

Ébauche d'évaluation préalable

Substances identifiées comme peu préoccupantes au moyen de la Classification du risque écologique des substances inorganiques, de la biosurveillance ou d'approches scientifiques d'évaluation préalable rapide

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Février 2022

Synopsis

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable de 34 substances. Ces substances ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfaisaient aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE. Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS¹), le nom sur la Liste intérieure des substances (LIS) et le nom commun de ces substances sont donnés dans le tableau A-1 de l'Annexe A.

D'après les renseignements soumis en réponse à une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, aucune utilisation commerciale de la majorité de ces substances n'a été identifiée. Certaines de ces substances peuvent être utilisées pour la production de matériaux d'emballage alimentaire, alors que d'autres sont présentes dans des produits disponibles pour les consommateurs tels que des drogues, des produits de santé naturels, des cosmétiques, des composés d'étanchéité, des lubrifiants et graisses, des peintures et revêtements, des piles, des produits en papier, des produits pour le traitement de l'eau, des pesticides et des désinfectants. Elles sont aussi utilisées industriellement dans des additifs pour peinture, des adjuvants, des lubrifiants, des ajusteurs de viscosité, des desséchants, des agents d'ajustement du pH, des adhésifs et produits d'étanchéité et des intermédiaires.

Les risques posés à l'environnement par les substances visées par la présente évaluation ont été caractérisés au moyen de la Classification du risque écologique des substances inorganiques (CRE-I). La CRE-I est une approche basée sur le risque qui tient compte de plusieurs paramètres ayant trait au danger et à l'exposition ainsi que d'une pondération des divers éléments de preuve pour établir le classement. La caractérisation du danger avec la CRE-I inclut une étude des lignes directrices sur la qualité de l'eau et des concentrations estimées sans effet (CESE) publiées, ainsi que le calcul de nouvelles valeurs de CESE si nécessaire. La détermination du profil d'exposition tient compte de deux approches : la modélisation prédictive au moyen d'un modèle générique d'exposition dans le champ proche pour chaque substance et une analyse des concentrations mesurées dans le cadre de programmes fédéraux et

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

provinciaux de surveillance de la qualité de l'eau, en utilisant les concentrations de métaux comme indicateur prudent de l'exposition aux substances individuelles. Les concentrations environnementales estimées modélisées et mesurées ont été comparées aux CESE, et plusieurs paramètres statistiques ont été calculés et comparés aux critères de décision pour classer le potentiel d'effet nocif sur l'environnement. D'après les résultats de la CRE-I, il est improbable que les 34 substances visées par la présente évaluation aient des effets nocifs sur l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, le risque d'effet nocif sur l'environnement dû aux 34 substances visées par la présente évaluation est faible. Il est conclu que ces substances ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 a) et 64 b) de la LCPE, car elles 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 essentiel à la vie.

Les risques posés à la santé humaine par les substances visées par la présente évaluation, basés sur les niveaux actuels d'exposition, ont été caractérisés en suivant une des trois approches scientifiques suivantes : approche 1 basée sur la biosurveillance; approche 2 basée sur une biosurveillance; approche d'évaluation préalable rapide des substances avec exposition de la population générale limitée. L'approche 1 basée sur la biosurveillance est une approche scientifique qualitative suivie pour identifier les substances dont l'exposition est limitée, basée sur les substances ou les entités mesurées dans la population canadienne à de très faibles fréquences. L'approche 2 basée sur la biosurveillance consiste à comparer des données de biosurveillance des humains (en tant que mesure de l'exposition) avec des valeurs guides de biosurveillance cohérentes avec les valeurs guides d'exposition basées sur la santé, comme équivalents de biosurveillance (EB), afin de déterminer les substances peu inquiétantes pour la santé humaine. L'évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée est utilisée pour déterminer les substances peu préoccupantes en évaluant le potentiel d'exposition directe à des produits et d'exposition indirecte dans les milieux de l'environnement.

Compte tenu de tous les renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que les 34 substances visées ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 c) de la LCPE, car elles 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.

Il est donc conclu que les 34 substances visées par la présente évaluation ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Synopsis	i
1. Introduction	1
2. Identité des substances.....	3
3. Sources et utilisations	3
4. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.....	8
5. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	10
5.1 Approche 1 basée sur la biosurveillance	12
5.1.1 Tris(2-éthylhexanoate)de cérium.....	15
5.1.2 Tétrachlorure de germanium	17
5.1.3 Oxyde de lanthane, trichlorure de lanthane et hexaborure de lanthane ..	19
5.1.4 Tris(2-éthylhexanoate de néodyme	21
5.1.5 Oxyde de praséodyme	23
5.1.6 Dioxyde de tellure et tétrakis(diéthylcarbamodithioate)de tellure	25
5.1.7 Oxyde d'yttrium	27
5.2 Approche 2 basée sur la biosurveillance	29
5.2.1 Substances contenant du bismuth (7 substances)	31
5.2.2 Substances contenant du lithium (16 substances)	37
5.3 Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée	43
6. Conclusion.....	44
Références.....	45
Annexe A – Liste des substances et des approches d'évaluation	56
Annexe B - Classifications CRE-I des 34 substances visées par la présente évaluation préalable.....	59
Annexe C – Concentrations médiane d'éléments dans l'air et la poussière domestique	61

Liste des tableaux et des figures

Tableau 3 – Résumé des renseignements sur la production et les importations au Canada de 33 substances soumis en réponse à des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE	3
Table 5-1 - Concentrations dans le sang entier des éléments mesurés dans les échantillons de la biobanque du cycle 2 de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé	11
Table 5-2 – Niveaux d'absorption du bismuth et concentrations moyennes dans le plasma chez des volontaires, basés sur les résultats de Koch et al. (1996a) et de Lacey et al. (1994).	35
Figure 5-1 - Corréation linéaire entre la dose quotidienne de bismuth (mg/kg/jour) et la concentration moyenne dans le plasma ($\mu\text{g/L}$) chez des humains	36
Figure 5-2 - Comparaison des concentrations médiane (barre bleue) et au 95 ^{ème} percentile (trait vertical) de lithium dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) tirées de la biobanque du cycle 2 de l'ECMS (2009-2011), avec l'équivalent de biosurveillance de 10,4 ($\mu\text{g/L}$) pour l'EQA (ICH 2014) (indiqué par la ligne horizontale épaisse).	42

1. Introduction

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE) (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable de 34 substances afin de déterminer si elles présentent ou peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Ces substances ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfaisaient aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE (ECCC, SC [modifié en 2017]).

Les risques posés à l'environnement par les substances visées par la présente évaluation ont été caractérisés au moyen de la Classification du risque écologique des substances inorganiques (CRE-I) (ECCC [modifié en 2018]), qui est une approche basée sur le risque qui tient compte de plusieurs paramètres ayant trait au danger et à l'exposition ainsi que d'une pondération des divers éléments de preuve pour établir le classement. La caractérisation du danger avec la CRE-I inclut une étude des lignes directrices sur la qualité de l'eau et des concentrations estimées sans effet (CESE) publiées, ainsi que le calcul de nouvelles valeurs de CESE si nécessaire. La détermination du profil d'exposition tient compte de deux approches : la modélisation prédictive au moyen d'un modèle générique d'exposition dans le champ proche pour chaque substance et une analyse des concentrations mesurées dans le cadre de programmes de surveillance de la qualité de l'eau fédéraux et provinciaux, en utilisant les concentrations de métaux comme indicateur prudent de l'exposition aux substances individuelles. Les concentrations environnementales estimées (CEE) modélisées et mesurées ont été comparées aux CESE, et plusieurs paramètres statistiques ont été calculés et comparés aux critères de décision pour classer le potentiel d'effet nocif sur l'environnement.

Les risques posés à la santé humaine par les substances visées par la présente évaluation, basés sur les niveaux actuels d'exposition, ont été caractérisés en suivant une des trois approches scientifiques suivantes : Approche 1 basée sur la biosurveillance (Santé Canada 2016a); Approche 2 basée sur la biosurveillance (Santé Canada 2016b); évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée (ECCC, SC [modifié en 2018]). L'Approche 1 basée sur la biosurveillance est une approche scientifique qualitative suivie pour identifier les substances dont l'exposition est limitée, basée sur les substances ou les entités mesurées dans la population canadienne à de très faibles fréquences. L'Approche 2 basée sur la biosurveillance consiste à comparer des données de biosurveillance des humains (exposition systémique) avec des valeurs guides de biosurveillance (basées sur des valeurs pour la santé disponibles), comme des équivalents de biosurveillance (EB), afin de déterminer les substances peu inquiétantes pour la santé humaine. L'évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée est utilisée pour déterminer les

substances peu préoccupantes en évaluant le potentiel d'exposition directe à des produits, suivant le cas, et d'exposition indirecte dans les milieux de l'environnement.

Les nanomatériaux techniques (1 à 100 nm) pouvant être présents dans des milieux de l'environnement ou des produits ne sont pas explicitement pris en compte dans la présente évaluation, mais les concentrations mesurées de substances lors de la biosurveillances de l'environnement ou des humains pourraient inclure des contributions de telles sources. De même, la présente évaluation ne tient pas compte explicitement des effets sur l'environnement ou la santé associés aux nanomatériaux.

Dans la présente évaluation préalable, il est conclu grâce à ces approches qu'il est peu probable que ces 34 substances aient des effets nocifs sur l'environnement ou la santé humaine.

La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE travaillant à Santé Canada et à Environnement et Changement climatique Canada. Elle contient des intrants provenant d'autres programmes de ces ministères. Le document sur l'approche scientifique de la CRE-I (DASci) (ECCC [modifié en 2018]) a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de commentaires du public de 60 jours. Des commentaires de pairs externes sur les parties techniques du DASci de la CRE-I ont été reçus du Dr Peter Campbell (Institut national de la recherche scientifique, INRS), de Mr Geoff Granville (GCGranville Consulting Corp.), du Dr Carrie Rickwood (Ressources naturelles Canada) et du Dr Kevin Wilkinson (Université de Montréal). Les DASci de l'Approche 1 basée sur la biosurveillances (Santé Canada 2016a), de l'Approche 2 basée sur la biosurveillances (Santé Canada 2016b) et de l'Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée (ECCC, SC [modifié en 2018]) ont chacun fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. De plus, le DASci de l'Approche 2 basée sur la biosurveillances a fait l'objet d'un examen externe par des pairs. Des commentaires de pairs sur le DASci de l'Approche 2 basée sur la biosurveillances ont été reçus de Lynne Haber et Andrew Maier de la Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) et de Judy LaKind de LaKind Associates. Des commentaires du public ont été reçus sur le DASci de la CRE-I et sur le DASci de l'Approche 2 basée sur la biosurveillances. Bien que des commentaires externes aient été pris en compte, Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada restent responsables du contenu final et des conclusions de la présente évaluation préalable.

La présente ébauche d'évaluation préalable est axée sur des renseignements critiques pour déterminer si les substances visées satisfont aux critères de l'article 64 de la LCPE, en examinant des renseignements scientifiques et en suivant une approche basée sur le poids de la preuve et le principe de précaution². Nous y présentons les renseignements critiques et les éléments pris en compte à partir desquels nous avons tiré nos conclusions.

2. Identité des substances

Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS), le nom sur la *Liste intérieure des substances* (LIS) et le nom commun de ces 34 substances sont donnés dans le tableau A-1 de l'Annexe A.

3. Sources et utilisations

Trente-trois des 34 substances visées par la présente évaluation préalable ont été incluses dans des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2009, 2012). Les sels de lithium de cires de paraffine et de cires d'hydrocarbures oxydées (n° CAS 68649-48-9) n'ont l'objet d'aucune enquête. Nous présentons dans le tableau 3-1 un résumé des renseignements déclarés sur la production totale et les importations totales de ces substances au Canada, pour l'année de déclaration 2008 ou 2011.

Tableau 3-1 – Résumé des renseignements sur la production et les importations au Canada de 33 substances soumis en réponse à des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE

Nom sur la LIS	N° CAS	Production totale ^a (kg)	Importations totales ^a (kg)	Référence ^b
Tris(2-éthylhexanoate) de cérium	56797-01-4	ND	100-1000	EC 2013
Tétrachlorure de germanium	10038-98-9	10 000 – 100 000	ND	EC 2013

² La détermination de la correspondance avec l'un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE repose sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés à l'exposition dans l'environnement général. Pour les humains, ceci comprend, sans s'y limiter, l'exposition par l'air ambiant et l'air intérieur, l'eau potable, denrées alimentaires et produits de consommation. Une conclusion basée sur les critères énoncés dans l'article 64 de la LCPE n'est pas afférente à une évaluation fondée sur les critères de risque spécifiés dans le *Règlement sur les matières dangereuses* faisant partie du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail, ni n'empêche une telle évaluation. De même, une conclusion fondée sur les critères énoncés à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas les mesures prises en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

Oxyde de lanthane	1312-81-8	ND	100 000-1 000 000	EC 2013
Chlorure de lanthane	10099-58-8	ND	ND	EC 2013
Hexaborure de lanthane	12008-21-8	ND	ND	EC 2013
2-Éthyladipate de néodymium(3+)	73227-23-3	ND	1000-10 000	EC 2013
Trioxyde de dipraséodyme	12036-32-7	ND	100-1000	EC 2013
Dioxyde de tellure	7446-07-3	100 000-1 000 000	ND ^a	EC 2013
Tétrakis(diéthyldithiocarbamato-S,S')tellure	20941-65-5	ND	1 000 000 - 10 000 000	EC 2013
Oxyde d'yttrium	1314-36-9	ND	10 000-100 000	EC 2013
Trioxyde de dibismuth	1304-76-3	10 000 – 100 000	1000 – 10 000	EC 2013
Nitrate de bismuth, basique	1304-85-4	ND	ND	EC 2013
Trinitrate de bismuth	10361-44-1	ND	ND	EC 2013
Tétraoxyde de bismuth et de vanadium	14059-33-7	ND	20 500-130 000	EC 2009
Tris(diméthyldithiocarbamate) de bismuth	21260-46-8	ND	100 – 1000	EC 2013
Néodécanoate de bismuth(3++)	34364-26-6	ND	100 – 1000	EC 2013
Tris(2-éthylhexanoate) de bismuth	67874-71-9	ND	4910	EC 2013
Acétate de lithium	546-89-4	ND	100-1000	EC 2013
Carbonate de lithium	554-13-2	14 361	100 000-1 000 000	EC 2013
Hydroxyde de lithium	1310-65-2	ND	9945	EC 2013
Stéarate de lithium	4485-12-5	ND	1000-10 000	EC 2013
Lithium	7439-93-2	ND	1000-10 000	EC 2013
Chlorure de lithium	7447-41-8	ND	10 000-100 000	EC 2013
12-Hydroxystéarate de lithium	7620-77-1	10 000-100 000	100 000 – 1 000 000	EC 2013
Fluorure de lithium	7789-24-4	ND	6300	EC 2013
Sulfate de lithium	10377-48-7	ND	1000-10 000	EC 2013
Acide silicique, sel de lithium	12627-14-4	ND	36 060	EC 2013
Hypochlorite de lithium	13840-33-0	ND	16 000	EC 2013
Néodécanoate de lithium	27253-30-1	ND	1615	EC 2013

Azélate de dilithium	38900-29-7	ND	10 000-100 000	EC 2013
Acide silicique, sel de lithium, de magnésium et de sodium	53320-86-8	ND	72 432	EC 2013
Cires de paraffine et cires d'hydrocarbures oxydées, sels de lithium	68783-37-9	10 000-100 000	ND	EC 2013
Acides gras en C16-18, sels de lithium	7789-38-0	NR	1000 - 20 000	EC 2009

Abréviations : ND = Non déclaré au-dessus du seuil de déclaration de 100 kg par année

^a Les valeurs reflètent les quantités déclarées en réponse aux enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2009 et Environnement Canada 2013). Consulter les enquêtes pour les inclusions et exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

^b Référence EC 2009 = Environnement Canada 2009; EC 2013 = Environnement Canada 2013

D'après les renseignements soumis en réponse à une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, certaines des substances visées par la présente évaluation préalable sont utilisées à des fins industrielles, commerciales ou de consommation (Environnement Canada 2013). Des renseignements supplémentaires ont été pris en compte afin d'identifier des utilisations ayant trait à des aliments ou des produits de consommation. Ces renseignements ont été tirés de déclarations faites à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, de la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BSPSNH), de la Base de données interne sur les produits pharmaceutiques, de bases de données et de sites web accessibles au public (p. ex. CPID [modifié en 2018], CPCat 2017, HPD 2017), de courriels de la Direction des aliments, de la Direction des produits thérapeutiques, de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire et de la Direction de la sécurité des produits dangereux et de consommation de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de santé Canada, ainsi que de fiches de données techniques ou signalétiques.

D'après des renseignements non confidentiels sur leur utilisation, soumis en vertu d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, aucune utilisation de consommation n'a été identifiée dans le cas des 18 substances suivantes : tétrachlorure de germanium, oxyde de lanthane, trichlorure de lanthane, hexaborure de lanthane, oxyde de praséodyme, dioxyde de tellure, tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure, oxyde d'yttrium, oxyde de bismuth, nitrate de bismuth alcalin, trinitrate de bismuth, tris(diméthylcarbamodithioate) de bismuth, octadécanoate de lithium, fluorure de lithium, sulfate de lithium, polysilicate de lithium, carboxylates en C16-18 de lithium. Des utilisations de consommation limitées ont été déclarées en tant que renseignements commerciaux confidentiels (RCC) pour le tris(2-éthylhexanoate) de cérium et le tris(2-éthylhexanoate) de néodyme.

L'oxyde de lanthane peut être utilisé comme composant pour la production de matériaux d'emballage alimentaire. L'exposition due aux aliments devrait être négligeable (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation des risques des substances existantes (BERSE) de Santé Canada, 9 mars 2018; non référencé). Le chlorure de lanthane peut être utilisé pour éliminer des phosphates dans des piscines (CPID [modifié en 2018]). Le lanthane forme un précipité avec les phosphates, et l'eau de la piscine est filtrée et/ou aspirée pour éliminer ces précipités avant l'utilisation de la piscine. En conséquence, quand les instructions de l'étiquette sont suivies, cette utilisation ne devrait pas entraîner d'exposition significative des consommateurs.

Parmi les utilisations de consommation identifiées pour les substances contenant du bismuth (7 substances), on retrouve : ingrédients médicinaux ou non médicinaux dans des produits de santé naturels homologués; ingrédients médicinaux dans des drogues thérapeutiques; un ingrédient dans des produits cosmétiques (tel que déclaré en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*); produits d'étanchéité; flux de soudage. Certaines substances contenant du bismuth peuvent aussi être utilisées comme composants pour la production de matériaux d'emballage alimentaire (courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 9 mars 2018; non référencé). Le tétraoxyde de bismuth et de vanadium peut être utilisé dans des matières plastiques, des matériaux en caoutchouc et dans des peintures et revêtements. Le tris(2-éthylhexanoate) de bismuth peut être utilisé dans des adhésifs et des produits d'étanchéité.

Parmi les utilisations de consommation identifiées pour les substances contenant du lithium (16 substances), on retrouve : traitement de l'eau; lubrifiants et graisses; produits en papier; peintures et revêtements; produits d'étanchéité; piles (Environnement Canada 2013); ingrédients médicinaux ou non médicinaux dans des désinfectants; drogues vétérinaires ou humaines; ingrédients médicinaux ou non médicinaux dans des produits de santé naturels homologués; un ingrédient dans des produits cosmétiques (tel que déclaré en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*); ingrédient actif ou formulant dans des produits antiparasitaires homologués (communication personnelle, courriel de l'Agence de la réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 31 janvier 2018; non référencé). Certaines substances contenant du lithium peuvent être utilisées comme composants pour la production de matériaux d'emballage alimentaire et additifs fortuits³

³ Bien que non défini dans la Loi sur les aliments et drogues (LAD), les additifs fortuits peuvent être considérés, à des fins administratives, comme des substances utilisées dans des usines de traitement des aliments et pouvant potentiellement devenir des résidus adventifs dans les aliments.

utilisés dans des établissements de traitement des aliments (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 13 mars 2018; non référencé). Le carbonate de lithium est utilisé comme traitement pour des troubles bipolaires (Kunasz 2006).

Le bromate de sodium a été inclus dans l'Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée. Il a précédemment été détecté dans un petit nombre de produits cosmétiques. Il a été précédemment décrit comme ingrédient à utilisation restreinte sur la Liste des ingrédients de cosmétiques d'utilisation restreinte ou interdite (plus communément appelée Liste critique d'ingrédients de cosmétiques ou simplement Liste critique), un outil administratif que Santé Canada utilise pour communiquer aux producteurs et autres que certaines substances peuvent contrevenir à l'interdiction générale stipulée à l'article 16 de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) ou à une ou plusieurs des dispositions du *Règlement sur les cosmétiques*. Toutefois, suite à une récente mise à jour de la Liste critique, cette substance est maintenant décrite comme ingrédient interdit (Santé Canada 2019). L'utilisation du bromate de sodium n'étant plus permise dans des cosmétiques, elle ne représentera plus un potentiel d'exposition directe due à des cosmétiques. Le bromate de sodium peut être utilisé comme composant pour la production de matériaux d'emballage alimentaire et dans des additifs fortuits utilisés dans des établissements de traitement des aliments (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 28 septembre 2017; non référencé). Aucune autre utilisation de consommation n'a été identifiée pour le bromate de sodium, étant un ingrédient interdit dans les cosmétiques en vertu de la Liste critique⁴ (Santé Canada [modifié en 2019]).

Ces substances ont une large gamme d'applications industrielles et commerciales. D'après des renseignements non confidentiels sur leur utilisation soumis en réponse à une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPA, les substances de ce groupe

⁴ La Liste des ingrédients de cosmétiques d'utilisation restreinte ou interdite (plus communément appelée Liste critique des ingrédients de cosmétiques ou simplement Liste critique), un outil administratif que Santé Canada utilise pour communiquer aux producteurs et autres que certaines substances peuvent contrevenir à l'interdiction générale de l'article 16 de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) ou à une ou plusieurs dispositions du *Règlement sur les cosmétiques*. L'article 16 de la LAD stipule que personne ne doit vendre un cosmétique qui renferme ou est recouvert d'une substance pouvant être nocive pour la santé de l'utilisateur. De plus, la Liste critique inclut certaines substances qui peuvent rendre improbable le classement d'un produit comme cosmétique en vertu de la LAD (Santé Canada [modifié en 2019]).

sont utilisées à diverses fins industrielles, comme additifs de peinture, adjuvants, catalyseurs, intermédiaires, ajusteurs de viscosité, desséchants, ajusteurs de pH, inhibiteurs de corrosion, agents antitartres, adhésifs et composés d'étanchéité, dans des produits en papier, des piles, des matières plastiques et des matériaux en caoutchouc, des lubrifiants et graisses industriels, l'automobile, des aéronefs et des traitements de l'eau. Des utilisations commerciales dans le secteur des métaux ont été rapportées pour trois de ces substances, à savoir le dioxyde de tellure, le carbonate de lithium et le fluorure de lithium (Environnement Canada 2013). D'autres utilisations identifiées lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE ont été déclarées comme CBI.

4. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

4.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

Les risques posés à l'environnement par les 34 substances visées par la présente évaluation ont été caractérisés au moyen de la CRE-I (ECCC [modifié en 2018]). La CRE-I est une approche basée sur le risque qui tient compte de plusieurs paramètres pour déterminer le danger et l'exposition, ainsi que d'une pondération des divers éléments de preuve pour déterminer le classement du risque. Un résumé de cette approche est donné ci-après. Cette approche est décrite en détails dans le document sur l'approche scientifique de la CRE-I (ECCC [modifié en 2018]).

La caractérisation du danger pour la CRE-I inclut une étude des CESE et des lignes directrices pour la qualité de l'eau publiées dans des évaluations nationales ou internationales. Quand aucune CESE ou ligne directrice pertinente n'était trouvée, des données sur des paramètres de danger ont été collectées et, selon leur disponibilité, une distribution de la sensibilité des espèces ou une approche de facteur d'évaluation a été utilisée pour calculer une nouvelle valeur de la CESE. Dans le cas des 34 substances visées par la présente évaluation, des données sur des paramètres de danger étaient disponibles dans plusieurs sources, incluant des recherches bibliographiques exhaustives pour des groupes spécifiques, des recherches ciblées dans la base de données ECOTOX (2016) et dans les dossiers d'enregistrement de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA 2016). En l'absence de renseignements plus récents, les hypothèses faites pour la catégorisation de 2006 de la LIS ont aussi été prises en compte (ECCC, SC [modifié en 2017b]).

La détermination du profil d'exposition pour la CRE-I tient compte de deux approches, la modélisation prédictive basée sur un modèle d'exposition générique dans le champ proche et une analyse des concentrations mesurées de métaux collectées dans le cadre de programmes fédéraux et provinciaux de surveillance de la qualité de l'eau. Pour le modèle d'exposition générique dans le champ proche, on utilise les quantités produites et importées au Canada et les renseignements connexes sur l'utilisation de

ces substances soumis lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2009, Environnement Canada 2013). En tant qu'élément de preuve supplémentaire et pour tenir compte des substances pour lesquelles on ne disposait pas de renseignements tirés d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE, nous avons utilisé des données commerciales sur les importations de marchandises pour les codes pertinents du système harmonisé (SH) (ASFC 2016). De plus, des études de marché faites par des tiers ont été utilisées pour compléter les données d'autres et pour combler des lacunes dans les renseignements sur des substances n'ayant pas fait à ce jour l'objet d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE. Les données sur les quantités soumises lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE, obtenues de l'ASFC ou d'études de marché ont été utilisées dans un scénario prudent d'exposition dans le champ proche, détaillé dans ECCC [modifié en 2018], similaire à celui utilisé lors d'approches d'évaluation préalable rapide précédentes (EC SC 2013, EC SC 2014, ECCC SC 2016), afin de calculer des CEE.

En plus d'utiliser des renseignements sur l'importation, la production et l'utilisation pour modéliser les rejets dans l'environnement aquatique, nous avons tenu compte de manière prudente de données de l'Inventaire national de rejets de polluants (INRP) sur certaines substances ou groupes de substances. Les données de l'INRP sur les groupes de substances (p. ex. carbonate de lithium) ont été considérées applicables, de manière prudente, aux sous-ensembles de substances qui restent d'intérêt prioritaire. Une évaluation similaire basée sur les risques dans le champ proche a été faite en utilisant des données de l'INRP sur les rejets déclarés pendant les cinq dernières années disponibles au moment de la préparation du présent document (2011 à 2015).

Des données de surveillance de la qualité de l'eau pour les eaux fraîches de surface ont été, pour chaque substance ou entité métallique, tirées de plusieurs programmes fédéraux ou provinciaux et de dépôts de renseignements couvrant un certain nombre d'écorégions du Canada, tel que décrit dans ECCC [modifié en 2018]. Des concentrations mesurées ont été obtenues pour la période 2005-2015. Pour certaines entités métalliques, des concentrations mesurées dans des plans d'eau exposés à des activités minières et dans des plans d'eau de référence étaient disponibles dans les études de surveillance des effets environnementaux (SEE) réalisées dans le cadre du *Règlement sur les effluents liquides des mines de métaux* (RELMM).

Les CEE mesurées et modélisées ont été comparées aux CESE et des paramètres statistiques tenant compte de la fréquence et de l'ampleur ont été calculés et comparés aux critères de décision pour classer le potentiel de risques pour l'environnement. Des données critiques et des éléments pris en compte pour créer des profils environnementaux spécifiques des substances et des classements associés aux risques pour l'environnement, ainsi que l'identification de besoins potentiels pour suivre des profils d'utilisation futurs, sont présentés dans le document ECCC [modifié en 2018]. Les 34 substances ont été classées comme peu préoccupantes pour

l'environnement. Les classifications spécifiques à ces substances sont données dans le tableau B-1 de l'Annexe B.

5. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

Les risques posés à la santé humaine par les substances visées par la présente évaluation, basés sur les niveaux actuels d'exposition, ont été caractérisés en suivant une des trois approches suivantes : Approche 1 basée sur la biosurveillance (Santé Canada 2016a); Approche 2 basée sur la biosurveillance (Santé Canada 2016b); Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée (ECCC, SC [modifié en 2018]).

Pour les substances évaluées en suivant les approches basées sur la biosurveillance, les concentrations dans le sang entier tirées du projet récent de biobanque de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) (Jayawardene et al. 2021) ont été prises en compte. Les concentrations de ces substances dans le sang entier n'ont pas été mesurées lors l'ECMS de base. Pour ce projet, des échantillons de sang entier de la biobanque du cycle 2 de l'ECMS ont été analysés dans le Laboratoire des produits de santé de Santé Canada à Longueuil (Québec) pour générer des données représentatives au niveau national sur les niveaux dans la population (Santé Canada 2013). L'ECMS est une enquête nationale menée par Statistique Canada en partenariat avec Santé Canada et l'Agence de santé publique du Canada, pour laquelle des renseignements sont collectés auprès des Canadiens au sujet de leur santé en général (Santé Canada [modifié en 2020a]). Cette enquête est conçue pour être représentative au niveau national et inclut un élément de biosurveillance. Les métaux ont été mesurés dans le sang entier et l'urine d'environ 5000 à 7000 Canadiens lors de chaque cycle de l'enquête. L'ECMS n'est pas une enquête ciblée et ne cible donc pas des personnes soumises à une forte exposition aux métaux ni vivant à proximité de sources ponctuelles d'exposition. Les échantillons du cycle 2 de l'ECMS ont été collectés de 2009 à 2011 chez environ 5752 Canadiens âgés de 3 à 79 ans, y compris des femmes enceintes et des personnes à jeun ou non sur 18 sites à travers le Canada (Santé Canada 2013).

Les concentrations des éléments dans ces échantillons de l'ECMS ont été mesurées par spectrométrie de masse avec plasma induit par haute fréquence (SM-PIHF). Les méthodes suivies pour mesurer ces concentrations dans le sang entier étaient sensibles, spécifiques, précises et reproductibles. Les limites de détection (LD) étaient considérées suffisamment basses pour mesurer les niveaux d'exposition de la population canadienne. Pour le calcul des concentrations dans le sang entier au niveau de la population, Statistique Canada a estimé les intervalles de confiance à 95 % (IC) pour toutes les moyennes et percentiles en appliquant des pondérations de poids et des poids « bootstrap » (Rao et al. 1992, Rust et Rao 1996). Les pondérations de poids tenaient compte de la conception complexe de l'ECMS. Statistique Canada a entré pour

les valeurs inférieures à la limite de détection, une valeur équivalente à la moitié de la limite de détection (Jayawardene et al. 2021).

Les données de biosurveillance rapportées dans le tableau 5.1 représentent les concentrations des éléments dans le sang entier. Ces concentrations ont été utilisées comme données d'exposition de remplacement pour des substances spécifiques visées par la présente évaluation. Il existe très peu de données d'exposition pour des substances spécifiques et, en conséquence, la concentration totale de l'entité métallique a été considérée comme valeur de remplacement acceptable, les données totales de biosurveillance de l'entité métallique incluant les expositions à toutes les formes biodisponibles de l'élément. Les données de biosurveillance représentent l'exposition due à plusieurs sources. Celles-ci incluent l'air intérieur et extérieur, le sol, la poussière, l'eau, les aliments et/ou potentiellement les produits utilisés fréquemment par les consommateurs, comme les cosmétiques et les produits de santé naturels. Les données de biosurveillance incluent aussi les expositions dues à toutes les voies (orale, dermique et inhalation). Pour chaque substance, des données de toxicocinétique pertinentes ont été évaluées afin de déterminer si les concentrations des éléments dans le sang entier, tirées des données de biosurveillance disponibles, étaient pertinentes pour évaluer l'exposition. Plusieurs critères ont été établis pour comprendre l'adéquation du marqueur d'exposition. D'après Needham et Sexton (2000), le biomarqueur idéal devrait être sensible, spécifique, biologiquement pertinent, facile à mesurer, peu coûteux à analyser, facilement identifié et persistent longtemps dans le corps.

Tableau 5-1 – Concentrations dans le sang entier des éléments mesurés dans les échantillons de la biobanque du cycle 2 de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé^a

Substance	LD (µg/L)	Médiane (µg/L)	95 ^{ème} percentile (µg/L)	Fréquence de détection (%) ^b	Approche de santé humaine suivie
Cérium	0,05	< 0,05	< 0,05	0,47	ABS-1
Germanium	1	< 1	< 1	0	ABS-1
Lanthane	0,05	< 0,05	< 0,05	0,28	ABS-1
Néodyme	0,05	< 0,05	< 0,05	0,12	ABS-1
Praséodyme	0,02	< 0,02	< 0,02	0,09	ABS-1
Tellure	0,4	< 0,4	< 0,4	0	ABS-1
Yttrium	0,6	< 0,06	< 0,06	0,12	ABS-1
Bismuth	0,1	< 0,1	< 0,1	4,57	ABS-2
Lithium	0,4	0,47	1,3	66,43	ABS-2

Abréviation : LD = limite de détection; ABS-1 = approche basée sur la biosurveillance 1; ABS-2 = approche basée sur la biosurveillance 2

^a Jayawardene et al. 2021

^b Pourcentage de la population pour lequel les concentrations sont égales ou supérieures à la limite de détection

Pour certaines substances, en l'absence de renseignements spécifiques sur l'exposition par inhalation, des données sur l'entité métallique ont été utilisées en remplacement. Les données canadiennes sur les concentrations dans l'air (matière particulaire sur 24 h égale ou inférieure à 2,5 [MP_{2,5}] des échantillons de filtre à air) pour le bismuth et le lithium totaux sont disponibles dans une étude réalisée à Windsor (Ontario), pour des environnements résidentiels, résidentiels extérieurs et personnels (Rasmussen 2017). De plus, le cérium et le lanthane totaux ont été mesurés dans la MP_{2,5} de l'air extérieur dans 910 échantillons provenant de 9 sites à travers le Canada, dans le cadre du Programme du réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA) (RNSPA 2015). Les concentrations de cérium, de germanium, de lanthane, de néodyme, de praséodyme, de tellure et d'yttrium dans l'air intérieur ou personnel n'ont pas été mesurées. Toutefois, une relation significative entre les concentrations élémentaires dans la matière particulaire intérieure égale ou inférieure à 10 microns (MP₁₀) et la poussière domestique déposée a pu être montrée (Rasmussen et al. 2018). Des données sur la poussière domestique représentatives au niveau national sont disponibles pour tous les éléments visés par la présente évaluation (Rasmussen 2017, Rasmussen et al. 2017). En conséquence, les concentrations dans l'air intérieur (MP₁₀) de cérium, de germanium, de lanthane, de néodyme, de praséodyme, de tellure et d'yttrium ont été modélisées (Rasmussen 2019) en utilisant les concentrations élémentaires dans la poussière déposée (Rasmussen et al. 2017). Les concentrations médianes mesurées des éléments dans la MP_{2,5} (ng/m³) de l'air et dans la poussière domestique sont données dans le tableau C-1 de l'Annexe C. Les concentrations dans l'air intérieur modélisées (Rasmussen 2019) du cérium, du germanium, du lanthane, du néodyme, du praséodyme, du tellure et de l'yttrium conduisent à calculer une exposition par inhalation négligeable pour la population générale. Le risque pour la santé humaine dû à l'inhalation de ces substances n'a donc pas été quantifié pour la présente évaluation préalable.

5.1 Approche 1 basée sur la biosurveilance

Les substances caractérisées en suivant l'Approche 1 basée sur la biosurveilance sont identifiées dans l'Annexe A. Cette approche scientifique est une approche qualitative basée sur la biosurveilance qui permet d'identifier les substances qui avaient été jugées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfaisaient aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE (Santé Canada 2016a), mais qui sont peu préoccupantes pour la santé humaine aux niveaux actuels d'exposition.

Cette approche basée sur la biosurveilance tient compte de données de biosurveilance canadiennes et des États-Unis basées sur l'analyse de la substance ou de l'entité dans le sang entier, le sérum et/ou l'urine. Les concentrations totales d'une substance (ou d'une entité) dans le sang ou l'urine peuvent fournir une mesure intégrée biologiquement pertinente des expositions pouvant être dues à plusieurs voies (p. ex. orale, dermique et inhalation) et sources (dont les milieux de l'environnement (sol, sédiments, poussière et eau), les aliments et les produits utilisés quotidiennement ou fréquemment). Quand les données de biosurveilance indiquent que l'exposition de la

population générale est limitée ou improbable, les substances ou entités sont considérées être peu préoccupantes pour la santé humaine. Pour déterminer si l'exposition est limitée ou improbable, un certain nombre de paramètres sont pris en compte. Parmi ceux-ci, la prévalence de l'exposition dans la population (les substances ou entités dont la fréquence de détection du biomarqueur⁵ est limitée dans la population sont considérées entraîner une exposition limitée), l'ampleur de la concentration du biomarqueur (si détecté à la partie supérieure de la distribution de l'exposition), la limite de détection (suffisamment basse), les propriétés de toxicocinétique de la substance ou de l'entité et le profil d'utilisation de la substance. Le profil d'utilisation tient compte des sources et des utilisations mentionnées à la section 3.

Les données de toxicocinétique pour chaque substance ont fait l'objet d'un examen afin de s'assurer que les biomarqueurs mesurés lors de l'étude de biosurveillance étaient pertinents. L'examen des données de toxicocinétique était centré sur l'exposition par voie orale, cette voie devant être la voie principale d'absorption potentielle pour la population générale. Une étude bibliographique sur les données de toxicocinétique disponibles pour chaque substance individuelle du groupe a été faite. En l'absence de données cinétiques sur une substance, les données cinétiques tirées d'études réalisées sur l'entité métallique ont été utilisées en remplacement. La concentration de la substance dans le sang entier peut être considérée comme biomarqueur pertinent pour quantifier l'exposition due à toutes les voies et à toutes les sources. Le sang entier fournit la concentration de la fraction de la substance biodisponible sur le site d'effets systémiques ciblé. Le sang entier a été préféré au plasma ou au sérum, car il contient tous les éléments du sang (protéines, érythrocytes, plaquettes, etc.), et il y a donc une plus grande chance de détection peu importe la fraction du sang dans laquelle l'élément se trouve. Pour les études de biosurveillance au niveau d'une population, comme l'ECMS, il est raisonnable d'assumer que la distribution de la population représente de manière appropriée la variabilité des concentrations des biomarqueurs, même dans le cas de substances avec de courtes demi-vies d'élimination du sang.

Pour les substances de la présente section sur l'Approche 1 basée sur la biosurveillance, les données de biosurveillance du sang entier de l'ECMS indiquent de manière raisonnable une faible exposition à long terme de la population générale du

⁵ Un biomarqueur est la substance chimique ou son métabolite ou le produit d'une interaction entre une substance chimique et une molécule cible, qui est mesuré dans une partie d'un organisme (NRC 2006), p. ex. une entité métallique mesurée dans le sang ou l'urine.

Canada. En conséquence, aucune étude en profondeur des effets systémiques sur la santé n'a été faite pour les substances évaluées avec l'Approche 1. Toutefois, les effets carcinogènes, mutagènes et sur la reproduction/développement associés à une exposition à ces substances ont fait l'objet d'une étude. De plus, une étude sur les effets sur la santé dus à une exposition aiguë et à court terme (p. ex. due à des substances peu souvent utilisées) a été faite afin de déterminer si ces substances sont associées à des effets nocifs dans un tel scénario.

Incertitudes de l'Approche 1 basée sur la biosurveillance

Les incertitudes associées à cette approche ont été décrites le DASci sur l'Approche 1 basée sur la biosurveillance (Santé Canada 2016a). Parmi d'autres sources d'incertitude, on retrouve, sans s'y limiter : un manque de données ciblées dans l'ECMS, les données de biosurveillance représentatives au niveau national peuvent donc ne pas couvrir les sous-populations sujettes à des expositions différentes de celles des personnes vivant à proximité d'installations industrielles ou d'autres sources d'exposition ou souffrir d'un manque de données sur les enfants de 3 ans ou moins; les renseignements sur les sources d'exposition de la population générale à certaines de ces substances. Les données de biosurveillance du cycle 2 de l'ECMS sont représentatives des années 2009 à 2011 au Canada. Toutefois, l'analyse des profils d'utilisation n'indique pas de modification significative dans les sources et les utilisations dans le cas des substances visées par la présente évaluation pour la période allant de la date de l'ECMS à celle de la présente évaluation. Il est donc probable que les données de biosurveillance représentent les niveaux actuels d'exposition, mais ne couvrent pas ceux dus à des utilisations potentielles futures.

En l'absence de cinétique spécifique de la substance, de données sur les effets sur la santé et l'exposition, les données disponibles sur l'entité métallique ont été utilisées en remplacement. Il est important de noter que la biodisponibilité et les effets sur la santé associés à des substances spécifiques peuvent être différents de ceux de l'entité métallique, en particulier dans le cas des substances solubles et insolubles.

Malgré les incertitudes susmentionnées, la confiance dans la présente évaluation des substances contenant du cérium, du germanium, du lanthane, du néodyme, du praséodyme, du tellure ou de l'yttrium faite en suivant l'Approche 1 basée sur la biosurveillance est élevée.

Il a été déterminé que l'Approche 1 basée sur la biosurveillance convient à la caractérisation des risques posés par 10 substances.

5.1.1 Tris(2-éthylhexanoate) de cérium

Il n'existe pas de données sur la toxicocinétique ni sur les effets sur la santé humaine du tris(2-éthylhexanoate) de cérium. Des données disponibles sur des substances qui contiennent l'entité métallique cérium ont donc été utilisées en remplacement. D'après les résultats de la recherche bibliographique, il a été déterminé que les études sur la toxicocinétique des substances contenant du cérium ont été réalisées principalement avec le chlorure de cérium.

Données sur la toxicocinétique

Le cérium est mal absorbé par le tube digestif (TD). Bouchard et al. (2017) ont réalisé une étude de cinétique sur des terres rares avec des rats mâles Sprague-Dawley. L'étude a été réalisée en conformité avec la ligne directrice 417 de l'OCDE. Les rats mâles exposés par voie orale à 100 ou 1000 mg/kg pc/jour de chlorure de cérium ($n = 5/\text{dose}$) ont absorbé respectivement 0,4 et 0,1 % de la dose administrée (Bouchard et al. 2017). De même, Moskalev (1959) a rapporté une absorption de 0,03 % par le TD trois jours après l'administration par voie orale de chlorure de cérium à des rats. D'autres auteurs ont rapporté une variation en fonction de l'âge de l'absorption du cérium radioactif (Kostial et al. 1989, Inaba et Lengemann 1972, cité dans EPA 2009a). Des rats adultes exposés par voie orale à des sels de cérium radioactifs ont absorbé moins de 1 % de la dose (Kostial et al. 1989, Inaba et Lengemann 1972, Shiraishi et Ichikawa 1972, cité dans EPA 2009a). L'EPA des États-Unis (2009a) a conclu qu'une très petite fraction du cérium ingéré est absorbée par le TD.

Une fois absorbé, le cérium passe dans le sang. Le plus haut pourcentage moyen de la dose administrée récupérée dans le sang était de 0,025 % 0,5 à 1 heure après l'administration à des animaux de laboratoire (Bouchard et al. 2017). Une fois absorbée, le cérium radioactif est principalement retenu dans les os, ensuite dans le foie, les muscles, les reins et l'iléon. La charge corporelle quarante jours après l'administration par voie orale était respectivement de 87, 4,1, 2,0, 1,1 et 0,26 % de la dose retenue dans les os, le foie, les muscles, les reins et l'iléon (Shiraishi et Ichikawa 1972).

Le cérium est rapidement éliminé du sang, avec une demi-vie moyenne de 3 heures chez le rat (Bouchard et al. 2017). Les fèces sont la principale voie d'élimination du cérium (EPA 2009a). Bouchard et al. (2017) ont rapporté qu'environ 90 à 100 % du cérium administré par voie orale est éliminé dans les fèces de 0 à 72 heures après l'administration. L'urine est une voie mineure d'élimination. Le pourcentage maximal de la dose administrée par voie orale se retrouvant dans l'urine est d'environ 0,78 % (Bouchard et al. 2017). D'autres auteurs ont rapporté un profil d'élimination similaire. Moskalev (1959) a rapporté une excréption dans les fèces de 99 % du cérium radiomarqué administré par voie orale dans le trois jours suivant l'administration. Bjondahl (1976) a rapporté une élimination urinaire inférieure à 1 % du chlorure de cérium administré par injection intraveineuse pendant 4 jours à des souris. Une

demi-vie d'élimination relativement courte suggère qu'il y a une faible exposition systémique au cérium (EPA 2009a).

Les données sur l'inhalation par des humains tirées d'études sur le lieu de travail a montré que, en général, le cérium inhalé (en tant qu'oxyde de cérium) n'est pas systématiquement disponible (Yokel et al. 2014). D'après les données cinétiques tirées d'études avec des animaux et d'études sur le lieu de travail, l'exposition systémique de la population générale au cérium devrait être faible (EPA 2009a).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance pour le cérium total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données sont utilisées en remplacement des données sur cette substance spécifique contenant du cérium. Le cérium n'a pas été détecté (limite de détection de 0,05 µg/L, soit 50 ng/L) chez 99,53 % de la population canadienne. Cette LD a été considérée suffisamment basse. Les concentrations de cérium médiane et au 95^{ème} percentile sont inférieures à la limite de détection.

Effets sur la santé humaine

La toxicologie des substances contenant du cérium a fait l'objet d'une étude de l'EPA (2009a). Alors que les données sur la toxicité aiguë par voie orale des substances contenant du cérium sont limitées, les études par gavage oral, pour lesquelles des rongeurs ont été exposés à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg pc en tant que complexe chlorure de cérium/citrate de sodium, ont montré une irritation du TD et des follicules lymphoïdes hyperactives (EPA 2009a). Des effets sur le système cardiovasculaire, y compris une fibrose cardiaque et des modifications de l'affinité à l'oxygène de l'hémoglobine, ont été rapportés lors d'études limitées sur la toxicité chronique et subchronique chez des animaux. Toutefois, ces études sont limitées en raison d'une mauvaise conception (EPA 2009a). Il n'y a pas assez de données pour conclure que les substances contenant du cérium ont des effets carcinogènes, génotoxiques ou sur la reproduction et le développement (EPA 2009a). D'après les données de cinétique et les données sur la toxicité, il est improbable qu'une exposition aiguë ou subchronique (ou à court terme) au tris(2-éthylhexanoate) de cérium ait des effets nocifs sur la santé humaine.

Caractérisation des risques

Les renseignements disponibles sur cette substance, c.-à-d. faible détection de cérium total dans les données de biosurveillance (sang entier), faible absorption indiquée par des données sur la toxicocinétique et utilisations limitées de produits de consommation spécifiques à cette substance, indiquent que l'exposition de la population générale au tris(2-éthylhexanoate) de cérium est minimale. Cette substance est donc peu

préoccupante pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

5.1.2 Tétrachlorure de germanium

Il n'existe pas de données sur la toxicocinétique du tétrachlorure de germanium et celles sur les effets sur la santé sont limitées. Des données sur des substances contenant l'entité métallique germanium ont donc été utilisées en remplacement. Les résultats de la recherche bibliographique ont montré que les études sur la toxicocinétique des substances contenant du germanium sont réalisées principalement avec du dioxyde de germanium.

Données sur la toxicocinétique

Chez le rat, le germanium est presque complètement et rapidement absorbé après une exposition par voie orale (10 mg de dioxyde de germanium par gavage oral), absorption de 76,3 % de la dose administrée dans les 4 heures et de 96,4 % dans les 8 heures (Rosenfeld 1954, Browning 1969, Ohri et al. 1993). Chez les personnes ayant été traitées avec 25 à 75 mg/kg pc de germanium radiomarqué (Ge 132), 30 % de la dose administrée était absorbée par le TD (Miyao et al. 1980).

Une fois absorbé, le germanium passe rapidement dans le sang, sans se lier aux protéines du plasma, puis dans d'autres tissus et organes (Dudley et Wallace 1952). Chez des rats auxquels du dioxyde de germanium a été administré par voie orale (6 µmol/kg pc/jour), les concentrations initiales de germanium les plus élevées ont été mesurées dans les reins et le foie, mais ces concentrations déclinaient à partir de 6 heures après l'absorption (Browning 1969, Kobayashi et Ogra 2009). Aucune localisation ni aucun stockage sélectif dans les tissus n'a été détecté chez les animaux testés (Dudley et Wallace 1952). Chez des souris exposées par voie orale à du dioxyde de germanium, il n'y avait plus dans aucun des tissus de détection de germanium 24 heures après l'administration, suggérant une élimination rapide par le corps (Shinogi et al. 1989). Les demi-vies biologiques du germanium dans le sang, le cerveau et le pancréas de souris étaient respectivement de 1,2, 6,3 et 4,5 heures (Shinogi et al. 1989). Chez le rat, les demi-vies étaient de 1,5 jour pour la rétention du sang entier, de 1 à 2 jours dans le foie et de 4 jours dans les reins (Rosenfeld 1954). Les données disponibles pour d'autres espèces (p. ex. lapin) indiquent des demi-vies plus proches de 72 heures (Dudley et Wallace 1952).

Le germanium absorbé est excrété principalement dans l'urine, puis dans les fèces, sans être métabolisé (Dudley et Wallace 1952, Rosenfeld 1954, Browning 1969, Kobayashi et Ogra 2009). Dudley et Wallace (1952) et Dudley (1953) ont montré que quand du dioxyde de germanium radiomarqué était injecté par voie intraveineuse à des chiens et des lapins, 90 et 75 % du germanium administré étaient respectivement excrétés dans l'urine dans les 72 heures, alors que l'excrétion dans les fèces était en

moyenne de 9 %. Chez des humains volontaires ayant reçu une seule dose par voie orale de 100 mg de Ge 132, l'excrétion dans l'urine était maximale après environ 3 heures et la concentration dans l'urine revenait à sa valeur avant l'administration après 24 heures (Tao et Bolger 1997). La demi-vie d'élimination du germanium absorbé par inhalation (exposition à du germanium ou du dioxyde de germanium) chez des travailleurs exposés au travail allait de 8,2 à 18,1 heures (Roels et Buchet 2001).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance pour le germanium total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données sont utilisées comme données de remplacement pour cette substance spécifique contenant du germanium. Le germanium n'a pas été détecté chez 100 % de la population canadienne (limite de détection de 1 µg/L, ou 1000 ng/L). Cette limite de détection a été jugée suffisamment basse. Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile étaient inférieures à la limite de détection.

Effets sur la santé humaine

La toxicité aiguë du germanium est minimale, avec des DL₅₀ allant d'environ 6 à 13 g de germanium radioactif/kg pc chez des souris mâles ou femelles (Tao et Bolger 1997). Des études avec des animaux sur la toxicité chronique ou subchronique du germanium présent dans les aliments ou l'eau potable ont montré que les reins sont les principaux organes cibles (Tao et Bolger 1997). Lors d'une étude sur la toxicité subchronique, des rats ayant reçu 150 mg/kg pc/jour de dioxyde de germanium dans leurs aliments pendant 13 semaines ont exhibé des modifications biochimiques et pathologiques associées à une toxicité rénale, dont une augmentation de l'azote uréique dans le sang et de la créatinine sérique et une dégénérescence des cellules rénales (Tao et Bolger 1997). D'après les résultats des études sur la toxicité chronique (Toa et Bolger 1997), il est évident que les substances contenant du germanium sont plus dangereuses pour la santé quand elles sont administrées dans l'eau potable que dans les aliments.

Tao et Bolger (1997) ont rapporté des cas humains liant une absorption prolongée (2 à 22 mois) de produits du germanium (p. ex. suppléments alimentaires contenant du germanium) à des défaillances rénales. Une fonction rénale perturbée a été observée bien après que l'absorption de germanium ait cessé (Tao et Bolger 1997). D'après la littérature disponible, le germanium sous forme de dioxyde de germanium est plus nocif pour les humains que pour les rongeurs (Tao et Bolger 1997). Toutefois, les données sur la toxicité sont principalement celles pour le dioxyde de germanium, substance qui ne fait pas partie du groupe visé, et une toxicité moindre a été observée pour d'autres substances contenant du germanium (Browning 1969). De plus, la pureté ou la composition des composés du germanium utilisés pour ces études avec des humains ou des animaux ne sont pas bien documentées. Il n'y a pas d'indication de cancérogénicité, de génotoxicité ni d'effets sur la reproduction et le développement pour

les substances contenant du germanium (Tao et Bolger 1997). De plus, en raison de la rapide élimination du corps et du manque de sites de stockage, le germanium ne devrait pas être systématiquement disponible pour les humains.

Caractérisation des risques

D'après les renseignements disponibles sur cette substance, c.-à-d. pas de détection de germanium total dans les données de surveillance (sang entier) et aucune des substances spécifiques à des utilisations de consommation (y compris l'utilisation peu fréquente des produits identifiés), l'exposition de la population générale au tétrachlorure de germanium est minimale. Cette substance est donc peu préoccupante pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux d'exposition actuels.

5.1.3 Oxyde de lanthane, trichlorure de lanthane et hexaborure de lanthane

Données sur la toxicocinétique

Les données sur la toxicocinétique ou sur les effets sur la santé humaine de l'oxyde de lanthane, du trichlorure de lanthane ou de l'hexaborure de lanthane sont limitées. En conséquence, les données disponibles sur des substances contenant l'entité métallique lanthane ont été utilisées en remplacement. D'après les résultats de la recherche bibliographique, les études sur la toxicocinétique par voie orale du lanthane ont principalement été réalisées avec le carbonate de lanthane, une substance utilisée pour prévenir l'absorption du phosphate chez des patients souffrant d'hyperphosphatémie due à une défaillance rénale (Pennick et al. 2006, Mohammed et Hutchison 2009, Shire Pharmaceutical 2012). Le carbonate de lanthane est insoluble dans l'eau. Toutefois, il est soluble dans le milieu acide du TD supérieur et produit des cations lanthane libres (Curran et Robinson 2009).

L'absorption par le TD du lanthane administré par voie orale sous forme de carbonate de lanthane chez des humains est faible, allant de 0,00015 à 0,00224 % (moyenne d'environ 0,001 %) (Pennick et al. 2006). Un résultat similaire a été rapporté dans une étude avec des chiens, pour laquelle l'absorption par voie orale était de 0,00005 % chez les deux sexes (Shire Pharmaceutical 2002 cité dans FDA 2004). La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) (Publication 30) a recommandé une fraction absorbée de référence pour le TD de 3×10^{-4} pour toutes les formes de lanthane et tous les lanthanoides (CIPR 1981). La principale raison pour la faible absorption par voie orale du carbonate de lanthane est la formation de complexes chélatisés avec les phosphates alimentaires dans le tube digestif (Damment et Pennick 2008).

Les concentrations de lanthane dans le plasma chez des patients dialysés recevant des doses thérapeutiques (jusqu'à 3 g/jour de carbonate de lanthane pendant jusqu'à 4 semaines) sont rapportées faibles (environ 0,2 à 0,78 µg/L) (Pennick et al. 2006).

Dans la circulation systémique presque tout le lanthane est lié aux protéines (> 99,7 % chez les humains) et la liaison est non spécifique (Shire Pharmaceutical 2012). Les études de cinétique indiquent qu'il n'y a pas de liaison significative du lanthane aux globules rouges (Damment et Pennick 2007). Les concentrations de lanthane dans le plasma déclinent soit biphasiquement soit triphasiquement, avec une demi-vie d'élimination finale moyenne de 35 heures (gamme de 16-48 heures) (Marroum et Dorantes 2004, Pennick et al. 2006).

Le lanthane se dépose principalement dans les os et le foie (Pennick et al. 2006). Un dépôt de moins de 1 µg lanthane/g tissu a été montré dans des études à long terme avec des animaux, pour lesquelles les animaux étaient exposés à des doses par voie orale supérieure à 50 g lanthane/jour (Shire Pharmaceutical 2012). Le lanthane déposé dans les os est éliminé lentement, avec des demi-vies biologiques de plus de 1000 jours (CIPR 1981, 1994).

L'élimination dans les fèces est la principale voie d'élimination du lanthane non absorbé et biliaire excrété, représentant environ 93,4 % de la dose administrée (Pennick et al. 2006, Damment et Pennick 2008, Shire Pharmaceutical 2012). Environ 1,7 % de l'élimination du plasma se fait par le système rénale chez les humains (Pennick et al. 2006).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance du lanthane total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données ont été utilisées en remplacement de données spécifiques à ces substances contenant du lanthane. Le lanthane n'a pas été détecté chez 99,72 % de la population canadienne (limite de détection de 0,05 µg/L ou 50 ng/L). Cette LD a été jugée suffisamment basse. Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile sont inférieures à la LD.

Effets sur la santé humaine

Les substances contenant du lanthane ont fait l'objet d'une étude par l'EPA des États-Unis (2018), et un dossier REACH est disponible (ECHA 2019). Sur la base d'une étude non publiée sur la neurotoxicité pour le développement chez le rat, réalisée en suivant la ligne directrice 426 de l'OCDE, des rates gravides ont été exposées à des doses allant jusqu'à 1214 mg lanthane/kg pc/jour sous forme de carbonate de lanthane de l'implantation (jour de gestation 6) à la lactation (jour post-natal 20) (REACH 2018a). Il a été rapporté qu'il n'existe aucune donnée probante sur un possible effet neurotoxique ou sur le développement dû au chlorure de lanthane chez des animaux de laboratoire (REACH 2018b).

En comparaison, certaines études ont indiqué des effets sur le développement dus à des substances du lanthane à faibles doses lors d'expériences sur des animaux de

laboratoire (Feng et al. 2006a, Behets et al. 2006a, Feng et al. 2006b, He et al. 2008) avec du carbonate de lanthane en tant qu'analogue du chlorure de lanthane. En 2018, l'EPA a établi une DMENO pour l'exposition chronique d'animaux de laboratoire au chlorure de lanthane aussi faible que 1 mg lanthane/kg pc/jour, basée sur des effets neurologiques rapportés par He et al. (2008). Bien que des observations d'une neurotoxicité pour le développement pourraient indiquer un potentiel de danger élevé, il n'y a à ce jour aucun classement au niveau international pour la toxicité pour la reproduction des substances contenant du lanthane visées par la présente évaluation.

Aucune donnée sur la cancérogénicité n'a été trouvée pour le lanthane soluble (EPA 2018).

Caractérisation des risques

Il n'y a eu aucune déclaration de production, d'importation ou d'utilisation d'hexaborure de lanthane ou de chlorure de lanthane faite lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE. Il n'y a eu aucune déclaration de production d'oxyde de lanthane, et les importations comme catalyseur pour des utilisations industrielles étaient limitées. L'exposition due aux milieux de l'environnement devrait être négligeable. Les utilisations de consommation identifiées étaient limitées (p. ex. utilisation de chlorure de lanthane pour des piscines) et ne devraient pas conduire à une exposition significative.

En se basant sur les renseignements disponibles sur ces substances, c.-à-d. faible détection de lanthane total lors de surveillance (sang entier), faible absorption indiquée par les données de toxicocinétique et utilisations spécifiques limitées dans des produits de consommation, l'exposition de la population générale à l'oxyde de lanthane, au chlorure de lanthane ou à l'hexaborure de lanthane est minimale. Ces trois substances sont donc peu préoccupantes pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition. Toutefois, tel que susmentionné, la possible neurotoxicité pour le développement attribuée au chlorure de lanthane n'a pas été pleinement évaluée dans la présente évaluation ni au niveau international.

5.1.4 Tris(2-éthylhexanoate) de néodyme

Il n'existe pas de donnée sur la toxicocinétique ni sur les effets sur la santé du tris(2-éthylhexanoate) de néodyme. En conséquence, les données disponibles sur des substances contenant l'entité métallique néodyme ont été utilisées en remplacement. D'après les résultats de la recherche bibliographique réalisée, il a été déterminé que les études sur la toxicocinétique et les effets sur la santé humaine des substances contenant du néodyme ont principalement été réalisées avec du chlorure de néodyme.

Données sur la toxicocinétique

Chez les humains comme chez les animaux de laboratoire, le néodyme est mal absorbé dans le TD (EPA 2009b). Bouchard et al. (2017) ont montré que des rats mâles exposés à du néodyme (sous forme de chlorure de néodyme) à des doses de 100 ou 1000 mg/kg pc/jour par gavage oral absorbaient respectivement 0,6 et 0,07 % de la dose administrée. Pawel et al. (2007) ont rapporté une absorption par voie orale dans la gamme de 0,01 à 0,1 %, basée sur des données pour les humains et des animaux.

Une fois absorbé, le néodyme est rapidement éliminé du sang, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 3 heures chez le rat (Bouchard et al. 2017). Pour le modèle cinétique de la CIPR pour les humains, une demi-vie dans le sang de 6 heures a été utilisée (CIPR 1981, 1994).

Du sang, le néodyme se répartit dans les tissus. Les concentrations de néodyme les plus élevées ont été mesurées dans le foie (37 % de la dose absorbée), suivi dans l'ordre par celles dans la rate, les reins et les poumons, après une administration par intraveineuse de 1 mg/kg de chlorure de néodyme (Bouchard et al. 2017). D'après le modèle de la CIPR, environ 45 % du néodyme absorbé se retrouve dans le foie, 45 % dans les os et 10 % dans les voies d'excrétion, comme les reins et les poumons (CIPR 1981, 1994). Le modèle cinétique de la CIPR suggère que le foie est un organe important pour l'accumulation du néodyme. Pour le modèle de la CIPR, les demi-vies d'élimination suivantes ont été utilisées : 5 ans pour le foie et d'autres voies d'excrétion (reins et poumons); 20 ans pour les surfaces des os corticaux; 5 ans pour les surfaces des os trabéculaires (CIPR 1981, 1994).

Bouchard et al. (2017) ont montré qu'environ 100 et 53 % de la dose de néodyme administrée par intraveineuse passaient dans les fèces dans les 72 heures suivant l'administration de respectivement 100 ou 1000 mg de chlorure de néodyme/kg pc/jour à des rats. D'après cette étude, l'élimination dans l'urine dans les 72 heures suivant l'administration par voie orale était très faible, élimination maximale de 0,78 %. Inversement, pour le modèle de la CIPR, la même dose excrétée a été assignée à partir de l'activité systémique à la voie urinaire et à la voie fécale (c.-à-d. un rapport d'élimination de 1/1) (CIPR 1994).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance pour le néodyme total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données ont été utilisées en remplacement de celles sur cette substance spécifique contenant du néodyme. Le néodyme n'a pas été détecté chez 99,88 % de la population canadienne (limite de détection de 0,05 µg/L ou 50 ng/L). Cette LD a été jugée suffisamment basse. Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile de néodyme étaient inférieures à la LD.

Effets sur la santé humaine

L'EPA (2009b) a publié un rapport d'évaluation dans lequel ont été calculées des valeurs de toxicité provisoire revue par des pairs (PPRTV) pour le chlorure de néodyme. La DL₅₀ par voie orale pour les rats et les souris étaient respectivement de 905 et 3024 mg néodyme/kg pc/jour (EPA 2009b). Lors d'une étude de 90 jours par voie alimentaire, des rats mâles et femelles ont reçu du chlorure de néodyme. La DSENO était la dose testée la plus élevée (c.-à-d. respectivement 840 et 950 mg de chlorure de néodyme/kg pc/jour pour les mâles et les femelles) (Haley et al. 1964 cité dans EPA 2009b). Il n'y avait aucune indication de cancérogénicité, de génotoxicité ni d'effets sur la reproduction et le développement (EPA 2009b).

D'après les données cinétiques disponibles et les données limitées sur la toxicité, il est improbable qu'une exposition aiguë ou subchronique (court terme) au tris(2-éthylhexanoate) de néodyme entraîne des effets nocifs sur la santé humaine.

Caractérisation des risques

En se basant sur les renseignements disponibles sur cette substance, c.-à-d. faible détection de néodyme total lors de biosurveillance (sang entier), faible absorption indiquée par les données sur la toxicocinétique et utilisations de consommation limitées de cette substance spécifique, l'exposition au tris(2-éthylhexanoate) de néodyme est minimale. Cette substance est donc jugée peu préoccupante pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

5.1.5 Oxyde de praséodyme

Les données sur la toxicocinétique et sur les effets sur la santé de l'oxyde de praséodyme sont limitées. En conséquence, les données disponibles sur des substances contenant l'entité métallique praséodyme ont été utilisées en remplacement. D'après les résultats de la recherche bibliographique réalisée, il a été déterminé que les études sur les effets sur la santé des substances contenant du praséodyme sont principalement réalisées avec des chlorures de praséodyme.

Données sur la toxicocinétique

Le praséodyme est mal absorbé par le TD. Bouchard et al. (2017) ont montré que quand des rats mâles sont exposés à du praséodyme (sous forme d'oxyde de praséodyme) par gavage oral à raison de 100 ou 1000 mg/kg pc/jour, l'absorption était respectivement d'environ 1,8 et 0,9 % de la dose administrée. Pawel et al. (2007) ont rapporté une absorption par voie orale dans la gamme de 0,01 à 0,1 %, basée sur des données obtenues avec des animaux.

Les données sur l'administration intraveineuse de la même étude ont mis en évidence que le praséodyme est rapidement éliminé du sang, avec une demi-vie moyenne de 3 heures chez le rat (Bouchard et al. 2017). Dans les 7 jours suivant l'administration, le

praséodyme passe du sang dans le corps, la plus forte accumulation se produisant dans le foie, suivi de celle dans la rate, les reins et les poumons (Bouchard et al. 2017).

Environ 90 et 100 % des doses de 100 et 1000 mg d'oxyde de praséodyme/kg pc administrées par voie orale étaient respectivement éliminés dans les fèces dans les 72 heures suivant l'administration, alors qu'une très petite fraction (environ 0,02 % aux deux doses) l'était dans l'urine (Bouchard et al. 2017).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance du praséodyme total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données sont utilisées en remplacement des données d'exposition à cette substance spécifique contenant du praséodyme. Le praséodyme n'a pas été détecté chez 99,91 % de la population canadienne (limite de détection de 0,02 µg/L ou 20 ng/L). Cette LD est jugée suffisamment basse. Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile de praséodyme sont inférieures à cette LD.

Effets sur la santé humaine

L'EPA (2009c) a publié un rapport d'évaluation dans lequel ont été calculées des valeurs de toxicité provisoires revues par des pairs (PPRTV) pour le chlorure de praséodyme. La DL₅₀ pour les rats et les souris étaient respectivement de 1134 et 2565 mg praséodyme/kg pc (EPA 2009c). Dans un dossier REACH sur l'oxyde de praséodyme, il est rapporté une DL₅₀ > 2000 mg/kg pc chez le rat, tirée d'une étude anonyme (OCDE 401) (REACH 2018a). Chez des rats exposés à du chlorure de praséodyme dans leurs aliments pendant 90 jours, aucun effet lié au traitement n'a été rapporté. Les doses testées les plus élevées étaient respectivement de 479 et 541 mg praséodyme/kg pc/jour pour les mâles et les femelles, et elles ont été établies comme DSENO (Haley et al. 1964 cité dans EPA 2009c). Il n'y a aucune indication de cancérogénicité, de génotoxicité ni d'effets sur la reproduction et le développement pour le praséodyme (EPA 2009c).

D'après les données sur la cinétique et la toxicité, il est improbable qu'une exposition aiguë ou subchronique (court terme) à l'oxyde de praséodyme ait des effets nocifs sur la santé des humains.

Caractérisation des risques

Les renseignements disponibles sur cette substance, c.-à-d. faible détection du praséodyme totale lors de biosurveillance (sang entier), faible absorption indiquée par les données sur la toxicocinétique et aucune utilisation de consommation de cette substance (y compris l'utilisation peu fréquente de produits identifiés), confirment que l'exposition à l'oxyde de praséodyme est minimale. Cette substance est donc peu

préoccupante pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

5.1.6 Dioxyde de tellure et tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure

Les données sur la toxicocinétique du dioxyde de tellure et du tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure sont limitées. En conséquence, les données disponibles sur des substances contenant l'entité métallique tellure ont été utilisées en remplacement. D'après les résultats de la recherche bibliographique effectuée, il a été déterminé que les études sur la toxicocinétique des substances contenant du tellure sont principalement réalisées avec le tellurite de sodium.

Données sur la toxicocinétique

La fraction du tellure absorbée par voie orale dépend de sa valence. D'après des études avec des volontaires, l'absorption par voie orale estimée du tellurate (Na_2TeO_4), du tellurite (Na_2TeO_3) et du tellure métallique est respectivement de 23, 21 et 10 % (Kron et al. 1991a). Une étude a rapporté une absorption par voie dermique d'environ 5 % dans les 15 minutes suivant l'application d'une quantité inconnue de tellure radioactif sur la peau de porcelets (MAK 2006).

Le tellure passe dans le corps par la circulation systémique. Dans le sang, environ 90 % du tellure est présent dans les érythrocytes, chez les humains ou les rats (Agnew et Cheng 1971, Kron et al. 1991b). Les niveaux de tellure les plus élevés dans les tissus se trouvaient dans les reins, puis dans le cœur, les poumons, la rate et le foie. Les os agissent comme lieu de stockage à long terme, contenant 90 % de la charge corporelle totale de tellure (Schroeder et al. 1967). Des études ont montré que le tellure peut être transféré au fœtus par le placenta, et qu'il peut aussi traverser la barrière hémato-encéphalique (Agnew et al. 1968, Agnew 1972). D'après les demi-vies de rétention du tellure, les tissus pourraient être divisés en trois groupes : poumons, sang, foie et cœur, avec une demi-vie d'environ 10 jours; muscles, rate et reins, avec un demi-vie d'environ 20 jours; fémur (squelette) avec une demi-vie supérieure à 200 jours (Hollins 1969).

La principale voie métabolique du tellure est la méthylation. Le triméthyltellure est un métabolite urinaire majeur du tellure (Ogra et al. 2007, Kobayashi et Ogra 2009).

L'élimination dépend principalement de la forme chimique du tellure et de la voie d'exposition. Chez le rat, il a été montré que 79 % de la dose de dioxyde de tellure radiomarqué ($^{127}\text{TeO}_2$) administrée par voie orale se retrouve dans les fèces et 3 % dans l'urine (MAK 2006). Kron et al. (1991a) ont montré que des volontaires en bonne santé ($n = 5$) exposés par voie orale à du tellurite, du tellurate, du tellure métallique et des formes liées à du cresson (le cresson a été cultivé dans de l'eau contenant du tellure) excrétaient respectivement < 8, 3 à 25, 4 à 9 et 3 % du tellure dans l'urine. De

petites quantités (0,1 %) du tellure absorbé sont éliminées dans l'air exhalé sous forme de tellurure de diméthyle, qui donne à l'haleine une odeur d'ail (Gerhardsson 2015, HSDB 2009). Du tellure radiomarqué administré par voie orale sous forme de dioxyde de tellure était éliminé en suivant un profil multi-phase chez le rat : 84 % étaient éliminés durant la première phase ($t_{1/2} = 3$ heures), 11 % durant une deuxième phase ($t_{1/2} = 19$ heures) et 5% durant une troisième phase ($t_{1/2} = 12,3$ jours) (MAK 2006).

Après une simple installation intra-trachéale de tellurure de cadmium chez des rats, la teneur en tellure dans les poumons diminuait de 75 % après 3 jours, de 69 % après 7 jours, de 53 % après 14 jours et de 33 % après 28 jours. Une journée après l'installation, du tellure a été détecté dans la rate, les reins, le fémur, le foie et le sang, avec des niveaux maximaux après 14 jours (MAK 2006).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance du tellure total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données ont été utilisées en remplacement des données sur l'exposition pour ces substances spécifiques contenant du tellure. Le tellure n'a pas été détecté chez 100 % de la population canadienne (limite de détection de 0,4 µg/L ou 400 ng/L). Cette LD a été jugée suffisamment basse. Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile étaient inférieures à la LD.

Effets sur la santé humaine

Le RIVM (1998) a fait une étude de la toxicité du tellure chez des animaux de laboratoire ou des humains. De plus, des dossiers REACH sont disponibles pour le dioxyde de tellure et le tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure (REACH 2018c). La toxicité aiguë du dioxyde de tellure et du tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure par voie orale est très faible. Les DL₅₀ pour le rat sont > 5000 mg/kg pc pour le dioxyde de tellure et le tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure (REACH 2018c, REACH 2020). Des volontaires ayant reçu une simple dose par voie orale allant jusqu'à 40 g (570 mg tellure/kg pc/jour) sous forme de tellure métallique n'ont exhibé aucun symptôme de toxicité (RIVM 1998, REACH2017a). Une étude à court terme sur la toxicité à dose répétée avec test de criblage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) a été réalisée avec des rats auxquels on a administré du diéthylcarbamodithioate de tellure (c.-à-d. du tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure) par gavage oral. Aucun effet nocif n'a été rapporté à la dose la plus élevée testée (DSENO = 1 mg de diéthylcarbamodithioate de tellure/kg pc/jour) (REACH 2018c). Lors de la même étude, il a été rapporté une DSENO de 5 mg de diéthylcarbamodithioate de tellure/kg pc/jour pour la toxicité pour la reproduction (REACH 2018c). De plus, pour une étude de 28 jours à dose répétée (OCDE 407) pour laquelle du dioxyde de tellure a été administré à des rats par gavage oral, il a été rapporté une DMENO de 25 mg de dioxyde de tellure/kg pc/jour pour des rats mâles, basée sur une diminution significative du poids corporel (21 %), alors que les rats

femelles n'ont exhibé aucun effet à la même dose (REACH 2020). Une étude de deux ans sur la cancérogénicité avec des rats et des souris, auxquels on a administré du tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure dans leurs aliments, n'a mis en évidence aucun signe de cancérogénicité (NTP 1979). De plus, il n'a y a aucun élément probant indiquant que le tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure est génotoxique (Valencia et al. 1985, Mortelmans et al. 1986). D'après les données cinétiques et sur la toxicité, il est improbable qu'une exposition aiguë ou subchronique (court terme ou peu fréquente) au dioxyde de tellure ou au tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure ait des effets nocifs sur la santé humaine.

Caractérisation des risques

D'après les renseignements disponibles sur cette substance, c.-à-d. pas de détection de tellure total lors de biosurveillance (sang entier), données sur la toxicocinétique et aucune utilisation de consommation de produits contenant cette substance identifiée (y compris de produits peu utilisés), l'exposition au dioxyde de tellure ou au tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure est minimale. Le dioxyde de tellure et le tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure présentement évalués sont peu préoccupants pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

5.1.7 Oxyde d'yttrium

Il n'existe aucune donnée sur la toxicocinétique de l'oxyde d'yttrium. En conséquence, des données disponibles sur d'autres substances contenant l'entité métallique yttrium ont été utilisées en remplacement. D'après les résultats de la recherche bibliographique réalisée, il a été déterminé que les études sur la toxicocinétique des substances contenant de l'yttrium sont réalisées principalement avec du chlorure d'yttrium.

Données sur la toxicocinétique

Bouchard et al. (2017) ont montré que l'absorption par le TD de rats mâles exposés à 100 ou 1000 mg/kg pc/jour de chlorure d'yttrium était respectivement d'environ 6 et 23 % de la dose administrée.

Hirano et al. (1993) ont montré que les niveaux sanguins d'yttrium de rats mâles exposés par injection intraveineuse à 1 mg (4 mg yttrium/kg pc) de chlorure d'yttrium diminuaient rapidement dans les 3 heures. Les auteurs ont aussi noté qu'environ 75 % de la dose étaient accumulés dans le foie, avec une demi-vie d'élimination de 144 jours. D'après les auteurs de l'étude, la longue demi-vie dans le foie était probablement due à la présence d'yttrium non solubilisé dans des inclusions lysosomiales (Hirano et al. 1993). Le huitième jour après l'injection intraveineuse de 10 mg/kg pc d'yttrium, les concentrations d'yttrium les plus élevées se retrouvaient dans le foie, suivies par celles dans la rate, le fémur et les reins (Nakamura et al. 1993).

Chez des rats mâles ayant reçu par voie orale 100 et 1000 mg/kg pc de chlorure d'yttrium, environ 97 et 94 de la dose ont été respectivement récupérés dans les fèces (Nakamura et al. 1991). Bouchard et al. (2017) ont estimé, pour les mêmes doses de chlorure d'yttrium, que l'élimination était respectivement de 88 et 68 %. L'urine est une voie mineure d'élimination. L'élimination dans l'urine du chlorure d'yttrium administré par voie orale était inférieure à 1 % (Hayashi et al. 2006, Kitamura et al. 2012, Bouchard et al. 2017). De même, Nakamura et al. (1991) n'ont pas détecté d'yttrium dans l'urine ni dans d'autres tissus.

L'instillation intra-trachéale de chlorure d'yttrium chez des rats a mis en évidence une lente élimination pulmonaire, avec une demi-vie de 168 jours (Hirano et al. 1990). Wenzel et al. (1969) ont documenté la distribution systémique de l'yttrium après exposition par inhalation à de l'yttrium radiomarqué. Les niveaux les plus élevés ont été rapportés dans le squelette, suivi de ceux dans les poumons et le foie (Wenzel et al. 1969).

Données de biosurveillance

Un résumé des données de biosurveillance de l'yttrium total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données ont été utilisées en remplacement des données d'exposition à cette substance spécifique contenant de l'yttrium. L'yttrium n'a pas été détecté chez 99,88 % de la population canadienne (limite de détection de 0,06 µg/L ou 60 ng/L). Cette LD est jugée suffisamment basse. Les concentrations d'yttrium médiane et au 95^{ème} percentile étaient inférieures à la LD.

Effets sur la santé humaine

Il n'y a aucune indication de cancérogénicité, de génotoxicité ni d'effets sur la reproduction et le développement de l'oxyde d'yttrium (REACH 2017b). Les résultats d'épreuves de micronoyaux et de comètes chez le rat ont montré que l'oxyde d'yttrium n'est pas génotoxique (Panyala et al. 2017, Panyala et al. 2019). La DL₅₀ par gavage oral pour le rat est > 5000 mg oxyde d'yttrium/kg pc (REACH 2017b). Lambert et al. (1993) ont rapporté une DL₅₀ pour la toxicité aiguë par voie orale supérieure à 5,0 g oxyde d'yttrium/kg chez le rat. Lors d'une étude plus récente sur la toxicité aiguë par voie orale chez le rat (OCDE 420), il a été rapporté qu'aucun effet nocif n'a été observé à 1000 mg oxyde d'yttrium/kg pc/jour (plus forte dose testée) (Panyala et al. 2017). Lors d'une étude combinée sur la toxicité à dose répétée avec un criblage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) chez des rats exposés par gavage oral pendant au moins 28 jours pour les mâles et 54 jours pour les femelles, aucun effet n'a été rapporté jusqu'à la dose maximale testée (DSENO de 1000 mg oxyde d'yttrium/kg pc/jour) (REACH 2017b). De plus, pour une étude à court terme à dose répétée (OCDE 407) avec des rats ayant reçu par voie orale de l'oxyde d'yttrium, une DSENO de 480 mg/kg pc/jour (plus forte dose testée) a été rapportée (Panyala et al. 2019). D'après les données disponibles sur la toxicité aiguë et à court terme, il est

improbable que l'exposition aiguë ou subchronique (à court terme ou peu fréquente) aux substances contenant de l'yttrium ait des effets nocifs pour la santé humaine.

Caractérisation des risques

En se basant sur les renseignements disponibles sur cette substance, c.-à-d. faible détection d'yttrium total lors de la biosurveillance (sang entier) et aucune utilisation de consommation spécifique à cette substance identifiée (y compris des produits peu utilisés), l'exposition à l'oxyde d'yttrium devrait être minimale pour la population générale. Pour des échantillons de population raisonnablement importants, comme ceux de l'ECMS, il est raisonnable d'assumer que la distribution de la population couvre adéquatement la variabilité des concentrations de biomarqueur, même pour les substances à courte durée de demi-vie. L'oxyde d'yttrium est donc peu préoccupant pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

5.2 Approche 2 basée sur la biosurveillance

Cette approche scientifique inclut des données de biosurveillance tirées de programmes de biosurveillance au niveau de grande population avec une valeur de référence pour la biosurveillance humaine (p. ex. équivalent de biosurveillance (EB) et/ou HBM-I (valeurs de biosurveillance humaine de l'Allemagne), afin d'identifier les substances peu préoccupantes pour la santé humaine.

Comme dans le cas de l'Approche 1 basée sur la biosurveillance, l'Approche 2 basée sur la biosurveillance tient compte des données de biosurveillance disponibles du Canada et des États-Unis, basées sur l'analyse de la substance ou de l'entité dans le sang entier, le sérum et/ou l'urine. Les concentrations totales d'une substance dans le sang ou l'urine peuvent fournir une mesure intégrée biologiquement pertinente des expositions dues à plusieurs voies (p. ex. orale, dermique et inhalation) et à plusieurs sources (p. ex. milieux de l'environnement, aliments et utilisations fréquentes ou quotidiennes de produits). L'Approche 2 basée sur la biosurveillance inclut aussi des données sur les effets sur la santé pertinents pour les humains pour l'évaluation des risques. Les valeurs de référence pour la biosurveillance humaine sont typiquement calculées à partir de valeurs d'exposition de référence existantes basées sur la santé, comme la dose de référence (DRf) ou dose journalière tolérable (DJT), et/ou de données sur la pharmacocinétique. Dans certains cas, les valeurs de référence pour la surveillance humaine sont basées sur des études sur les humains ou des données épidémiologiques.

Une étude exhaustive des données sur la toxicocinétique constitue une partie intégrante de l'Approche 2 basée sur la biosurveillance. Une étude bibliographique sur la toxicocinétique de chaque substance individuelle du groupe visé a été faite. En

l'absence de données cinétiques sur une substance, les données cinétiques tirées d'études sur l'entité métallique correspondante ont été utilisées en remplacement. L'utilisation de l'Approche 2 basée sur la biosurveillance n'est recommandée que si le biomarqueur (c.-à-d. concentration chimique dans le sang entier, le plasma, le sérum ou l'urine) est considérée pertinente pour quantifier l'exposition de la population générale. Les substances contenant du bismuth ou du lithium ont été évaluées en suivant l'Approche 2 basée sur la biosurveillance. Il a été rapporté dans des études épidémiologiques réalisées dans les années 1970 que l'administration par voie orale de bismuth comme traitement de troubles du TD pourrait avoir des effets sur la santé. En conséquence, la quantification des risques avec l'Approche 2 basée sur la biosurveillance a été utilisée en tant qu'approche plus prudente pour l'évaluation des risques posés par les substances contenant du bismuth, que l'évaluation qualitative avec l'Approche 1 basée sur la biosurveillance. Des données tirées de biobanques indiquent que le lithium a été détecté [>> limite de détection (LD)] chez environ 66 % de la population générale du Canada. En conséquence, les substances contenant du lithium ont été évaluées en suivant l'Approche 2 basée sur la biosurveillance.

Quand les expositions (basées sur des données de biosurveillance tirées d'études à grande échelle) sont inférieures à la valeur de référence pour la surveillance des humains (basée sur une DRf, la DIT ou d'autres effets critiques sur la santé humaine), la substance ou l'entité métallique est considérée peu préoccupante pour la santé humaine aux niveaux actuels d'exposition.

Incertitudes de l'Approche 2 basée sur la biosurveillance

Les incertitudes associées à cette approche ont été décrites dans le DASci sur l'Approche 2 basée sur la biosurveillance (Santé Canada 2016b).

Bien que les données de la biobanque de l'ECMS soient représentatives de la population générale, l'ECMS n'est pas une enquête ciblée et elle ne capture donc pas nécessairement les sous-populations dont l'exposition est différente, telles que celles vivant à proximité d'installations industrielles. Les cycles complétés de l'ECMS ne couvrent pas non plus les enfants de moins de 3 ans.

Les données de biosurveillance du cycle 2 de l'ECMS sont représentatives de l'exposition durant la période 2009-2011 au Canada. Toutefois, l'analyse des profils d'utilisation n'a pas mis en évidence de modification significative des sources et des utilisations des substances visées par la présente évaluation entre la fin de cette enquête et aujourd'hui. Il est donc probable que ces données de biosurveillance représentent les niveaux actuels d'exposition, mais qu'elles ne capturent pas ceux de potentielles utilisations ultérieures.

En l'absence de données sur la cinétique, les effets sur la santé et l'exposition spécifiques à cette substance, les données disponibles sur l'entité métallique ont été utilisées en remplacement. Il est important de noter que la biodisponibilité et les effets associés à cette substance spécifique peuvent être différents de ceux de l'entité métallique, en particulier dans le cas de substances solubles et insolubles. L'Approche 2 basée sur la biosurveillance a montré que vingt-trois substances satisfont aux critères pour une évaluation.

5.2.1 Substances contenant du bismuth (7 substances)

Évaluation de l'exposition

En l'absence de renseignements sur l'exposition spécifiques à ces substances, des données sur l'entité bismuth ont été utilisées en remplacement. Le bismuth est un élément naturel présent dans des milieux de l'environnement (p. ex. air, poussière) et dans des aliments au Canada (Tugulea et al. 2016, Rasmussen 2017, Santé Canada [modifié en 2020b]). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile de bismuth total mesurées au Canada dans des échantillons de MP_{2,5} de l'air extérieur étaient respectivement de 0,21 et 0,86 ng/m³ (n = 447). Dix-sept pour cent étaient inférieures à la LD de 0,04 ng/m³ (Rasmussen 2017). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile de MP_{2,5} dans l'air personnel étaient respectivement de 0,07 et 0,70 ng/m³ (n = 445). Trente-neuf pour cent étaient inférieures à la LD de 0,04 ng/m³ (Rasmussen 2017). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile de MP_{2,5} dans l'air intérieur étaient respectivement de 0,06 et 0,59 ng/m³ (n = 437). Quarante-quatre pour cent étaient inférieures à la LD de 0,04 ng/m³ (Rasmussen 2017). Les concentrations de bismuth mesurées dans des échantillons de poussière domestique au Canada allaient de 0,20 à 21,4 µg/g, avec des concentrations médiane et au 95^{ème} percentile respectives de 2,42 et 21,4 µg/g (n = 1025) (Rasmussen 2017). Les concentrations de bismuth ont été mesurées dans des échantillons d'eau potable provenant de divers systèmes de distribution, elles étaient toutes inférieures à la limite de détection de 1,0 µg/L (Tugulea et al. 2016). Les concentrations moyennes de bismuth ont été estimées dans divers aliments lors de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale (ECAT), pour laquelle les concentrations de bismuth ont été mesurées dans des aliments de sources naturelles ou anthropiques préparés et traités de la manière avec laquelle ils seraient habituellement consommés (Santé Canada 2016c, [modifié en 2020b]). D'après les données de 2016, 2017 et 2018, la plus forte concentration de bismuth a été mesurée dans le fromage à pâte dure (0,026 µg/g), suivie de celles dans le fromage fondu (0,014 µg/g) et les repas pour bébés avec viande, poulet ou œufs (0,014 µg/g) (Santé Canada [modifié en 2020b]). De plus, en utilisant les données de l'ECAT, les absorptions alimentaires de bismuth ont été estimées pour divers groupes d'âge sexe de la population canadienne (Santé Canada [modifié en 2011]). D'après ces résultats, l'absorption alimentaire moyenne de bismuth des Canadiens (de tous âges, hommes et femmes) était de 0,010 µg/kg pc/jour, l'absorption la plus importante étant

celle du groupe des 4-6mois avec une absorption de 0,101 µg/kg pc/jour (Santé Canada [modifié en 2011]).

Données sur la biosurveillance

Un résumé des données sur la biosurveillance du bismuth total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données ont été utilisées comme données d'exposition de remplacement pour les substances contenant du bismuth visées.

Le bismuth n'a pas été détecté chez 95,4 % de la population canadienne (limite de détection de 0,1 µg/L ou 100 ng/L) (Jayawardene et al. 2021). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile étaient inférieures à la LD.

Évaluation des effets sur la santé

Données toxicocinétiques et adéquation des biomarqueurs

L'examen des données toxicocinétiques a été centré sur l'exposition par voie orale, cette voie devant être la principale voie d'absorption potentielle de substances contenant du bismuth pour la population générale. L'absorption par voie orale de dicitrat de tripotassium et bismuth chez l'humain est très lente, représentant moins de 1 % du bismuth ingéré par voie orale (Gavey et al. 1989). Des chercheurs ont rapporté une importante variation de l'absorption orale basée sur des différences inter- et intra-individuelles et le type de bismuth administré (Slikkerveer et de Wolff 1989, Benet 1991, Lacey et al. 1994). Certaines de ces variabilités rapportées semblent être attribuées à l'utilisation de différents protocoles d'études (Benet 1991, Lacey et al. 1994). L'absorption du bismuth décroît avec l'augmentation de la dose administrée. Chez des rats auxquels on a administré du subsalicylate de bismuth à raison de 2 et 250 mg/kg pc, la biodisponibilité du bismuth était respectivement de 0,5 et 0,025 % (Slikkerveer et de Wolff 1989).

Le bismuth, administré sous forme de subsalicylate de bismuth, est rapidement absorbé dans la circulation systémique, avec des concentrations pics dans le sang observées de 15 à 60 minutes après l'administration (Slikkerveer et de Wolff 1989). Les demi-vies dans le sang du bismuth absorbé par voie orale sous forme de complexe de ranitidine et de citrate de bismuth sont triphasiques et en moyenne de 20 minutes, 11,1 heures et 20,7 jours (Koch et al. 1996a). D'autres auteurs ont rapporté une demi-vie dans le plasma du bismuth absorbé par des humains d'environ 5 jours (Hardman et al. 1996). D'après Koch et al. (1996a), il faut environ 14 à 28 jours pour que le bismuth atteigne un état stationnaire dans le plasma. Des études précédentes à plusieurs doses chez des humains ont aussi mis en évidence que le bismuth (administré par voie orale sous forme de subcitrate de bismuth) prend environ 7 à 29 jours pour atteindre un état stationnaire (Froomes et al. 1989). Du sang, le bismuth passe principalement dans les

reins, suivis de la rate, du cerveau, des poumons et du foie (Prino et Klantschnigg 1960).

La principale voie d'élimination des substances contenant du bismuth non absorbées sont les fèces, alors que l'urine est la principale voie d'excrétion du bismuth absorbé chez les humains comme chez les animaux (Slikkerveer et de Wolff 1989, Koch et al. 1996a). Une partie du bismuth absorbé peut aussi être éliminée dans les fèces. En fait, d'après Lee (1981), plus de 99 % du bismuth ingéré par les humains est excrété dans les fèces. Chez les humains, l'élimination urinaire de la dose administrée a été rapportée dans la gamme allant de 0,003 à 0,04 % (Bierer et al. 1990, Koch et al. 1996a). Les profils d'élimination du plasma et de l'urine montrent une demi-vie d'élimination du bismuth d'environ 21 jours (Froomes et al. 1989).

La concentration de bismuth dans le sang représente le bismuth biodisponible, qui est la fraction systématiquement disponible sur les sites cibles des effets sur la santé. Il devrait y avoir une exposition fréquente ou quotidienne au bismuth de la population générale, en raison de sa présence dans les aliments, des produits de consommation et des milieux de l'environnement (Poddalgoda et al. 2020). Il est donc probable que la concentration de bismuth dans le sang atteigne un état stationnaire. De plus, quand on utilise des échantillons d'une grande population, comme ceux de l'ECMS, il est raisonnable d'assumer que les données de biosurveillance couvriraient des augmentations potentielles intermittentes de l'exposition dues à des produits utilisés par les consommateurs de manière peu fréquente. Les niveaux de bismuth dans le sang peuvent donc être considérés comme biomarqueur pertinent pour quantifier l'exposition au bismuth due à toutes les voies et toutes les sources.

Données sur les effets sur la santé et calcul d'un équivalent de biosurveillance

Les substances contenant du bismuth, en particulier le subsalicylate de bismuth et le subcitrate de bismuth colloïdal, sont largement utilisées en médecine pour le traitement de la diarrhée et les ulcères gastroduodénaux du TD (Bradley et al. 1989). Bien que l'introduction d'autres drogues efficaces pour réduire la sécrétion gastrique (comme les antagonistes de l'histamine H₂ et les inhibiteurs de la pompe à protons) a réduit les utilisations traditionnelles des sels de bismuth comme remède gastrique générique, l'utilisation du bismuth pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement de la diarrhée des voyageurs reste importante (Alkim et al. 2017). Toutefois, l'utilisation médicinale est limitée au traitement de pathologies du TD et une absorption systémique n'est pas requise pour être efficace (Slikkerveer et de Wolff 1989). Bien que des effets nocifs d'une toxicité induite par le bismuth soient rares, une éclosion de neurotoxicité (encéphalopathie réversible) a été rapportée en France et dans les pays voisins au milieu des années 1970, chez des personnes auxquelles on avait donné diverses formes de sels de bismuth (p. ex. subsalicylate de bismuth, subnitrate de bismuth et subcarbonate de bismuth) pour le traitement d'effets gastro-intestinaux (Slikkerveer et de Wolff 1989). Une autre éclosion d'encéphalopathie à petite échelle a été rapportée

en Australie à la même période, due à l'utilisation de sels de bismuth (Slikkerveer et de Wolff 1989). Ces patients avaient été exposés à environ 370 mg Bi/jour (Slikkerveer et de Wolff 1989). L'encéphalopathie n'a été rapportée que chez des patients avec des niveaux de bismuth dans le sérum les plus élevés (Froomes et al. 1989). Lors d'une étude de 63 patients souffrant d'encéphalopathie après avoir reçu une thérapie au bismuth, la concentration médiane de bismuth dans le plasma allait de 680 à 700 µg/L (Hillemand et al. 1977). En se basant sur ces études, les chercheurs ayant étudié cette élosion d'encéphalopathie induite par le bismuth ont conclu qu'une concentration de bismuth dans le sang inférieure à 50 µg/L constitue un niveau sécuritaire (Hillemand et al. 1977). De plus, une néphrotoxicité et une ostéarthropathie réversibles ont aussi été observées en cas d'exposition aiguë et chronique à d'autres formes de substances contenant du bismuth. Les niveaux dans le sang de ces patients étaient supérieurs à 150 µg/L (Froomes et al. 1989, Slikkerveer et de Wolff 1989).

La FDA des États-Unis a recommandé une utilisation thérapeutique par voie orale d'une dose de subgallate de bismuth de 200 à 400 mg jusqu'à 4 fois par jour pour réduire l'odeur due à une colostomie ou une iléostomie (FDA 2018). D'après cette recommandation, l'absorption maximale quotidienne par voie orale recommandée est de 848 mg Bi/jour pour un poids corporel de 70 kg ou 12,1 mg/kg pc/jour.

Il n'existe aucune indication de cancérogénicité, de génotoxicité ni d'effets sur la reproduction et le développement pour les substances contenant du bismuth.

L'EB du sang entier associé à la dose orale recommandée par la FDA a été calculé au moyen d'une analyse de régression linéaire, et les détails du calcul sont donnés dans Poddalgoda et al. (2020).

Cette analyse de régression a été réalisée en corrélant l'absorption avec la concentration moyenne dans le plasma tirée des études avec absorption pendant plusieurs jours (figure 5-1). Le bismuth prenant environ 7-28 jours pour atteindre un état stationnaire, les études à court terme ou à dose unique ne sont pas pertinentes pour une analyse de régression. Les résultats des études avec doses contrôlées de Koch et al. (1996a) et de Lacey et al. (1994) ont été retenues pour calculer l'EB (tableau 5-2). Pour l'étude de Koch et al. (1996a), 18 volontaires en bonne santé ont reçu 800 mg de complexe ranitidine-citrate de bismuth deux fois par jour pendant 28 jours. Cette dose est équivalente à 470 mg Bi/jour. Les concentrations dans le plasma et l'urine ont été mesurées à divers moments au cours des premières 12 heures et 1, 14 et 28 jours après l'administration. Pour l'étude de Lacey et al. (1994), 12 et 11 volontaires ont reçu respectivement 500 ou 1000 mg de ranitidine-bismuth deux fois par jour pendant 10 jours. Les doses administrées sont équivalentes respectivement à 301 ou 602 mg Bi/jour. Bien que l'absorption du bismuth pourrait avoir été influencée par des variations du pH gastrique par la ranitidine, les résultats sont cohérents avec les données précédentes obtenues avec du dicitrat de tripotassium et de bismuth seul (Froomes et

al. 1989). En assumant un poids corporel moyen de 70 kg (allant de 52,4 à 91,7 kg), les doses quotidiennes étaient équivalentes à 4,3 et 8,6 mg Bi/kg pc/jour respectivement.

Les paramètres pharmacocinétiques du bismuth ont été calculés pour chaque individu après la première et la dernière dose de chaque traitement. Ces paramètres incluaient la concentration maximale de bismuth dans le plasma (C_{max}), le temps pour atteindre C_{max} (t_{max}), la surface sous la courbe concentration de plasma-temps (SSCT), la récupération urinaire totale de bismuth pendant l'intervalle de 12 heures et l'élimination rénale correspondante (ERC). Une hématologie, la biochimie et une analyse de l'urine ont été réalisées les jours 3, 7 et 10 de l'administration et 7 jours après la fin de l'administration.

Tableau 5-2 – Niveaux d'absorption du bismuth et concentrations moyennes dans le plasma chez des volontaires, basés sur les résultats de Koch et al. (1996a) et de Lacey et al. (1994).

Étude	Dose de bismuth (mg Bi/kg pc/jour)	Moyenne géométrique de la concentration dans le plasma (µg/L)
Lacey et al. (1994)	4,3	3,0
Lacey et al. (1994)	8,6	6,2
Koch et al. (1996a)	6,9	3,9

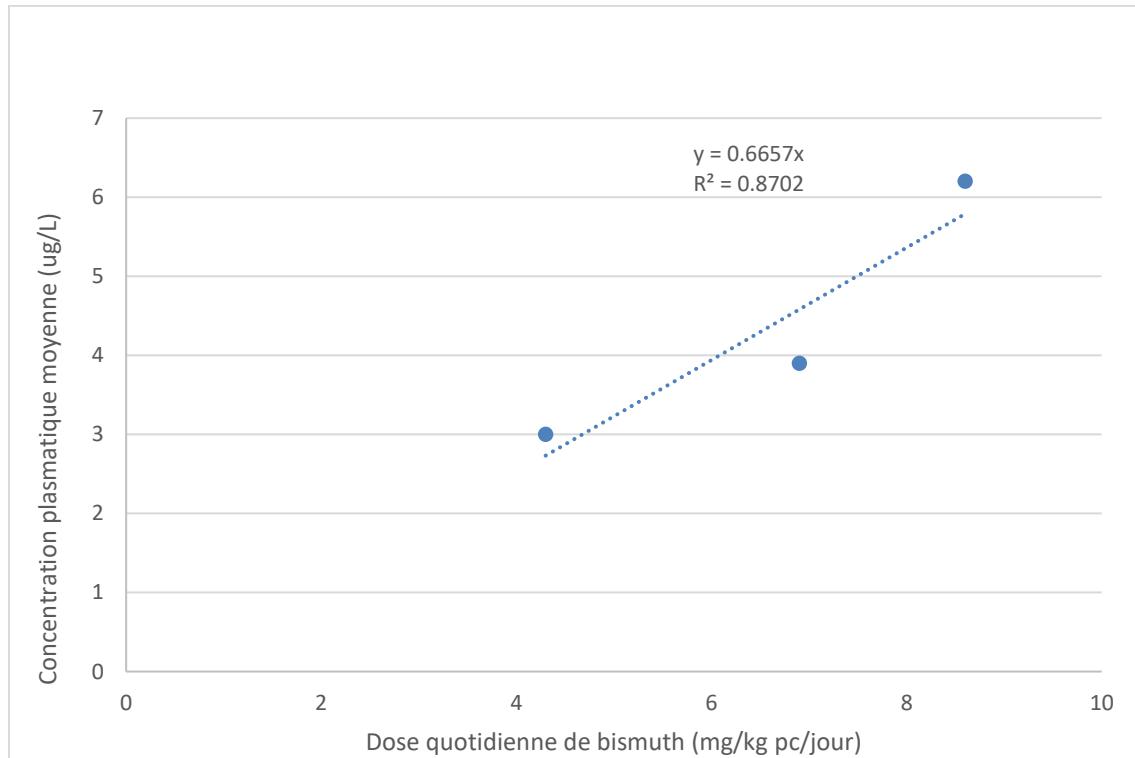


Figure 5-1 – Corrélation linéaire entre la dose quotidienne de bismuth (mg/kg/jour) et la concentration moyenne dans le plasma ($\mu\text{g/L}$) chez des humains (Poddalgoda et al. 2020).

L'analyse de régression linéaire a conduit à la relation mathématique suivante :

Concentration moyenne dans le plasma ($\mu\text{g/L}$) = 0,6657 X

X étant l'absorption par voie orale, en mg/kg pc/jour.

L'EB du plasma associé à l'absorption quotidienne acceptable de la FDA pour des utilisations thérapeutiques spécifiques (c.-à-d. 12,1 mg Bi/kg pc/jour) est 8,1 $\mu\text{g/L}$.

Lors d'une étude à dose unique, Koch et al. (1996b) ont rapporté que le rapport entre les concentrations de bismuth dans le sang entier et le plasma est de 0,6.

En conséquence, l'EB du sang entier basé sur l'absorption quotidienne acceptable de la FDA pour des utilisations thérapeutiques spécifiques est 4,9 $\mu\text{g/L}$, qui a été obtenu en appliquant un facteur de conversion de 0,6 à la concentration dans le plasma (Poddalgoda et al. 2020). L'utilisation de cet EB est considérée prudente, si on le compare à la concentration dix fois plus importante de bismuth dans le sang (50 $\mu\text{g/L}$) considérée représentée un niveau sécuritaire (Hillemand et al. 1977).

Caractérisation des risques

L'exposition au bismuth total de la population canadienne a été caractérisée au moyen des données sur la concentration dans le sang entier (tableau 5-1). Étant donné l'échantillon de grande taille et l'état stationnaire du bismuth dans le sang entier, l'EB pour le sang entier calculé est jugé approprié pour évaluer toutes les expositions potentielles au bismuth dues aux milieux de l'environnement, aux aliments et à l'utilisation de produits contenant du bismuth. L'EB pour le sang entier de 4,9 $\mu\text{g/L}$ est basé sur l'absorption quotidienne acceptable de la FDA pour des utilisations thérapeutiques spécifiques de 12,1 mg Bi/kg pc/jour. Les concentrations de bismuth moyenne et au 95^{ème} percentile étaient inférieures à la limite de détection de 0,1 $\mu\text{g/L}$ dans sang entier des Canadiens ayant participé au cycle 2 de l'ECMS. En suivant l'Approche 2 basée sur la biosurveillance, la détection limitée du bismuth total dans le sang entier est bien inférieure à l'EB calculé. En se basant sur les renseignements présentés, les substances contenant du bismuth visées par la présente évaluation (c.-à-d. 7 substances) sont peu préoccupantes pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

Incertitudes

L'analyse de régression faite pour le calcul de l'EB est basée sur un petit ensemble de données. Toutefois, les études utilisées pour cette analyse sont des études à dosage contrôlé, pour lesquelles les volontaires ont été exposés à plusieurs doses pendant une période suffisante pour atteindre un état stationnaire. Le bismuth a été analysé à des intervalles réguliers dans des échantillons de sang. Cet ensemble de données est donc considéré de haute qualité et représente des conditions d'état stationnaire. De plus, lors des études de cas de toxicité du bismuth (encéphalopathie), des concentrations de bismuth beaucoup plus élevées que celles pouvant être obtenues à partir des aliments, des milieux de l'environnement et des produits contenant du bismuth ont été rapportées (> 680 à 700 µg/L).

5.2.2 Substances contenant du lithium (16 substances)

Évaluation de l'exposition

En l'absence de renseignements sur l'exposition spécifiques aux substances contenant du lithium, des données sur l'entité lithium ont été utilisées en remplacement pour cette évaluation. Le lithium est un élément naturel présent dans des milieux de l'environnement (p. ex. air, eau et poussière) et dans des aliments au Canada (Rasmussen 2017, Tugulea et al. 2016). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile de lithium total mesurées au Canada dans la MP_{2,5} ($n = 38$) de l'air extérieur étaient respectivement de 0,11 et 0,26 ng/m³. La concentration dans vingt-six pour cent des échantillons était inférieure à la limite de détection (LD = 0,08 ng/m³) (Rasmussen 2017). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile dans la MP_{2,5} de l'air personnel ($n = 38$) étaient < 0,08 ng/m³. Soixante-seize pour cent des concentrations étaient inférieures à la LD (0,08 ng/m³) (Rasmussen 2017). Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile dans la MP_{2,5} de l'air intérieur ($n = 37$) étaient < 0,08 ng/m³. Soixante-treize pour cent des concentrations étaient inférieures à la LD (0,08 ng/m³) (Rasmussen 2017). Les concentrations minimale, médiane et au 95^{ème} percentile de lithium dans la poussière domestique urbaine au Canada ($n = 1025$) étaient respectivement de 1,30, 6,50 et 12,9 µg/g (Rasmussen 2017). La concentration de lithium a été mesurée dans des échantillons d'eau potable prélevés sur divers sites de systèmes de distribution au Canada, elle allait de 2,5 à 160 µg/L avec une médiane de 2,5 µg/L ($n = 96$) (Tugulea et al. 2016). Le lithium est présent dans des minéraux dans l'environnement, spodumène, pétalite et amblygonite, et peut pénétrer dans des environnements aquatiques après leur lixiviation (CCME 2008).

Le lithium est un élément qui a été analysé dans le cadre de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale (ECAT), qui a commencé en 2016. D'après les résultats des ECAT de 2016, 2017 et 2018, les concentrations moyenne et médiane de lithium dans tous les échantillons composites d'aliments étaient respectivement de 0,025 et 0,011 µg/g. Des concentrations moyennes sur 3 ans supérieures à 0,1 µg/g ont été rapportées dans les composites d'aliments suivants : sel (0,513 µg/g), eau minérale (0,280 µg/g), herbes et épices (0,265 µg/g), épinards (0,148 µg/g), melons (0,114 µg/g), sauce tomate

(0,110 µg/g) et bicarbonate de soude (0,101 µg/g) (Santé Canada [modifié en 2020b]). Le lithium n'est pas surveillé dans le cadre du programme d'étude de l'alimentation totale de la FDA des États-Unis. Le lithium a fait l'objet d'une surveillance lors de la deuxième étude sur l'alimentation totale réalisée en France en 2006, l'absorption alimentaire moyenne était de 48,2 µg/jour alors qu'aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles elle était respectivement de 14,9 et 93,6 µg/jour pour les adultes (18-79 ans). Pour les enfants (3 à 17 ans), l'absorption alimentaire moyenne était de 19,8 µg/jour et celle aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles étaient respectivement de 9,0 et 38,6 µg/jour (ANSES 2011).

Données de biosurveillance

Le lithium a été détecté chez 66,43 % de la population canadienne. La concentration médiane dans le sang entier était de 0,47 µg/L (IC à 95 % de 0,43 à 0,51 µg/L), et celle au 95^{ème} percentile était de 1,3 µg/L (IC à 95 % de 1,2 à 1,4 µg/L). Un résumé des données de biosurveillance du lithium total dans le sang entier est donné dans le tableau 5-1. Ces données ont été utilisées comme données de remplacement pour l'exposition pour ces substances spécifiques contenant du lithium. Tant chez les femmes que chez les hommes, une augmentation avec l'âge du lithium sanguin a été observée. La concentration de lithium la plus élevée parmi la population canadienne était celle des adultes de 60 à 79 ans. Globalement, les concentrations de lithium dans le sang n'étaient pas significativement différentes chez les femmes et les hommes (Jayawardene et al. 2021).

Évaluation des effets sur la santé

Données toxicocinétiques et adéquation des biomarqueurs

L'examen des données toxicocinétiques a été centrée sur l'exposition par voie orale, cette voie devant être la principale voie potentielle d'absorption du lithium pour la population générale. Le lithium est rapidement absorbé par le TD, avec une biodisponibilité de 80 à 100 % (Murphy 2008, Ward et al. 1994).

Une fois absorbé, le lithium passe rapidement dans le sang, avec une concentration pic dans le plasma atteinte après 1-2 heures (Baldessarini et Tarazi 2006). Le lithium ne se lie pas aux protéines du plasma et est distribué dans le corps sous forme d'ion libre (Baldessarini et Tarazi 2006, Grandjean et Aubry 2009). Le volume moyen de distribution (Vd) du lithium chez les humains est de 0,7 à 1,0 L/kg (Baldessarini et Tarazi 2006, Grandjean et Aubry 2009). Le Vd du lithium diminue avec l'âge en raison de la réduction de l'eau corporelle totale et de la masse corporelle maigre (Rej et al. 2014).

La distribution globale du lithium dans les organes n'a pas été bien étudiée chez les humains (Grandjean et Aubry 2009). Le lithium passant facilement toutes les barrières biologiques, il est distribué dans tous les compartiments du corps (Ward et al. 1994). La

concentration de lithium dans le plasma est deux fois celle dans les érythrocytes (Ward et al. 1994). Après analyse des données de sept donneurs de sang, Clarke et al. (2004) ont rapporté que le coefficient de partage sang entier/plasma était de 0,65. La rétention à long terme du lithium dans les os a aussi été observée. Des os, le lithium est lentement éliminé en plusieurs mois (Grandjean et Aubry 2009).

La principale voie d'excrétion du lithium est l'urine, environ 90 à 95 % de la dose absorbée étant excrétée par cette voie (Baldessarini et Tarazi 2006). L'élimination dans la salive, la sueur et les fèces représente moins de 5 % de l'excrétion totale (Baldessarini et Tarazi 2006). L'élimination urinaire du lithium semble atteindre un état stationnaire après 5-6 jours d'administration répétée (Baldessarini et Tarazi 2006). La demi-vie d'élimination du lithium est d'environ 20-24 heures (Baldessarini et Tarazi 2006). L'élimination moyenne par le corps entier se situe dans la gamme allant de 0,6 à 2,4 L/heure, avec une variation significative d'un individu à l'autre (Grandjean et Aubry 2009). L'élimination du lithium diminue avec l'âge (Grandjean et Aubry 2009).

La concentration de lithium dans le sang représente la fraction biodisponible, qui est la fraction systématiquement disponible sur les sites cibles. Une concentration stationnaire de lithium dans le sang peut être attendue chez la population générale, en raison de l'exposition fréquente ou même quotidienne au lithium présent dans les aliments, l'eau potable, les produits de consommation et les milieux de l'environnement (EPA 2008, Ramoju et al. 2020). De plus, quand on se base sur de grands échantillons de population, comme ceux de l'ECMS, il est raisonnable d'assumer que les données de biosurveillance couvrent les augmentations potentielles intermittentes de l'exposition dues à des produits utilisés de manière irrégulière par les consommateurs. La concentration de lithium dans le sang peut donc être considérée comme un biomarqueur pertinent pour quantifier l'exposition due à toutes les voies et toutes les sources de lithium.

Données sur les effets sur la santé et calcul d'un équivalent de biosurveillance

Le lithium n'est pas jugé être un élément essentiel. Toutefois, quelques chercheurs ont suggéré que le lithium peut avoir des effets neurologiques et anti-vieillissement bénéfiques chez les humains (Martone 2018). Des sels de lithium sont prescrits à la dose quotidienne recommandée de 167 mg Li/jour pour le traitement du trouble bipolaire (Barthelmebs et al. 1993, Nordic Expert Group Review 2002). La concentration cible de lithium dans le sérum pour des effets thérapeutiques optimaux va de 5,6 à 6,9 mg Li/L (0,8 à 1,0 mM Li/L) (EPA 2008). La toxicité du lithium a été observée à des concentrations dans le sérum allant de 3,5 (0,5 mM) à 17,4 mg Li/L (2,5 mM Li/L) ou plus (Nordic Expert Group Review 2002). Le lithium a un indice thérapeutique étroit, et des effets nocifs peuvent être observés même au niveau de doses thérapeutiques (EPA 2008, Gitlin 2016). Le traitement au lithium chez les humains est associé à une fonction rénale tubulaire réduite conduisant à une insuffisance rénale (McKnight et al. 2012, Santé Canada 2014, Santé Canada 2016c). De plus, une hypothyroïdie, une

hyperparathyroïdie et un gain de poids ont aussi été rapportés (McKnight et al. 2012, Santé Canada 2014, Gitlin 2016, Santé Canada 2016c). Santé Canada (2014) a publié un avis aux médecins recommandant une surveillance des niveaux de calcium dans le sang avant et pendant un traitement au lithium, des patients traités avec du lithium ayant exhibé une incidence accrue d'hypercalcémie et d'hyperparathyroïdie. Des modifications de l'homéostase du calcium ont aussi été observées chez des femmes enceintes ($n = 178$) exposées à des concentrations élevées de lithium dans l'eau potable (5-16600 µg/L). La concentration médiane de lithium dans le sang maternel était de 25 µg/L (gamme de 2,9-145). Le lithium sanguin était inversement associé à la 25-hydroxyvitamine D₃ (IC à 95% de -9,5-2,6) et positivement associé au magnésium sérique (Harari et al. 2016). De plus, les patients traités avec du lithium exhibaient des effets neurologiques, comme des tremblements, de la confusion, quand les concentrations dans le serum étaient d'environ 3,5 mg/L ou plus (Nordic Expert Group Review 2002). Toutefois, la néphrotoxicité induite par le lithium n'a été rapportée que lors de traitement au lithium prolongé (plusieurs années) (Nordic Expert Group Review 2002, EPA 2008). À l'inverse, des preuves expérimentales suggèrent que de faibles doses de lithium à court terme peuvent avoir des effets protecteurs pour les reins (Gong et al. 2016, Martone 2018). Il n'existe aucune indication de cancérogénicité, de génotoxicité ni d'effet sur la reproduction et le développement pour les substances contenant du lithium (Nordic Expert Group Review 2002, EPA 2008).

Santé Canada (2016c) a adopté une valeur pour l'exposition quotidienne acceptable (EQA) au lithium pour les traitements thérapeutiques par voie orale, dérivée de la ligne directrice Q3D sur les impuretés élémentaires de l'International Council on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (ICH 2014). L'EQA donne la quantité maximale acceptable de lithium en tant qu'impureté dans les produits thérapeutiques (Santé Canada 2016c). L'ICH (2014) a considéré le tiers de la dose quotidienne thérapeutique recommandée la plus faible de carbonate de lithium (900 mg) comme point de départ (PD) pour calculer l'EQA. Le PD est donc équivalent à 300 mg de carbonate de lithium/jour (56 mg Li/jour). Cette valeur du PD est équivalente à 0,8 mg Li/kg pc/jour, en assumant un poids corporel de 70 kg. Une toxicité du lithium pouvant être observée à des doses thérapeutiques, l'ICH (2014) a considéré que ce PD est la DMENO (dose minimale avec effet nocif observé). En se basant sur ce PD, un facteur de sécurité de 100 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité d'un individu à l'autre (x10) et de l'utilisation d'une DMENO plutôt que d'une DSENO (x10). L'EQA calculée par l'ICH (2014) est donc de 8 µg Li/kg pc/jour pour le lithium.

L'EPA (2008) a établi une valeur provisoire de toxicité subchronique et chronique revue par des pairs (PPRTV) (dose de référence provisoire, DRf-p) pour le lithium pour la protection contre les effets nocifs (principalement la toxicité rénale) d'une exposition excessive au lithium par voie orale. L'EPA (2008) a calculé une DMENO de 2,1 mg Li/kg pc/jour en utilisant les valeurs limites inférieures de la gamme de concentrations thérapeutiques de lithium sérique (0,6 mmol/L), de l'élimination du lithium du plasma

(0,5 L/kg jour) et une absorption de 100 %. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué à la DMENO pour tenir compte des insuffisances de la base de données (x10), de la variabilité d'un individu à l'autre (x10) et de l'utilisation d'une DMENO plutôt que d'une DSENO (x10), conduisant à une DRf-p de 2 µg Li/kg pc/jour. L'EQA calculée par l'ICH (2014) et adoptée par Santé Canada (2016c) est jugée la ligne directrice la plus appropriée pour l'exposition pour la caractérisation des risques, cette EQA étant basée sur un PD plus prudent que la PPRTV de l'EPA.

L'EB pour le sang entier associé à l'EQA a été calculé en utilisant une simple équation cinétique. Les détails de ce calcul sont donnés dans Ramoju et al. (2020).

La concentration stationnaire de lithium dans le plasma (c.-à-d. EB_{PD}) associée à un PD de 0,8 mg Li/kg pc/jour a été calculée en appliquant une valeur d'élimination et la fraction de la dose absorbée, de la manière suivante (EPA 2008) :

$$EB_{PD} (\text{mg Li/L plasma}) = [PD (\text{mg Li/kg pc/jour})] * [\text{fraction absorbée}] / \text{élimination} (\text{L/kg pc/jour})$$

Une valeur d'élimination pour le corps entier de 0,5 L/kg pc/jour et une absorption de 100 % ont été utilisées pour le calcul de l'EB, basées sur les valeurs publiées dans la littérature (EPA 2008).

Un EB pour le lithium dans le plasma à l'état stationnaire a été calculé en appliquant les facteurs d'incertitude de l'EB_{PD}. L'EB pour le plasma a été multiplié par le coefficient de partage sang entier/plasma de 0,65 pour obtenir l'EB du sang entier à l'état stationnaire. L'EB pour le sang entier pour l'EQA était de 10,4 µg Li/L (Ramoju et al. 2020).

Caractérisation des risques

L'exposition de la population canadienne au lithium total a été caractérisée au moyen de données sur les concentrations dans le sang entier (tableau 5-1). Étant donné la grande taille de l'échantillon et l'état stationnaire du lithium dans le sang entier, l'EB pour le sang entier calculé est jugé approprié pour évaluer toutes les expositions potentielles dues au lithium présent dans les milieux de l'environnement et à l'utilisation de produits contenant du lithium. L'EB est basé sur l'EQA de l'ICH de 8 µg Li/kg pc/jour, pour des traitements thérapeutiques, qui a été adopté par Santé Canada (2016c). Les données sur la concentration dans le sang entier et l'EB pour le lithium sont comparées dans la figure 5-2. Les concentrations médiane et au 95^{ème} percentile dans le sang entier de différents groupes d'âges de la population canadienne, obtenues à partir des données du cycle 2 de l'ECMS (représentées respectivement par des barres et des traits verticaux sur la figure 5-2), sont bien inférieures à l'EB de 10,4 µg/L. En suivant l'Approche 2 de biosurveillance, les concentrations de lithium détectées dans le sang entier sont bien inférieures à l'EB calculé, suggérant que les substances contenant du

lithium visées par la présente évaluation (16 substances) sont peu préoccupantes pour la santé de la population générale du Canada aux niveaux actuels d'exposition.

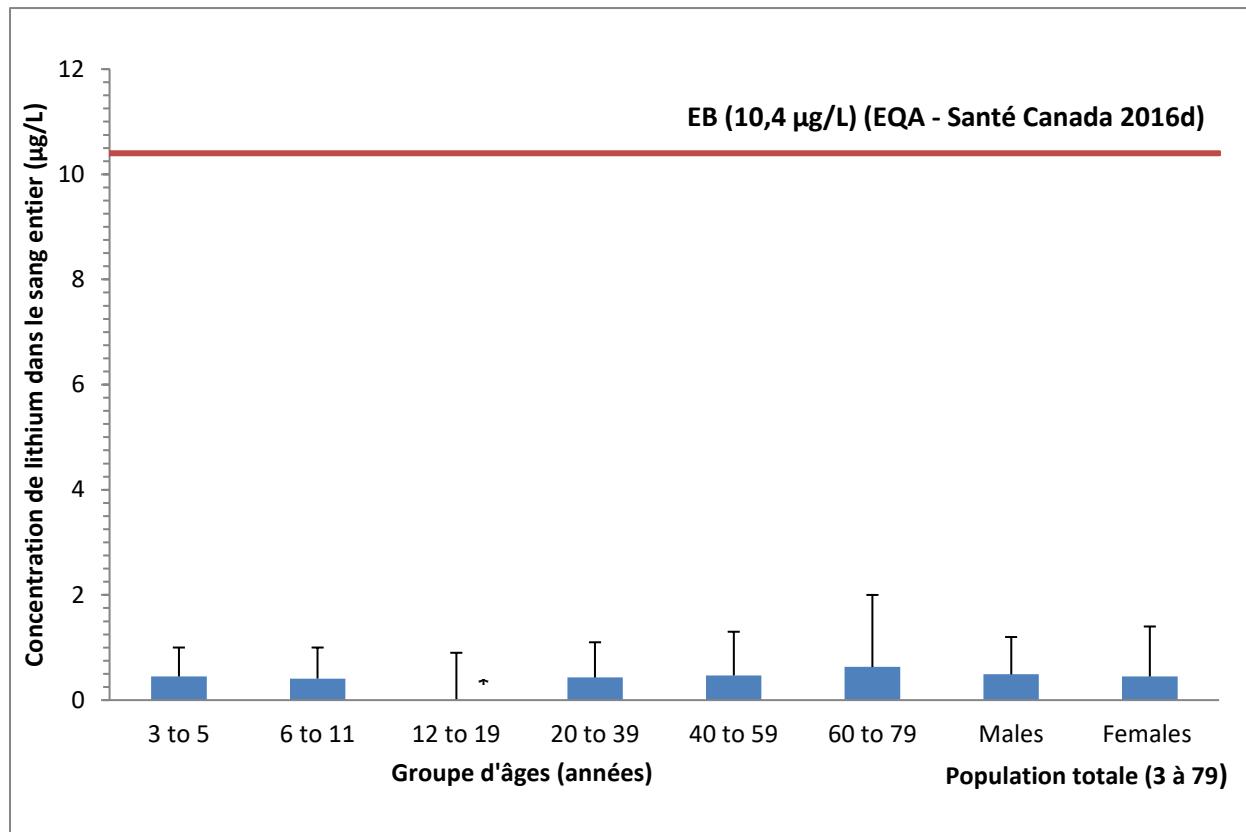


Figure 5-2 - Comparaison des concentrations médiane (barre bleue) et au 95^{ème} percentile (trait vertical) de lithium dans le sang entier (µg/L) tirées de la biobanque du cycle 2 de l'ECMS (2009-2011), avec l'équivalent de biosurveillance de 10,4 (µg/L) pour l'EQA (ICH 2014) (indiqué par la ligne horizontale épaisse).

Incertitudes

Il existe une certaine incertitude quant à l'élimination du lithium chez divers groupes d'âges de la population générale, car l'élimination par kg de poids corporel devrait être moindre chez les enfants et les personnes âgées. Toutefois, pour le calcul des valeurs de référence de l'exposition, l'ICH (2014) et l'EPA (2008) ont utilisé un facteur d'incertitude pour tenir compte des variations entre individus.

Il existe aussi une certaine incertitude quand on utilise l'EB pour le plasma pour calculer l'EB pour le sang entier. Toutefois, étant donné que le coefficient de partage sang entier/plasma a été calculé en utilisant des données tirées d'études sur les humains, la confiance dans cette valeur est élevée. Il y a une confiance modérée dans l'utilisation de la concentration dans le sang entier comme biomarqueur pour quantifier l'exposition, en raison de l'élimination rapide du sang (concentration pic atteinte après 1-2 heures d'exposition).

5.3 Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée

L'évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée, ayant trait à la santé humaine, est utilisée pour identifier les substances peu préoccupantes en évaluant le potentiel d'exposition directe à des produits, suivant les besoins, et d'exposition indirecte dans les milieux de l'environnement. La partie portant sur la santé humaine de cette approche d'évaluation rapide comporte plusieurs étapes qui ont été soulignées dans une publication (ECCC, SC [modifié en 2018]). La première étape consiste à déterminer si une substance a un potentiel d'exposition directe à des produits utilisés par la population générale du Canada. S'il n'y a pas de potentiel d'exposition directe, la substance est soumise à la deuxième étape qui consiste à étudier le potentiel d'exposition indirecte due aux milieux de l'environnement. Si cette exposition estimée est négligeable (< 2,5 ng/kg pc/jour), on considère que cette substance présente un faible potentiel d'exposition.

Le bromate de sodium a été évalué au moyen de l'évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée (ECCC, SC 2018). Toutefois, il a été déterminé qu'une évaluation plus poussée est nécessaire pour cette substance, en raison du potentiel d'exposition directe due à l'utilisation de produits cosmétiques. Il a été montré précédemment que le bromate de sodium est présent dans un petit nombre de produits cosmétiques en tant qu'ingrédient à usage restreint inscrit sur la Liste critique. Toutefois, cette liste critique a récemment été révisée et le bromate de sodium est maintenant décrit comme substance dont l'utilisation est interdite dans des produits cosmétiques (Santé Canada [modifié en 2019]). En conséquence, ces utilisations ont été éliminées et il ne devrait plus y avoir de potentiel d'exposition directe de la population générale du Canada due à des produits cosmétiques. Le bromate de sodium peut être utilisé comme composant pour la production de matériaux d'emballage alimentaire et comme additifs fortuits dans des établissements de traitement des aliments. Il ne devrait pas y avoir d'exposition alimentaire due à ces utilisations, cette substance n'entrant pas en contact direct avec les aliments (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 28 septembre 2017; non référencé).

En l'absence d'exposition directe de la population générale du Canada à une substance, l'approche tient compte de l'exposition indirecte due à divers milieux de

l'environnement. Les données sur les concentrations mesurées ou prédites ou sur les rejets de bromate de sodium dans des milieux de l'environnement (p. ex. sol, air, eau) sont limitées. Le bromate a été détecté dans l'eau potable. Il résulte du traitement de l'eau plutôt que d'une contamination de la source (Santé Canada 2019). La présence du bromate de sodium dans l'eau potable devrait être négligeable. Comme dans le cas du bromate de potassium, l'exposition au bromate de sodium due aux milieux de l'environnement devrait être négligeable (EC, SC 2010).

En se basant sur l'évaluation de l'exposition directe et de l'exposition indirecte faite dans le cadre de cette approche d'évaluation rapide, l'exposition de la population générale au bromate de sodium est considérée minimale et peu préoccupante pour la santé humaine au Canada aux niveaux actuels d'exposition.

6. Conclusion

En tenant compte de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, le risque d'effets nocifs pour l'environnement dus aux 34 substances visées est faible. Il est conclu que ces substances ne satisfont pas aux critères des alinéas 64 a) et 64 b) de la LCPE, car elles 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 essentiel à la vie.

Il est aussi conclu que les 34 substances visées par la présente évaluation ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 c) de la LCPE, car elles 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.

Il est donc conclu que les 34 substances visées par la présente évaluation ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Références

- Agnew W.F.; 1972; Transplacental uptake of 127m Tellurium studies by whole-body autoradiography; *Teratology*, 6(3), p. 331-337 (disponible en anglais seulement).
- Agnew W.F. et Cheng J.T.; 1971; Protein binding of tellurium-127m by maternal and fetal tissues of the rat; *Toxicol. Appl. Pharm.*, 20(3), p. 346-356 (disponible en anglais seulement).
- Agnew W.F., Fauvre F.M. et Pudenz P.H.; 1968; Tellurium hydrocephalus: distribution of tellurium-127m between maternal, fetal, and neonatal tissues of the rat; *Exp. Neurol.*, 21(1), p. 120-131 (disponible en anglais seulement).
- Alkim H., Koksal A.R., Boga S., Sen I. et Alkim C.; 2017; Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*; *Am. J. Ther.*, 24(6), p. e751-e757 (disponible en anglais seulement).
- [ANSES] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2011; Étude de l'alimentation totale française 2, rapport 1 : contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines et phytoestrogènes.
- ASFC [Agence des services frontaliers du Canada]; 2016; Information gathered on the import of commodities corresponding to the codes HC 2825200020, HS 2836900090; information confidentielle.
- Baldessarini R.J. et Tarazi F.I.; 2006; Chapter 18 : Pharmacotherapy of psychosis and mania; dans Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, L.L. Brunton, J.S. Lazo et K.L. Parker éditeurs, 11^{ème} édition, McGraw Hill Inc.; New York, NY (disponible en anglais seulement).
- Barthelmebs M., Ehrhardt J.D., Schweitzer-Ehret A., Danion J.M. et Imbs J.L.; 1993; Erythrocyte/plasma ratio of lithium. Determination method and individual stability; *Encephale*, 19, p. 321-327 (disponible en anglais seulement).
- BDPSNH [Base de données des produits de santé naturels homologués]; [modifié le 6 février 2018]; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada [consulté le 20 août 2019].
- Behets G.J., Mubiana K.V., Lamberts L., Finsterle K., Traill N., Blust R., Patrick C. et D'Haese P.C.; 2020; 7. Use of lanthanum for water treatment A matter of concern?; *Chemosphere*, 239, p. 1-10 (disponible en anglais seulement).
- Bradley B., Singleton M. et Lin Wan Po A.; 1989; Bismuth toxicity--a reassessment; *J. Clin. Pharm. Ther.*, 14(6), p. 423-41 (disponible en anglais seulement).
- Benet L.Z.; 1991; Safety and pharmacokinetics: colloidal bismuth subcitrate; *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 185, p. 29-35 (disponible en anglais seulement).
- Bierer D.W.; 1990; Bismuth Subsalicylate: History, Chemistry, and Safety; *Rev. Infect. Dis.*, 12, p. S3-S8 (disponible en anglais seulement).
- Bjondahl K.; 1976; Differences in liver weight, mortality in cerium-treated mice and 144Ce levels in blood, liver, urine and faeces at various intervals after treatment with nafenopin and pregnenolone 16-alpha-carbonitrile (PCN); *Med. Biol.*, 54, p. 454-460 (disponible en anglais seulement).

Bouchard M., Krishnan K., Dieme D. et Côté J.; 2017; Études sur des animaux en soutien à l'interprétation de données de biosurveillance de terres rares; rapport non publié, Montréal (QC), Institut de recherche en santé publique de l'université de Montréal (IRSPUM).

Browning E.; 1969; Germanium; dans *Toxicity of Industrial Metals* (New York: Appleton-Century-Crofts), p. 159 (disponible en anglais seulement).

Canada; 1999; *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, L.C. 1999, ch. 33, Gazette du Canada, Partie III, vol. 22, no. 3.

Canada; 2009; *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure*; Gazette du Canada, Partie I, vol. 143, n° 40, p. 2945-2956.

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° 48.

CCME [Conseil canadien des ministres de l'environnement]; 2008; Recommandations canadiennes pour la qualité de l'eau; Ottawa (ON) : Environnement Canada.

CIPR [Commission internationale de protection radiologique]; 1981; Publication 30 de la CIPR, partie 3 : Limits for Intakes of Radionuclides by Workers; Annals of the ICRP, 6, (2/3) 50-52 (disponible en anglais seulement).

CIPR [Commission internationale de protection radiologique]; 1994; Publication 68 de la CIPR : Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers; Annals of the ICRP, 24(4) (disponible en anglais seulement).

Clarke W.B., Guscott R., Downing R.G. et Lindstrom R.M.; 2004; Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios: normal subjects versus bipolar patients not on lithium therapy; Biol. Trace Elem. Res., 97(2), p. 105-116 (disponible en anglais seulement).

CPCat [Chemical and Product Categories]; 2017; Exploring Consumer Exposure Pathways and Patterns of Use for Chemicals in the Environment. Toxicology Reports 2: 228-237. Curated chemical and product categories data were retrieved from the CPCat Database; U.S. EPA, RTP, NC [consulté le 14 février 2018] (disponible en anglais seulement).

CPIP [Consumer Product Information Database]; 2018; 2001-2018; McLean (VA): DeLima Associates. [consulté le 22 octobre 2018] (disponible en anglais seulement).

Curran M.P. et Robinson D.M.; 2009; Lanthanum carbonate: A review of its use in lowering serum phosphate in patients with end-stage renal disease; Drugs, 69(16), p. 2329-2349 (disponible en anglais seulement).

Damment S.J. et Pennick M.; 2007; Systemic lanthanum is excreted in the bile of rats; Toxicol. Lett., 171(1-2), p. 69-77 (disponible en anglais seulement).

Damment S.J. et Pennick M.; 2008; Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate; Clin. Pharmacokinet., 47, p. 553-563 (disponible en anglais seulement).

Dudley H.C. et Wallace E.J.; 1952; Pharmacological studies of radiogermanium (GE71); AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 6, p. 263-270 (disponible en anglais seulement).

Dudley H.C.; 1953; Pharmacological Studies of Radiogermanium (Ge 71); Arch. Industr. Hyg., 8, p. 528 (disponible en anglais seulement).

EC, SC [Environnement Canada, Santé Canada]; 2010; Évaluation préalable pour le Défi concernant le bromate de potassium : Numéro de registre de Chemical Abstracts Service 7758-01-2 [PDF]; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada.

EC, SC [Environnement Canada, Santé Canada]; 2013; Examen préalable rapide des substances peu préoccupantes pour l'environnement : évaluation; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada.

EC, SC [Environnement Canada, Santé Canada]; 2014; Examen préalable rapide des substances de la phase un de la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada.

ECCC, SC [Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada]; 2016; Examen préalable rapide des substances identifiées à la phase 2 de la mise à jour de la Liste intérieure des substances : Résultats de l'évaluation préalable; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada.

ECCC, SC [Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada]; [modifié en 2017]; Catégorisation de substances chimiques; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada [consulté en octobre 2018].

ECCC, SC [Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada]; [modifié en 2018]; Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée; Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté en décembre 2019].

ECCC [Environnement et Changement climatique Canada]; [modifié le 4 mai 2018]; Document sur l'approche scientifique : Classification du risque écologique des substances inorganiques; Gatineau (QC).

Environnement Canada; 2009; Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu du de l'article 71 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 : *Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure*; Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada; Programme des substances existantes.

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

EPA [Environmental Protection Agency des États-Unis]; 2009a; Toxicological review of cerium oxide and cerium compounds; US Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-08/002F (disponible en anglais seulement).

EPA [Environmental Protection Agency des États-Unis]; 2009b; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Neodymium Chloride [PDF]; Office of Research and Development, Cincinnati, OH [consulté en octobre 2019] (disponible en anglais seulement).

EPA [Environmental Protection Agency des États-Unis]; 2009c; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Praseodymium Chloride [PDF]; Office of Research and Development, Cincinnati, OH [consulté en octobre 2019] (disponible en anglais seulement).

EPA [Environmental Protection Agency des États-Unis]; 2008; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Lithium (CASRN 7439-93-2) [PDF]; Superfund Health Risk Technical Support Center National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati OH (disponible en anglais seulement).

EPA [Environmental Protection Agency des États-Unis]; 2018; Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Lanthanum [PDF]; [consulté en octobre 2019] (disponible en anglais seulement).

FDA [Food and Drug administration des États-Unis]; 2004; Drug approval package, Fosrenol®(Lanthanum carbonate) tablets; [consulté en août 2019] (disponible en anglais seulement).

FDA [Food and Drug administration des États-Unis]; 2018; Miscellaneous drug products for over the counter human use. Deodorant drug products for internal use (for products containing bismuth subgallagate) [consulté en août 2019] (disponible en anglais seulement).

Feng L., Xiao H., He X., Li Z., Li F., Liu N., Chai Z., Zhao Y. et Zhang Z.; 2006a; Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum; *Toxicol. Letters*, 165(2), p. 112-120 (disponible en anglais seulement).

Feng L., Xiao H., He X., Li Z., Li F., Liu N., Zhao Y., Huang Y., Zhang Z. et Chai Z.L.; 2006b; Long-term effects of lanthanum intake on the neurobehavioral development of the rat; *Neurotoxicology and Teratology*, 28, p. 119-124 (disponible en anglais seulement).

Froomes P.R.A., Wan A.T., Keech A.C., McNeil J.J. et McLean A.J.; 1989; Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitro bismuthate; *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 37, p. 533-536 (disponible en anglais seulement).

Gavey C.J., Szeto M.L., Nwokolo C.U., Sercombe J. et Pounder R.E.; 1989; Bismuth accumulates in the body during treatment with tripotassium dicitrato bismuthate; *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 3(1), p. 21-8 (disponible en anglais seulement).

Gerhardsson L.; 2015; Chapter 54 - Tellurium A2 - Nordberg, Gunnar F.; dans Fowler B.A. et Nordberg M. éditeurs, *Handbook on the Toxicology of Metals* (4^{ème} édition), Academic Press, San Diego, p. 1217-1228 (disponible en anglais seulement).

Gitlin M.; 2016; Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies; *Int. J. Bipolar. Disord.*, 4, p. 27 (disponible en anglais seulement).

Gong R., Wang P. et Dworkin L.; 2016; What we need to know about the effect of lithium on the kidney; *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 311, p. F1168–F1171 (disponible en anglais seulement).

Grandjean E.M. et Aubry J.M.; 2009; Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring; *CNS Drugs*, 23, p. 331-349 (disponible en anglais seulement).

Harari F., Åkesson A., Casimiro E., Lu Y. et Vahter M.; 2016; Exposure to lithium through drinking water and calcium homeostasis during pregnancy: A longitudinal study; Environ. Res., 147, p. 1-7 (disponible en anglais seulement).

Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. et Goodman A.G. éditeurs; 1996; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^{ème} édition, New York, NY: McGraw-Hill, p. 910 (disponible en anglais seulement).

Hayashi S., Usuda K., Mitsui G., Shibusawa T., Dote E., Adachi K., Fujihara M., Shimbo Y., Sun W., Kono R. et al.; 2006; Urinary yttrium excretion and effects of yttrium chloride on renal function in rats; Biol. Trace Element Res., 114(1-3), p. 225-235 (disponible en anglais seulement).

He X., Zhang Z., Zhang H., Zhao Z. et Chai Z.; 2008; Neurotoxicological evaluation of long-term lanthanum chloride exposure in rats; Toxicol. Sci., 103 (2), p. 354-361 (disponible en anglais seulement).

Hillemand P., Palliere M., Laquis B. et Bouvet P.; 1977; Traitement bismuthique et bismuthémie; Sem. Hop. Paris, 3, p. 1663-9 (disponible en anglais seulement).

Hirano S., Kodama N., Shibata K. et Suzuki K.T.; 1990; Distribution localization and pulmonary effects of yttrium chloride following intratracheal instillation into the rat; Toxicol. Appl. Pharmacol., 104(2), p. 301-311 (disponible en anglais seulement).

Hirano S., Kodama N., Shibata K. et Suzuki K.T.; 1993; Metabolism and toxicity of intravenously injected yttrium chloride in rats; Toxicol. Appl. Pharmacol., 121(2), p. 224-232 (disponible en anglais seulement).

Hollins J.G.; 1969; The metabolism of tellurium in rats; Health Phys., 17(3), p. 497-505 (disponible en anglais seulement).

HPD [Household Product Database des États-Unis]; 2017; Health and safety information on household products [consulté en avril 2017] (disponible en anglais seulement).

HSDB [Hazardous Substances Data Bank]; 2009; Tellurium. Toxicity Effects CAS Registry Number: 13494-80-9, U.S. National Library of Medicine [online], Bethesda, USA (disponible en anglais seulement).

[ICH] International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use; 2014 (mis à jour en 2019); ICH harmonised guideline for elemental impurities Q3D [consulté en octobre 2019] (disponible en anglais seulement).

Inaba J. et Suzuki-Yasumoto M.; 1979; A kinetic study of radionuclide absorption through damaged and undamaged skin of the guinea pig; Health Phys., 37(4), p. 592-595 (disponible en anglais seulement).

Jayawardene I., Paradis J.-F., Belisle S., Poddalgoda D. et Macey K.; 2021; Multi-elemental determination of metals, metalloids and rare earth element concentrations in whole blood from the Canadian Health Measures Survey, 2009-2011; J. Trace Elem. Med. Biol., 68, p. 126830 (disponible en anglais seulement).

Kobayashi A. et Ogra Y.; 2009; Metabolism of tellurium, antimony and germanium simultaneously administered to rats; J. Toxicol. Sci., 34(3), p. 295-303 (disponible en anglais seulement).

Kitamura Y., Usuda K., Shimizu H., Fujimoto K., Kono R., Fujita A. et Kono K.; 2012; Urinary Monitoring of Exposure to Yttrium, Scandium, and Europium in Male Wistar Rats; Biol. Trace Elem. Res., 150(1-3), p. 322-327 (disponible en anglais seulement).

Koch K.M., Kerr B.M., Gooding A.E. et Davis I.M.; 1996a; Pharmacokinetics of bismuth and ranitidine following multiple doses of ranitidine bismuth citrate; Br. J. Clin. Pharmacol., 4(2), p. 207-211 (disponible en anglais seulement).

Koch K.M., Davis I.M., Gooding A.E. et Yin Y.; 1996b; Pharmacokinetics of bismuth and ranitidine following single doses of ranitidine bismuth citrate; Br. J. Clin. Pharmacol., 42(2), p. 201-205 (disponible en anglais seulement).

Kunasz I.; 2006; Industrial Minerals & Rocks; Society for Mining, Metallurgy, and Exploration, Inc. Colorado; 7, p. 599-613 (disponible en anglais seulement).

Kron T., Hansen C. et Werner E.; 1991a; Renal excretion of tellurium after peroral administration of tellurium in different forms to healthy human volunteers; J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 5(4), p. 239-244 (disponible en anglais seulement).

Kron T., Hansen C. et Werner E.; 1991b; Tellurium ingestion with foodstuffs; J. Food Compos. Anal., 4(3), p. 196-205 (disponible en anglais seulement).

Lambert C.E., Barnum E.C. et Shapiro R.; 1993; Acute toxicological evaluation of yttrium oxide; J. Am. Coll. Toxicol., 12(6), p. 630 (disponible en anglais seulement).

Lacey L.F., Frazer N.M., Keene O.N. et Smith J.T.L.; 1994; Comparative pharmacokinetics of bismuth from ranitidine bismuth citrate (GR122311X), a novel anti-ulcerant and tripotassium dicitrato bismuthate (TDB); Eur. J. Clin. Pharmacol., 47, p. 177-180 (disponible en anglais seulement).

Lee S.P.; 1981; Studies on the absorption and excretion of tripotassium dicitrato-bismuthate in man; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 34, p. 359-364 (disponible en anglais seulement).

MAK [Maximale Arbeitsplatz-Konzentration] (concentration maximale sur le lieu de travail); 2006; The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Tellurium and its inorganic compounds (disponible en anglais seulement).

Marroum P. et Dorantes A.; 2004; Clinical pharmacology and biopharmaceutics review; Division of pharmaceutical evaluation I, NDA 21-468 (disponible en anglais seulement).

Martone G.; 2018; Nutritional lithium; J. Clin. Psychiatry Neurosci., 1(1), p. 1-4 (disponible en anglais seulement).

McKnight R.F., Adida M., Budge K., Stockton S., Goodwin G., Geddes J.; 2012; Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis; Lancet, 379(9817), p. 721-8 (disponible en anglais seulement).

Miyao K., Onishi T., Asai K., Tomizawa S. et Suzuki F.; 1980; Toxicology and phase I studies on a novel organogermanium compound, Ge-132; Curr. Chemother. Infect. Dis., 2, p. 1527–1529 (disponible en anglais seulement).

Mohammed I. et Hutchison A.J.; 2009; Oral phosphate binders for the management of serum phosphate levels in dialysis patients; *J. Ren. Care.*, 35(Suppl 1), p. 65-70 (disponible en anglais seulement).

Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B. et Zeiger E.; 1986; *Salmonella mutagenicity tests. II. Results from the testing of 270 chemicals*; *Environ. Mutagen.*, 8(7), p. 1-119 (disponible en anglais seulement).

Moskalev Y.I.; 1959; Experiments on the distribution of cerium-144; *Med. Radiol.*, 4, p. 52-7 (disponible en anglais seulement).

Murphy J.E.; 2008; *Clinical pharmacokinetics*; Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. (disponible en anglais seulement).

Nakamura Y., Tsumura-Hasagawa Y., Tonogai Y., Kanamoto M., Tsuboi N., Murakami K. et Ito Y.; 1991; *Excretion of dysprosium, Europium, Ytterbium and Yttrium in the rat after oral administration*; *Eisei Kagaku*, 37(5), p. 418-425 (disponible en anglais seulement).

Nakamura Y., Tsumura Y., Tonogai Y. et Ito Y.; 1993; *Studies on the biological effects of rare earth elements: V. Relationship between the concentration of rare earth elements and 9 minerals in various organs in the rat after intravenous administration of dysprosium, europium, ytterbium and yttrium by low or high dose*; *Japanese J. Toxicol. Environ. Health.*, 39(2), p. 121-131 (disponible en anglais seulement).

Needham L. et Sexton K.; 2000; *Introduction and overview: Assessing children's exposure to hazardous environmental chemicals: an overview of selected research challenges and complexities*; *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 10, p. 611-629 (disponible en anglais seulement).

Nordic Expert Group; 2002; [Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 131. Lithium and lithium compounds \[PDF\]](#); Nordic Council of Ministers : National Institute for Working life [consulté en juillet 2019] (disponible en anglais seulement).

NRC [National Research Council]; 2006; *Human Biomonitoring for Environmental Chemicals*; Washington (DC): The National Academies Press (disponible en anglais seulement).

NTP [National Toxicology Program]; 1979; [Bioassay of ethyl tellurac for possible carcinogenicity \[PDF\]](#); Bethesda (MD): U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health (disponible en anglais seulement).

Ogra Y., Kobayashi R., Ishiwata K. et Suzuki K.T.; 2007; *Identification of urinary tellurium metabolite in rats administered sodium tellurite*; *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 22(2), p. 153-157 (disponible en anglais seulement).

Ohri L.K., Vicari S.M. et Malone P.M.; 1993; *Germanium use and associated adverse effects: a review*; *J. Pharm. Technol.*, 9, p. 237-241 (disponible en anglais seulement).

Panyala A., Schinde S., Kumari S.I. et Grover P.; *Assessment of genotoxicity and biodistribution of nano- and micron-sized yttrium oxide in rats after acute oral treatment*; *J. Appl. Toxicol.*, 37, p. 1379-1395 (disponible en anglais seulement).

Panyala A., Schinde S., Kumari S.I., Rahman M.F., Mahboob M., Kumar J.M. et Grover P.; 2019; *Comparative study of toxicological assessment of yttrium oxide nano- and microparticles in Wistar rats*

after 28 days of repeated oral administration; *Mutagenesis*, 34, p. 181-201 (disponible en anglais seulement).

Pennick M., Dennis K. et Damment S.J.; 2006; Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate; *J. Clin. Pharmacol.*, 46(7), p. 738-746 (disponible en anglais seulement).

Poddalgoda D., Hays S. et Nong A.; 2020; Biomonitoring Equivalents for Bismuth; *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 114, p. 104672 (disponible en anglais seulement).

Pawel D.J., Leggett R.W., Eckerman K.F. et Nelson C.B.; 2007; Uncertainties in Cancer Risk Coefficients for Environmental Exposure to Radionuclides. An Uncertainty Analysis for Risk Coefficients Reported in Federal Guidance Report No. 13; U.S. Department of Energy (DOE), Springfield, VA (disponible en anglais seulement).

Prino G. et Klantschnigg P.; 1960; Research on bismuth-lecithin camphorcarboxylate. 1. Absorption, distribution and elimination of the bismuth after treatment of the healthy rat with a single dose; *Arch. Sci. Med. (Torino)*, 110, p. 370-382 (disponible en anglais seulement).

Ramoju S., Andersen M., Poddalgoda D., Karyakina N., Shilnikova N., Krishnan K., Nong A. et Krewski D.; 2020; Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for lithium for the interpretation of biomonitoring data; *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 111, p. 1-7 (disponible en anglais seulement).

Rao J., Wu C. et Yue K.; 1992; Some recent work on resampling methods for complex surveys; *Survey Methodology*, 18, p. 209–217 (disponible en anglais seulement).

Rasmussen P.E.; 2017; Preliminary Canadian exposure data for seven elements Al, Bi Cr, Ge, Li, Te, and Ti. CMP(3) Research; Ottawa (ON) : Division de l'exposition et de la biosurveillance, Santé Canada [communication personnelle, données non publiées] (disponible en anglais seulement).

Rasmussen P.E., Levesque C., Chénier M. et Gardner H.D.; 2017; Rare earth elements and select actinoids in the Canadian House Dust Study; *International Journal of Indoor Environment and Health - Indoor Air*, 27, p. 965–976 (disponible en anglais seulement).

Rasmussen, PE, Levesque, C, M Chénier, M, Gardner, HD. 2018 Contribution of metals in resuspended dust to indoor and personal inhalation exposures: Relationships between PM10 and settled dust. *Building and Environment* 143: 513-522. doi.org/10.1016/j.buildenv.2018.07.044 (disponible en anglais seulement).

Rasmussen P.E.; 2019; Ottawa (ON): Division de l'exposition et de la biosurveillance, Santé Canada [communication personnelle, données non publiées] (disponible en anglais seulement).

Rej S., Beaulieu S., Segal M., Low N.C.P, Mucsi I., Holcroft C., Shulman K. et Looper K.J.; 2014; Lithium dosing and serum concentrations across the age spectrum: From early adulthood to the tenth decade of life; *Drugs Aging*, 31, p. 911-916 (disponible en anglais seulement).

REACH [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals]; 2017a; Registration (REACH) dossier for Tellurium (CASRN 13494-80-9), 1^{ère} publication : 16 juillet 2013, dernière modification : 22 novembre 2017 [consulté en octobre 2019] (disponible en anglais seulement).

REACH [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals]; 2017b; Registration (REACH) dossier for Yttrium oxide (CASRN 1314-36-9); 1^{ère} publication : 16 juillet 2013, dernière modification : 22 novembre 2017 [consulté en octobre 2019] (disponible en anglais seulement).

REACH [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals]; 2018a; Registration (REACH) dossier for Dipraseodymium trioxide (CASRN 12036-32-7); 1^{ère} publication : 22 février 2018, dernière modification : 21 février 2018 [consulté en juin 2021] (disponible en anglais seulement).

REACH [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals]; 2018b; Lanthanum chloride, anhydrous (CAS RN 10099-58-8); 1^{ère} publication : 18 mars 2011, dernière modification : 15 mai 2018 [consulté en septembre 2019] (disponible en anglais seulement).

REACH [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals]; 2018c; Registration (REACH) dossier for Tetrakis(diethyldithiocarbamato-S,S')tellurium (CASRN 20940-65-5); 1^{ère} publication : 5 février 2019, dernière modification : 4 octobre 2018 [consulté en juin 2019] (disponible en anglais seulement).

REACH [Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals]; 2020; Registration (REACH) dossier for Tellurium dioxide (CASRN 7446-07-3); 1^{ère} publication : 9 février 2015, dernière modification : 11 mars 2020 [consulté en juin 2021] (disponible en anglais seulement).

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national pour la santé publique et l'environnement); 1998; Maximum Permissible Risk Levels for Human Intake of Soil Contaminants: Fourth Series of Compounds (disponible en anglais seulement).

RNSPA [Réseau national de surveillance de la pollution de l'air]; 2015; pre-publication NAPS data on Excel spreadsheet; Ottawa (ON) : Environnement Canada, Division de l'analyse et de la qualité de l'air [données non publiées] (disponible en anglais seulement).

Roels H.A. et Buchet J.P.; 2001; Determination of germanium in urine and its usefulness for biomonitoring of inhalation exposure to inorganic germanium in the occupational setting; *J. Environ. Monit.*, 3, p. 67-73 (disponible en anglais seulement).

Rosenfeld G.; 1954; Studies of the metabolism of germanium; *Arch. Biochem. Biophys.*, 48, p. 84–94 (disponible en anglais seulement).

Rust K.F. et Rao J.N.K.; 1996; Variance estimation for complex surveys using replication techniques; *Statistical Methods in Medical Research*, 5, p. 283–310 (disponible en anglais seulement).

Santé Canada; 2010; Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007-2009); Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté en novembre 2019].

Santé Canada; 2013; Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011); Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté en novembre 2019].

Santé Canada; 2014; Lithium – Risque d'hypercalcémie et hyperparathyroïdie – Pour les professionnels de la santé; Ottawa, (ON) : Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada [consulté en juillet 2019].

Santé Canada; 2015; Troisième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 3 (2012 à 2013); Ottawa (ON) : Santé Canada.

Santé Canada; 2015; Le bromate dans l'eau potable; Ottawa (ON) : Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable.

Santé Canada; 2016a; Document sur l'approche scientifique Ottawa : Méthode fondée sur la biosurveillance 1 concernant les substances suivantes : beryllium, oxytrichlorure de vanadium, oxyde de vanadium; (ON) : Santé Canada [consulté en septembre 2018].

Santé Canada; 2016b; Document d'évaluation scientifique : Méthode fondée sur la biosurveillance 2 pour les substances contenant du baryum, du molybdène, de l'argent, du thallium ou de l'étain inorganique; Ottawa (ON): Santé Canada [consulté en septembre 2018].

Santé Canada; 2016c; Avis Q3D : Recommandations de Santé Canada concernant les impuretés élémentaires. Document sur l'adoption des exigences techniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH); [consulté en juillet 2019].

Santé Canada; 2017; Quatrième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 4 (2014 à 2015); Ottawa (ON) : Direction des aliments et des produits de santé, Santé Canada.

Santé Canada; 2019; Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – Bromate; Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté en mai 2021].

Santé Canada; [modifié le 19 janvier 2011]; Apports alimentaires moyens ($\mu\text{g kg poids corporel jour}$) de microéléments chez les Canadiens de différents groupes d'âge sexe selon l'Étude sur l'alimentation totale menée en 2007; Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté en avril 2019].

Santé Canada; [modifié le 3 décembre 2019]; Liste critique des ingrédients de cosmétiques – Liste des ingrédients dont l'usage est interdit dans les cosmétiques; Ottawa (ON) : Santé Canada, Sécurité des produits de consommation [consulté en janvier 2020].

Santé Canada; [modifié le 10 décembre 2020a]; Enquête canadienne sur les mesures de la santé; Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté le 12 janvier 2020].

Santé Canada; [modifié le 24 novembre 2020b]; Concentrations de contaminants et d'autres produits chimiques dans les aliments composites; Ottawa (ON) : Santé Canada [consulté en février 2021].

Schroeder H.A., Buckman J. et Balassa J.J.; 1967; Abnormal trace elements in man: tellurium; J. Chronic. Dis., 20(3), p. 147-161 (disponible en anglais seulement).

Shinogi M., Masaki T. et Mori I.; 1989; Determination and biokinetics of germanium in mouse tissues by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization; J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 3, p. 25-28 (disponible en anglais seulement).

Shire Pharmaceutical Contract Ltd; 2012; Product information. Fosrenol. 2004. Lanthanum carbonate hydrate; Royaume-Uni (disponible en anglais seulement).

Slikkerveer A. et de Wolff F.A.; 1989; Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds; *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, 4(5), p. 303-323 (disponible en anglais seulement).

Tao S.H. et Bolger P.M.; 1997; Hazard assessment of germanium supplements; *Reg. Toxicol. pharmacol.*, 5, p. 211-219 (disponible en anglais seulement).

Tugulea A.M. et al.; 2016; National survey of disinfection by-products and selected drinking water contaminants in Canadian drinking water (2009-2010); base de données non publiée; Ottawa (ON) : Division de l'exposition et de la biosurveillance, Santé Canada (disponible en anglais seulement).

Valencia R., Mason R.M., Woodruff R.C. et Zimmering Z.; 1985; Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program; *Environ. Mutagen.*, 7, p. 325-348 (disponible en anglais seulement).

Ward M.E., Musa M.N. et Bailey L.; 1994; Clinical pharmacokinetics of lithium; *J. Clin. Pharmacol.*, 34(4), p. 280-285 (disponible en anglais seulement).

Wenzel W.J., Thomas R.G. et McClellan R.O.; 1969; Effect of stable yttrium concentration on the distribution and excretion of inhaled radioyttrium in the rat; *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 30(6), p. 630-634 (disponible en anglais seulement).

Yokel R.A., Hussain S., Garantziotis S., Demokritou P., Castranova V. et Cassee F.R.; 2014; The yin: an adverse health perspective of nanoceria: uptake, distribution, accumulation, and mechanisms of its toxicity; *Environ. Sci.: Nano.*, 1, p. 406-428 (disponible en anglais seulement).

Annexe A - Liste des substances et des approches d'évaluation

Tableau A-1 - Liste des substances et des approches suivies pour la présente évaluation préalable

Nº CAS	Nom sur la LIS	Nom commun	Approche pour l'environnement	Approche pour la santé humaine
56797-01-4	Tris(2-éthylhexanoate) de cérium	Tris(2-éthylhexanoate) de cérium	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
10038-98-9	Tétrachlorure de germanium	Tétrachlorure de germanium	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
1312-81-8	Oxyde de lanthane	Oxyde de lanthane	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
10099-58-8	Chlorure de lanthane	Trichlorure de lanthane	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
12008-21-8	Hexaborure de lanthane	Hexaborure de lanthane	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
73227-23-3	2-Éthyladipate de néodymium(3+)	Tris(2-éthylhexanoate) de néodyme	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
12036-32-7	Trioxyde de dipraséodyme	Oxyde de praséodyme	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
7446-07-3	Dioxyde de tellure	Dioxyde de tellure	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
20941-65-5	Tétrakis(diéthyldithiocarbamato-S,S')tellure	Tétrakis(diéthylcarbamodithioate) de tellure	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
1314-36-9	Oxyde d'yttrium	Oxyde d'yttrium	CRE-I	Approche 1 de biosurveillance
1304-76-3	Trioxyde de dibismuth	Oxyde de bismuth	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
1304-85-4	Nitrate de bismuth, basique	Nitrate de bismuth alcalin	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
10361-44-1	Trinitrate de bismuth	Trinitrate de bismuth	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
14059-33-7	Tétraoxyde de bismuth et de vanadium	Tétraoxyde de bismuth et de vanadium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
21260-46-8	Tris(diméthyldithiocarbamate) de bismuth	Tris(diméthylcarbamodithioate) de bismuth	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
34364-26-6	Néodécanoate de bismuth(3++)	Tris(néodécanoate) de bismuth	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance

Nº CAS	Nom sur la LIS	Nom commun	Approche pour l'environnement	Approche pour la santé humaine
67874-71-9	Tris(2-éthylhexanoate) de bismuth	Tris(2-éthylhexanoate) de bismuth	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
546-89-4	Acétate de lithium	Acétate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
554-13-2	Carbonate de lithium	Carbonate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
1310-65-2	Hydroxyde de lithium	Hydroxyde de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
4485-12-5	Octadecanoic acid, lithium salt	Lithium stearate	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
7439-93-2	Stéarate de lithium	Octadécanoate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
7447-41-8	Lithium	Lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
7620-77-1	12-Hydroxystéarate de lithium	12-Hydroxyoctadécanoate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
7789-24-4	Fluorure de lithium	Fluorure de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
10377-48-7	Sulfate de lithium	Sulfate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
12627-14-4	Acide silicique, sel de lithium	Polysilicate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
13840-33-0	Hypochlorite de lithium	Hypochlorite de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
27253-30-1	Néodécanoate de lithium	Néodécanoate de lithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
38900-29-7	Azélate de dilithium	Nonanedioate de dilithium	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
53320-86-8	Silicic acid, lithium magnesium sodium salt	Lithium magnesium sodium silicate	CRE-I	Approche 2 de biosurveillance
68649-48-9	Acide silicique, sel de lithium	Polysilicate de lithium	ERC-I	Approche 2 de biosurveillance
68783-37-9	Hypochlorite de lithium	Hypochlorite de lithium	ERC-I	Approche 2 de biosurveillance
7789-38-0	Bromate de sodium	Bromate de sodium	ERC-I	Évaluation préalable rapide des

Ébauche d'évaluation préalable - Substances jugées peu préoccupantes au moyen de la Classification du risque écologique des substances inorganiques et d'approches scientifiques d'évaluation préalable rapide

Nº CAS	Nom sur la LIS	Nom commun	Approche pour l'environnement	Approche pour la santé humaine
				substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée

Abréviations : CRE-I = Classification du risque écologique des substances inorganiques

Annexe B – Classifications CRE-I des 34 substances visées par la présente évaluation préalable

Tableau B-1 – Classifications au moyen de la CRE-I des 34 substances visées par la présente évaluation préalable

N° CAS	Nom sur la LIS	CRE-I Classement par modélisation prédictive	CRE-I Classement par surveillance de la qualité de l'eau	Classement global avec la CRE-I
56797-01-4	Tris(2-éthylhexanoate) de cérium	Faible	Faible	Faible
10038-98-9	Tétrachlorure de germanium	Faible	ND	Faible
1312-81-8	Oxyde de lanthane	Modéré	Faible	Faible
10099-58-8	Chlorure de lanthane	Modéré	Faible	Faible
12008-21-8	Hexaborure de lanthane	Modéré	Faible	Faible
7446-07-03	Dioxyde de tellure	Faible	Faible	Faible
20941-65-5	Tétrakis(diéthyldithiocarbamate-S,S')tellure	Faible	Faible	Faible
73227-23-3	2-Éthyladipate de néodymium(3+)	Faible	Faible	Faible
12036-32-7	Trioxyde de dipraséodyme	Faible	Faible	Faible
1314-36-9	Oxyde d'yttrium	Modéré	Faible	Faible
1304-76-3	Trioxyde de dibismuth	Faible	Faible	Faible
1304-85-4	Nitrate de bismuth, basique	Faible	Faible	Faible
14059-33-7	Tétraoxyde de bismuth et de vanadium	Faible	Faible	Faible
10361-44-1	Trinitrate de bismuth	Faible	Faible	Faible
21260-46-8	Tris(diméthyldithiocarbamate) de bismuth	Faible	Faible	Faible
34364-26-6	Néodécanoate de bismuth(3++)	Faible	Faible	Faible
67874-71-9	Tris(2-éthylhexanoate) de bismuth	Faible	Faible	Faible
546-89-4	Acétate de lithium	Faible	Faible	Faible
554-13-2	Carbonate de lithium	Faible	Faible	Faible
1310-65-2	Hydroxyde de lithium	Faible	Faible	Faible
4485-12-5	Stéarate de lithium	Faible	Faible	Faible
7439-93-2	Lithium	Faible	Faible	Faible

7447-41-8	Lithium chloride (LiCl)	Faible	Faible	Faible
7620-77-1	Octadecanoic acid, 12-hydroxy-, monolithium salt	Faible	Faible	Faible
7789-24-4	Chlorure de lithium	Faible	Faible	Faible
10377-48-7	12-Hydroxystéarate de lithium	Faible	Faible	Faible
12627-14-4	Fluorure de lithium	Faible	Faible	Faible
13840-33-0	Sulfate de lithium	Faible	Faible	Faible
27253-30-1	Acide silicique, sel de lithium	Faible	Faible	Faible
38900-29-7	Hypochlorite de lithium	Faible	Faible	Faible
53320-86-8	Acide silicique, sel de lithium, de magnésium et de sodium	Faible	Faible	Faible
68649-48-9	Cires de paraffine et cires d'hydrocarbures oxydées, sels de lithium	Faible	Faible	Faible
68783-37-9	Acides gras en C16-18, sels de lithium	Faible	Faible	Faible
7789-38-0	Bromate de sodium	Faible	ND	Faible

Abréviations : ND = non disponible

Annexe C – Concentrations médianes d'éléments dans l'air et la poussière domestique

Tableau C-1 - Concentrations médianes d'éléments dans la MP_{2,5} (ng/m³) de l'air et la poussière domestique (µg/g)

Élément	Air intérieur	Air personnel (MP _{2,5}) ¹	Air extérieur (MP _{2,5}) ¹	Air extérieur (MP _{2,5}) ²	Poussière (µg/g) ^{1,3}
Bismuth	MP _{2,5} = 0,06 (n = 437) ¹	0,07 (n = 445)	0,21 (n = 447)	NA	2,42
Cérium	MP ₁₀ = 0,37 (modélisé) ⁴	NA	NA	0,030 (n = 969)	24,7
Germanium	MP ₁₀ = 0,001 (modélisé) ⁴	NA	NA	NA	< 0,1
Lanthane	MP ₁₀ = 0,19 (modélisé) ⁴	NA	NA	0,028 (n = 969)	12,7
Lithium	MP _{2,5} < 0,08 (n = 37) ¹	< 0,08 (n = 38)	0,11 (n = 38)	NA	6,5
Néodyme	MP ₁₀ = 0,13 (modélisé) ⁴	NA	NA	NA	8,6
Praséodyme	MP ₁₀ = 0,04 (modélisé) ⁴	NA	NA	NA	2,8
Tellure	MP ₁₀ = 0,003 (modélisé) ⁴	NA	NA	NA	0,18
Yttrium	MP ₁₀ = 0,07 (modélisé) ⁴	NA	NA	NA	4,6

Abréviations : NA = non applicable; MP_{2,5} = matière particulaire inférieure ou égale à 2,5 microns; MP₁₀ = matière particulaire inférieure ou égale à 10 microns.

¹ Rasmussen 2017; ² NAPS 2015; ³Rasmussen et al. 2017; ⁴ Rasmussen 2019.