



## **Ébauche d'évaluation préalable**

### **Groupe des autres polymères**

#### **Numéros d'enregistrement du Chemical Abstracts Service**

**27083-27-8 et 32289-58-0**

**55818-57-0**

**67762-15-6**

**125826-44-0**

**Environnement et Changement climatique Canada  
Santé Canada**

**Octobre 2020**

## Sommaire

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

### Substances du groupe des autres polymères

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

<sup>a</sup> La substance de ce numéro de CAS a déjà été évaluée dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, mais elle est à nouveau sous évaluation, car elle est équivalente à la substance de numéro de CAS 32289-58-0.

Ces quatre substances ont déjà été évaluées dans la Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, dans laquelle il a été établi que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, le PHMB (NE CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ont un potentiel faible de causer des effets nocifs pour l'environnement. Cependant, ce potentiel a été établi d'après les alertes structurales, les données toxicologiques et/ou les utilisations associées à une exposition importante

<sup>1</sup> Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (NE CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society, sauf en réponse à des besoins législatifs et aux fins de la production de rapports destinés au gouvernement du Canada en vertu d'une loi ou d'une politique administrative.

des consommateurs, car ces substances doivent être évaluées de façon approfondie en raison des risques qu'elles pourraient poser pour la santé humaine. La présente évaluation porte également sur le potentiel de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, du PHMB (NE CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), de la résine alkyde de soja et du polyuréthane 33 à causer des effets nocifs pour la santé humaine, afin d'établir une conclusion globale conformément à l'article 64 de la LCPE.

Pendant cette évaluation, il a été déterminé que la substance de NE CAS 27083-27-8 est un synonyme de la substance de NE CAS 32289-58-0; la première étant décrite par les monomères de départ et la deuxième par le polymère résultant. Par conséquent, les deux noms de cette substance portant deux NE CAS différents sont interchangeables. Bien qu'il ait été déterminé que la substance de NE CAS 27083-27-8 ne satisfait pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE dans la Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, cette substance est à nouveau évaluée dans le présent rapport. Veuillez en outre noter que le PHMB peut également être identifié par deux autres NE CAS (28757-47-3 et 1802181-67-4) à l'extérieur du Canada; ces deux autres NE CAS ne figurent pas sur la Liste intérieure des substances et ne seraient pas soumis à la déclaration et à l'évaluation, selon le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)*, avant d'être importées ou fabriquées au Canada.

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

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA n'est pas naturellement présente dans l'environnement. Au Canada, on rapporte qu'elle est utilisée comme liant, agent d'étanchéité et oligomère réactif dans les revêtements, les pièces d'automobiles et les agents adhésifs, ainsi que dans les encres d'imprimerie, les vernis de surimpression, l'emballage (y compris le matériel d'emballage des aliments), les livres, le papier journal, les cosmétiques, les toners et les colorants. On signale qu'entre 100 000 et 1 000 000 kilogrammes de résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA ont été soit fabriqués soit importés au Canada en 2014. Bien que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA contienne des acrylates (un groupe fonctionnel réactif [GFR] associé à des effets nocifs pour la santé humaine), presque toute la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA utilisée dans des applications commerciales ou pour la consommation est présente sous sa forme durcie, sans les acrylates libres présents dans les monomères et tout autre GFR ou caractéristique structurale associés à des préoccupations pour la santé humaine. Les acrylates présents dans la substance non durcie sont associés à une sensibilisation cutanée, une toxicité subchronique ayant des effets sur la prostate et à une génotoxicité. Cependant, une quantité négligeable de matière n'ayant pas réagi devrait être présente dans les résines de bis(prop-2-énoate) de DGEBA durcies. Aucune exposition directe (par voies orale et cutanée, et par inhalation) ni indirecte de

la population générale à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par des résidus dans l'eau potable n'est attendue.

Le PHMB n'est pas naturellement présent dans l'environnement. Au Canada, on rapporte qu'il est utilisé comme agent de conservation antimicrobien dans les cosmétiques et les produits pharmaceutiques. On signale que la substance n'est pas fabriquée au Canada, mais qu'entre 100 et 1 000 kilogrammes de PHMB ont été importés au Canada en 2014. Au Canada, l'exposition directe (par voies orale et cutanée, et par inhalation) de la population générale au PHMB est non nulle. Le plus grand risque est associé à l'exposition par inhalation. Le 7 avril 2017, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) de la Commission européenne a adopté le point de vue selon lequel l'utilisation de PHMB comme agent de conservation dans des produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 0,1 % est sans danger, mais elle est contre-indiquée en préparation pulvérisable. Le PHMB a une toxicité élevée par inhalation et le Règlement (UE) numéro 2019/831 de la Commission énonce que le PHMB ne doit pas être utilisé dans les applications pouvant entraîner l'exposition des poumons des utilisateurs finaux par inhalation (UE 2019). Les Canadiens peuvent acheter des produits cosmétiques contenant du PHMB. Selon La nomenclature internationale d'ingrédients de cosmétiques (INCI), la substance de NE CAS 32289-58-0 est un « biguanide de polyaminopropyle », et le système de déclaration des produits cosmétiques a reçu, depuis 2015, les déclarations de 282 produits cosmétiques contenant cette substance. La plupart de ces produits ont une teneur inférieure à 0,1 %, mais un petit nombre de produits présentent une concentration pouvant aller jusqu'à 3 %. Vu la concentration de 0,1 % de PHMB dans un produit cosmétique en atomiseur, on a estimé les marges d'exposition (ME) à 22,7 pour les adultes et à 7,4 pour les enfants. Les ME calculées pour les produits cosmétiques en atomiseur sont considérées comme insuffisantes pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. Le PHMB figure comme ingrédient non médicinal (INM) dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels. Il peut être utilisé comme agent de conservation antimicrobien, pour utilisation topique uniquement, jusqu'à une concentration de 0,1 % et n'est pas permis dans les préparations pulvérisables. L'exposition indirecte de la population générale au PHMB par des résidus environnementaux dans l'eau potable serait nulle. Le PHMB cause des effets nocifs sur le système respiratoire. Il est également un sensibilisant cutané et a causé une anaphylaxie dans trois cas connus. On ne sait si une sensibilisation croisée par exposition par voie respiratoire est possible. Par conséquent, le potentiel de sensibilisation cutanée au PHMB demeure un risque pour la santé des membres de la population générale, en plus de soulever des préoccupations dues aux dangers de l'exposition par inhalation.

Selon l'évaluation approfondie, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 satisfont aux critères utilisés pour déterminer les polymères peu préoccupants énoncés dans le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (Produits chimiques et polymères)*. Ces deux substances sont utilisées dans des revêtements comme la peinture. Les polymères peu préoccupants sont généralement peu

dangereux pour l'environnement et la santé humaine. Il est donc proposé de conclure que ces deux polymères ne sont pas préoccupants pour l'environnement ou la santé humaine.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, le PHMB (NE CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 présentent un faible risque de causer des effets nocifs pour l'environnement. Il est proposé de conclure que ces substances ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64 a) et b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

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

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

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

## Table des matières

### Sommaire i

#### 1. Introduction 1

<b>2. Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA.....</b>	<b>2</b>
2.1 Identité de la substance.....	2
2.2 Propriétés physiques et chimiques.....	5
2.3 Sources et utilisations.....	6
2.4 Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement.....	8
2.5 Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine.....	8

#### 3. PHMB 12

3.1 Identité de la substance.....	12
3.2 Propriétés physiques et chimiques.....	13
3.3 Sources et utilisations.....	14
3.5 Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement.....	17
3.6 Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine.....	17

#### 4. Résine alkyde de soja et polyuréthane 33..... 33

4.1 Analyse concernant l'état de polymère peu préoccupant des substances.....	33
4.2 Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement.....	35
4.3 Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine.....	35

#### 5. Incertitude dans l'évaluation des risques pour la santé humaine..... 36

#### 6. Conclusion 37

#### Références 38

<b>Annexe A. Approches d'évaluation des effets sur l'environnement appliquées dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères.....</b>	<b>44</b>
--	-----------

<b>Annexe B. Exposition estimative au PHMB par inhalation.....</b>	<b>47</b>
--	-----------

## Liste des tableaux

Tableau 2-1. Propriétés physiques et chimiques de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA.....	5
Tableau 2-2. Résumé des renseignements sur les quantités fabriquées et importées au Canada de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA en 2014 présentés dans le cadre d'une enquête à participation volontaire et d'une enquête exigée par l'article 71 de la LCPE.....	7
Tableau 2-3. Autres utilisations de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA au Canada.....	8
Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques du PHMB.....	13
Tableau 3-2. Récapitulatif des quantités de PHMB fabriquées et importées au Canada en 2014.....	15
Tableau 3-3. Utilisations du PHMB au Canada.....	15

## Liste des figures

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

## 1. Introduction

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

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

Le PHMB, celui du NE CAS 27083-27-8, a été évalué lors de l'évaluation préalable rapide des polymères et il a été conclu qu'il ne satisfait pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE d'après l'information reçue dans le cadre d'une enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE qui indiquait que la quantité commercialisée était faible. Il a été par la suite déterminé que la substance de NE CAS 27083-27-8 est un synonyme de PHMB (NE CAS 32289-58-0), le premier étant décrit par les monomères dont il est issu, tandis que le dernier est décrit par le polymère résultant, et le PHMB a été sélectionné en vue d'une évaluation approfondie. Comme ces deux NE CAS représentent la même substance, une nouvelle évaluation du PHMB, prenant en compte les deux NE CAS 27083-27-8 et 32289-58-0, est réalisée et présentée dans le présent rapport. Le volume d'importation combiné, associé aux deux NE CAS, n'a pas modifié la conclusion antérieure selon laquelle le potentiel du PHMB à causer des effets nocifs pour l'environnement est faible.

Même si les quatre substances visées dans la présente évaluation sont appelées collectivement substances du groupe des autres polymères, les substances de ce groupe, à l'exception des deux NE CAS du PHMB, n'ont pas de structures similaires pouvant justifier une méthode par groupe pour caractériser l'exposition, le danger et le risque. Par conséquent, le risque a été évalué séparément en fonction de leurs profils d'exposition et de danger.



L'évaluation préalable comprend l'examen de données additionnelles sur les propriétés chimiques, le devenir environnemental, les dangers, les utilisations et l'exposition, y compris les autres renseignements que les intervenants ont présentés. Les données pertinentes ont été récupérées jusqu'en décembre 2019. Les données empiriques d'études clés ainsi que les résultats de modélisations ont été utilisés pour formuler les conclusions proposées. Lorsqu'elles étaient pertinentes, les données présentées dans les évaluations d'autres instances ont été prises en compte.

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

La présente ébauche d'évaluation préalable repose sur des renseignements essentiels permettant de déterminer si les substances satisfont aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, par suite de l'examen des données scientifiques et de l'application d'une approche fondée sur le poids de la preuve et le principe de précaution<sup>2</sup>. Cette ébauche d'évaluation préalable expose les renseignements essentiels et les considérations sur lesquels les conclusions proposées sont fondées.

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

### **2.1 Identité de la substance**

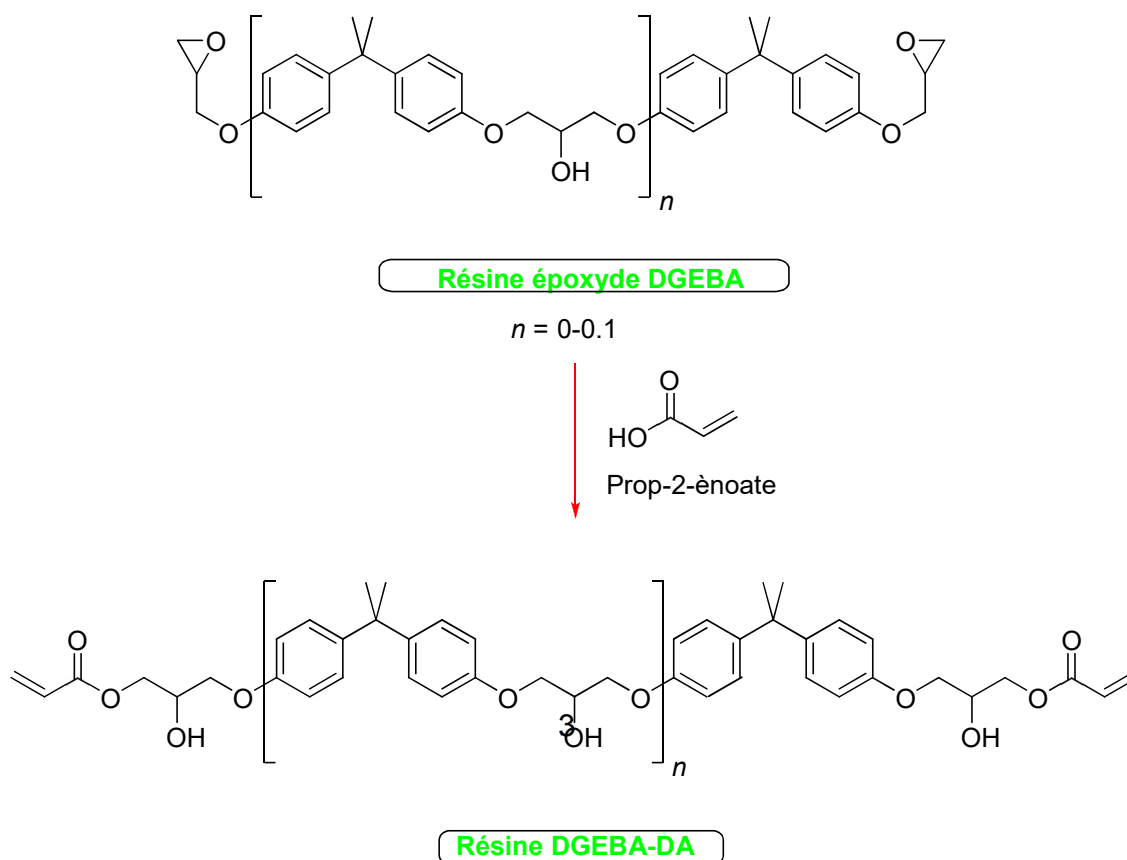
La résine bis(prop-2-énoate) de DGEBA (bis(prop-2-énoate) de [4,4'-(propane-2,2-diyl)dioxy]bis(oxiranylméthyle); résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA; NE CAS 55818-57-0) est une résine époxyde prop-2-énoate. Pour connaître d'autres noms chimiques (p. ex., noms commerciaux), veuillez consulter SciFinder (SciFinder 2018). La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est produite par réaction de la résine époxyde DGEBA (NE CAS 25068-38-6) avec le prop-2-énoate (Nishikubo et coll. 1974;

---

<sup>2</sup>La conformité à un ou à plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE est déterminée par l'évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés à des expositions de l'environnement général. Pour les humains, cela comprend, sans s'y limiter, l'exposition par l'air ambiant, l'air intérieur, l'eau potable, les denrées alimentaires et les produits disponibles aux consommateurs. Une conclusion établie aux termes de la LCPE n'est pas utile pour une évaluation en fonction des critères de danger précisés dans le *Règlement sur les produits dangereux*, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses au travail et vise les produits dangereux destinés à être utilisés au travail, ni n'empêche une telle évaluation. De même, une conclusion s'appuyant sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas la prise de mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

Mohtadizadeh et Zohurian-Mehr 2013; Baig et coll. 2012). Cette réaction d'ouverture de cycles et d'estérification permet de remplacer les cycles époxydes par deux groupes acrylate terminaux. La réaction et la structure représentative de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA sont présentées à la

Figure 2-1. Aucun monomère résiduel (c.-à-d., la résine époxyde DGEBA et le prop-2-énoate) ne devrait rester, car la procédure comprend plusieurs étapes de purification pour éliminer toutes les impuretés (Mohtadizadeh and Zohurian-Mehr 2013). Comme dans le cas de la résine époxyde DGEBA, le degré de polymérisation moyen ( $n$ ) pour la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA devrait être égal ou inférieur à 0,1, pour une masse moléculaire moyenne de 500 g/mol (Canada 2015; ECHA 2017; Cui et coll. 2014). Ce  $n$  faible signifie que la majeure partie de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (en théorie, plus de 90 %) est composée de bis(prop-2-énoate) de [4,4'-(propane-2,2-diyl)dioxy]bis(oxiranylméthyle) [résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA; NE CAS 4687-94-9; une substance figurant sur la LIS], c.-à-d., lorsque  $n = 0$  (Canada 2015).

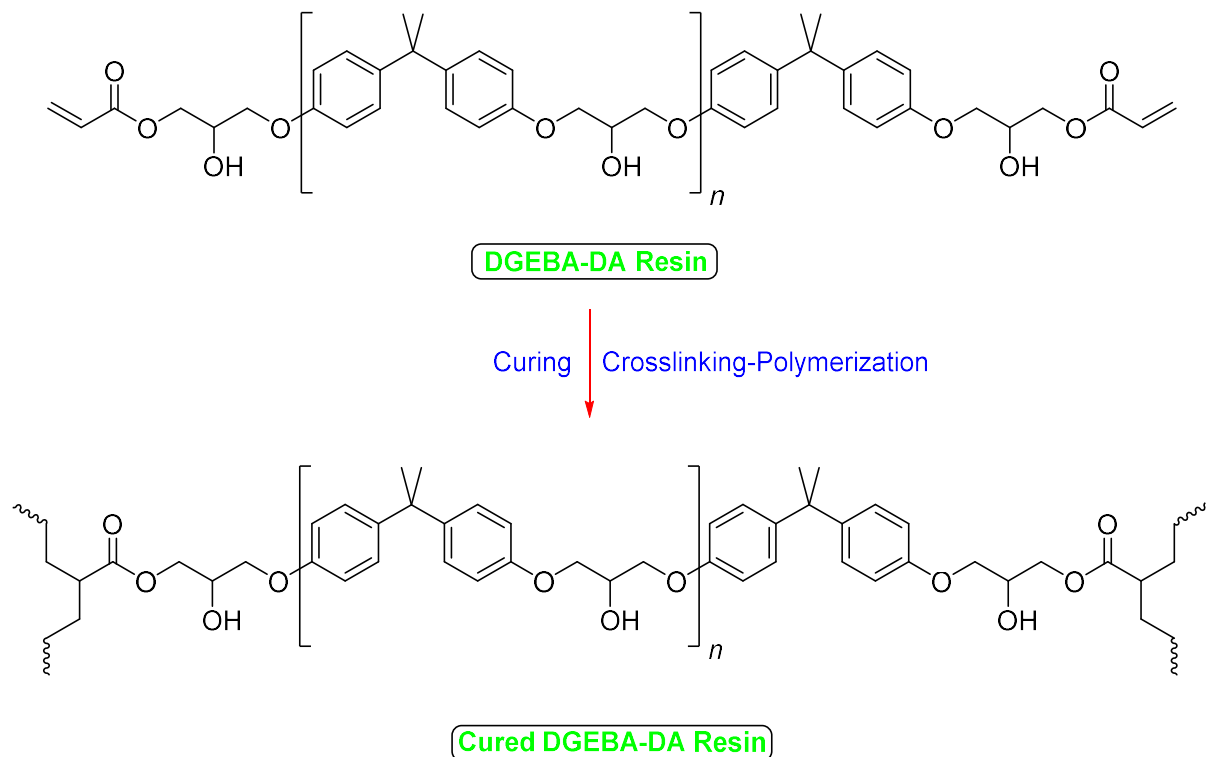


**Figure 2-1. Synthèse et structure représentative de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA**

[Figure 2-1. La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est produite par la réaction de la résine époxyde DGEBA avec le prop-2-énoate. Cette ouverture de cycles et cette estérification remplacent les cycles époxydes par deux groupes acrylate terminaux.]

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

Les époxyacrylates (comme la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA) peuvent être durcis par une polymérisation amorcée par les radicaux libres des doubles liaisons terminales (C=C). Par conséquent, les époxyacrylates durcis ne contiennent plus aucun groupe acrylate mais plutôt une structure réticulée/polymérisée sans aucun groupe fonctionnel réactif associé à des effets nocifs pour la santé humaine. Parmi plusieurs méthodes de durcissement des époxyacrylates, on compte la lumière (le rayonnement ultraviolet [UV]), la chaleur, les hautes fréquences, les fréquences radio et les faisceaux d'électrons. Le durcissement à l'UV est la méthode la plus utilisée, car elle n'est pas nocive pour l'environnement et qu'il est rapide à basse température (Kim et coll. 2015; Hong et coll. 2005). Les époxyacrylates durcis gagnent en importance dans les produits adhésifs, les encres et les photorésines (Sun et Chmielewski 2017; Kirk-Othmer 2004). Ils sont plus forts, rigides et résistants que les époxyacrylates classiques. Ils présentent également une très grande résistance chimique et mécanique aux températures ambiantes et élevées (Petrie 2006; Chattopadhyay et coll. 2005; Ahmad et coll. 2005; Aalta-Korte 2012). Une étude a révélé que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (figure 2-2) durcie a une structure réticulée dont la masse moléculaire moyenne en nombre varie de 810 à 3070 g/mol, selon les conditions de durcissement (Matsubara et Ohtani 2006).



DGEBA-DA Resin = Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA

Cured DGEBA-DA Resin = Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA durcie

Crosslinking-polymerization = Réticulation-polymérisation

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

[Figure 2-2. Les époxyacrylates (comme la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA) peuvent durcir par polymérisation amorcée par les radicaux libres de ses doubles liaisons terminales (C=C). Par conséquent, les époxyacrylates durcis ne contiennent plus aucun groupe acrylate, mais présentent une structure réticulée/polymérisée. Parmi les quelques méthodes de durcissement des époxyacrylates, notons la lumière (rayonnement ultraviolet [UV]), la chaleur, les fréquences élevées, les fréquences radio et les faisceaux d'électrons.]

## 2.2 Propriétés physiques et chimiques

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

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

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

## 2.3 Sources et utilisations

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

La résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA a été incluse dans une enquête à participation volontaire (ECCC 2015), ainsi qu'à une enquête à participation obligatoire menée conformément à l'article 71 de la LCPE (Canada 2015). Pour un résumé des quantités totales fabriquées et importées qui ont été déclarées en 2014 pour cette substance, veuillez consulter le Tableau 2-2 ci-dessous. Ces sources indiquent que les principales utilisations de la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA au Canada sont comme liant, agglomérant, agent d'étanchéité et oligomère réactif dans les revêtements, les pièces automobiles et les produits adhésifs. Cette résine est également utilisée dans les encres d'imprimerie et les vernis de surimpression, l'emballage, les livres, le papier journal, les toners et les colorants. Dans les véhicules d'encres UV, la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA se polymérise en une pellicule d'encre sèche, lorsqu'appliquée sur du papier ou du plastique.

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

Quantité fabriquée totale <sup>a</sup> (kg)	Quantité importée totale <sup>a</sup> (kg)	Enquêtes de référence
100 000–1 000 000	100 000–1 000 000	Canada 2015 ECCC 2015

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

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

On a consulté plusieurs bases de données gouvernementales nationales pour déterminer si l'utilisation de la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA au Canada est homologuée et/ou approuvée. Ces utilisations de la résine de bis(prop-2-èneate) de DGEBA figurent au tableau 2-3.

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

Utilisation	Résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA
Le matériel d'emballage des aliments <sup>a</sup>	Oui
Déclaré présent dans des cosmétiques, d'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au <i>Règlement sur les cosmétiques</i> <sup>b</sup>	Oui
Utilisation connue dans les jouets <sup>c</sup>	Oui

<sup>a</sup> Communication personnelle, courriel de la Direction des aliments, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; sans référence.

<sup>b</sup> Communication personnelle, courriel de Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; sans référence.

<sup>c</sup> Toy Industry Association (TIA 2017).

## 2.4 Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement

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

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA a eu une extractabilité et une solubilité faibles dans l'eau dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères (ECCC, SC 2018). Par conséquent, cette substance a été caractérisée comme ayant un potentiel de risque faible pour l'environnement. Il est peu probable que cette substance suscitera des préoccupations pour l'environnement au Canada.

## 2.5 Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine

### 2.5.1 Évaluation de l'exposition

#### 2.5.1.1 Exposition directe

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

La population générale ne devrait pas être exposée directement à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA lorsque cette dernière est utilisée en industrie. Le rejet de résine

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

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

D'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est employée dans certains cosmétiques au Canada, comme adhésif dans des produits pour les ongles. Aucune donnée n'a été trouvée pour les autres produits disponibles pour les consommateurs (courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au BECSN, Santé Canada, daté de septembre 2017; sans référence). Bien que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA ait été utilisée dans des cosmétiques, l'absorption cutanée ne devrait pas être importante, étant donné qu'elle est utilisée sous forme durcie (Draeos 2015).

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

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

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



### 2.5.1.2 Exposition indirecte

Au cas où il y aurait un rejet imprévu de résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA dans l'environnement, la résine ne devrait pas se répandre de façon considérable en milieu aquatique, étant donné sa faible solubilité dans l'eau. La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA est intrinsèquement biodégradable et hydrolysable. Par conséquent, l'exposition indirecte de la population générale à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA par les milieux environnementaux comme l'eau potable devrait être nulle.

### 2.5.2 Évaluation des effets sur la santé

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

Un document du Bureau européen des substances chimiques sur la substance a révélé que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA a une toxicité aiguë faible par voie orale et par voie cutanée chez le rat, la DL<sub>50</sub> (dose létale) étant supérieure à 2 000 mg/kg p.c. Elle n'est pas un irritant pour la peau chez le lapin, mais est un irritant pour les yeux (ECHA 2011). Le résultat a été positif dans un essai des ganglions lymphatiques locaux (EGLL) pour déterminer la sensibilisation cutanée, la CE<sub>30</sub> (concentration efficace) étant d'une valeur de 13,8 %, indicatrice d'un sensibilisant faible (> 10 %). Dans une étude de toxicité subchronique de 90 jours réalisée chez des rats Wistar (10 animaux/sexe/dose), la substance à l'essai a été diluée dans du polyéthylène glycol et administrée par voie orale (gavage) à des doses de 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./jour (ECHA 2011). Une DSENO (dose sans effet nocif observé) de moins de 100 mg/kg p.c./jour a été établie en raison d'une diminution de poids de la prostate à la dose d'essai la plus faible, 100 mg/kg p.c./jour. Des variations du poids d'autres organes et des paramètres biochimiques ont également été observées à des doses supérieures. Le résultat de génotoxicité in vitro dans un test d'Ames (essai de mutation inverse sur bactéries) a été négatif. Le résultat a également été négatif dans un test du micronoyau réalisé sur des cellules de mammifères in vivo pour les aberrations chromosomiques à l'aide des doses de 500, 1 000 et 2 000 µg/kg p.c. Bien qu'il n'y ait aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité chez les animaux quelle que soit la voie d'exposition, on peut dire, par son profil de toxicité (génotoxicité négative et aucun changement histopathologique dans les études à expositions répétées par voie orale), que la substance ne devrait pas être cancérogène (CPDB 2005). Un test de détection de la toxicité par expositions répétées combinée à un test de détection de la toxicité pour la reproduction et le développement ont été réalisés chez le rat à des doses de 100, 300 et 1 000 mg/kg p.c./jour. Aucune toxicité maternelle ni embryotoxicité ni tératogénicité n'ont été détectées jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg p.c./jour. Par conséquent, la DSENO a été jugée supérieure à 1 000 mg/kg p.c./jour (ECHA 2011).

Les données de toxicité sur le bis(prop-2-énoate) de DGEBA (NE CAS 4687-94-9) (contrairement à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA) et d'autres composés apparentés sur le plan de la structure ne se limitaient qu'au potentiel d'irritation cutanée et de sensibilisation de la peau (SDS 2018).

### 2.5.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Dans la présente évaluation, on a établi les risques pour la santé humaine en prenant en compte le danger ainsi que les expositions directes et indirectes à la substance dans les utilisations courantes déterminées lors d'une enquête à participation volontaire (ECCC 2015) et d'une enquête exigée par l'article 71 de la LCPE (Canada 2015).

Le BPA est un composant des résines de bis(prop-2-énoate) de DGEBA et il a été établi comme toxique, au sens des alinéas 64a) et c) de la LCPE (1999), et préoccupant pour la santé humaine par sa toxicité pour la reproduction et le développement (Canada 2008). Comme le BPA ne devrait pas être libéré de ces résines, il ne pose aucune préoccupation pour la santé par exposition directe ou indirecte.

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

Les groupes acrylate libres ont également été associés à la génotoxicité in vitro (Cameron et coll. 1991). Cet effet est le plus souvent observé avec des aldéhydes simples, comme l'acrylate de méthyle et l'acrylate d'éthyle (Moore et coll. 1988). Cependant, d'autres petites molécules d'acrylate, comme l'acrylate de butyle, n'ont pas été mutagènes dans des essais in vitro (ECCC, SC 2017). Les données toxicologiques sur la substance n'ont révélé aucun élément probant de génotoxicité in vitro ou in vivo. En outre, on ne s'attend pas à obtenir des groupes aldéhydes réactifs libres après la polymérisation ni une absorption cutanée ou une exposition par voie orale de matières n'ayant pas réagi. Le risque de génotoxicité par suite d'une exposition par voie orale ou cutanée est, par conséquent, faible. Comme la substance ne devrait pas être cancérigène, d'après les données consultées, il n'a pas été jugé nécessaire d'estimer le risque de cancer associé à la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA.

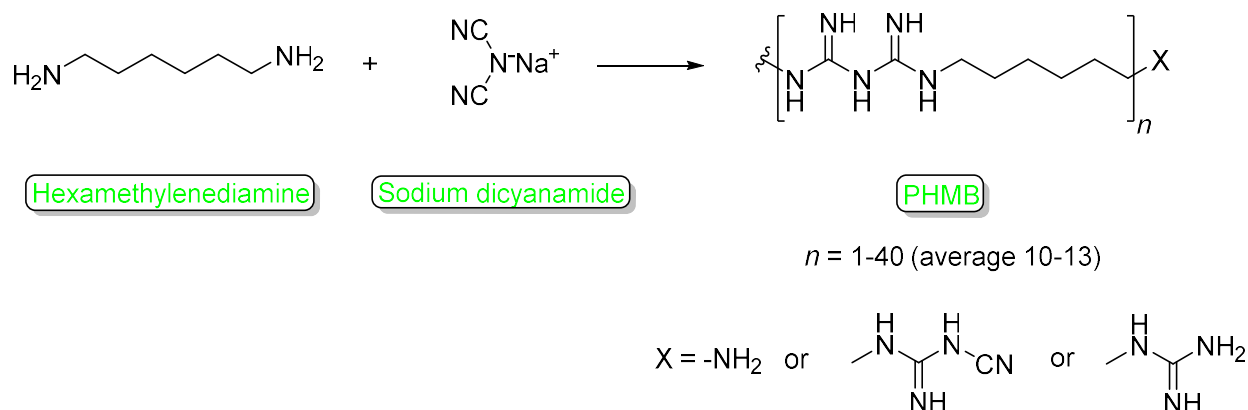
Des poids moyens absolus et relatifs plus faibles de la prostate ont été observés à toutes les doses d'essai. Cet effet a été observé proportionnellement à la dose et a été considéré comme étant un effet de la substance à l'essai. Par conséquent, la DSENO est inférieure à 100 mg/kg p.c./jour et est considérée comme un danger modéré. La substance n'a révélé aucun élément probant de toxicité pour la reproduction ou le développement chez le rat. Malgré le danger modéré, il n'a pas été nécessaire de calculer la marge d'exposition (ME), car l'exposition de la substance n'ayant pas réagi devrait être nulle.

En prenant en compte les expositions directes et indirectes aux produits disponibles aux consommateurs, on a déterminé que le risque global pour la santé humaine est faible.

### 3. PHMB

#### 3.1 Identité de la substance

Le poly[biguanide-1-yl-(hexane-1,6-diyle)] ou PHMB (aussi appelé polyhexanide, polihexanide, polyaminoproyl biguanide [INCI]) est un polymère de biguanide. Pendant la présente évaluation, il a été déterminé que le nom de la substance de NE CAS 27083-27-8 est un synonyme du nom de la substance de NE CAS 32289-58-0; le premier nom décrit les monomères de départ et le deuxième, le polymère résultant. Par conséquent, les deux NE CAS sont interchangeables. Les deux noms figurent dans la LIS. Il convient également de noter que le PHMB peut aussi avoir deux autres NE CAS : soit 28 757-47-3 (PHMB sans son chlorhydrate) et 1802181-67-4 (chlorhydrate de PHMB de plus faible masse moléculaire spécifique et dont les monomères de départ sont différents) (CSSC 2017; CIR 2017; ECHA 2017). Les noms des deux derniers NE CAS ne figurent pas sur la LIS et devraient être déclarés et évalués conformément au *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (Produits chimiques et polymères)* (Canada 2005) avant d'être fabriqué ou importé au Canada. Par conséquent, il n'est plus question de ces substances dans le reste du rapport. Il convient de noter que les étiquettes de produits cosmétiques au Canada présentent les ingrédients sous leur nom INCI, et le nom INCI « biguanide de polyaminopropyle » comprend les NE CAS 27083-27-8 et 32289-58-0. Bien qu'il soit indiqué que le polymère de biguanide, le biguanide de polyaminopropyle (PAPB, NE CAS 133029-32-0), est une autre appellation du PHMB (CSSC 2017), on se doit de signaler que la portée du présent rapport ne comprend pas ce NE CAS; les substances dont il est question ici peuvent être étiquetées à l'aide de ce nom INCI. Pour connaître d'autres noms chimiques (p. ex., noms commerciaux) du PHMB, veuillez consulter SciFinder (SciFinder 2018). Il existe plusieurs méthodes de fabrication du PHMB (Wei et coll. 2009; East et coll. 1997; O'Malley et coll. 2006; de Paula et coll. 2011). La synthèse du PHMB par polycondensation du dicyanoazanide de sodium avec de l'hexane-1,6-diamine ainsi que la structure représentative du PHMB sont présentées à la figure 3-1.



Hexamethylenediamine = Hexaméthylènediamine  
 Sodium dicyanamide = Dicyanoazanide de sodium  
 PHMB = PHMB  
 Average = Moyenne

**Figure 3-1. Synthèse et structure représentative du PHMB**

[Figure 3-1. Il existe plusieurs méthodes pour fabriquer du PHMB. La synthèse du PHMB par polycondensation du dicyanoazanide de sodium avec l'hexane-1,6-diamine ainsi que la structure représentative du PHMB sont présentées ici.]

### 3.2 Propriétés physiques et chimiques

Un résumé des propriétés physiques et chimiques du PHMB est présenté dans le Tableau 2-1.

**Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques du PHMB**

Propriété	PHMB	Principales références
État physique	Solide	CSSC 2017
Masse moléculaire (g/mol)	1600-4220	CSSC 2017 EC 2015 Rowhani et coll. 2007
$n$ moyen	10-13	CSSC 2017 CLH 2010 Rowhani et coll. 2007
Point de fusion (°C)	78,9-136,3	CSSC 2017

Propriété	PHMB	Principales références
Point d'ébullition (°C)	205-210 (décomposé)	CSSC 2017
Pression de vapeur (Pa)	0,6 - $1,3 \times 10^{-7}$ (20 °C)  2,0 - $4,1 \times 10^{-7}$ (25 °C)	CSSC 2017
Solubilité/extractabilité dans l'eau (%)	39,0 – 43,4 (soluble)	CSSC 2017 de Paula et coll. 2011
Masse volumique (g/cm <sup>3</sup> )	1,20	CSSC 2017
Hydrolyse	< 10 % (50 °C, 5 jours, pH 4, 7, 9)	ECHA 2011 CLH 2010
Coefficient de partage octanol-eau (log K <sub>oe</sub> )	- 2,3	CSSC 2017 ECHA 2011 CLH 2010
Biodégradation	Non biodégradable*;  3,8 % (99 jours)  29 % (35 jours)  10,1 % (56 jours)  Aucune dégradation (54 °C, 14 jours)	CSSC 2017 ECHA 2011 CLH 2010

\* Méthodes de biodégradation : OCDE 301B, 303A et 306, respectivement.

### 3.3 Sources et utilisations

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

Le PHMB a fait l'objet d'une enquête à participation volontaire (ECCC 2015) et d'une enquête à participation obligatoire menée conformément à l'article 71 de la LCPE (Canada 2015). Un résumé des quantités totales déclarées en 2014 pour la fabrication et l'importation des deux substances est présenté dans le Tableau 2-2 ci-dessous. Ces sources indiquent que la principale utilisation du PHMB au Canada est comme agent de

conservation antimicrobien dans des cosmétiques et des produits pharmaceutiques (application topique).

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

Qté totale fabriquée <sup>a</sup> (kg)	Qté totale importée <sup>a</sup> (kg)	Enquête de référence
Non déclarée	100 – 1 000	Canada 2015, ECCC 2015

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

Le PHMB est généralement utilisé comme agent de conservation et antimicrobien ou désinfectant, surtout dans les cosmétiques, les produits de santé naturels, les produits pharmaceutiques, les pesticides, les assouplisseurs, les solutions pour lentilles cornéennes et le savon pour les mains. Il est efficace contre plusieurs souches de bactéries (Wessel 2013). Comme désinfectant, le PHMB est utilisé pour conserver les lingettes humides, éliminer les odeurs dans les tissus, empêcher la contamination microbienne dans l'irrigation des plaies et les pansements stériles, et désinfecter les instruments et les plateaux utilisés en médecine et en art dentaire, ainsi que l'équipement agricole, et comme ingrédient de produits vétérinaires. Il peut être utilisé comme composant dans des désinfectants pour désinfecter les surfaces en contact avec de la nourriture dans les établissements de transformation alimentaire et les surfaces dures dans les institutions et les hôpitaux, pour désodoriser les aspirateurs et les toilettes, et comme agent antimicrobien pour les litières des animaux de compagnie. Comme solution de rechange à l'ozone, le PHMB est utilisé dans les savons antimicrobiens et les désinfectants pour les mains ainsi que dans le traitement des filtres à air. Il est utilisé comme matière active pour le traitement de l'eau des eaux utilisées à des fins récréatives comme désinfectant polymère sans chlore. Parmi les autres utilisations déclarées du PHMB, il convient de noter la purification de l'eau des piscines, la désinfection des verres de bière, la désinfection des surfaces solides dans les brasseries et la conservation à court terme des peaux et des cuirs (CSSC 2017; TGA 2018).

On a consulté plusieurs bases de données gouvernementales nationales pour savoir si le PHMB est homologué et/ou approuvé pour son utilisation au Canada. Les utilisations du PHMB au Canada sont présentées au tableau 3-3.

**Tableau 3-3. Utilisations du PHMB au Canada**

Utilisation	PHMB
Additif indirect <sup>a</sup>	Oui

Utilisation	PHMB
Présent dans la base de données interne sur les produits pharmaceutiques (BDPP), il est utilisé comme ingrédient médicinal ou non médicinal dans des désinfectants ou des produits pharmaceutiques pour humains ou animaux au Canada <sup>b</sup>	Oui
Présent dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) <sup>c</sup>	Oui
Présent dans la Base de données des produits de santé naturels homologués (BDPSNH), il est utilisé comme ingrédient médicinal ou non médicinal dans des produits de santé naturels au Canada <sup>d</sup>	Oui
Déclaré être présent dans des cosmétiques, d'après les déclarations faites à Santé Canada conformément au <i>Règlement sur les cosmétiques</i> <sup>e</sup>	Oui

<sup>a</sup> Communication personnelle, courriel de la Direction des aliments, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; sans référence.

Même s'ils ne sont pas définis dans la *Loi sur les aliments et drogues*, les additifs indirects peuvent être considérés, à des fins administratives, comme des substances qui sont utilisées dans les usines de transformation des aliments et pourraient devenir des résidus fortuits dans les aliments (p. ex., nettoyeurs, désinfectants).

<sup>b</sup> Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [modifiée en 2017]; communication personnelle, courriel de Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; sans référence.

<sup>c</sup> Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) [modifiée en 2018]; communication personnelle, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO), Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; sans référence.

<sup>d</sup> Base de données des produits de santé naturels homologués (BDPSNH) [modifiée en 2018]; communication personnelle, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO), Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de décembre 2017; sans référence.

<sup>e</sup> Communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté de septembre 2017; sans référence.

Le 7 avril 2017, le CSSC a adopté le point de vue selon lequel l'utilisation du PHMB comme agent de conservation dans des produits cosmétiques jusqu'à une concentration de 0,1 % est sans danger, mais que son utilisation en préparation pulvérisable n'est pas recommandée. Le *Règlement (UE) 2019/831* de la Commission déclare que le PHMB ne doit pas être utilisé dans des applications pouvant entraîner l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation (UE 2019).

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

### 3.4 Devenir et comportement dans l'environnement

### **3.4.1 Persistance dans l'environnement**

D'après les données d'hydrolyse et de biodégradation, le PHMB (NE CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) ne devrait pas se dégrader et devrait être persistant dans l'eau, les sédiments et le sol.

### **3.4.2 Bioaccumulation**

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

## **3.5 Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement**

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

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

## **3.6 Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine**

### **3.6.1 Évaluation de l'exposition**

#### **3.6.1.1 Exposition directe**

Comme présenté antérieurement, les bases de données intérieures sur les produits (tableau 3-3) indiquent que le PHMB est présent dans plusieurs produits, dont les produits pharmaceutiques, les produits de santé naturelle, les cosmétiques, les produits disponibles aux consommateurs et comme additif indirect dans des aliments.

#### Voie orale

La masse moléculaire élevée (> 1600 g/mol) et le log  $K_{oe}$  (- 2,3) très faible du PHMB indiquent qu'il a probablement une absorption par voie orale et une biodisponibilité limitées. D'après des études toxicocinétiques, l'absorption par voie orale du PHMB chez



le rat se trouve dans la fourchette de 2,6 % à 8,5 % (US EPA 2004; APVMA 2018; UE 2015; CSSC 2017). Les études ont été réalisées sur des rats mâles et femelles à des doses faibles et élevées, uniques et répétées, de PHMB de masse moléculaire faible et élevée marqués radioactivement. La biodisponibilité a été déterminée comme étant la somme des résidus excrétés dans l'urine et de la radioactivité dans les tissus et les carcasses résiduelles à la fin de l'étude.

L'Environmental Protection Agency des États-Unis a évalué un ensemble de données toxicologiques du PHMB (US EPA 2004). Une évaluation de base des risques de toxicité aiguë par voie alimentaire (exposition indirecte par voie alimentaire due à un contact indirect avec de la nourriture) a été réalisée chez des personnes de sexe masculin et de sexe féminin (âgées de 13 à 50 ans) et il a été déterminé que les expositions étaient de 21 µg/kg p.c./jour et de 23 µg/kg p.c./jour, respectivement. De plus, l'exposition chronique par voie alimentaire serait inférieure à 20 µg/kg p.c./jour pour toutes les populations d'adultes et de 74 µg/kg p.c./jour pour les enfants de 7 à 14 ans.

Si le PHMB est utilisé comme composant dans des désinfectants pour les surfaces en contact avec de la nourriture, il pourrait devenir un additif alimentaire indirect. S'il est utilisé pour nettoyer des produits, il y a un potentiel de contact direct avec de la nourriture. Le dose journalière potentielle/estimée probable varie de 0,053 µg/kg p.c./jour à 0,858 µg/kg p.c./jour a été déterminé pour tous les segments de la population. Le PHMB ne peut entrer en contact direct avec des aliments s'il est utilisé dans la composition de désinfectants pour les surfaces en contact avec des aliments, désinfectants qui sont éliminés par rinçage après usage, ou s'il est utilisé comme additif pour le traitement de l'eau de refroidissement ou de l'eau recyclée, ou dans la composition de produits pour les mains à rincer après usage (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada, daté d'août 2018; sans référence).

### Voie cutanée

D'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, le PHMB est utilisé dans une vaste gamme de produits cosmétiques au Canada, comme les nettoyeurs, les démaquillants, les revitalisants, les hydratants, les shampoings et les produits coiffants (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressé au Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Santé Canada; daté de juin 2017; sans référence). Les données indiquent qu'environ 1,5 % de ces produits contient du PHMB à une concentration de 1 % à 3 %, tandis qu'environ 90 % des produits contiennent une concentration maximale de 0,3 % de PHMB.

La masse moléculaire élevée (> 1600 g/mol) et le log K<sub>oe</sub> très faible (- 2,3) du PHMB indiquent que la substance a probablement une absorption cutanée limitée (OMS 2006;

UE 2004; CSSC 2017). En fait, les études ont révélé que l'absorption cutanée de PHMB varie de 3,5 % à 4,1 % (CIR 2017; UE 2015; CSSC 2017). Pour l'estimation de l'exposition cutanée et afin qu'il soit conforme aux règlements internationaux, le concept de dose d'exposition générale (DEG) est appliqué à cette évaluation des risques (CSSC 2015, 2017; CIR 2017). La DEG d'un ingrédient de cosmétique est la quantité qui devrait entrer dans la circulation sanguine (et, par conséquent, être disponible dans la circulation générale) par kg de poids corporel par jour (kg p.c./jour). En général, on estime la DEG d'un ingrédient de cosmétique en prenant en compte la quantité de produit cosmétique fini appliqué par jour, la concentration de la substance dans le produit de cosmétique fini, l'absorption cutanée de cette substance en particulier et un poids corporel humain moyen. Dans le cas du PHMB, l'absorption cutanée serait un pourcentage de la quantité de la substance appliquée et la DEG se calculerait comme suit (version simplifiée) :

$$\text{DEG} = (Q \times C \times AC_p) / \text{p.c.}$$

Où;

DEG : dose d'exposition générale (mg/kg p.c./jour)

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

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

AC<sub>p</sub> : absorption cutanée (1 pour 100 %)

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

Comme mentionné ci-dessus, la concentration (C) de PHMB dans les cosmétiques irait jusqu'à 3 % dans les hydratants (corps, visage), les produits coiffants (cheveux) et les nettoyants (démaquillants). Aux fins de ce calcul, la concentration la plus élevée possible (ou 0,03) a été utilisée. Pour les produits cosmétiques mentionnés ci-dessus, la quantité de produit appliquée quotidiennement (Q) chez les adultes a été estimée à 10 000 mg, 1280 mg et 2600 mg, respectivement (CSSC 2015; Ficheux et coll. 2015, 2016).

Pour l'AC<sub>p</sub>, on a retenu une absorption cutanée de 4 % (ou 0,04).

Le poids corporel général d'un humain qui a été choisi est 75 kg.

De tous les produits examinés, seuls l'hydratant, le vaporisateur pour le corps et certains produits coiffants, comme les démêlants, devraient être utilisés chez les enfants, l'hydratant étant la source la plus élevée d'exposition cutanée. Par conséquent, les valeurs de 2 480 mg/jour pour Q et de 11 kg pour le poids corporel d'un enfant d'un an ont été choisies (Ficheux et coll. 2015, 2016).

En appliquant l'équation ci-dessus, lorsque l'hydratant est utilisé, les DEG calculées pour les adultes et les enfants (1 an) ont été de 0,160 mg/kg p.c./jour (c.-à-d.,  $10\,000 \times 0,04 \times 0,03/75$ ) et de 0,271 mg/kg p.c./jour (c.-à-d.,  $2480 \times 0,04 \times 0,03/11$ ), respectivement.

De même, les DEG calculées, fondées sur l'exposition cutanée à des produits coiffants et à des nettoyants (seulement pour les adultes), sont de 0,020 mg/kg p.c./jour (c.-à-d.,  $1280 \times 0,04 \times 0,03/75$ ) et de 0,042 mg/kg p.c./jour (c.-à-d.,  $2600 \times 0,04 \times 0,03/75$ ), respectivement.

### Inhalation

D'après les déclarations présentées à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, le PHMB est utilisé dans des produits cosmétiques en atomiseur au Canada qui devraient entraîner une exposition par inhalation. L'un de deux scénarios d'exposition a été élaboré avec un démêlant pour cheveux contenant jusqu'à 0,1 % PHMB; le deuxième scénario l'a été avec un brumisateurs pour le corps contenant 0,3 % de PHMB. Comme la pression de vapeur du PHMB est très faible, il ne devrait pas y avoir d'exposition par inhalation en raison de la volatilisation si la substance est incorporée dans une préparation appliquée sans pulvérisation. Cependant, dans les applications par pulvérisation, le produit peut être appliqué sur le corps ou les cheveux dans la zone d'air respirable. D'après la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO), le PHMB (comme agent de conservation antimicrobien) n'est pas permis dans les produits de santé naturels homologués en préparations pulvérisables (BDIPSN 2018). Le deuxième scénario d'exposition a été élaboré pour une application par pulvérisation sur le corps de produits de toilette cosmétiques conçus pour le soin des bébés et dont bon nombre contiennent jusqu'à 0,3 % de biguanide de polyaminopropyle. Son atomiseur destiné à répandre le produit autour de la tête et du corps peut entraîner une exposition indirecte de l'ingrédient par inhalation. En théorie, seulement une fraction (1 % à 5 %) des particules dont le diamètre est de moins de 10 µm présente un intérêt en ce qui concerne une exposition des parties profondes des poumons et des effets sur ceux-ci (Rothe 2011). En d'autres mots, 95 % à 99 % des gouttelettes ou des particules libérées des atomiseurs cosmétiques ont un diamètre aérodynamique équivalent supérieur à 10 µm (les bombes aérosol produisent une plus grande proportion de gouttelettes ou de particules d'un diamètre inférieur à 10 µm par rapport aux atomiseurs) (CIR 2017). Par conséquent, la plupart des gouttelettes et des particules inhalées indirectement des atomiseurs seraient déposées au niveau du nasopharynx et des bronches et ne devraient pas atteindre les parties profondes des poumons. L'exposition des bronches et des parties profondes des poumons au PHMB présenterait le risque le plus grand d'absorption dans la circulation générale. Cependant, le dépôt de cette substance dans d'autres parties des voies respiratoires peut également être nocif pour la fonction pulmonaire.

Le modèle ConsExpo, version 4.1 (ConsExpo 2016), a été utilisé pour estimer l'exposition par inhalation au PHMB par l'utilisation de produits en atomiseur. ConsExpo est un modèle de prévision à plusieurs niveaux servant à estimer l'exposition à des

substances présentes dans des produits de consommation. Il contient des facteurs d'exposition pour divers produits et utilisations, et il s'agit d'un modèle bien établi. Les concentrations de PHMB dans les produits en atomiseur peuvent varier considérablement. Par conséquent, une fourchette de concentrations de PHMB dans les produits en atomiseur a été employée pour estimer l'exposition (pour des précisions sur les paramètres utilisés dans chaque scénario, veuillez consulter l'annexe B). Lorsque les produits en atomiseur contiennent 0,1 % à 0,3 % de PHMB, les concentrations moyennes dans l'air pendant le jour de l'utilisation/l'exposition variaient de 0,001 1 mg/m<sup>3</sup> (pour les adultes utilisant l'atomiseur) à 0,003 4 mg/m<sup>3</sup> (pour les enfants exposés aux gouttelettes ou particules d'un atomiseur pour le corps).

### Produits pharmaceutiques

Le PHMB figure comme ingrédient non médicinal (INM) dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN [modifiée en 2018]). Il peut être utilisé comme agent de conservation antimicrobien, à application topique seulement, jusqu'à 0,1 %, et il est interdit dans les préparations à pulvériser. Le PHMB est utilisé dans quatre produits de rinçage pour les yeux. Cependant, la concentration de PHMB dans ces produits, qui est généralement de 0,0001 %, est très faible, en comparaison. Le PHMB est également employé dans 16 produits de santé naturels homologués (à application topique, pour les adultes et les enfants) à des concentrations allant jusqu'à 0,1 %, ainsi que dans trois produits pharmaceutiques homologués (à application topique, pour les adultes et les enfants). La fonction du PHMB dans les produits pharmaceutiques est d'agir comme agent de conservation (BDPSNH [modifiée en 2018]; BDPP [modifiée en 2018]). Puisque le PHMB est utilisé à de plus faibles concentrations dans les produits de santé naturels (PSN) et les produits pharmaceutiques homologués que dans les cosmétiques, l'exposition indirecte de la population générale au PHMB devrait être limitée. Un produit en atomiseur (un désinfectant destiné aux hôpitaux; DIN : 02246830) a été trouvé dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada contenant 0,054 % de PHMB, mais il a été abandonné en 2008.

#### **3.6.1.2 Exposition indirecte**

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

### 3.6.2 Évaluation des effets sur la santé

Aucune étude originale ou principale n'a été trouvée. Seules des demandes d'industries présentées à l'UE étaient accessibles. Par conséquent, de nombreux détails manquaient à l'étude pour faire une évaluation objective.

#### Toxicocinétique

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

#### Toxicité aiguë par voie orale

Le PHMB a une toxicité aiguë modérée chez les rats Sprague-Dawley, la  $\text{DL}_{50}$  variant de 501 à 1049 mg/kg p.c. lorsqu'il est administré par gavage. Parmi les signes cliniques sublétaux, il convient de noter la léthargie, l'ataxie, la salivation excessive, une respiration laborieuse, le larmolement, l'horripilation, une ptose et marche sur la pointe des pattes (AGDH 2017; CSSC 2017).

#### Toxicité aiguë par voie cutanée

Le PHMB a une toxicité aiguë par voie cutanée faible. Il a une  $\text{DL}_{50}$  supérieure à 5000 mg/kg p.c. chez le rat et une  $\text{DL}_{50}$  supérieure à 2000 mg/kg p.c. chez le lapin (AGDH 2017). Aucun signe clinique de toxicité généralisée n'a été noté. Cependant, les signes cliniques locaux comprenaient un érythème léger à bien défini et une hémorragie des capillaires cutanés au point de traitement (CSSC 2017).

#### Toxicité aiguë par inhalation

Une étude de toxicité aiguë par inhalation (museau uniquement) d'une durée de 4 h a été réalisée chez des rats Slpk:APfSC (5/sexe) à l'aide d'une préparation contenant 20,6 % p/p de PHMB dont le diamètre aérodynamique moyen en masse variait de 1,8 à 2,0  $\mu\text{m}$ . Une dose unique à 1,76 mg/L de la préparation, qui correspond à 0,36 mg/L de PHMB, a causé la mort de 1 animal (sur 10) 3 h après l'exposition. Toutes les femelles et la plupart des mâles ont manifesté un stress respiratoire, y compris une respiration irrégulière et des bruits respiratoires anormaux.

Dans une autre étude préliminaire de toxicité aiguë par inhalation effectuée chez le rat, les deux animaux exposés à 1,0 mg/L sont morts 1 à 2 h après l'exposition. Dans l'étude principale, des rats Wistar (5/sexe/dose) ont été exposés au PHMB aux concentrations de 0,1, 0,3 et 0,5 mg/L. Aucun des animaux exposés à 0,1 mg/L de PHMB n'est mort, mais une respiration laborieuse, un râle continu, une ptose partielle, une diminution de l'activité et une augmentation du rythme respiratoire ont été observés. Cependant, 3 des 5 mâles exposés à 0,3 mg/L sont morts après avoir manifesté les mêmes signes cliniques en plus d'une faiblesse corporelle. À 0,5 mg/L, les 5 mâles et les 3 femelles, dont les signes cliniques étaient notamment une respiration laborieuse modérée à grave accompagnée de bruits de respiration et d'une respiration haletante, un rythme respiratoire accru et une diminution de l'activité, sont morts. Le poids corporel a diminué à toutes les doses chez les animaux survivants, mais il est retourné à la normale 7 à 14 jours après le traitement. D'après cette étude, la CL<sub>50</sub> du PHMB est de 0,29 mg/L pour les mâles, de 0,48 mg/L pour les femelles et de 0,37 mg/L pour les deux sexes combinés (CSSC 2017; AGDH 2017).

L'exposition de souris au PHMB par inhalation a causé une fibrose irréversible, une métaplasie pavimenteuse, une pneumonite et une bronchite dans les poumons des souris (Song et coll. 2018). Bien qu'on suppose que le mode d'action de ces effets irréversibles soit de l'irritation, une cytotoxicité et une inflammation, il est possible que ces effets soient dus à une pneumopathie d'hypersensibilité (Salisbury et coll. 2017). Néanmoins, la DSENO la plus faible associée à la toxicité par inhalation était de 0,025 mg/m<sup>3</sup>, ce qui classe le PHMB dans la catégorie 1 du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). Il s'agit du paramètre le plus sensible de la substance.

#### Irritation cutanée

Le PHMB a été considéré comme légèrement irritant pour la peau des lapins néo-zélandais blancs après l'application de 0,5 g de la substance pure sur la peau rasée et intacte de 3 mâles pendant 4 heures. La cote moyenne pour l'érythème et l'œdème à 24, 48 et 72 heures était de 1 ou moins sur 8 (CSSC 2017; AGDH 2017). Dans une autre étude, l'application d'une solution aqueuse à 20 % de PHMB a été irritante pour la peau des lapins, la cote moyenne étant de 2,3 sur une possibilité de 8 pour l'érythème et l'œdème. Une irritation cutanée modérée à grave a également été constatée chez les rats auxquels on a appliqué une solution aqueuse à 25 % pendant 24 heures (CIR 2017). Des études où une solution à 20 % a été appliquée chez des rats et des lapins ont eu des résultats variables, l'irritation variant de légère à modérée. D'après des études réalisées chez des sujets humains volontaires, l'application de 0,3 %, 0,6 % et 1,5 % de matière active (m.a.) n'a pas été irritante pour la peau. Par conséquent, le PHMB est considéré comme un irritant cutané léger à modéré aux concentrations de 20 % (CSSC 2017).

#### Irritation oculaire

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

### Sensibilisation cutanée

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

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

Un essai d'applications épicutanées répétées chez l'humain (HRIPT) a été réalisé chez 191 sujets volontaires (3 groupes) auxquels du PHMB a été administré aux

concentrations de 2 % et de 4 % pour l'induction et à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 1 % ou 2 % de m.a. pour la provocation. La face dorsale du bras des sujets a été exposée pendant 24 heures, 3 fois par semaine, pour 10 applications au total. Dans le groupe 1, à la provocation, 8 des 49 sujets ont eu une réaction cutanée à 2,0 % de m.a., 7 des 49 à 1,0 % et à 0,5 %, et 2 des 49 à 0,1 %. Dans un deuxième groupe, 114 sujets ont été soumis à l'induction à 4 % et à la provocation à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % et 0,5 %. Des 114 sujets, 19 ont manifesté des réactions à 0,5 % et 8 des réactions à 0,2 %. Aucune réaction n'a été observée à 0,1 % ou à 0,05 %. Un troisième groupe a été soumis à une induction à 2 % et à une provocation à 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % et 0,5 %. L'un des 28 sujets a réagi à la concentration de provocation la plus élevée, soit 0,5 %, et tous les autres sujets ont eu un résultat négatif (Smith 1981, tel que cité dans CSSC 2017). Il a été déterminé que le PHMB HCl (à 2 % de matière active) ne pouvait pas causer d'irritation cutanée primaire, mais pouvait causer une sensibilisation. Il a également été établi qu'une sensibilisation cutanée chez les humains pouvait être causée à une concentration de 0,2 % de matière active (CIR 2017; CSSC 2017). Le ministère de la Santé du gouvernement australien a conclu que le PHMB est un sensibilisant cutané possible chez les humains à une concentration de 0,5 %, ayant un potentiel de sensibilisation cutanée à 0,2 % chez les personnes sensibles (AGDH 2017).

Dans un test épicutané de provocation répétée chez l'humain à l'aide d'une épreuve de Draize modifiée, un groupe de 26 sujets volontaires a été exposé à une solution aqueuse contenant 1 % de PHMB (v/v) et 0,01 % de dodécyl sulfate de sodium 3 fois par semaine pendant 3 ou 4 semaines (nombre total de 9 ou 12 applications). Chaque test épicutané a été appliqué pendant 24 heures et, après le retrait du pansement, le site du test a été exposé à la lumière naturelle pendant une heure. Après une période de récupération de 2 à 3 semaines, une dose de provocation de 1 % a été appliquée au site du site. Les réactions cutanées ont été évaluées 48 h et 96 h après l'application. Aucune réaction de sensibilisation n'a été observée après la provocation, et les auteurs de l'étude ont conclu que l'exposition cutanée à 1 % de PHMB n'a pas causé de sensibilisation chez les humains (Hink 1976, tel que cité dans ECHA 2011).

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

Outre les réactions immunologiques causant une sensibilisation cutanée chez les animaux et les humains soumis à l'essai, il y a eu 3 cas d'anaphylaxie déclarés après une exposition cutanée au PHMB pendant l'hospitalisation (Kautz et coll. 2010; Olivieri et coll. 1998; Schunter et coll. 2017) démontrant le potentiel d'effet généralisé plutôt d'une réaction cutanée locale.

### Toxicité subchronique

Plusieurs études à doses répétées, à la fois subchroniques et chroniques ont été réalisées avec du PHMB. Une étude de détermination des doses de 28 jours en vue d'une étude de deux ans, dans de l'eau potable, réalisée chez des rats à des



concentrations de 0,1, 0,5, 1,0 et 2,0 mg/mL a produit une DSENO de 0,1 mg/mL (équivalent à environ 10 mg/kg p.c./jour) établie d'après des effets sur le foie et les reins (CSSC 2017).

Une étude de détermination des doses dans de l'eau potable a également été réalisée chez des souris (8/sexe/dose). Les souris ont reçu 0,1, 0,3, 0,6 et 1,2 mg/mL de PHMB dans leur eau potable pendant 28 jours. Les diminutions du poids corporel ont été attribuées à une diminution de la consommation d'eau et de nourriture découlant de l'appétibilité de la substance. La diminution de l'activité de l'alanine-aminotransférase (ALT) et du poids du foie a été attribuée à un mauvais état nutritionnel. Puisque des variations du poids corporel ont été observées à toutes les doses, aucune DSENO n'a été établie et la dose de 0,3 mg/mL a été recommandée comme la dose élevée pour l'étude de toxicité chronique de 2 ans dans l'eau potable (CSSC 2017).

Une étude de toxicité subchronique par voie alimentaire de détermination des doses de 90 jours a été réalisée chez des souris CD-1 et des rats Wistar. Les souris (12/sexe/groupe, et 4 autres/sexe/groupe sacrifiés au jour 29) ont reçu des concentrations de 1000, 2000 et 4000 ppm de m.a., correspondant à 162, 328 et 736 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 224, 445 et 963 mg/kg p.c./jour chez les femelles. Les rats (12/sexe/groupe et 4 autres/sexe/groupe sacrifiés au jour 29) ont reçu des concentrations de 1000, 2000, 4000 et 6000 ppm de m.a., correspondant à 83,9, 171,5, 373,0, 556,1 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 92,3, 192,9, 409,8, 617,4 mg/kg p.c./jour chez les femelles (CSSC 2017). Les rats ont présenté une perte de poids corporel aux doses de 2000 ppm et plus, et, chez les mâles, un mauvais état nutritionnel et une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite aux mêmes doses. Les reins ont été touchés, le volume d'urine ayant diminué, et la densité relative, augmentée. Une augmentation du poids des reins a été constatée à 4000 et à 6000 ppm. Une augmentation de la phosphatase alcaline plasmatique, de l'alanine transaminase et/ou de l'aspartate transaminase, liée au traitement, a été observée à toutes les concentrations chez les mâles et les femelles. Les auteurs ont établi la dose de 1000 ppm (83,9 mg/kg p.c./jour chez les mâles et 92 mg/kg p.c./jour chez les femelles) comme étant la DSENO. Chez les souris, une diminution du poids corporel a été constatée chez les mâles à 2000 ppm, et un effet marqué sur le poids corporel a été observé chez les deux sexes à 4000 ppm. Aucun effet lié au traitement sur le foie ou les reins n'a été noté. Les auteurs ont établi la dose de 1000 ppm (162 mg/kg p.c./jour pour les mâles et 224 mg/kg p.c./jour pour les femelles) comme étant la DSENO.

Une étude de toxicité par voie cutanée de 30 jours a été réalisée chez des rats Wistar (5/sexe/dose). Une solution aqueuse de 20,2 % de PHMB a été appliquée sur la peau rasée intacte des animaux 5 jours/semaine aux doses de 20, 60 et 200 mg/kg p.c. et couverte par un pansement occlusif pendant 6 h/jour. À 60 mg/kg p.c./jour, une légère irritation cutanée a été constatée, irritation qui s'est atténuée vers la fin de l'étude. À 200 mg/kg p.c./jour, tous les animaux ont présenté une irritation cutanée modérée qui a persisté jusqu'à la fin de l'étude. Cependant, aucun signe clinique ou changement à l'examen macroscopique ou histopathologique n'a été observé. La DSENO pour la

toxicité générale a été établie à 200 mg/kg p.c./jour et à 20 mg/kg p.c./jour pour l'irritation locale (CSSC 2017).

Une étude d'inhalation (museau uniquement) de 28 jours (6 h/jour, 5 jours/semaine) a été réalisée chez des rats Wistar (5/sexe/dose). Les animaux exposés au PHMB à des concentrations d'environ 0,025, 0,25 et 2,5 µg/L (mg/m<sup>3</sup>) dont le diamètre aérodynamique médian en masse était de 0,3 à 1,30 µm, de 0,48 à 5,06 µm et de 0,67 à 1,67 µm, respectivement, pendant 28 jours, avec ajout d'un groupe consacré à la récupération dont les membres ont été sacrifiés 13 semaines après le traitement à la dose élevée. Il n'y a eu aucune mortalité, quelle qu'ait été la dose. Une diminution du poids corporel a été observée aux doses intermédiaire et élevée, mais le poids corporel a été récupéré après la fin du traitement. Le poids des poumons a été légèrement élevé à la dose la plus élevée et les organes ne présentaient aucun signe d'irritation. Une métaplasie pavimenteuse du larynx et une inflammation de la trachée ont été constatées chez les animaux traités aux doses intermédiaire et élevée. Les poumons ont présenté une pneumonite et une bronchite chez les animaux ayant reçu la dose élevée, qui ne se sont pas rétablis après la fin du traitement. La DSENO de cette étude a été établie à 0,025 mg/m<sup>3</sup>, qui classe la substance dans la catégorie 1 du SGH (CSSC 2017). La concentration expérimentale de la DSENO de 0,025 mg/m<sup>3</sup> établie d'après l'étude de 28 jours chez le rat est un point de référence pour l'exposition par inhalation.

Kim et coll. (2016) semble indiquer que le mécanisme d'induction de troubles respiratoires par le PHMB passe par l'irritation, la cytotoxicité et l'inflammation (c.-à-d., par l'activation de la voie de signalisation de NF-κB). Comme observé avec le phosphate de polyhexaméthylène guanidine (PHMG-P) chez l'humain (voir la section « Autres renseignements »), les applications répétées peuvent entraîner une fibrose et une détresse respiratoire.

#### Toxicité chronique par voie orale

Une étude de toxicité chronique par voie alimentaire d'un an a été réalisée chez des chiens beagle (4/sexe/dose) qui ont reçu du PHMB à des concentrations de 300, 1500 et 4500 ppm (correspondant à 11, 54 et 169 mg/kg p.c./jour pour les deux sexes). La dose élevée a été diminuée à 3000 ppm (108 mg/kg p.c./jour) après 11-12 semaines, en raison de l'apparition de signes de toxicité, comme une rougeur/desquamation marquée de la peau du scrotum, une perte d'appétit, une perte de poids corporel ou des indications de trouble hépatique par l'augmentation de l'activité de l'alanine transaminase plasmatique et/ou de l'aspartate transaminase. Des anomalies histopathologiques liées au traitement étaient présentes dans la peau, ainsi que dans le foie et les reins, uniquement à la dose la plus élevée. Les auteurs (CIR 2017) ont établi la DSENO à 1500 ppm (54 mg/kg p.c./jour).

Une étude de toxicité chronique par voie alimentaire de deux ans a été effectuée chez des rats Wistar (64/sexe/dose). Les animaux ont reçu, dans leur nourriture, du PHMB à des doses de 200, 600 et 2000 ppm (correspondant à 12,1, 36,3 et

126,1 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à des doses de 14,9, 45,3 et 162,3 mg/kg p.c. chez les femelles). À 2000 ppm, une diminution du poids corporel a été notée chez les deux sexes, mais elle était moins marquée chez les femelles. Aucun signe clinique lié au traitement n'a été constaté. Parmi les changements hématologiques et histopathologiques observés, il convient de noter une légère augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline plasmatique et de l'incidence de cas de stéatose et de spongiose hépatiques chez les mâles, à la dose élevée. Il y a également eu une légère augmentation des cas d'hémangiosarcomes chez les femelles traitées à la dose élevée. Les auteurs ont établi la DSENO à 600 ppm (36 et 45 mg/kg p.c./jour chez les mâles et les femelles, respectivement) (CSSC 2017).

### Génotoxicité

Le PHMB n'a été génotoxique dans aucun des essais de mutation inverse sur les souches de bactéries mises à l'épreuve, que ce soit en présence ou en absence d'activation métabolique. Cependant, ces essais ne sont pas fiables, car le PHMB est naturellement bactéricide et il est censé être cytotoxique pour les souches bactériennes (CIR 2017). La substance n'a pas été génotoxique non plus dans un essai in vitro réalisé sur des cellules de lymphome de souris à l'aide soit de cellules L5178Y TK +/- soit de cellules P388 (tk +/-). Elle n'a pas été clastogène dans le test du micronoyau effectué à l'aide de lymphocytes de sang périphérique humain en culture ni dans l'essai in vivo réalisé sur des souris CD-1 aux doses de 350 et de 400 mg/kg p.c. (CIR 2017; CSSC 2017). Ses résultats ont également été négatifs dans un essai de synthèse non programmée d'ADN in vivo chez des rats ayant reçu les doses de 750 et de 1500 mg/kg p.c.

### Cancérogénicité

Une induction de tumeurs vasculaires a été rapportée après une exposition de longue durée, par voie orale, chez des rats et des souris traitées à des doses élevées de PHMB (AGDH 2017). Chez des rats Wistar (64/sexe/dose), un régime alimentaire contenant du PHMB aux doses de 200, 600 et 2000 ppm, correspondant à 12,1, 36,3 et 126,1 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 14,4, 45,3 et 162 mg/kg p.c./jour chez les femelles, a été administré pendant deux ans. Il n'y a eu aucun signe patent de toxicité ou de comportement anormal pendant l'étude, bien que le taux de survie chez les femelles ayant reçu la dose élevée ait été de 13 % plus faible. Ce groupe a également présenté une perte de poids corporel et une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline. Il y a eu une augmentation de l'incidence des hémangiomes (2 cas sur 64 mâles et 2 cas sur 64 femelles) et des hémangiosarcomes (1 cas sur 64 femelles) dans le foie des animaux exposés à la dose élevée (APVMA 2011). Une CSEO de 600 ppm (36,3 mg/kg p.c./jour) a été établie d'après ces effets observés.

Des souris CD-1 ont reçu, dans leur régime alimentaire, des doses de 400, 1200 ou 4000 ppm de PHMB (correspondant à 54,7, 167 ou 715 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 69, 216,5 ou 855,5 mg/kg p.c./jour chez les femelles) pendant deux ans. Chez les animaux exposés à la dose élevée, on a noté une augmentation de l'incidence des

hémangiosarcomes dans le foie des mâles et des femelles, et la présence de papillomes dans la vésicule biliaire de deux mâles. On a également constaté une augmentation de l'incidence des carcinomes squameux à la jonction rectoanale (mâles et femelles) et la présence d'un adénocarcinome à la jonction rectoanale chez un mâle. Bien que le PHMB ne soit pas génotoxique ni clastogène, il a le potentiel de causer, à doses élevées, des tumeurs hépatiques chez les rongeurs.

#### Toxicité pour le développement et la reproduction

Une étude de toxicité pour le développement et la reproduction sur deux générations par voie orale réalisée chez des rats Wistar (26/sexe/dose) auxquels du PHMB a été administré à raison de 200, 600 et 2000 ppm (correspondant à 23-24, 70-71 et 239 -249 mg/kg p.c./jour chez les mâles et à 25-26, 77-79 et 258-270 mg/kg p.c./jour chez les femelles) n'a causé aucun effet lié au traitement sur les paramètres de la reproduction ou la croissance et le développement des petits, quelle que soit la dose d'essai. Cependant, les adultes exposés à la dose la plus élevée ont présenté une diminution du poids corporel et de l'efficacité alimentaire. Une DSENO générale a été établie à 600 ppm (70-79 mg/kg p.c./jour) et une DSENO pour la reproduction a été établie à 2000 ppm (239 -270 mg/kg p.c./jour).

Dans une autre étude de toxicité par le régime alimentaire (semblable à la ligne directrice 414 de l'OCDE), des rats Alderley Park (20/groupe) ont reçu un régime alimentaire contenant du PHMB aux doses de 200, 1000 et 2000 ppm (13, 54 et 112 mg/kg p.c./jour) du jour de gestation (JG) 1 au JG 20. Il n'y a eu aucune mortalité ni aucun signe clinique d'effet nocif, quelle que soit la dose d'essai. La prise de poids des mères et la consommation d'aliments ont diminué aux doses de 1000 et 2000 ppm. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de la reproduction. Il y a eu une augmentation de l'incidence de côtes supplémentaires à la dose élevée, ce qui a été considéré comme un effet de toxicité maternelle. D'après la diminution de la consommation et du poids corporel, une DSENO maternelle de 200 ppm (13 mg/kg p.c./jour) et une DSENO pour le développement de 1000 ppm (54 mg/kg p.c./jour) ont été établies.

Une autre étude de toxicité pour le développement (semblable à la ligne directrice 414 de l'OCDE) dans laquelle des souris Alderley Park (47 à 49 animaux dans les groupes exposés à la substance, 25 animaux dans le groupe témoin) ont reçu par gavage (voie orale) des doses de 10, 20 et 40 mg/kg p.c./jour du JG 6 au JG 15 a été réalisée. Quelques mères du groupe exposé à la dose la plus élevée sont mortes. Les animaux morts présentaient des anomalies macroscopiques à l'estomac et au cæcum qui concordent avec de l'irritation et de l'inflammation au point de contact. Aucun effet sur la reproduction ou le développement ni effet tératogène n'a été constaté chez les animaux ayant survécu. Une augmentation des pertes avant et après l'implantation dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, ainsi que de l'incidence de non-ossification des cinquièmes sternèbres n'était pas liée à la dose ou s'est produite à des doses toxiques pour les mères et n'a pas été considérée comme liée à la substance. Les auteurs ont établi la DSENO maternelle à 20 mg/kg p.c./jour et la DSENO pour le développement à 40 mg/kg p.c./jour (CSSC 2017). D'après les données de plusieurs

études sur des animaux, le PHMB ne devrait pas présenter de toxicité pour la reproduction ou le développement (AGDH 2017).

### Autres renseignements

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

### **3.6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine**

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

D'après les données disponibles, le PHMB présente une toxicité aiguë modérée par voie orale ( $DL_{50}$  de 501 à 1049 mg/kg p.c.), une toxicité aiguë faible par voie cutanée ( $DL_{50} > 2000$  mg/kg p.c.) et une toxicité aiguë élevée par inhalation ( $CL_{50} < 0,5$  mg/L). Il est un sensibilisant cutané chez les animaux et les humains, et est lié à trois déclarations de cas d'anaphylaxie. Il a une toxicité subchronique et chronique modérée par voie orale (DSENO de 30 à 300 mg/kg p.c./jour et de 10 à 100 mg/kg p.c./jour, respectivement), une toxicité subchronique faible par voie cutanée (DSENO  $> 200$  mg/kg p.c./jour) et une toxicité subchronique élevée par inhalation (DSENO  $< 0,06$  mg/L). Il n'est pas génotoxique ni clastogène, mais il augmente le risque de

causer des hémangiomes au foie chez les rongeurs, aux doses élevées, par un mode d'action à seuil. Le PHMB n'est pas toxique pour le développement ou la reproduction.

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

#### Voie orale

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

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

#### Voie cutanée

La toxicité générale par des expositions répétées par voie cutanée chez des animaux soumis à l'essai est faible à modérée (CSSC 2017). La DSENO cutanée est considérée être à 200 mg/kg p.c./jour, la dose la plus élevée à l'essai chez le rat, et n'a causé que des effets cutanés locaux dans une étude à doses répétées de 28 jours. Des expériences en toxicocinétique révèlent que seulement 4 % de la substance devrait être absorbé par la peau. Pour une application cutanée de lotion pour le corps contenant du PHMB à une concentration de 3 % avec une dose d'exposition générale (DEG) de 0,160 mg/kg p.c./jour pour les adultes et de 0,271 mg/kg p.c./jour pour les enfants, les ME seraient de 1250 et de 738, respectivement. Étant donné la faible absorption, l'absence d'effets généraux d'applications cutanées chez les animaux soumis à l'essai et les valeurs de ME ci-dessus, le risque de toxicité générale découlant d'une application cutanée répétée pour la santé est faible.

Bien que le risque de causer des effets généraux sur la santé par une exposition cutanée soit jugé faible, le PHMB est un sensibilisant cutané pour les animaux et les

humains soumis à l'essai et il y a eu trois déclarations de cas de réactions anaphylactiques graves au PHMB avec des produits contenant la substance (Kautz et coll. 2010; Olivieri et coll. 1998; Schunter et coll. 2017). Des études d'irritation cutanée chez les humains ont révélé que la matière active, à des concentrations allant jusqu'à 1,5 %, n'était pas un irritant cutané (CSSC 2017), mais la substance a causé une sensibilisation cutanée à des concentrations de 0,2 % et plus (AGDH 2017). Les marges d'exposition calculées pour les produits destinés à une application cutanée et contenant des concentrations de PHMB supérieures à 0,2 % sont jugées insuffisantes pour atténuer les incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. À l'annexe D, on présente les calculs qui indiquent que le seuil d'induction de la sensibilisation chez les humains est estimé à être entre 1 % et 2 % de PHMB. Les concentrations d'exposition estimées pour les consommateurs sont plus élevées que celle qui peut provoquer une sensibilisation cutanée, ce qui indique un risque potentiel associé avec une exposition des consommateurs aux produits contenant du PHMB à des concentrations plus élevées.

#### Par inhalation

Une concentration de 0,1 % de PHMB dans un produit cosmétique en atomiseur, comme un démêlant pour cheveux, produit une exposition prévue de 0,0011 mg/m<sup>3</sup> pour les adultes et de 0,0034 mg/m<sup>3</sup> pour les enfants, fondé sur un produit de consommation utilisé en atomiseur à pompe. Pour une DSENO par inhalation de 0,025 mg/m<sup>3</sup> comme point de départ, les ME estimées sont de 22,7 et de 7,4, respectivement. Ces scénarios d'exposition par inhalation ont été approfondis pour ce type de produit afin de tenir compte de la réduction des proportions des fractions inhalées et retenues de la substance, du temps d'exposition limité, du poids corporel représentatif et de la capacité de ventilation corrigée pour obtenir des ME de 61 et de 26, respectivement (voir l'annexe B).

Les marges d'exposition calculées pour les produits cosmétiques en atomiseur sont jugées insuffisantes pour atténuer les incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé. En établissant les degrés d'exposition aiguë, à moyen terme et à long terme acceptables (DEA) par inhalation pour le PHMB, l'Union européenne a pris en compte la même étude principale, le même point de départ et des ME de 25, 75 et 150, respectivement (UE 2015). Ces ME, qui ont été calculées par d'autres autorités, sont semblables aux valeurs de ME indiquées pour les expositions par inhalation dans la présente évaluation préalable. En outre, CIR a obtenu une ME de 11 pour les produits cosmétiques en atomiseur à pompe contenant du PHMB à une concentration de 0,053 % (CIR 2018).

## 4. Résine alkyde de soja et polyuréthane 33

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

Plusieurs autorités, dont les États-Unis, l'Australie et le Canada, reconnaissent que les polymères qui satisfont aux critères physicochimiques et toxicologiques prédéterminés et établis présentent généralement un danger faible pour l'environnement et la santé humaine. Comme décrits en détail ci-dessous, les polymères qui satisfont à ces ensembles de critères sont mondialement connus sous le nom de « polymères peu préoccupants » (PPP). Au Canada, ils sont appelés polymères à exigences réglementaires réduites (ERR) dans le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (Produits chimiques et polymères)* (RRSN - C et P) (Canada 2005), comme décrits dans les Directives pour la déclaration et les essais de substances nouvelles - Produits chimiques et polymères (Environnement Canada, Santé Canada 2005). Pour étudier l'applicabilité des PPP, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a analysé plus de 100 polymères qui satisfont aux critères définissant les PPP dans plusieurs pays membres de l'OCDE<sup>3</sup>. D'après les données disponibles présentées par les pays participants (c.-à-d., Canada, Australie, États-Unis et Corée), les polymères qui satisfont aux critères définissant les PPP sont généralement peu préoccupants pour la santé humaine et l'environnement. C'est pourquoi l'utilisation des critères définissant les PPP, comme ceux décrits dans le RRSN - C et P (Canada 2005) pour la détection des polymères, est jugée appropriée (OCDE 2009).

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

- a) Le polymère qui ne fait pas partie des types de polymères visés aux articles 1 à 4 de l'annexe 7 (article 9) du RRSN - C et P (Canada 2005) et qui possède une masse moléculaire moyenne en nombre supérieure à 10 000 daltons, dont moins de 2 % des composantes ont des masses moléculaires inférieures à 500 daltons et dont moins de 5 % des composantes ont des masses moléculaires inférieures à 1000 daltons;
- b) Le polymère qui ne fait pas partie des types de polymères visés à l'annexe 7 (article 9) du RRSN - C et P (Canada 2005), qui possède une masse moléculaire supérieure à 1 000 daltons mais égale ou inférieure à 10 000 daltons, dont moins de 10 % de ses composantes ont des masses moléculaires inférieures à

---

<sup>3</sup> Le terme « polymère peu préoccupant » est utilisé dans d'autres pays pour décrire les polymères qui ont les mêmes caractéristiques structurales que les polymères qui répondent aux exigences réglementaires réduites au Canada.



500 daltons et dont moins de 25 % des composantes ont des masses moléculaires inférieures à 1 000 daltons;

- c) Le polymère qui est un polyester entièrement fabriqué à partir de réactifs énumérés à l'annexe 8 (article 9) du RRSN - C et P (Canada 2005) ou à partir d'une forme anhydre de ces réactifs, autres que les réactifs ou les formes anhydres de ces réactifs qui incluent le butanol-1 et l'acide fumarique ou maléique.

En résumé, les polymères qui satisfont aux critères indiqués ci-dessus sont des polymères dont la masse moléculaire moyenne en nombre est élevée, qui ont un pourcentage limité de composantes de masses moléculaires faibles (<1 000 daltons), qui sont stable sur le plan chimique et ne contiennent pas certaines entités réactives ou cationiques (Environnement Canada, Santé Canada 2005). Pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, il a été conclu que les polymères dont il existe suffisamment de données probantes pour déterminer qu'ils sont peu préoccupants ne satisfont pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE et n'ont pas été soumis à une autre évaluation. Les polymères dont les données sont insuffisantes ou contradictoires et semblent indiquer que le polymère peut être synthétisé sous différentes formes qui pourraient ne pas satisfaire à ces critères ont été retenus pour une évaluation approfondie (ECCC, SC 2018).

L'analyse des propriétés du polymère, présentées au tableau 4-1, semble indiquer que les critères définissant les polymères peu préoccupants sont applicables à ces substances pour établir qu'ils sont peu préoccupants pour la santé humaine. Les deux polymères restants du groupe des autres polymères ont été évalués en profondeur à l'aide des critères définissant les polymères peu préoccupants, comme décrits ci-dessus. D'après les données additionnelles (voir le tableau 3-1), il a été déterminé que deux polymères (NE CAS 125826-44-0 [polyuréthane 33] et 67762-15-6 [résine alkyde de soja]) ont satisfait aux critères définissant les polymères peu préoccupants. Tout monomère toxique ou groupe cationique, ou potentiellement cationique, de ces polymères (comme l'hydrazine ou l'isocyanate) devrait avoir réagi dans le squelette du polymère et ne devrait pas être facilement libéré du polymère, et, par conséquent, il devrait être considéré comme inaccessible à l'absorption dans sa forme pure (communications personnelles, courriels de fabricants, datés d'août 2017; sans référence). Il a donc été conclu que ces deux polymères sont peu préoccupants pour la santé humaine.

**Tableau 4-1. Données sur la masse moléculaire et la situation des PPP pour la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33**

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

## 4.2 Potentiel de causer des effets nocifs pour l'environnement

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

Il a été déterminé, dans la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères, que la résine alkyde de soja a une extractabilité/solubilité faible dans l'eau (ECCC, SC 2018). Par conséquent, cette substance a été caractérisée comme ayant un potentiel faible de présenter des risques pour l'environnement. Il est peu probable que cette substance occasionnera des préoccupations pour l'environnement au Canada.

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

## 4.3 Potentiel de causer des effets nocifs pour la santé humaine

La résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 satisfont aux critères qui décrivent les polymères peu préoccupants et, par conséquent, ils ne sont pas préoccupants pour la

santé humaine. Donc, l'évaluation détaillée de l'exposition et du danger de ces substances n'est pas justifiée. Ces deux substances sont utilisées dans les revêtements, comme les peintures. En raison de la masse moléculaire élevée des substances, la faible quantité des composantes à faible masse moléculaire et le fait qu'ils sont utilisés sous forme durcie, l'exposition et le danger sont atténués.

En résumé, il a été conclu que les deux polymères, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33, ne devraient pas poser de risque pour la santé humaine.

## **5. Incertitude dans l'évaluation des risques pour la santé humaine**

La résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (NE CAS 55818-57-0) contient une proportion importante de bis(prop-2-énoate) de DGEBA (NE CAS 4687-94-9), puisque son nombre de polymérisation est bas, c.-à-d.,  $n \leq 0.1$ . Les deux substances ont une structure très similaire, de sorte que le bis(prop-2-énoate) de DGEBA peut remplacer la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA. Cependant, la légère variation de composition entre les deux entraîne une certaine incertitude.

Il y a également des incertitudes associées à la toxicité de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, car on n'a trouvé qu'une seule référence et aucune étude n'a permis de faire un examen approfondi. Étant donné qu'on a utilisé des hypothèses prudentes tout au long de l'évaluation de la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, les incertitudes associées à la représentation structurale et au manque de données sur la toxicité ne devraient pas influencer sur la conclusion de cette évaluation.

Pour ce qui est du PHMB, quatre NE CAS quasi équivalents peuvent être attribués, selon la description du polymère. Par conséquent, il existe certaines incohérences dans la documentation quant à la manière dont cette substance a été identifiée.

Un scénario d'exposition par inhalation découlant de l'utilisation de produits en atomiseur à pompe contenant du PHMB a été employé dans le modèle ConsExpo avec des concentrations de 0,1 % et de 0,3 %. Cependant, d'autres produits de consommation présentant des concentrations plus élevées et pouvant avoir d'autres utilisations n'ont pas été pris en compte.

D'autres incertitudes sont l'absence d'études de toxicité par voie cutanée à long terme et d'études toxicologiques complètes.

Malgré les incertitudes ci-dessus, on croit que les conclusions formulées sur les risques associés aux substances sont exactes.

## 6. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, le PHMB (NE CAS 32289-58-0 et 27083-27-8), la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 présentent un faible risque de causer des effets nocifs sur l'environnement. Il est proposé de conclure que ces substances ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64 a) et b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

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

Par conséquent, il est proposé de conclure que la résine de bis(prop-2-énoate) de DGEBA, la résine alkyde de soja et le polyuréthane 33 ne satisfont pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE, mais que le PHMB (NE CAS 32289-58-0 et 27083-27-8) satisfait aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

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

## Références

Aalto-Korte K. 2012. Acrylic resins. In: Rustemeyer T, Elsner P, John SM, et HI Maibach, éditeurs. *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. [Disponible en anglais seulement]

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

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

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

Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick GF, Griem P, MvNamee PM, Ryan CA, et R Safford. 2008. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol*. 52:3-23. [Disponible en anglais seulement]

Ash M, et I Ash. 2007. Handbook of Fillers, Extenders, and Diluents. Synapse Information Resources Inc., États-Unis. [Disponible en anglais seulement]

Baig N, Truong M, Dumas T, et B Christmas. 2012. A simple process for preparing low viscosity diacrylate-functional epoxy oligomers. Document de conférence. [Disponible en anglais seulement]

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels [base de données]. [Modifiée le 9 novembre 2018]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada.

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données]. [Modifiée le 12 juin 2018]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada.

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués (BDPSNH) [base de données]. [Modifiée le 6 février 2018]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada.

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

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

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

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

[Canada] Canada, ministère de l'Environnement. 2015. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certains polymères de la Liste intérieure*. Gazette du Canada, Partie I, vol. 146, n° 30, supplément.

Cannon JM, Kostoryz E, Russo KA, Smith RE, et DM Yourtee. 2000. Bisphenol A and its biomaterial monomer derivatives alteration of in vitro cytochrome P450 metabolism in rat, minipig, and human. *Biomacromolecules*. 1:656-664. [Disponible en anglais seulement]

Chattopadhyay DK, Panda SS, et KVS N Raju. 2005. Thermal and mechanical properties of epoxy acrylate/methacrylates UV cured coatings. *Progress in Organic Coatings* 54:10-19. [Disponible en anglais seulement]

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

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

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

CLH. 2010. Proposal for Harmonized classification and labelling, Polyhexamethylene biguanide or Poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride or PHMB. Rapport de CLH, France, février 2010. [Disponible en anglais seulement]

[ConsExpo] Consumer Exposure Model [Internet]. 2016. Version 4.1. Bilthoven (NL): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national pour la santé publique et l'environnement). [Disponible en anglais seulement]

[CPDB] Carcinogenicity Potency Database [base de données dans Internet]. 1980-2005. Bethesda (MD) National Library of Medicine (États-Unis) [Mise à jour le 1<sup>er</sup> septembre 2011; consulté le 14 décembre 2016]. [Disponible en anglais seulement]

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

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

de Paula GF, Netto GI, et LHC Mattoso. 2011. Physical and chemical characterization of poly(hexamethylene biguanide) hydrochloride. *Polymers*. 3:928-941. [Disponible en anglais seulement]

Draelos ZD. 2015. *Cosmetic Dermatology: Products and Procedures*. 2<sup>e</sup> éd. Wiley-Blackwell, États-Unis. [Disponible en anglais seulement]

East GC, McIntyre JE, et J Shao. 1997. Polybiguanides: synthesis and characterization of polybiguanides containing hexamethylene groups. *Polymer*. 38(15):3973-3984. [Disponible en anglais seulement]

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

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

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

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

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

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

[ECHA] European Chemicals Agency. 2017. Registered substances database; search results for CAS RN 55818-57-0. Helsinki (FI): ECHA. [Disponible en anglais seulement]

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

Ficheux AS, Wesolek N, Chevillotte G, et AC Roudot. 2015. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: Frequency data. *Food Chem Toxicol.* 78:159-169. [Disponible en anglais seulement]

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

Fouassier JP, Rabek JF. 1993. Radiation Curing in Polymer Science and Technology, volume 1: Fundamentals and methods. Elsevier Applied Science, p. 1-563. [Disponible en anglais seulement]

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

Hong BT, Shin KS, et DS Kim. 2005. Ultraviolet-curing behavior of an epoxy acrylate resin system. *J Appl Polym Sci.* 98:1180-1185. [Disponible en anglais seulement]

Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, G Perez. 2017. Gut microbiome and antibiotics. *Arch Med Res* 48:727-734. [Disponible en anglais seulement]

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

- Kim D, Park HJ, et KY Lee. 2015. Study on curing behaviors of epoxy acrylates by UV with and without aromatic component. *Macromol Res.* 23(10):944-951. [Disponible en anglais seulement]
- Kim HR, Hwang GW, Naganuma A, et KH Chung. 2016. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate. *J Toxicol Sci.* 41 (6):711-717. [Disponible en anglais seulement]
- Kim HR, Shin DY, et KH Chung. 2017. In vitro inflammatory effects of polyhexamethylene biguanide through NF- $\kappa$ B activation in A549 cells. *Toxicol In Vitro.* 38:1-7. [Disponible en anglais seulement]
- Kimber I, Poole A, et D Basketter. 2018. Skin and respiratory chemical allergy: confluence and divergence in a hybrid adverse outcome pathway. *Toxicol Res.* 7:586-605. [Disponible en anglais seulement]
- Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology 2004. Epoxy Resins, vol. 10, John Wiley & Sons. p. 347-471. [Disponible en anglais seulement]
- Mashat B. 2016. Polyhexamethylene biguanide hydrochloride: Features and applications. *Brit J Environ Sci.* 4 (1):49-55. [Disponible en anglais seulement]
- Matsubara H, et H Ohtani. 2006. Evaluation of molecular weight of original epoxy acrylates in UV-cured resins by pyrolysis-gas chromatography in the presence of organic alkali. *J Anal Appl Pyrolysis.* 75:226-235. [Disponible en anglais seulement]
- Mohtadzadeh F, et J. Zohurian-Mehr. 2013. Highly accelerated synthesis of epoxy-acrylate resin. *J Polym Mater.* 30 (4):461-469. [Disponible en anglais seulement]
- Moore M, Amtower A, Doerr C, Brock K, et K. Dearfield. 1988. Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L1578Y mouse lymphoma cells. *Environ Mol Mutagen.* 11:49-63. [Disponible en anglais seulement]
- Nishikubo T, Imaura M, Mizuko T, et T Takaoka. 1974. Study of photopolymers. IX. Synthesis and rates of photocrosslinking of epoxy acrylates. *J Appl Polym Sci.* 18:3445-3454. [Disponible en anglais seulement]
- [OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2009. Data Analysis of the Identification of Correlations between Polymer Characteristics and Potential for Health or Ecotoxicological Concern. Paris (France) : OCDE, Direction de l'environnement. Rapport n° : ENV/JM/MONO (2009) 1. [Disponible en anglais seulement]
- Odedra KM, et S Farooque. 2014. Chlorhexidine: an unrecognized cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J.* 90:709-714. [Disponible en anglais seulement]
- Olivieri J, Eigenmann P, et C Hauser. 1998. Severe anaphylaxis to a new disinfectant: polyhexanide, a chlorhexidine polymer. *Journal suisse de médecine = Schweiz Med Wochenschr.* 128 (40):1508-11. [Disponible en anglais seulement]
- O'Malley LP, Hassan KZ, Brittan H, Johnson N, et AN Collins. 2006. Characterization of the biocide polyhexamethylene biguanide by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Appl Polym Sci.* 102(5):4928-4936. [Disponible en anglais seulement]



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

Pascault JP, et RJJ Williams. 2010. Epoxy polymers, new materials and innovations. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, p. 1-389. [Disponible en anglais seulement]

Petrie EM. 2006. Epoxy adhesive formulations. McGraw-Hill Chemical Engineering, p. 1-554. [Disponible en anglais seulement]

Pham HQ, et MJ Marks. 2004. Epoxy resins. In: Mark HF, editor. Encyclopedia of Polymer Science and Technology. Vol. 9. John Wiley & Sons, Inc. p. 678-804. [Disponible en anglais seulement]

Politano VT, et AM Api. 2008. The Research Institute for Fragrance Materials' human repeated insult patch test protocol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 52:35-38. [Disponible en anglais seulement]

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

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

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2009. The ConsExpo Spray Model. Updated version for ConsExpo 4 [Internet]. Bilthoven (NL): RIVM (Institut national pour la santé publique et l'environnement). Rapport n° : 320 104 005/2009. [Disponible en anglais seulement]

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

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

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

Santé Canada. 2017. Supporting Documentation: Final Risk Matrix Location of Polymers. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. Données à l'appui de la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères – Résultats de l'évaluation préalable. [Disponible en anglais seulement]

[SDS] Safety Data Sheet. 2018. EBECRYL® 3700 radiation curing resins. Allnex USA Inc. [Consulté le 30 avril 2019] [Disponible en anglais seulement]

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

SciFinder [base de données]. 2018. Columbus (OH): Chemical Abstract Services. [Disponible en anglais seulement]

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

Sun Y, et AG Chmielewski, éditeurs. 2017. Applications of Ionizing Radiation in Materials Processing. Vol. 2. Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warszawa. p. 1-273. [Disponible en anglais seulement]

[TGA] Therapeutic Goods Administration. 2018. PHMB, département de la Santé, gouvernement de l'Australie. [Disponible en anglais seulement]

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

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

[UE] European Union. 2019. Règlement (UE) 2019/831 de la Commission. Journal officiel de l'Union européenne L137/29.

[US EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2004. Registration Eligibility Decision (RED) for PHMB. Washington (DC): US EPA. p. 1-98. [Disponible en anglais seulement]

[US EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2010. TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories. Washington (DC): US EPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. [Disponible en anglais seulement]

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

[US FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 2017. Inventory of Effective Food Contact Substance Notifications, FCN No. 772. Food and Drug Administration des États-Unis. [Disponible en anglais seulement]

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

Wessel S, et H Ingmer. 2013. Modes of action of three disinfectant active substances: A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 67:456-467. [Disponible en anglais seulement]

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

L'approche appliquée à l'évaluation des effets sur l'environnement pendant la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères est décrite dans la présente section.

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

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

Le volet environnemental de l'approche de la Deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères consistait en quatre étapes principales pour identifier les polymères dont une évaluation approfondie de leur potentiel à causer des effets nocifs est justifiée. La première étape consistait à déterminer les polymères qui n'occasionneront probablement pas de préoccupation pour l'environnement étant donné les faibles quantités importées et fabriquées déclarées dans le cadre de la Phase 2 de la mise à jour de la Liste intérieure des substances (Canada 2012), une enquête à participation volontaire (ECCC 2015) et une enquête à participation obligatoire exigée par l'article 71 de la LCPE (Canada 2015). Les polymères dont les quantités d'importation et/ou de fabrication sont inférieures à 1 000 kg par année ne sont probablement pas préoccupants pour l'environnement. Cela concorde avec le seuil de déclaration obligatoire de 1 000 kg pour les polymères exigé par l'article 7 du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (Produits chimiques et polymères)* [RRSN - C et P] (Canada 2005).

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

La troisième étape consistait en la composante environnementale visant à répertorier les polymères possédant des groupes fonctionnels réactifs (GFR). Les GFR sont des groupes dont la fonction chimique est considérée comme réactive et peut causer des effets dommageables sur la communauté biologique. Ces groupes sont bien décrits à l'annexe 7 du RRSN - C et P (Canada 2005) et les polymères contenant des GFR peuvent présenter une préoccupation accrue pour l'environnement et nécessiter une évaluation approfondie. Parmi les GFR, on retrouve, entre autres, des fonctions cationiques ou potentiellement cationiques, des alcoxysilanes et des phénols non substitués en position ortho ou para. Pour déterminer la présence de GFR, les données sur la structure ont été recueillies au moyen d'une enquête à participation volontaire (ECCC 2015) et d'une enquête à participation obligatoire par l'article 71 de la LCPE (Canada 2015). Dans les cas de polymères pour lesquels aucune structure représentative n'a été fournie, des représentations structurales ont été déduites des données sur des polymères similaires : 1) obtenues de la base de données interne du Programme des nouvelles substances; 2) à partir du nom établi par le Chemical Abstract Service (CAS); ou 3) déduites d'après les connaissances professionnelles sur les mécanismes de polymérisation probables.

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

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

Les VCT ont été fondées sur des données empiriques ou modélisées (le cas échéant). Les données expérimentales d'écotoxicité ont été recueillies au moyen de l'enquête à participation volontaire, de l'enquête sur les polymères exigée par l'article 71 de la LCPE, des données de la documentation scientifique et de données d'extrapolation sur des polymères ayant été évalués par le Programme des nouvelles substances. Si les scénarios indiquaient une faible probabilité de causer des effets nocifs pour les organismes aquatiques (c.-à-d., le rapport CEE/CESE est inférieur à 1), on s'attend à ce que le polymère présente une préoccupation faible pour l'environnement.

Il est généralement admis que les conclusions découlant du recours à la deuxième phase de l'évaluation préalable rapide des polymères ont des incertitudes associées, y compris des variations dans les activités commerciales. Cependant, l'utilisation d'une vaste gamme de sources d'information (concernant le potentiel d'exposition et les dangers préoccupants déterminés pour un polymère donné) et de scénarios d'exposition prudents améliore la confiance en la conclusion selon laquelle les polymères qui n'ont pas besoin d'évaluation approfondie ne sont probablement pas préoccupants.

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

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

**Annexe B. Exposition estimative au PHMB par inhalation**

Type de produit de consommation	Hypothèses <sup>a</sup>	Inhalation- Concentration moyenne le jour de l'exposition (mg/m <sup>3</sup> )
Atomisateur à pompe  (démêlant pour cheveux pour adultes et enfants)	Composante fraction de poids : 0,001 (fraction) Durée de l'exposition : 5 minutes Volume de la pièce : 10 m <sup>3</sup> Taux de renouvellement d'air : 0,6 L/h Taux de production massique : 0,4 g/sec Durée de la pulvérisation : 0,24 minute Fraction atmosphérique : 0,2 (fraction) Fraction massique non volatile : 0,03 (fraction) Masse volumique non volatile : 1,2 g/cm <sup>3</sup> Hauteur de la pièce : 2,5 m Diamètre maximal des particules inhalées : 15 µm Volume du panache : 0,0625 m <sup>3</sup> Fraction non respirable absorbée : 1 (fraction) Pulvérisation en direction de la personne exposée Poids corporel : 61 kg Fréquence d'utilisation : 2 par jour	1,1 × 10 <sup>-3</sup>
Atomisateur à pompe  (brumisateur corporel pour bébés)	Composante fraction de poids : 0,003 (fraction) Durée de l'exposition : 5 minutes Volume de la pièce : 10 m <sup>3</sup> Taux de renouvellement d'air : 0,6 L/h Taux de production massique : 0,4 g/sec	3,4 × 10 <sup>-3</sup>

	Durée de la pulvérisation : 0,24 minute Fraction atmosphérique : 0,2 (fraction) Fraction massique non volatile : 0,03 (fraction) Masse volumique non volatile : 1,2 g/cm <sup>3</sup> Hauteur de la pièce : 2,5 m Diamètre maximal des particules inhalées : 15 µm Volume du panache : 0,0625 m <sup>3</sup> Fraction non respirable absorbée : 1 (fraction) Pulvérisation en direction de la personne exposée Poids corporel : 11 kg Fréquence d'utilisation : 2 par jour	
--	--	--

<sup>a</sup> D'après des scénarios d'exposition par défaut dans le modèle ConsExpo (RIVM 2009) avec une ou plusieurs modifications mineures. Pour le PHMB, on a pris en compte les propriétés suivantes : masse moléculaire (1600 g/mol), log K<sub>ow</sub> (-2,3), pression de vapeur (10<sup>-7</sup> Pa) et température d'application (20 °C)

### Résumé du scénario d'évaluation des risques par inhalation :

Les expositions prévues au PHMB présent dans des produits cosmétiques en atomiseur varient de 0,0034 et de 0,0011 mg/m<sup>3</sup> lorsque le produit est pulvérisé à l'aide d'un atomiseur à pompe à des concentrations de 0,3 % et de 0,1 %, respectivement.

À l'aide de la DSENO expérimentale de 0,025 mg/m<sup>3</sup>, établie dans une étude de 28 jours chez le rat, comme référence pour déterminer la marge d'exposition, les ME sont estimées à 22,7 et à 7,4.

DSENO de 0,025 mg/m<sup>3</sup> divisée par 0,0011 mg/m<sup>3</sup> (pulvérisé au moyen d'un atomiseur à pompe contenant 0,1 % de PHMB) = ME de 22,7

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

En établissant les degrés d'exposition acceptables (DEA) aiguë, à moyen terme et à long terme au PHMB par inhalation, l'Union européenne a pris en compte la même étude principale et les ME similaires de 25, 75 et 150, respectivement (UE 2015).

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



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

Les scénarios suivants d'exposition humaine ont été approfondis de sorte que la durée de l'exposition est de 15 minutes, le pourcentage de substance respirable est de 10 % et la valeur par défaut de la dose conservée de la substance inhalée est de 50 %. En outre, le poids corporel et les taux de renouvellement de l'air ont été adaptés pour les groupes d'âge en particulier.

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

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

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

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

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

C : concentration dans l'air (mg m.a./m<sup>3</sup>) = 0,001 mg/m<sup>3</sup> (0,1 %, scénario avec atomiseur à pompe)

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

DI : dose inhalée (m<sup>3</sup>/h) = 0,38 m<sup>3</sup>/h

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

p.c. : poids corporel moyen = 16 kg

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

Où : 1 000 L = 1 m<sup>3</sup> = 1 000 000 mL

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

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

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

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

C : concentration dans l'air (mg m.a./m<sup>3</sup>) = 0,003 mg/m<sup>3</sup> (0,1 %, scénario avec atomiseur à pompe)

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

DI : dose inhalée (m<sup>3</sup>/h) = 0,15 m<sup>3</sup>/h (taux d'inhalation d'un enfant de ~3 mois)

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

p.c. : poids corporel moyen = 8 kg

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

Où : 1 000 L = 1 m<sup>3</sup> = 1 000 000 mL

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

$(FU \times C \times R \times DI \times D \times P)/p.c. = (1 \times 0,025 \text{ mg/m}^3 \times 0,01 \times 0,0144 \text{ m}^3/\text{h} \times 6 \text{ h} \times 0,5)/0,3 \text{ kg}$

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

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

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

Lorsqu'on a comparé la dose sans effet nocif observé d'exposition par inhalation déterminée à l'aide d'une étude de 28 jours avec la concentration estimée des expositions potentielles chez l'humain, on a conclu que les valeurs des marges d'exposition pour les produits cosmétiques en atomiseur présentaient un risque inacceptable pour la santé humaine. Les marges d'exposition calculées pour les produits cosmétiques en atomiseur sont jugées insuffisantes pour atténuer les incertitudes dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

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

Étape 1 : Transformation de la concentration d'induction ne causant pas de sensibilisation (NESIL) dans les calculs de doses appropriés

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

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

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

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

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

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

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

$\text{Concentration d'induction ne causant pas de sensibilisation (NESIL)} = 768 \frac{\mu g}{\text{cm}^2}$
--

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

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

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

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

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

### Étape 3 : Degré d'exposition acceptable (DEA)

$$\text{Degré d'exposition acceptable (DEA)} = \frac{NESIL}{FES}$$

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

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

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

$$\begin{aligned} \text{Concentration d'exposition du consommateur (CEC)} & \text{ug/cm}^2 \\ &= \frac{CS \times 1000 \times C \times F \times FR}{100} \end{aligned}$$

Où

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

$$\begin{aligned} C &= \text{Concentration de PHMB dans le produit} \\ &= 3 \% \text{ (concentration maximale déclarée)} \end{aligned}$$

$$F = \text{Fréquence d'application} = 2$$

$$FR = \text{Facteur de rétention} = 1 \text{ (scénario prudent, sans rinçage)}$$

Substitution,

$$CEC = \frac{2 \times 1000 \times 3 \times 2 \times 1}{100}$$

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

### Étape 5 : Comparaison entre le DEA la CEC

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

Il y a deux essais d'applications épicutanées répétées chez l'humain (HRIPT) sur le PHMB dans les dossiers préparés par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC). L'étude réalisée par Hink (1976; mentionné dans ECHA 2011) semble indiquer que le PHMB n'a pas induit de sensibilisation cutanée à la concentration de 1 %. Une induction de la sensibilisation a été observée lorsque la concentration d'induction est de 2 % ou plus

(Smith 1981, mentionné dans CSSC 2017). Pris ensemble, ces résultats indiquent que le seuil d'induction de la sensibilisation chez l'humain se situe entre 1 % et 2 %. Après l'application d'une méthode semblable à l'évaluation quantitative des risques (EQR) pour la sensibilisation cutanée (Api et coll. 2008), la concentration d'induction ne causant pas de sensibilisation (NESIL) du PHMB dans les cosmétiques a été estimée à 768 µg/cm<sup>2</sup>.

On a adapté la NESIL à un ensemble de facteurs d'évaluation de la sécurité (FES) pour prendre en compte de la variabilité entre les individus, des effets de matrice et des facteurs d'utilisation pour l'estimation du degré d'exposition acceptable (DEA). Pour tenir compte des différences de sensibilité des individus à la sensibilisation cutanée dans la population humaine, on a appliqué un facteur de 10. La présence du PHMB est déclarée dans plusieurs types de produits, comme les déodorants, les produits pour le bain, les nettoyants, les hydratants et les produits de manucure. Le véhicule utilisé dans les essais HRIPT est de l'eau distillée, tandis que les préparations cosmétiques contiennent des véhicules complexes à base aqueuse et non aqueuse qui sont susceptibles d'influer sur l'absorption cutanée du PHMB. Pour tenir compte des différences dans la composition des véhicules, on a appliqué un facteur de 3. Finalement, pour tenir compte des différences dans les profils d'emploi des cosmétiques contenant du PHMB, on a appliqué un facteur additionnel de 3. Dans l'ensemble, un facteur d'évaluation de la sécurité (FES) de 90 (10 × 3 × 3) est proposé. En tenant compte du FES, le DEA est estimé à 8,53 µg/cm<sup>2</sup>.

Dans le Cosmetic Notification Search, on indique que la concentration maximale de PHMB dans les hydratants sur le marché canadien est de 3 %. À l'aide d'hypothèses prudentes, la concentration d'exposition du consommateur (CEC) est estimée à 120 µg/cm<sup>2</sup>. La comparaison du DEA avec la CEC semble indiquer que les concentrations actuelles d'exposition ne sont pas acceptables.

Il existe plusieurs incertitudes dans les essais HRIPT. Ces essais ont été présentés par l'industrie aux organismes de réglementation de l'Europe et des États-Unis et ne fournissent que des sources secondaires d'information. Le nombre de sujets ayant participé jusqu'à la fin de l'essai est plus faible que le nombre généralement acceptable de sujets pour un essai HRIPT (Politano et Api 2008). De plus, il manquait le plan expérimental complet, les échelles d'évaluation et les critères d'effets pour évaluer la qualité de l'essai. Il existe plusieurs écarts, notamment les changements dans les concentrations d'induction et l'administration de plusieurs concentrations de provocation pendant le déroulement de l'étude, ce qui augmente l'ambiguïté des résultats de l'étude. Bien que l'approche de l'EQR soit actuellement la méthode la plus avancée pour évaluer quantitativement la sensibilisation cutanée, elle n'est pas largement acceptée dans la communauté scientifique.