Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour l'oxolane, ainsi que les marges d'exposition, pour la détermination du risque.

Scénario d'exposition	Exposition	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
-----------------------	------------	-------------------------	--	----

Inhalation d'air intérieur	0,34 µg/m ³ (moyenne) (Zhu et al 2013)	DLR ₁₀ = 35 mg/m ³	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires (souris femelles) lors d'une étude de deux ans par inhalation (NTP 1998, cité dans EPA 2012b)	> 100 000
Inhalation d'air intérieur	0,34 µg/m ³ (moyenne) (Zhu et al 2013)	DLR ₁₀ = 246 mg/m ³	Poids du foie accru chez des souris lors d'une étude de 13 semaines par inhalation (NTP 1998, cité dans EPA 2012b)	> 700 000
Exposition aiguë par inhalation due à de la colle PVC	57 à 359 mg/m ³ par évènement	CSENO = 1475 mg/m ³ , basée sur une étude de 6 heures par inhalation avec des rats	Réponse moindre au stimulus (Dupont Haskell Laboratory 1996a et Malley et al 2001, tous deux cités dans EPA 2012b)	4-26

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

Il existe une incertitude due au manque de données sur l'exposition à l'oxolane présent dans l'eau potable et les aliments. Toutefois, étant donné les données disponibles et les utilisations de l'oxolane, l'exposition due à ces sources devrait être bien plus faible que celle due à l'air intérieur. Bien qu'une seule donnée ait été trouvée sur le niveau d'oxolane dans l'air ambiant, les données sur l'air intérieur sont considérées exhaustives et représentatives des niveaux d'exposition au Canada.

Il existe aussi une incertitude sur l'estimation de l'exposition due à la colle PVC, en ce qui concerne la concentration modélisée d'oxolane dans l'air. De nombreux produits canadiens contenant des concentrations élevées d'oxolane (jusqu'à 80 %) ont été identifiés, et l'exposition potentielle peut être plus importante en raison de l'utilisation d'amorceurs et de colles contenant de l'oxolane ou d'un contact avec la peau. Deux modèles (ConsExpo et CEM) ont été utilisés pour estimer l'exposition par inhalation due à ces produits, afin d'avoir une plus grande confiance dans ces estimations.

L'EPA des États-Unis considère que la confiance dans la base de données sur le danger est modérée à élevée (EPA 2012b). De nombreuses études ont été menées avec des animaux de laboratoire pour la voie d'exposition pertinente (inhalation), pendant diverses durées et avec diverses concentrations. Les effets critiques sont corroborés par les données ayant trait aux humains sur leur lieu de travail. L'étude critique (NTP 1998) a été bien menée et bien documentée, elle comprend une analyse exhaustive. Bien que les niveaux d'effet critique pour les paramètres non cancéreux aient été calculés à partir de l'étude subchronique plutôt que de l'étude chronique, il n'existe pas de preuve à l'effet qu'une durée accrue d'exposition augmente l'incidence ou la gravité des effets. Les résultats des études sur la toxicité pour le développement suggèrent que le fœtus n'est pas plus sensible que les adultes. Lors d'une étude par voie orale sur 2 générations, la deuxième génération ne semblait pas être plus sensible que la première. Cependant, nous n'avons trouvé aucune étude sur 2 générations sur la toxicité par inhalation pour la reproduction.

Les modes d'action et la forme des courbes dose/réponse aux faibles doses étant inconnus, l'EPA (2012b) a suivi une approche par défaut d'extrapolation linéaire à faible dose pour quantifier le risque de cancer. Toutefois, l'oxolane a une courte demi-vie biologique et aucune lésion pré-néoplastique n'a pas été observée. Le mode d'action conduisant à la formation de tumeurs lors d'études en laboratoire avec l'oxolane est considéré non génotoxique par l'EPA, avec un seuil d'exposition pour le développement de tumeurs. L'EPA a fait remarquer que l'extrapolation linéaire surestime donc probablement le risque de cancer.

8. Conclusion

En tenant compte de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il existe un faible risque d'effet nocif pour l'environnement posé par le furane, la phénolphtaléine, le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane. Il est proposé de conclure que le furane, la phénolphtaléine, le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 (a) ou 64 (b) de la LCPE, car ils ne pénètrent 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.

Sur la base des renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que le furane et la phénolphtaléine ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 (c) de la LCPE, car ils ne pénètrent 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.

Sur la base des renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane satisfont

aux critères de l'alinéa 64 (c) de la LCPE, car ils pénètrent dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la santé ou la vie humaine.

Il est donc proposé de conclure que le furane et la phénolphtaléine ne satisfont pas aux critères de l'article 64 de la LCPE.

Il est donc aussi proposé de conclure que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane satisfont à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE.

Il est aussi proposé de conclure que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane ne satisfont pas aux critères de persistance ou de bioaccumulation du Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE.

Références

Adams T., Doull J., Goodman J., Munro I., Newberne P., Portoghese P., Smith R., Wagner B., Weil C., Woods L. et Ford R.; 1997; The FEMA GRAS assessment of furfural used as a flavour ingredient; Food Chem. Toxicol., 35(18), p. 739-751.

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [modifiée le 17 juillet 2015]; Ottawa (ON) : Santé Canada [consultée en septembre 2016]

Becalski A., Halldorson T., Hayward S. et Roscoe V.; 2016; Furan, 2-methylfuran and 3-methylfuran in coffee on the Canadian market; Food, 47, p. 113-119.

Becalski A., Hayward S., Krakalovich T., Pelletier L., Roscoe V. et Vavasour E.; 2010; Development of an analytical method and survey of foods for furan, 2-methylfuran and 3-methylfuran with estimated exposure; Food Addit. Contami., Part A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess., 27(6), p. 764-775.

Becalski A., Forsyth D., Casey V., Lau B.P.-Y., Pepper K. et Seaman S.; 2005; Development and validation of a headspace method for determination of furan in food; Food Addit. Contamin., 22(6), p. 535-540.

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels; [modifiée le 23 octobre 2017]; Ottawa (ON) : Santé Canada [consultée le 10 novembre 2017]

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués; [modifiée le 10 août 2016]; Ottawa (ON) : Santé Canada [consultée le 10 novembre 2017].

[BMDS] Benchmark Dose Software (ver. 2.5); 2017; Environmental Protection Agency des États-Unis. (disponible en anglais seulement)

Burdock G.A.; 2010; Fenaroli's handbook of flavor ingredients; 6^{ème} édition, Boca Raton (FL): CRC Press.

Canada; 1999; Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999; L.C. 1999, ch.33; Gazette du Canada, Partie III, vol. 22, n^o 3.

Canada, ministère de l'Environnement; 2012; Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure; Gazette du Canada, Partie I, vol. 146, n^o 48, supplément (PDF).

Carter J.M., Delzer G.C., Kingsbury J.A. et Hopple J.A.; 2007; Concentration data for anthropogenic organic compounds in ground water, surface water, and finished water of selected community water systems in the United States, 2002-05; Data Series 268 [Internet]; Reston (VA): U.S. Geological Survey [consulté en novembre 2016]. (disponible en anglais seulement) (PDF).

[CE] Commission européenne; 2008; European Union risk assessment report: Fufural: CAS No.: 98-01-1; Luxembourg : Office des publications de l'Union européenne, rapport n^o R050 0802 env hh [consulté le 22 novembre 2016]. (disponible en anglais seulement)

ChemCAN [modèle de fugacité de niveau III de 24 régions du Canada]; 2003; ver. 6.00; Peterborough (ON) : Université Trent, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. (disponible en anglais seulement)

ChemIDplus [base de données]; 1993-, Bethesda (MD): US National Library of Medicine [mise à jour le 20 juillet 2016; consultée el 13 septembre 2016]. (disponible en anglais seulement)

[CIRC] Groupe de travail du Centre international de recherche sur le cancer pour l'évaluation des risques de carcinogénicité pour les humains; 2000; Phénolphtaléine; IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., 76, p. 387-415.

[ConsExpo] modèle pour l'exposition des consommateurs; 2016; version du Web; Bilthoven (P.-B.) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement] . (disponible en anglais seulement)

Dong H., Gill S., Curran I.H., Williams A., Kuo B., Wade M.G. et Yauk C.L.; 2016; Toxicogenomic assessment of liver responses following subchronic exposure to furan in Fischer F344 rats; Arch. Toxicol., 90(6), p. 1351-67.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016a; Document sur l'approche scientifique : Classification du risque écologique des substances organiques

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016b; Data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications in the Ecological Risk Classification of organic substances; Gatineau (QC).

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada [modifié le 20 avril 2017]; Catégorisation des substances chimiques; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada; [consulté le 8 septembre 2016].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2017; Ébauche d'évaluation préalable : Substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances; Ottawa (ON) : ECCC, SC.

[ECETOC]; 2004; Centre européen pour l'écotoxicologie et la toxicologie des produits chimiques; Targeted Risk Assessment: Technical Report No.93; Bruxelles : ECETOC, AISBL. 223p.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; c2007-2016a; Base de données sur les substances homologuées; résultats de la recherche pour le numéro CAS 77-09-8; Helsinki (FI) : ECHA [mise à jour le 14 janvier 2016; consultée en mai 2016].(disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; c2007-2016b; Base de données sur les substances homologuées; résultats de la recherche pour le numéro CAS 98-00-0; Helsinki (FI) : ECHA [mise à jour le 19 août 2016; consultée en novembre 2016]. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; c2007-2016c; Base de données sur les substances homologuées; résultats de la recherche pour le numéro CAS 109-99-9; Helsinki (FI) : ECHA; [mise à jour le 30 août 2016; consultée en mai 2016]. (disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments; 2011;Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 66, Revision 1 (FGE.66Rev1): Consideration of Furfuryl Alcohol and Related Flavouring Substances Evaluated by JECFA (55th meeting); EFSA Journal, 9(9), p. 2314 [44 p].

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 inscrites sur la Liste intérieure; Données préparées par Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes.

Environnement Canada, Santé Canada; 2011; Évaluation préalable pour le Défi concernant le 2-furaldéhyde : Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 98-01-1; Ottawa (ON) : Environnement Canada, Santé Canada [consulté le 13 septembre 2016].

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2011; IRIS Toxicological Review of Tetrahydrofuran (THF) (Interagency Science Discussion Draft); EPA/635/R-11/006D [consulté le 7 mars 2017]; Washington (DC): US EPA. (disponible en anglais seulement)

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2012a; Benchmark Dose Guidance. (disponible en anglais seulement) (PDF).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2012b. Toxicological review of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS); Washington (DC): US EPA, National Center for Environmental Assessment.

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2014; Memorandum: Furfural and Furfuryl Alcohol: Report of the Cancer Assessment Review Committee; Washington DC: US EPA Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. 43 p.

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2016; Consumer Exposure Model v1.4. (disponible en anglais seulement)

EU Food Flavourings Database [base de données]; [modifiée en 2016]; Bruxelles (BE) : European Commission Directorate-General for Health and Consumers [consultée en 2016]. (disponible en anglais seulement)

[FCC USP] Food Chemicals Codex [base de données]; c2016; Rockville (MD): US Pharmacopeial Convention [consultée en juin 2017]. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis; 2008; Exploratory data on furan in food: individual food products. Data collected between 2004 and 2008. (disponible en anglais seulement)

Franko J., Jackson L.G., Hubbs A., Kashon M., Meade B.J. et Anderson S.E.; 2012; Evaluation of furfuryl alcohol sensitization potential following dermal and pulmonary exposure: enhancement of airway responsiveness; *Toxicol. Sci.*, 125(1), p. 105-115.

[FS] Fiche signalétique; 2013; HB PVC 40 Grey Cement; Pickering (ON) : Schwartz Advanced Chemistry Solutions [consultée le 22 novembre 2016]. (disponible en anglais seulement) (PDF).

[FS] Fiche signalétique; 2015; Permanent GlueStic Glue; Brea (CA) : Avery [consultée le 22 novembre 2016]. (disponible en anglais seulement) (PDF).

[FS] Fiche signalétique; 2016; FLD 138 Pro Stain Stripper; Pittsburg (PA) : PPG Industries Inc. [consultée le 22 décembre 2016]. (disponible en anglais seulement)

[HAMN] Hamilton Air Monitoring Network; 2015; HAMN – VOC Report; Hamilton (ON). (disponible en anglais seulement) (PDF).

Haynes W.M. éditeur; 2017; CRC Handbook of Chemistry and Physics, 97^{ème} édition, Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.

[HSDB] [Hazardous Substances Data Bank](#) [base de données]; 1983a; search results for CAS RN [110-00-9]; Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [mise à jour le 10 septembre 2004; consultée le 18 octobre 2016]. (disponible en anglais seulement)

[HSDB] [Hazardous Substances Data Bank](#) [base de données]; 1983b; search results for CAS RN [77-09-8]; Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [mise à jour le 10 septembre 2004; consultée le 18 octobre 2016]. (disponible en anglais seulement)

[HSDB] [Hazardous Substances Data Bank](#) [base de données]; 1983c; search results for CAS RN [98-00-0]; Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [mise à jour le 30 août 2006; consultée le 18 octobre 2016]. (disponible en anglais seulement)

[HSDB] [Hazardous Substances Data Bank](#) [base de données]; 1983d; search results for CAS RN [109-99-9]; Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [mise à jour le 16 juin 2011; consultée le 18 octobre 2016]. (disponible en anglais seulement)

Huffman M.P., Høie A.H., Svendsen C., Brunborg G., Murkovic M., Glatt H. et Husøy T.; 2016; An in vitro study on the genotoxic effect of substituted furans in cells transfected with human metabolizing enzymes: 2,5-dimethylfuran and furfuryl alcohol; *Mutagenesis*, 31, p. 597–602.

[INRP] [Inventaire national des rejets de polluants](#); 2016; Jeux de données de l'INRP pour 2013, 2014 et 2015; Gatineau (QC) : Environnement et Changement climatique Canada [consulté le 7 mars 2017].

Jackson A.F., Williams A., Recio L., Waters M.D., Lambert I.B. et Yauk C.L.; 2014; Case study on the utility of hepatic global gene expression profiling in the risk assessment of the carcinogen furan; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 274(1), p. 63-77.

McDaniel L.P., Ding W., Dobrovolsky V.N., Shaddock J.G. Jr, Mittelstaedt R.A., Doerge D.R. et Heflich R.H.; 2012; Genotoxicity of furan in Big Blue rats; *Mutat. Res.*, 742(1-2), p. 72-8.

McKillip W.J. et Sherman E.; 1978; Furan derivatives; dans Mark H.F., Grayson M. et Eckroth D. éditeurs, *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3^{ème} édition, vol. 11, New York (NY): Wiley, p. 499-527.

Moser G.J., Foley J., Burnett M., Goldsworthy T.L. et Maronpot R.; 2009; Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity); *Exp. Toxicol. Pathol.*, 61(2), p. 101-11.

Munroe I.C. et Danielewska-Nikiel B.; 2006; Comparison of estimated daily intakes of flavouring substances with no-observed-effect levels; *Food Chem. Toxicol.*, 44, p. 758-809.

[NCTR] National Centre for Toxicological Research; 2016; Two-year carcinogenicity bioassay of furan in F344 Rats; Technical Report for NCTR Experiment No. E2168.08 (Test No. E2168.02).

[NDWD] [National Drinking Water Database](#) [base de données]; Washington DC: Environmental Working Group [mise à jour en 2011; consultée le 5 octobre 2016]. (disponible en anglais seulement)

Nilsson A., Lagesson V., Bornehag C., Sundell J. et Tagesson C.; 2005; Quantitative determination of volatile organic compounds in indoor dust using gas chromatography-UV spectrometry; *Environ. Int.*, 31, p. 1141-1148.

[NIOSH] National Institute for Occupational Safety and Health; 1979; Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Furfuryl Alcohol; DHHS (NIOSH) Publication Number 79-133.

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis); 2014; 13th Report on Carcinogens; Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program [consulté le 7 mars 2017]. (disponible en anglais seulement)

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis); 1999; NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Furfuryl Alcohol (CAS NO. 98-00-0) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies); Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Report No.: TR482.

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis); 1996; NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Phenolphthalein (CAS NO. 77-09-8) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies); Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Report No.: TR465.

[OCDE] Organisation pour la coopération et le développement économiques; 2000; SIDS initial assessment report: tetrahydrofuran: CAS No. 109-99-9; SIAM 10, 15-17 mars 2000; États-Unis [consulté le 7 mars 2017].(disponible en anglais seulement)

[OMS] Organisation mondiale de la santé; 2001; Evaluation of certain food additives: fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Technical Report Series; Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la santé, 120 pages, rapport n° 901.

[OMS] Organisation mondiale de la santé; 2011; Safety evaluation of certain contaminants in food; WHO Food Additive Series: 63; préparé pour la 72^{ème} rencontre du Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires; Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la santé. (disponible en anglais seulement) (PDF).

[OMS] Organisation mondiale de la santé; 2012; Evaluation of certain food additives: seventy-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Technical Report Series; Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la santé, 194 pages, rapport n° 974.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [National Institute for Public Health and the Environment]. 2007. Do-it-yourself products fact sheet: to assess the risks for the consumer. Bilthoven (NL): RIVM. Report No.: 320104007/2007. [accessed 2016 Nov 22]. (disponible en anglais seulement) (PDF).

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]; 2002; Children's Toys fact sheet: to assess the risks for the consumer; Bilthoven (P.-B.) : RIVM Report No.: 612810012/2002 [consulté le 22 novembre 2016]. (disponible en anglais seulement) (PDF).

Santé Canada; 1994; Évaluation du risque à la santé humaine des substances prioritaires; Ottawa (ON) : Approvisionnement et Services Canada; n° cat. : En40-215/41E [consulté le 31 mai 2016].

Santé Canada; 1998; Exposure Factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada; rapport non publié; Ottawa (ON) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Santé Canada; 2011; Children's Product Usage Study: Management Summary; préparé pour Santé Canada en septembre 2011; rapport non publié; Ottawa (ON) : Santé Canada.

Santé Canada; [modifié le 14 décembre 2015]; Liste critique des ingrédients de cosmétiques : Liste des ingrédients dont l'usage est interdit dans les cosmétiques; Ottawa (ON) : Santé Canada, Direction de la sécurité des produits de consommation [consultée le 8 septembre 2016];

Santé Canada; 2016a; Document sur l'approche scientifique : Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances [consulté le 1er juin 2017]; Gatineau (QC) : ECCC

Santé Canada; 2016b; Furane [modifié le 8 mars 2016, consulté le 18 octobre 2016].

Smith R.L., Doull J., Feron V.J., Goodman J.I., Munro I.C., Newberne P.M., Portoghese P.S., Waddell W.J., Wagner B.M., Adams T.B. et McGowen M.M.; 2001; GRAS Flavoring Substances 20: The 20th publication by the Expert Panel of the Flavor and Extract Manufacturers Association on recent progress in the consideration of flavoring ingredients generally recognized as safe under the Food Additives Amendment; Food Technology, 55(12), p. 34-55. (disponible en anglais seulement) (PDF).

Spalding J.W., French J.E., Stasiewicz S., Furedi-Machacek M., Conner F., Tice R.R. et Tennant R.W.; 2000; Responses of transgenic mouse lines p531/2 and TgzAC to agentstested in conventional carcinogenicity bioassays; Toxicol. Sci., 53, p. 213-223.

Statistique Canada; 2004; Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition (ESCC); Renseignements détaillés pour 2004 (cycle 2.2); Ottawa (ON) : Statistique Canada;

Stofberg J. et Grundschober F.; 1978; Consumption ratio and food predominance of flavoring materials; Perfum. Flavor, 12(4), p. 27.

Sujatha P.S.; 2007; Genotoxic evaluation of furfuryl alcohol and 2-furyl methyl ketone by sister chromatid exchange (SCE) analysis; J. Health Sci., 53(1), p. 124-127.

Sujatha P.S.; 2008a; Monitoring cytotoxic potentials of furfuryl alcohol and 2-furyl methyl ketone in mice; Food Chem.Toxicol., 46, p. 86-292.

Sujatha P.S.; 2008b; Response of human lymphocytes in vitro to two dietary furans, furfuryl alcohol and 2-furyl methyl ketone; J. Health Sci., 54(1), p. 66-71.

Terrell A.N., Huynh M., Grill A.E., Kovi R.C., O'Sullivan M.G., Guttenplan J.B., Ho Y.Y., Peterson L.A.; 2014; Mutagenicity of furan in female Big Blue B6C3F1 mice; Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen., 770, p. 46-54.

[VCF] Volatile Compounds in Foods [base de données]; 1992-2016; version 16.2; Zeist (P.-B.) : Triskelion [mise à jour continue; consultée le 13 septembre 2016]. (disponible en anglais seulement)

Ville de Montréal; 2009; Eau potable municipale produite par les usines Atwater et Charles-J. Des Bailleurs; Montréal (QC) : Division de l'expertise technique, Services des infrastructures et de l'environnement.

Von Tungeln L.S., Walker N.J., Olson G.R., Mendoza M.C., Felton R.P., Thorn B.T., Marques M.M., Pogribny I.P., Doerge D.R. et Beland F.A.; 2016; Low dose assessment of the carcinogenicity of furan in male F344/N Nctr rats in a 2-year gavage study; *Food Chem. Toxicol.*, 99, p. 170-181.

Wheeler M.W. et Bailer A.J.; 2008; Model averaging software for dichotomous dose response risk estimation; *J. Stat. Softw.*, 26(5), p. 1-15.

Wilson R., Jones-Otazo H., Petrovic S., Mitchell I., Bonvalot Y., Williams D. et Richardson G.M.; 2013; Revisiting dust and soil ingestion rates based on hand-to-mouth transfer; *Hum. Ecol. Risk Assess.*, 19(1), p. 158-188.

Won D. et Lusztyk E.; 2011; Data gathering on chemicals released to indoor air of residences from building materials and furnishings. Final Report; Ottawa, (ON) : CNRC, 158 p., rapport n° B3332.2.

Zhu J., Wong S.L. et Cakmak S.; 2013; Nationally representative levels of selected volatile organic compounds in Canadian residential indoor air: Population-based survey; *Environ. Sci. Technol.*, 47, p. 13276–13283.

Annexes

Annexe A – Estimations de l'exposition par voie alimentaire

Tableau A-1 – Estimations moyenne et au 90^{ème} percentile de l'exposition par voie alimentaire au furane (avec intervalle de confiance à 95 %).

Groupe âge-sexe (ans)	Exposition au furane (µg/kg pc par jour)	
	Moyenne	90 ^{ème} percentile
1 à 3	0,22 (0,21, 0,22)	0,34 (0,33, 0,35)
4 à 8	0,14 (0,14, 0,14)	0,24 (0,23, 0,25)
9 à 13 – F	0,09 (0,09, 0,09)	0,16 (0,15, 0,17)
9 à 13 – M	0,09 (0,09, 0,09)	0,15 (0,14, 0,15)
14 à 18 – F	0,08 (0,08, 0,09)	0,16 (0,15, 0,17)
14 à 18 – M	0,08 (0,08, 0,08)	0,14 (0,13, 0,15)
19 à 30 –F	0,15 (0,14, 0,15)	0,33 (0,31, 0,34)
19 à 30 –M	0,17 (0,16, 0,18)	0,37 (0,35, 0,39)
31 à 50 – F	0,24 (0,24, 0,25)	0,52 (0,50, 0,55)
31 à 50 – M	0,24 (0,24, 0,25)	0,48 (0,46, 0,50)
51 à 70 – F	0,23 (0,23, 0,24)	0,46 (0,44, 0,47)
51 à 70 – M	0,25 (0,24, 0,25)	0,50 (0,48, 0,53)
≥ 71 – F	0,21 (0,20, 0,21)	0,43 (0,41, 0,45)
≥ 71 – M	0,22 (0,21, 0,23)	0,44 (0, 42, 0,48)

Abréviations : Pc = poids corporel; F = femme; M = mâle

Annexe B - Exposition estimée à la phénolphtaléine

Les données sur le poids corporel et les groupes d'âges sont tirés de Santé Canada (1998). Les hypothèses spécifiques du scénario sont fournies dans les tableaux B-1 et B-2.

Tableau B-1 – Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition dermique à la phénolphtaléine.

Scénario d'exposition	Hypothèses
Exposition dermique due à des bâtons de colle	<p>Scénario de ConsExpo (Web) : colle universelle en tube (RIVM 2007)</p> <p>Quantité de produit (dose dermique) = 0,08 g (RIVM 2007)</p> <p>Fraction massique = 0,2 % (FS 2015)</p> <p>Fréquence : 3 fois par semaine (jugement professionnel, prenant en compte Santé Canada 2011, RIVM 2007, ECETOC 2004)</p>

Tableau B-2 – Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition par inhalation à la phénolphtaléine.

Scénario d'exposition	Hypothèses
Exposition par inhalation à un bâton de colle	<p>Scénario de ConsExpo (Web) : colle universelle en tube (RIVM 2007)</p> <p>Tous les paramètres par défaut de ConsExpo ont été utilisés</p> <p>Fraction massique = 0,2 % (FS 2015)</p>

Annexe C – Expositions estimées au (furane-2-yl)méthanol

Les expositions dans les milieux de l'environnement ont été estimées au moyen des paramètres suivants : poids corporels tirés de Santé Canada 1998, taux d'ingestion de poussière tirés de Wilson et al 2013, concentration dans la poussière tirée de Nilsson et al 2005.

Tableau C-1 – Estimations de l'absorption journalière ($\mu\text{g}/\text{kg pc}$ par jour) de (furane-2-yl)méthanol provenant de la poussière.

	0 – 0,5 an	0,5–4 ans	5–11 ans	12–19 ans	20–59 ans	≥ 60 ans
Exposition au (furane-2-yl)méthanol présent dans la poussière ($\mu\text{g}/\text{kg pc}$ par jour)	3,0E-01	1,6E-01	6,0E-02	2,2E-03	2,1E-03	2,1E-03

Les expositions dues aux produits ont été estimées en se basant sur un poids de 70,9 kg pour un adulte (Santé Canada 1998) et en utilisant les comportements d'un adulte. Les expositions ont été estimées au moyen de ConsExpo (ConsExpo 2016) ou d'algorithmes de ce modèle (RIVM 2007) et modèle d'exposition des consommateurs de l'EPA (CEM) version 1.4 (EPA 2016). En l'absence de données sur l'absorption dermique, l'absorption dermique a été assumée être complète. Une vitesse d'inhalation de $16,2 \text{ m}^3/\text{jour}$ a été assumée pour les adultes (Santé Canada 1998). Les hypothèses spécifiques du scénario sont fournies dans le tableau C-2.

Tableau C-2 – Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition dermique et par inhalation pour le (furane-2-yl)méthanol.

Scénario d'exposition	Hypothèses
Décapant pour le bois (dermique)	Modèle : ConsExpoPaint Remover scenario (RIVM 2007) Quantité de produit (dose dermique) : 0,5 g/application (RIVM 2007) Concentration de (furane-2-yl)méthanol : jusqu'à 13 % (FS 2016)
Décapant pour le bois (inhalation)	Modèle : ConsExpoPaint Stripper scenario – garage (RIVM 2007) Quantité de produit : 1000 g/utilisation (RIVM 2007) Durée de l'application : 60 min (RIVM 2007)

Scénario d'exposition	Hypothèses
	<p>Durée de l'exposition : 60 min (RIVM 2007)</p> <p>Volume de la pièce : 34 m³ (RIVM 2007)</p> <p>Ventilation : 1,5 changement par heure (RIVM 2007)</p> <p>Concentration de (furane-2-yl)méthanol : jusqu'à 13 % (FS 2016)</p>
Décapant pour le bois (inhalation)	<p>Modèle : CEM – garage (EPA 2016)</p> <p>Quantité de produit : 1000-2500 g/utilisation (EPA 2016)</p> <p>Durée de l'application : 60-360 min (EPA 2016)</p> <p>Volume de la pièce : 90 m³ (EPA 2016)</p> <p>Ventilation : 0,45 changement d'air pour les zones 1 et 2 ou 1,5 changement d'air pour la zone 1 et 0,6 pour la zone 2 (EPA 2016)</p> <p>Ventilation interzone : 0 ou 108,978 m³/h (EPA 2016)</p> <p>Concentration de (furane-2-yl)méthanol : jusqu'à 13 % (FS 2016)</p>

Annexe D – Expositions estimées à l'oxolane

Les expositions ont été estimées en se basant sur un poids corporel de 70,9 kg pour un adulte (Santé Canada 1998) et en utilisant les comportements d'un adulte. Les expositions ont été estimées en utilisant le modèle ConsExpo Web (ConsExpo 2016) ou des algorithmes de ce modèle (RIVM 2007) et en utilisant le modèle d'exposition des consommateurs de l'EPA Consumer Exposure Model (CEM) version 1.4 (EPA 2016). Une vitesse d'inhalation de 16,2 m³/jour a été assumée pour les adultes (Santé Canada 1998). Les hypothèses spécifiques du scénario sont fournies dans le tableau D-1.

Tableau D-1 – Hypothèses faites pour les paramètres d'exposition par inhalation à l'oxolane.

Scénario d'exposition	Hypothèses
Colle PVC	Modèle : ConsExpo scenario for universal glue in a bottle (RIVM 2007) Concentration d'oxolane : 80 %(FS 2014; FS 2013) Quantité de produit utilisée : 10 g/application (RIVM 2007) Durée de l'application : 20 min (RIVM 2007) Durée de l'exposition : 240 min (RIVM 2007) Volume de la pièce : 20 m ³ (RIVM 2007)
Colle PVC	Modèle : CEM (EPA 2016) Concentration d'oxolane : 80 % (FS 2014; FS 2013) Quantité de produit utilisée : 10-30 g/application (EPA 2016) Durée : 20-240 min (EPA 2016) Volume de la pièce : 20 m ³ (EPA 2016) Ventilation : 0,45 ou 0,6 changement d'air par heure dans les zones 1 et 2 (EPA 2016) Ventilation interzone : 0 ou 108,978 m ³ /h (EPA 2016)