



Government
of Canada

Gouvernement
du Canada

Canada

Ébauche d'évaluation préalable

Dérivés de protéines et extraits de levure

Numéros de registre du Chemical Abstracts Service

8013-01-2

9015-54-7

92113-31-0

111174-63-1

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Février 2021

Sommaire

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE 1999], le ministre de l'Environnement et la ministre de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de quatre substances appelées collectivement groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure. Les substances de ce groupe ont été jugées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE ou en raison d'autres préoccupations pour la santé humaine. Leurs numéros de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS¹), leurs noms sur la Liste intérieure des substances (LIS) et leurs noms communs sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure

N° CAS	Nom sur la LIS	Nom commun
8013-01-2 ^a	Extraits de levure	Extraits de levure
9015-54-7 ^{a,b}	Hydrolysats de protéines	S.O.
92113-31-0 ^{a,b}	Collagène, hydrolysats	Hydrolysats de collagène
111174-63-1 ^a	Produits de réaction des hydrolysats de protéines du cuir avec le chlorure d'isostéaroyle	Collagène hydrolysé par l'isostéaroyle

Abréviations: S.O. = sans objet

^a Ce n° CAS désigne un UVCB (substance de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matière biologique).

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

Les substances du groupe des protéines et des extraits de levure sont dérivées de matières biologiques d'origine naturelle. La composition des extraits de levure, des hydrolysats de protéines, des hydrolysats de collagène et du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle varie selon la source de la matière et les conditions de production. Les quatre substances visées par la présente évaluation ont fait l'objet d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE. Pendant l'année de déclaration de 2011, entre 100 000 et 1 000 000 kg des extraits de levure, entre 10 000 et 100 000 kg d'hydrolysats de protéines et 67 702 kg d'hydrolysats de collagène ont été importés au Canada. Pendant la même année, aucune importation de collagène hydrolysé par l'isostéaroyle et aucune production de ces 4 substances au-delà du seuil de déclaration de 100 kg n'ont été déclarées au Canada. Parmi les utilisations déclarées se comptent les matériaux de construction, les aliments et boissons, les produits nutritionnels utilisés dans les aliments pour animaux et les produits de soins personnels. Plus précisément, les substances de ce groupe peuvent être utilisées au Canada dans des aliments

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

comme agents aromatisants, à des fins nutritionnelles dans des produits tels que des suppléments de protéines et des préparations pour nourrissons, ainsi que dans un certain nombre de produits disponibles pour les consommateurs, dont des produits de santé naturels et des cosmétiques. De plus, les hydrolysats de collagène et les extraits de levure sont des agents de formulation dans des produits antiparasitaires.

Les risques pour l'environnement des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure ont été caractérisés à l'aide de la Classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques, une approche fondée sur le risque qui tient compte de multiples paramètres liés au danger et à l'exposition et d'une pondération des éléments de preuve pour classer le risque. Les profils de danger reposent principalement sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition incluent la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Une matrice de risque est utilisée pour attribuer aux substances un potentiel faible, modéré ou élevé, selon leurs profils de danger et d'exposition. D'après les résultats de l'analyse de la CRE, il est peu probable que les substances du groupe des protéines et des extraits de levure soient nocives pour l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, les quatre substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure présentent un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement. Il est conclu que les extraits de levure, les hydrolysats de protéines, les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne satisfont pas aux critères des alinéas 64a) et b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Concernant la santé humaine, les profils de risque de différents hydrolysats de protéines d'origine végétale ou animale, qui sont représentatifs de la substance hydrolysats de protéines faisant partie du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure, indiquent qu'aucun effet nocif n'a été observé lors d'études de laboratoire réalisées avec des doses allant jusqu'à la dose limite de 1000 mg/kg pc/jour. De même, aucun effet nocif n'a été signalé lors de plusieurs études de laboratoire sur les extraits de levure et les hydrolysats de collagène. D'après les renseignements sur les composants de réaction du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle, à savoir l'acide isostéarique et les hydrolysats de collagène, ainsi que sur d'autres alkylamides d'acides aminés de structure similaire, cette substance ne devrait pas avoir d'effets nocifs sur la santé. Par conséquent, compte tenu des renseignements toxicologiques disponibles sur un ensemble représentatif d'hydrolysats de protéines (y compris les dérivés de levure et de collagène) et de substances associées au collagène hydrolysé par l'isostéaroyle, il a été jugé que les substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de

levure présentent un faible potentiel de danger et leur risque pour la santé humaine est donc faible.

Compte tenu des renseignements contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que l'extrait de levure, les hydrolysats de protéines, les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Il est donc conclu que les extraits de levure, les hydrolysats de protéines, les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Sommaire	i
1. Introduction	5
2. Identité des substances	6
2.1 Choix des analogues et utilisation de modèles (Q)SAR.....	8
3. Propriétés physiques et chimiques	10
4. Sources et utilisations	10
5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	15
5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement	15
6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	18
6.1 6.1 Évaluation de l'exposition	18
6.2 Évaluation des effets sur la santé	18
6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine	24
6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine.....	24
7. Conclusion	25
Références	26
Annexe A. Principaux composants de certains hydrolysats de protéines	29

Liste des tableaux et des figures

Tableau 2-1. Identités des substances.....	6
Tableau 4-1. Résumé des informations sur la fabrication et les importations canadiennes du groupe des dérivés de protéines et extraits de levure, présentées en réponse à une enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE	11
Tableau 4-2. Résumé des utilisations canadiennes du groupe des dérivés de protéines et extraits de levure (sur la base des renseignements fournis en réponse à une enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE)	12
Tableau 4-3. Autres utilisations des dérivés de protéines et extraits de levure au Canada.....	12

1. Introduction

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE 1999] (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation préalable de quatre substances appelées collectivement groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure afin de déterminer si ces substances posent ou peuvent poser des risques pour l'environnement ou la santé humaine. Les substances de ce groupe ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE ou en raison d'autres préoccupations pour la santé humaine (ECCC, SC [modifié en 2017a]).

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure ont été caractérisés à l'aide de la Classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques (ECCC 2016a). La CRE permet de décrire le danger posé par une substance à l'aide de paramètres clés, dont le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique, et d'évaluer l'exposition potentielle des organismes dans des milieux aquatiques ou terrestres en fonction de facteurs comme la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique à grande distance. Les différentes éléments de preuve sont combinés afin de déterminer les substances qui requièrent une évaluation plus approfondie de leur potentiel d'effets nocifs sur l'environnement ou qui présentent une faible probabilité d'avoir de tels effets.

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

La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE travaillant à Santé Canada et à Environnement et Changement climatique Canada. Elle inclut des intrants provenant d'autres programmes de ces deux ministères. La partie de cette évaluation concernant la santé humaine a fait l'objet d'un examen et/ou d'une consultation externe. Des commentaires sur les parties techniques sur la santé humaine ont été fournis par M. Supratik Kar (Interdisciplinary Center for Nanotoxicity, Jackson State University), M. Mustafa Al-Zoughool (Kuwait University), Mme Judy S. Lakind (LaKind Associates; University of Maryland School of Medicine) et M. Joseph Caruso (Institute of Environmental Health Sciences, Wayne State University). Le volet environnemental de la présente évaluation est fondé sur le document décrivant la classification du risque écologique (publié le 30 juillet 2016), qui a fait l'objet d'une évaluation externe et d'une période de consultation publique de 60 jours. Bien que des commentaires externes

aient été pris en compte, Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada demeurent responsables du contenu définitif et des conclusions de la présente ébauche d'évaluation préalable.

La présente ébauche d'évaluation préalable est axée sur des renseignements essentiels permettant de déterminer si ces substances satisfont aux critères de l'article 64 de la LCPE. À cette fin, nous avons examiné des renseignements scientifiques et suivi une approche fondée sur le poids de la preuve et le principe de précaution². Nous présentons dans la présente ébauche d'évaluation préalable les renseignements essentiels et les considérations qui nous ont permis de tirer nos conclusions.

2. Identité des substances

Les numéros de registre du Chemical Abstracts Service (no CAS³) des substances individuelles, les noms qui figurent sur la *Liste intérieure des substances* (LIS) et les noms communs sont présentés dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1. Identité des substances

Nº CAS ^a	Nom sur la LIS	Nom commun
8013-01-2	Extraits de levure	Extrait de levure
9015-54-7	Hydrolysats de protéines	Hydrolysats de protéines
92113-31-0	Hydrolysats de collagène	hydrolysats de collagène

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

³ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (nº CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf lorsqu'elle est requise en vertu des exigences réglementaires ou pour des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque l'information et les rapports sont exigés selon la loi ou une politique administrative, est interdite sans le consentement écrit de l'American Chemical Society

Nº CAS ^a	Nom sur la LIS	Nom commun
111174-63-1	Produits de réaction des hydrolysats de protéines du cuir avec le chlorure d'isostéaroyle	Collagène hydrolysé par l'isostéaroyle

^a Toutes les substances du groupe des dérivés de protéines et extraits de levure sont des UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produits de réactions complexes ou matière biologique). Ces substances sont dérivées de sources naturelles ou de réactions complexes. Les UVCB ne sont pas des mélanges intentionnels de substances distinctes et sont considérées comme des substances simples.

Selon la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) (1978), les hydrolysats de protéines représentent un ensemble de sources de protéines traitées par des acides ou des enzymes et qui sont conçues pour fournir un mélange d'acides aminés et/ou de peptides. Il existe quatre principaux types d'hydrolysats de protéines qui se distinguent normalement par leur mode de préparation : i) les protéines de source végétale ou animale hydrolysées par un acide, ii) les extraits de levure de bière ou de boulangerie autolysés, iii) les sauces de soja issues de la dégradation enzymatique de mélanges blé/soya, iv) la caséine hydrolysée par un enzyme (FDA 1978).

Bien que la définition d'un extrait de levure soit couverte par celle des hydrolysats de protéines, elle sera traitée séparément dans le cadre de la présente évaluation (c.-à-d. comme une substance séparée). La Toxic Substances Control Act (TSCA) 2018 des États-Unis décrit la substance de n° CAS 8013-01-2 (extrait de levure) comme des « extraits et leurs dérivés modifiés physiquement comme des teintures, des essences concrètes, des essences absolues, des huiles essentielles, des oléorésines, des terpènes, des fractions sans terpènes, des distillats, des résidus, etc. obtenus à partir de *Saccharomyces* » (EPA 2018). Bien que d'autres renseignements sur l'identité de la substance ne soient pas disponibles, d'autres éléments de preuve indiquent que cet organisme est *Saccharomyces cerevisiae*. Ce n° CAS est répertorié par la FDA comme « extrait de levure de boulangerie » connu comme étant dérivé de *S. cerevisiae* (FDA 2019a) et le Chemical Book/Sigma Aldrich indique également que l'extrait associé au n° CAS 8013-01-2 provient de cette espèce (Chemical Book 2017).

Les quatre substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure sont considérées comme des UVCB. La variation de la composition est généralement due à des différences dans la nature de la source de protéines et les conditions de production/traitement. Par exemple, les hydrolysats de protéines peuvent être préparés à partir de différentes sources animales et/ou végétales (par exemple, des sous-produits du cuir, des plumes de poulet ou des sous-produits végétaux), et les matières premières peuvent ne pas être constituées de protéines pures. La plupart du temps, la source de protéines contient également des lipides, de l'amidon ou d'autres hydrates de carbone et des contaminants potentiels. Les contaminants sont surveillés

de près pour assurer qu'ils répondent aux normes industrielles et sont généralement éliminés lors des étapes de traitement thermique ou de purification (Petrova et coll. 2018). Des renseignements supplémentaires sur l'identité des composants de certains hydrolysats de protéines représentatifs sont présentés à l'annexe A.

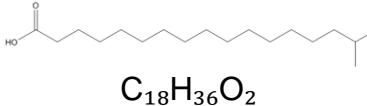
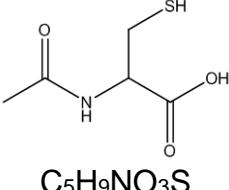
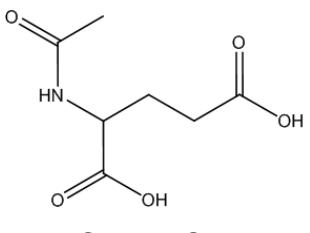
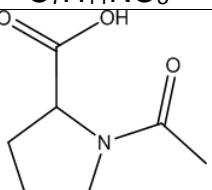
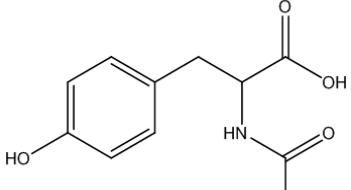
Le procédé de production des hydrolysats de protéines commence généralement par une source de protéines (animale ou végétale) qui est soumise à un traitement mécanique de broyage ou de découpage suivi d'une extraction à l'eau et d'une étape de centrifugation au cours de laquelle le concentré de protéines est séparé des autres composés organiques (Colantoni et coll. 2017). La solution ainsi obtenue est ensuite soumise à une étape d'hydrolyse enzymatique ou acide pour décomposer les protéines en peptides plus petits ou en acides aminés libres. Enfin, les composés hydrosolubles sont soumis à une autre étape de centrifugation suivie d'une étape de concentration permettant de purifier davantage la protéine (par distillation, séchage par pulvérisation et/ou lyophilisation). Les différences de conditions de production et de transformation (telles que la température, le pH, la centrifugation, l'extraction, la purification) ont toutes un impact significatif sur la composition du mélange produit.

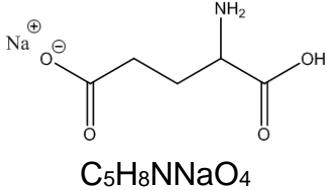
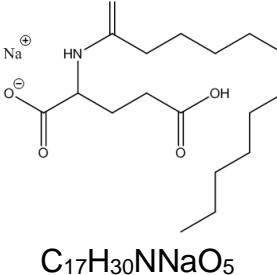
L'obtention du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle nécessite notamment des étapes de production supplémentaires, qui vont plus loin que celles requises pour les hydrolysats de protéines. Cette substance est produite par une réaction de condensation entre le chlorure d'acide isostéarique et les acides aminés présents dans les hydrolysats de collagène (c.-à-d. dérivés de l'hydrolyse des sous-produits du cuir) qui produit un mélange correspondant d'amides isostéaryliques d'acides aminés. C'est ce mélange d'amides isostéaryliques d'acides aminés qui est connu sous le nom de « collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ».

2.1 Choix des analogues et utilisation de modèles (Q)SAR

Une approche de lecture croisée a été suivie pour informer l'évaluation des effets sur la santé humaine du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle. Comme cette substance est produite par la réaction de condensation entre le chlorure de l'acide isostéarique et le mélange des acides aminés présents dans les hydrolysats de collagène, les renseignements sur les effets sur la santé de l'acide isostéarique (qui est formé par l'hydrolyse du chlorure de l'acide isostéarique) et des hydrolysats de collagène (qui font partie du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure) ont permis de caractériser ses effets sur la santé. Par ailleurs, des renseignements sur les effets sur la santé d'alkylamides d'acides aminés de structure similaire ont été pris en compte. Ces substances sont également des produits de réaction entre divers acides aminés et des chlorures d'acides alkyliques autres que le chlorure d'acide isostéarique. Des renseignements sur l'identité et la structure chimique de ces alkylamides d'acides aminés, ainsi que sur l'acide isostéarique, sont présentées dans le tableau 2-2.

Tableau 2-2. Identité et structures chimique de l'acide isostéarique et de certains alkylamides d'acides aminés

N° CAS	Nom sur la LIS ou autre nom (nom commun)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse molaire (g/mol)
2724-58-5	Acide 16-méthyl-heptadécanoïque (acide isostéarique)	 <chem>C18H36O2</chem>	284,48
616-91-1	Acétylcystéine (N-acétylcystéine)	 <chem>C5H9NO3S</chem>	163,20
1188-37-0	Acide N-acétylglutamique	 <chem>C7H11NO5</chem>	189,17
68-95-1	N-Acétyl-L-proline N-Acétyl proline	 <chem>C7H11NO3</chem>	157,17
537-55-3	N-Acétyl-2-tyrosine N-Acétyl-L-tyrosine	 <chem>C11H13NO4</chem>	223,22
167888-81-5	Disodium capryloyl glutamate	 <chem>C13H21NNa2O5</chem>	317,29

68187-32-6	Acide 2-glutamique, dérivés N-acyles de coco, sels monosodiques Cocoyl glutamate de sodium	 $C_5H_8NNaO_4$	169,11
29923-31-7	Hydrogéno-N-(1-oxododécyl)-2-glutamate de sodium Lauroyl glutamate de sodium	 $C_{17}H_{30}NNaO_5$	351,42

3. Propriétés physiques et chimiques

Des données empiriques sur les propriétés physiques et chimiques des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure n'étaient pas disponibles, mais elles peuvent généralement être estimées de façon approximative en utilisant leurs principaux composants (par exemple, acides aminés, chlorure d'isostéaroyle). Les propriétés physiques et chimiques des composants représentatifs de ces substances ont été rapportées dans le document d'ECCC (2016b). Toutefois, en raison de la variabilité intrinsèque de la composition de ces substances et de l'approche adoptée pour caractériser le risque pour la santé humaine de ce groupe, il n'est pas nécessaire de dériver les propriétés physiques et chimiques approximatives de ces substances pour la partie de la présente évaluation consacrée à la santé humaine.

4. Sources et utilisations

Toutes les substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure ont fait l'objet d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012). Le tableau 4-1 est un résumé des renseignements déclarés sur les quantités totales produites et importées des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure pour l'année de déclaration 2011 (Environnement Canada 2013).

Tableau 4-1. Résumé des renseignements sur la production et les importations canadiennes des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure (Environnement Canada 2013)

Nom commun	Quantité totale produite^a (kg)	Quantité totale importée^a (kg)
Extrait de levure	ND ^b	100 000 à 1 000 000
Hydrolysats de protéines	ND ^b	10 000 à 100 000
Hydrolysats de collagène	ND ^b	67702
Collagène hydrolysé par l'isostéaroyle	ND ^b	ND ^b

Abréviation : ND = Non déterminé

^a Les valeurs reflètent les quantités déclarées lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). Voir l'enquête pour des inclusions ou des exclusions spécifiques (annexes 2 et 3). Les valeurs exactes sont fournies lorsqu'elles ne sont pas confidentielles. Les quantités confidentielles sont présentées sous la forme d'une gamme de valeurs.

^b Aucune quantité produite et/ou importée supérieure au seuil de déclaration de 100 kg n'a été déclarée pour cette substance pour l'année de déclaration 2011.

Le tableau 4-2 est un résumé des principales utilisations des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure d'après les renseignements fournis en réponse à une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement

Canada 2013). D'autres utilisations des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure identifiées au Canada sont présentées dans le tableau 4-3.

Tableau 4-2. Résumé des principales utilisations des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure au Canada (Environnement Canada 2013)

Utilisations principales ^a	Extrait de levure	Hydrolysats de protéines	Hydrolysats de collagène	Collagène isostéaroylé hydrolysé
Matériaux de construction	N	O	N	N
Aliments et boissons	O	N	O	N
Intermédiaire	O	N	N	N
Produits nutritionnels utilisés dans les aliments pour animaux	N	O	N	N
produits de soins personnels	N	N	O	N

Abréviations : O = oui, utilisation déclarée pour cette substance; N = non, utilisation non déclarée pour cette substance

^a Renseignements non confidentiels sur les utilisations déclarées dans le cadre de collectes de données menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada, 2013). Veuillez consulter l'enquête pour les inclusions et les exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

Tableau 4-3. Autres utilisations au Canada de substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure au Canada

Utilisation	Extrait de levure	Hydrolysats de protéines	Hydrolysats de collagène	Collagène hydrolysé par l'isostéaroyle
Ingrediant médicinal ou non médicinal dans des désinfectants ou des médicaments destinés aux humains ou aux animaux ^a	N	O ^b	O ^c	N
Ingrediants médicinaux	O ^e	N ^f	O ^g	N

ou non médicinaux dans des produits de santé naturels homologués ^d				
Déclaré présent dans des produits cosmétiques en vertu du <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^h	O ⁱ	O ^j	O ^k	O ^j
Agent de formulation dans des produits antiparasitaire ^l	O ^m	N	O ⁿ	N

Abréviations : O = oui, utilisation déclarée pour cette substance; N = non, utilisation non déclarée pour cette substance

^a Communication personnelle, courriels de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019 et 2020; non référencé

^b Déclaré dans un médicament vétérinaire commercialisé en tant qu'ingrédient actif (communications personnelles, courriels de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

^c Déclaré dans plusieurs médicaments en vente libre destinés à la consommation humaine en tant qu'ingrédient non médicinal (communications personnelles, courriel de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2020; non référencé)

^d Communications personnelles, courriels de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé

^e Les ingrédients déclarés comme extraits de levure comprennent la levure, la levure de boulanger, la levure de brasserie, la levure sèche et *Saccharomyces cerevisiae* (communication personnelle, Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

^f Les hydrolysats de protéines végétales (n° CAS 100209-45-8) et les hydrolysats de protéines animales (n° CAS 100085-61-8) sont répertoriés dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) et la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) en tant qu'ingrédients non médicinaux (communications personnelles, courriels de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

^h Communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux (DSPCPD) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé

ⁱ Présence déclarée dans des produits comme des nettoyants, des revitalisants, du maquillage, des hydratants, des shampoings et d'autres produits capillaires (communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux (DSPCPD) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

^j Présence déclarée dans des produits comme des hydratants pour le visage, des nettoyants, des démaquillants et des vernis à ongles (communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux (DSPCPD) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

^k Présence déclarée dans des produits comme des produits pour le bain, des nettoyants, des exfoliants, des colorants pour cheveux, du maquillage, des produits de massage, des revitalisants et des vernis à ongles

(communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux (DSPCPD) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

¹ Communications personnelles, courriels de Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé; Santé Canada 2010.

^m Présence déclarée comme agent de formulation dans des insecticides, des fongicides et des régulateurs de croissance des plantes (communications personnelles, courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2020; non référencé)

ⁿ Présence déclarée comme agent de formulation dans des acaricides, des insecticides et des régulateurs de croissance des insectes (communications personnelles, courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé)

L'extrait de levure n'est pas connu en tant que composant de matériaux d'emballage alimentaire, mais il peut être utilisé comme composant pour la production d'additifs indirects (p. ex. nettoyants) qui sont ensuite utilisés dans les établissements de transformation des aliments. Au Canada, les extraits de levure seraient considérés comme des ingrédients alimentaires autres que des additifs qui pourraient être ajoutés à tout aliment non standard (par exemple, marmite et végémite), ou à tout aliment standard auquel il est permis d'ajouter des extraits de levure. Il est également possible d'utiliser des extraits de levures comme agents aromatisants ou rehausseurs de saveur. Aucun renseignement définitif n'est disponible sur l'utilisation d'extraits de levure comme agent aromatisant dans des aliments vendus au Canada, mais il est possible d'estimer ces données sur la base de l'utilisation de cette substance comme agent aromatisant autorisée aux États-Unis (communications personnelles, courriels de la Direction des aliments (DA) de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes (BERSE) de Santé Canada, 2019; non référencé).

Au Canada, il est interdit d'utiliser des hydrolysats de protéines comme additifs alimentaires et ils ne sont pas non plus utilisés dans des matériaux d'emballage alimentaire ni dans des additifs indirects. Il est possible de les utiliser comme additifs non alimentaires dans des aliments vendus au Canada. Ces substances sont considérées comme ingrédients alimentaires lorsqu'elles sont utilisées dans des préparations pour nourrissons à base d'acides aminés isolés ou d'hydrolysats de protéines. Ces formules sont généralement conçues pour les nourrissons qui ne tolèrent pas les protéines entières alors que les hydrolysats de protéines de ces formules spécialisées peuvent être la principale source de protéines alimentaires du nourrisson (communications personnelles, courriels de la Direction des aliments (DA) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé). Le Food Chemicals Codex (FCC) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis indiquent que les hydrolysats de protéines ont plusieurs fonctions dans des aliments comme agent aromatisant et rehausseur de saveur (FCC USP 2016, FDA 2019a). Il n'existe aucun renseignement définitif sur l'utilisation d'hydrolysats de protéines comme agent aromatisant alimentaire dans des aliments vendus au Canada, mais une telle utilisation est possible sur la base de l'utilisation autorisée comme agent aromatisant dans des aliments aux États-Unis (communications personnelles, courriels de la Direction des aliments (DA) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019; non référencé).

L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) a inscrit les hydrolysats de protéines tels que les os d'animaux, les grains de maïs, les poils d'animaux et les plumes de volaille hydrolysés à la partie I de l'annexe IV du *Règlement sur les aliments du bétail* (1983) (qui est une liste d'ingrédients qui ne nécessitent pas de déclaration s'ils sont utilisés conformément aux définitions des ingrédients des aliments pour animaux). Bien que cela concerne les aliments pour animaux, le processus d'évaluation de l'ACIA porte également sur l'impact sur la santé humaine dû au transfert potentiel de ces composés dans le lait, les œufs et la viande destinés à la consommation humaine, ainsi que sur tout contaminant éventuel associé à ces substances (ACIA 2019).

En ce qui concerne les hydrolysats de collagène, il a été déclaré que des substances sont utilisées dans des produits de soins de plaies pour animaux (FDS 2014). Les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne sont pas des additifs alimentaires autorisés, et ils ne sont pas rapportés être utilisés comme composants de matériaux d'emballage alimentaire ou additifs indirects au Canada (communications personnelles, courriels de la Direction des aliments (DA) de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 2019, non référencé).

5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure ont été caractérisés à l'aide de la *Classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques* (ECCC 2016a), une approche fondée sur le risque qui tient compte de multiples paramètres liés au danger et à l'exposition et d'une pondération des divers éléments de preuve pour classer le risque. Les divers éléments de preuve sont combinés pour pouvoir distinguer les substances présentant une puissance faible ou élevée et un potentiel d'exposition faible ou élevé dans divers milieux. Une telle approche permet de réduire l'incertitude globale de la caractérisation du risque comparativement à une approche qui reposera sur un unique paramètre dans un seul milieu (la dose létale médiane, DL_{50} , par exemple). Nous résumons ci-après cette approche, qui est décrite plus en détail dans ECCC (2016a).

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

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

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

La CRE est fondée sur une approche pondérée pour réduire au minimum la possibilité d'une classification trop élevée ou trop faible du danger et de l'exposition ainsi que du risque subséquent. Les approches équilibrées suivies pour traiter les incertitudes sont décrites en détail dans ECCC (2016a). Deux des plus importantes sources d'incertitude sont décrites ci-dessous. Des erreurs dans les valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées peuvent modifier la classification du danger, notamment si les paramètres sont fondés sur les valeurs de résidus dans les tissus (c.-à-d. le mode d'action toxique), dont bon nombre sont des valeurs estimées à l'aide de modèles QSAR. L'incidence de telles erreurs est toutefois atténuée par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane générera une valeur prudente (protectrice) des résidus dans les tissus utilisée lors de l'analyse des résidus corporels critiques (RCC). De même, des erreurs de sous-estimation de la toxicité aiguë seront atténuées par le recours à d'autres paramètres de danger, comme le profil structural du mode d'action, la réactivité ou l'affinité de liaison à l'estrogène. Les changements ou les erreurs touchant les quantités de substances chimiques peuvent se traduire par une classification différente de l'exposition, puisque la classification de l'exposition et du risque sont très sensibles à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les résultats de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada d'après les quantités actuellement utilisées et pourraient ne pas représenter les tendances futures.

Les données critiques et les éléments pris en compte pour développer les profils spécifiques aux substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de

levure, ainsi que les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document ECCC (2016b).

Les résultats de la classification du danger et de l'exposition pour les quatre substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure sont présentés dans le tableau 5-1.

Tableau 5-1. Résultats de la classification des risques écologiques des dérivés de protéines et des extraits de levure

Substance	Classement du danger selon la CRE	Classement de l'exposition selon la CRE	Classement du risque selon la CRE
Extrait de levure	faible	faible	faible
Hydrolysats de protéines	faible	faible	faible
Hydrolysats de collagène	faible	faible	faible
Collagène hydrolysé par l'isostéaroyle	haut	faible	faible

Compte tenu des classements de faible danger et de faible exposition obtenus à l'aide des renseignements pris en compte pour la CRE, l'extrait de levure, les hydrolysats de protéines et les hydrolysats de collagène ont été classés comme ayant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est improbable que ces substances soient préoccupantes pour l'environnement au Canada.

D'après les renseignements pris en compte pour la CRE, le potentiel d'exposition du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle est classé faible. Le potentiel de danger de cette substance a été classé comme élevé en raison de l'accord entre son mode d'action réactif et son ratio d'écotoxicité élevé, tous les deux suggérant que cette substance a une puissance élevée. Le profil du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle comportait également un potentiel élevé d'effets nocifs dans les réseaux trophiques aquatiques étant donné son potentiel de bioaccumulation. De même, d'après des alertes structurales provenant de la Boîte à outils QSAR de l'OCDE (OCDE 2014), cette substance pourrait se lier à l'ADN et/ou à des protéines. Cependant, les données utilisées pour la caractérisation selon la CRE ont été basées sur un seul modèle de marqueurs d'ADN, qui constitue une mesure conservatrice. Des analyses supplémentaires décrites à la section 6.2 ont permis d'attribuer un faible potentiel mutagène à l'acide isostéarique et aux autres substances associées au collagène hydrolysé par l'isostéaroyle. Le potentiel de risque pour l'environnement du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle a été initialement classé comme modéré, mais la classification du risque a été revue à la baisse, passant à un potentiel faible de risque pour l'environnement à la suite de la correction effectuée en fonction des quantités actuelles utilisées (voir section 7.1.1 du document sur l'approche de la CRE, ECCC,

2016a). Les effets potentiels et leur manifestation possible dans l'environnement n'ont pas été étudiés plus à fond étant donné la faible exposition à cette substance. Compte tenu des profils actuels d'utilisation, il est improbable que ces substances suscitent des préoccupations pour l'environnement au Canada.

6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

6.1 Évaluation de l'exposition

La population générale du Canada peut être exposée aux substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure, car ces substances sont naturellement présentes dans l'environnement et peuvent également rejetées dans l'environnement suite à l'utilisation des produits disponibles pour les consommateurs (p. ex. rejets à l'égout).

L'exposition de la population générale du Canada aux substances de ce groupe peut être due aux aliments et aux produits disponibles pour les consommateurs, dont des cosmétiques. L'exposition à ces substances peut survenir par voie orale lors de la consommation d'aliments, par voie cutanée lors de l'utilisation de cosmétiques comme les revitalisants capillaires et par inhalation lors de l'utilisation de cosmétiques en vaporisateur comme les hydratants pour le visage et les produits coiffants.

Étant donné le faible potentiel de danger des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure (section 8.2), aucune estimation quantitative de l'exposition de la population générale n'a été réalisée.

6.2 Évaluation des effets sur la santé

Étant donné que les substances évaluées sont des mélanges complexes et que des renseignements limités sont disponibles sur les types précis (p. ex. méthodes de préparation) des substances de ce groupe et, dans le cas des hydrolysats de protéines, sur les sources (p. ex. végétale, animale, ou levure) utilisés au Canada, l'approche adoptée a été basée sur une variété de substances représentatives (p. ex. hydrolysats d'origine animale et végétale) pour caractériser les profils d'effets sur la santé des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure.

Une recherche bibliographique sur les quatre substances évaluées a montré que la majorité des études ont conclu qu'il n'y avait aucun effet nocif à des concentrations inférieures à 1g/kg pc/jour (1000 mg//kg pc/jour). Dans les quelques cas où des effets négatifs ont été observés, il s'agissait de formulations de régime inappropriées dans lesquelles certaines déficiences en acides aminés n'ont pas été prises en compte. Aucun effet associé à une cancérogénicité, génotoxicité ou toxicité pour la

reproduction/développement potentielle n'a été observé. Les détails importants sont présentés ci-dessous.

Extrait de levure

Selon les renseignements soumis à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) dans un dossier REACH, une étude de toxicité subchronique à dose répétée par voie orale a été menée sur des rats Wistar. Les animaux testés ont reçu 0, 200, 625 ou 2000 mg/kg pc/jour de MDA 11 (produit à base de *S.cerevisiae*, composé de 53% de protéines, 11% de sel, 3,6% de graisse et d'autres solides) pendant 13 semaines (10 animaux/sexe/dose). Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 2000 mg/kg pc/jour, la dose testée la plus élevée (HTD), a été établie sur la base de l'absence d'effets nocifs (ECHA c2007-2019c).

Pour une autre étude de toxicité subchronique à dose répétée, des rats Charles River ont été exposés pendant 90 jours à 0,2, 2 ou 20 g/kg pc/jour (200, 2000 ou 20 000 mg/kg pc/jour) d'extrait de levure autolysé (40 % de protéines, 16,7 % de cendres et 15,8 % d'azote) (10 animaux/sexe/groupe) par voie orale. Une DSENO de 2 g/kg pc/jour a été établie sur la base d'une néphrite, de dépôts minéraux dans les tubules du cortex interne et de la jonction corticomédullaire et de l'augmentation des rapports de poids rein-corps à la dose suivante (Hazleton Laboratories 1970).

Une épreuve de mutation inverse bactérienne utilisant *S.cerevisiae* et réalisé avec et sans activation métabolique pendant 72 h a produit un résultat négatif pour les 5 souches de *Salmonella typhimurium* testées (ECHA c2007-2019c).

Une épreuve *in vivo* de micronoyaux avec la poudre de Maxarome (obtenue à partir de la levure primaire) et la poudre de Gistex (extrait de levure autolysé) a permis de constater que les substances testées ne donnaient aucune indication de dommage chromosomique ni de dommage au fuseau mitotique dans les cellules de moelle osseuse de souris (ECHA c2007-2019c).

D'après les résultats des épreuves *in vitro* et *in vivo* ci-dessus, l'extrait de levure ne devrait pas être génotoxique.

Un avis GRAS a également été émis par la FDA (ECCC, SC 2017b) concernant plusieurs souches naturelles et génétiquement modifiées de *S. cerevisiae*. Selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), *S. cerevisiae* est présumé sans risque pour l'utilisation dans les aliments pour animaux et tout au long de la chaîne alimentaire. Toutefois, leur publication sur la présomption qualifiée de sécurité (QPS) contient quelques conditions supplémentaires (EFSA 2007, EFSA 2010, EFSA 2011).

Hydrolysats de protéines

Sources végétales

Pour une étude de toxicité subchronique à dose répétée, des rats Charles River ont été nourris avec un régime composé de 20 % d'hydrolysats de protéines alimentaires (environ 3,6 g/jour⁴ (3600 mg/jour)) provenant de *Lupinus albus*, *L. luteus* ou de caséine (témoins) (12 animaux/groupe) pendant 112 jours. L'alimentation a été complétée avec de la DL-méthionine. Aucune différence n'a été observée entre le groupe testé et le groupe témoin quant à la consommation de nourriture, au taux de conversion des aliments, au rapport du poids des organes au poids corporel pour le foie, la rate, le cœur, aux résultats d'examen microscopique ou aux anomalies observées à l'autopsie (Ballester 1980).

Une étude de toxicité subchronique à dose répétée par voie orale en trois parties a été réalisée avec des rats Wistar et des souris Colworth C57 BI. Pendant la première partie de cette étude, les animaux ont reçu pendant 21 semaines 2,5 ou de 5 g/kg pc/jour (2500 ou 5000 mg/kg pc/jour) d'une alimentation constituée de gluten de blé hydrolysé modifié avec de l'hydrochlorure de cystéine et du glucose ou du xylose. Une DSENO de 5 g/kg pc/jour (DEE) a été établie. Pendant la deuxième partie de l'étude, des rats Wistar ont été reçus 5 ou 9 g/kg pc/jour (40 animaux/sexe/groupe) des mêmes formules pendant deux ans. Une DSENO de 5 g/kg pc/jour a été établie sur la base de l'augmentation du poids des reins et du foie et une incidence plus élevée de télangiectasie à la dose de 9 g/kg pc/jour. Pendant la troisième partie de l'étude, un aliment à base de gluten de blé hydrolysé avec de l'acide et modifié avec du glucose a été donné à des souris Colworth pendant 80 semaines à raison de 5 ou 9 g/kg pc/jour (45 animaux/sexe/groupe). Une DSENO de 9 g/kg pc/jour (DEE) a été établie. Les DSENO établies au cours de cette étude n'ont été basées sur aucun effet observé sur le gain de poids corporel, la consommation de nourriture, l'hématologie, le poids des organes ou des résultats histologiques liés au traitement. Malgré que l'incidence de nodules hépatiques chez les animaux traités avec les deux concentrations alimentaires ait été supérieure à celle observée chez les témoins, ces différences n'ont pas été jugées statistiquement significatives. De même, il n'y a eu aucun effet significatif sur l'incidence, le type, le site ni l'âge de développement de néoplasie (Laboratoire de recherche d'Unilever, 1976).

Une autre étude de toxicité chronique à dose répétée par voie orale a été réalisée avec des souris ICR-JCL sevrées. Les animaux ont été exposés pendant 18 mois à 0, 0,11, 1,1 ou 11 % (environ 0 à 8 g/kg pc/jour, soit 8000 mg/kg pc/jour) de solides de sauce de soja (obtenus par l'hydrolyse enzymatique) (40 animaux/sexe/groupe) et ont reçu un régime alimentaire de base contenant des quantités équivalentes de chlorure de sodium. Une DSENO de 8 g/kg pc/jour (DEE) a été établie sur la base de l'absence de différences dans la prise de poids corporel, la mortalité, le rapport entre le poids des organes et le poids corporel et l'histopathologie des animaux traités par rapport aux témoins recevant du chlorure de sodium. Aucun signe de cancérogénicité n'a été

⁴ Basé sur une consommation quotidienne moyenne de 18 g et une masse corporelle de 350 g (Calabrese et Kenyon 1991).

observé (Ohshita 1977). Des résultats similaires ont été obtenus au cours d'une étude de 6 mois sur des rats Wistar (30 animaux/sexe/groupe) ayant reçu des régimes alimentaires contenant jusqu'à 7 g/kg pc/jour de solides de sauce de soja (Ohshita 1977).

La protéine de soja hydrolysée à l'acide s'est avérée non mutagène lors d'une série d'épreuves microbiennes *in vitro* avec des souches de *Salmonella typhimurium* (Litton Bionetics 1974). Les protéines de lupin hydrolysées (jusqu'à 26,7%), les protéines de pois hydrolysées (jusqu'à 25%), les protéines d'amandes douces hydrolysées (jusqu'à 3,3%) et les protéines végétales hydrolysées (10,9%) ne se sont pas avérées mutagènes lors de divers tests Ames (Personal Care Products Council 2016a,b).

Une étude de toxicité pour la reproduction/développement a été réalisée avec des souris CD-1 et des rats Wistar avec des protéines de soja hydrolysées administrées par voie orale. Les animaux ont été nourris avec des doses maximales de 1 g/kg pc/jour (1000 mg/kg pc/jour) (souris) et de 1,4 g/kg pc/jour (1400 mg/kg pc/jour) (rats) pendant 10 jours à partir du sixième jour de la gestation. L'évaluation n'a révélé aucun effet sur le développement fœtal ni sur la survie maternelle ou fœtale chez les souris et les rats jusqu'à la dose maximale testée (Morgareidge 1973).

Sources animales

D'après les renseignements soumis à l'ECHA dans un dossier REACH, une étude de toxicité subchronique à dose répétée par voie orale a été réalisée avec des rats Sprague-Dawley. Les animaux ont été exposés pendant 90 jours à 0, 30, 300 ou 1000 mg/kg pc/jour de cartilage de sternum de poulet hydrolysé (collagène) (40 animaux/sexe/dose). Aucun des groupes de traitement n'a présenté de mortalité, d'effets indésirables, ni de signes cliniques de toxicité. Un des mâles du groupe ayant reçu la dose intermédiaire a été euthanasié le 38e jour après avoir été trouvé moribond. L'analyse post-mortem a révélé un écoulement rouge des yeux de l'animal, des dents crochues et un contenu gastrique minimal, attribués à une blessure subie dans la cage et non liée au traitement. Une DSENO de 1000 mg/kg pc/jour (HTD) a été établie (ECHA c2007-2019a).

Une épreuve de mutation inverse bactérienne avec des concentrations maximales de caséine hydrolysée de 5000 µg/plaque a produit des résultats négatifs pour toutes les souches de *Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation métabolique S9). La même épreuve a également été effectuée avec de la kératine hydrolysée et des protéines de lait hydrolysées et a produit des résultats négatifs, indiquant ainsi le caractère non mutagène de ces substances. Une épreuve *in vitro* d'aberration chromosomique utilisant la fraction glycomacropeptide du lait de vache à des concentrations maximales de 5000 µg/plate a également montré que la substance n'est pas cytotoxique ni génotoxique (ECHA c2007-2019b).

Aux États-Unis, les hydrolysats de protéines ont reçu le statut « Generally Regarded as Safe » (GRAS). Plus précisément, les protéines hydrolysées de plantes, de légumes, d'animaux et de lait sont considérées GRAS (FDA 1961, 1972). La FDA a également déterminé que l'utilisation de peptones (un mélange variable de polypeptides, d'oligopeptides et d'acides aminés produits par hydrolyse partielle de la caséine, de tissus animaux, de protéines de soja, de gélatine, d'ovalbumine et de protéines de lactosérum) comme substances alimentaires directes était GRAS dans certaines conditions d'utilisation (eCFR 2019).

Hydrolysats de collagène

Une étude de toxicité subchronique à dose répétée par gavage a été menée avec des rats Sprague-Dawley. Les animaux ont été exposés pendant 90 jours à 0, 30, 300 ou 1000 mg/kg pc/jour de BioCell Collagen II⁵ (10 animaux/sexe/groupe) dans 100 mL d'eau. Une DSENO de 1000 mg/kg pc/jour a été établie (HTD) sur la base de l'absence d'effets nocifs sur l'hématologie, la chimie clinique, les évaluations macroscopiques d'organes et de tissus et des signes cliniques (FDA 2017).

Aucun effet nocif n'a été observé lors d'une autre étude d'exposition par voie alimentaire de 90 jours pour laquelle des rats Sprague Dawley ont reçu une nourriture contenant du collagène, de la gélatine ou de la caséine en quantités comprises entre 2 et 10 g/kg pc/jour (2000 et 10 000 mg/kg pc/jour) (Booth 1970, Whitmore 1975).

Une étude de toxicité à court terme par voie cutanée a été réalisée avec des lapins. Les animaux ont reçu 100, 1000 ou 3200 mg/kg pc/jour d'un shampoing commercialisé contenant 2% de collagène hydrolysé une fois par jour pendant 30 jours (2 animaux/sexe/groupe). La peau d'un mâle et d'une femelle de chaque groupe a été abrasée chaque semaine. Une DSENO de 3200 mg/kg (DEE) a été établie sur la base de l'absence de lésions macroscopiques et microscopiques, de comportement anormal et de décès (CTFA 1979). Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une autre étude de toxicité cutanée chez des porcs Yorkshire traités avec 0,5, 1 ou 2 ml/kg d'une solution de shampoing contenant 2 % de collagène hydrolysé (DSENO = 2 ml/kg DEE) (TPS 1978).

Une série d'études cliniques ont été réalisées chez des femmes ménopausées, des adultes souffrant de douleurs articulaires, d'arthrose, de diabète de type 2, d'hypertension légère ou de plaies de pression et d'autres adultes en bonne santé. Les patients ont consommé des produits principalement composés de collagène hydrolysé

⁵ BioCell Collagen II est un mélange de collagène de type 2 hydrolysé avec de l'acide hyaluronique et du sulfate de chondroïtine

isolé à des doses maximales de 135 mg/kg pc/jour⁶ (seuls ou avec de faibles doses d'autres composés dérivés du cartilage, dont l'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine) pendant une période maximale de 20 mois. Aucun effet indésirable lié au composé (par exemple, cicatrisation, douleur articulaire, inflammation) n'a été signalé jusqu'à la dose maximale testée de 135 mg/kg pc/jour (FDA 2017).

Collagène hydrolysé par l'isostéaroyle

Comme indiqué à la section 2, le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle est produit par une réaction de condensation entre le chlorure d'acide isostéarique et les acides aminés présents dans les hydrolysats de collagène. Étant donné le manque de données sur les effets spécifiques de cette substance sur la santé, nous avons utilisé les renseignements sur les effets sur la santé de les deux composants de la réaction pour informer les effets sur la santé du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle. De plus, les renseignements sur les effets sur la santé d'alkylamides d'acides aminés de structure similaire ont été pris en compte.

Acide isostéarique

Au cours de trois études réalisées par incubation gastrique, des rats ayant reçu de l'acide isostéarique ont présenté une DL₅₀ aiguë par voie orale comprise entre 32 et 64 ml/kg pc (Liebert 1983).

Lors d'une étude TG 401 de l'OCDE, un groupe de cinq rats/sexe a reçu de l'acide isoctadécanoïque (également appelé acide isostéarique, n° CAS 30399-84-9) à une dose de 2000 mg/kg pc. Il n'y a eu aucun signe clinique, aucun décès, ni aucun effet observable à la nécropsie. La DL₅₀ était > 2000 mg/kg pc (OCDE 2014).

Une épreuve de mutation inverse bactérienne avec l'isomère structural, à savoir l'acide stéarique, à des concentrations maximales de 5000 µg/plate (avec ou sans activation métabolique) sur des souches de *Salmonella typhimurium* a donné des résultats négatifs dans tous les cas (OCDE 2014).

Hydrolysats de collagène

Les renseignements sur cette substance sont fournis à la section ci-dessus sur les hydrolysats de collagène.

Alkylamides d'acides aminés

⁶ Calculé sur la base d'une consommation maximale de 10 g/jour et d'un poids corporel moyen de 74 kg.

Divers autres alkylamides d'acides aminés présentant à divers degrés des similarités structurelles avec le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ont fait l'objet d'un examen par le panel du Cosmetic Ingredient Review (CIR) en tant que membres du groupe des alkylamides d'acides aminés. Un nombre limité d'études a été identifié.

Des études *in vitro* avec de l'acide acétylglutamique, l'acétylproline, l'acétyltyrosine, le capryloylglutamate disodique, le cocoylglutamate de sodium et le lauroylglutamate de sodium ont mis en évidence une absence de génotoxicité (Cosmetic Ingredient Review 2013).

Une étude de toxicité pour la reproduction/développement de l'acétylcystéine administrée par voie orale a été menée chez le rat et le lapin. Les animaux ont reçu des doses maximales de 2000 mg/kg pc/jour (rats) et de 1000 mg/kg pc/jour (lapins). Selon les résultats d'une évaluation, aucun signe d'altération de la fertilité ni de toxicité pour les fœtus n'a été observé chez ces deux animaux jusqu'à la dose maximale testée. Lors d'une étude distincte de toxicité pour la reproduction, des rats mâles traités par voie orale avec 250 mg/kg pc/jour d'acétylcystéine pendant 15 semaines n'ont présenté aucun effet nocif sur la fertilité ni sur les performances de reproduction (FDA 2006).

6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Aucun effet nocif n'a été observé lors d'études en laboratoire réalisées avec des concentrations maximales de 1000 mg/kg pc/jour de divers hydrolysats de protéines de source végétale ou animale de structure similaire, représentatifs de la substance n° CAS 9015-54-7 hydrolysats de protéines. De même, aucun effet nocif n'a été rapporté dans plusieurs études de laboratoire réalisées avec des doses maximales de 1000 mg/kg pc/jour d'hydrolysats de collagène et d'extrait de levure. Aucune donnée n'était disponible sur les effets sur la santé spécifiques du collagène hydrolysé par l'isostéaroyle. Compte tenu des renseignements sur les constituants individuels ayant réagi, à savoir l'acide isostéarique et les hydrolysats de collagène, ainsi que sur des alkylamides d'acides aminés de structure similaire, cette substance ne devrait pas avoir d'effets nocifs sur la santé. En conséquence, compte tenu des renseignements toxicologiques disponibles présentés dans la présente section, le potentiel de danger des substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure est jugé faible. Aucune estimation quantitative de l'exposition n'a donc été effectuée. Le risque posé à la santé humaine par les quatre substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure est jugé faible.

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

Malgré certaines limites et incertitudes dans la base de données des effets sur la santé (p. ex., concernant l'utilisation d'un ensemble de données représentatives pour traiter la variabilité des mélanges complexes d'hydrolysats de protéines), aucune incertitude significative n'a été identifiée. Sur la base des renseignements disponibles, il a été jugé

approprié pour la présente évaluation d'adopter une approche qualitative basée sur le danger pour la caractérisation des risques.

7. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, les quatre substances du groupe des dérivés de protéines et des extraits de levure posent un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement. Il est conclu que l'extrait de levure, les hydrolysats de protéines, les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne satisfont pas aux critères des alinéas 64 a) et 64 b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que l'extrait de levure, les hydrolysats de protéines, les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne satisfont pas au critère de l'alinéa 64 c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Par conséquent, il est conclu que l'extrait de levure, les hydrolysats de protéines, les hydrolysats de collagène et le collagène hydrolysé par l'isostéaroyle ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Références

Ballester D, Yáñez E, García R, Erazo S, López F, Haardt E, Cornejo S, López A, Pokniak J, and Chichester C. et al 1980. Chemical composition, nutritive value, and toxicological evaluation of two species of sweet lupine (*Lupinus albus* and *Lupinus luteus*). *J Agric Food Chem.* 28:402-405 (disponible en anglais seulement)

Booth AL. 1970. Département de l'Agriculture des États-Unis, Berkeley, Californie. Memorandum with attachments, 21 juillet, à R.A. Whitmore, Département de l'Agriculture des États-Unis, Philadelphie. (disponible en anglais seulement)

Canada. [1983]. *Règlement sur les aliments du bétail*. DORS/83-593.

Chemical Book. 2017. [Yeast Extract](#). Consulté le : 6 septembre, 2019. (disponible en anglais seulement)

[ACIA] Agence canadienne d'inspection des aliments. 2019. [Chapitre 2 – Exigences par rapport aux données pour l'enregistrement des ingrédients et des aliments du bétail : 2.6 Directives relatives à l'évaluation des aliments nouveaux du bétail : origine végétale](#). Consulté le 31 octobre 2019.

Cosmetic Ingredient Review. 2013. [Safety Assessment of Amino Acid Alkyl Amides as Used in Cosmetics \[PDF\]](#). Consulté le 6 septembre 2019. (disponible en anglais seulement)

Cosmetic Ingredient Review. 2017. [Safety Assessment of Plant-Derived Proteins and Peptides as used in Cosmetics](#). Consulté le 6 septembre 2019. (disponible en anglais seulement)

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

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

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [modifié le 12 mars 2017a]. [Catégorisation de substances chimiques](#). Ottawa, Ontario : gouvernement du Canada. [consulté le 2019-09-18].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2017b. [Rapport final d'évaluation préalable de la souche F53 de la levure *Saccharomyces cerevisiae*](#). Ottawa, Ontario : gouvernement du Canada.

[eCFR] [United States Electronic Code of Federal Regulations](#). 2019. Title 21, vol. 3, c. I, part 184.1553: Direct Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe. Washington (DC): National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register (OFR); Government Publishing Office. [consulté le 12-09-2019]. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] European Chemicals Agency. c2007-2019a. [Registered substances database](#); Résultats de la recherche pour n° CAS 100085-61-8. Helsinki (FI): ECHA [updated 2006; consulté le on 2019 Oct 7] (disponible en anglais seulement)

[ECHA] European Chemicals Agency. c2007-2019b. Registered substances database; Résultats de la recherche pour le n° CAS 100085-61-8. Helsinki (FI): ECHA [mise à jour 2008; consulté le 7 octobre 2019]. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] European Chemicals Agency. c2007-2019c. Registered substances database; Résultats de la recherche pour le n° CAS 84604-16-0. Helsinki (FI): ECHA mise à jour 1999; consulté le 7 octobre 2019]. (disponible en anglais seulement)

[EFSA] European Food Safety Authority. 2007. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *EFSA Journal* 587, 10-16.

[EFSA] European Food Safety Authority. 2010. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2010 update). *EFSA Journal* 8(12), 1-56.

[EFSA] European Food Safety Authority. 2011. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2011 update). *EFSA Journal* 9 (12), 1-82.

[EPA] United States Environmental Protection Agency. 2018. Substance Registry Services (SRS). Yeast, ext. [Consulté le 25 octobre 2019] (disponible en anglais seulement)

[FCC USP] Food Chemicals Codex [database]. c2016. Rockville (MD): US Pharmacopeial Convention. [consulté en février 2019]. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 1961. Approval as GRAS (to Snyder, Chadwell Keck, Kayser, and Ruggles, Chicago, Ill.) of hydrolyzed milk protein fondée sur une lettre par E. T. W. le 20 octobre, 1961. Food and Drug Administration. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 1972. Subcommittee on Review of the GRAS List (Phase II). 1972. A comprehensive survey of industry on the use of food chemicals generally recognized as safe (GRAS). Appendix A. Préparé dans le cadre du contrat DHEW n° FDA 70-22, par le Committee on Food Protection, Division Biology and Agriculture, National Research Council. National Academy of Sciences, Washington, D. C. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 1978. Evaluation of the Health Aspects of Hydrolysats de protéines as Food Ingredients. Life Sciences Research Office. [consulté le 7 octobre 2019]. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 2006. Acetadote® (acetylcysteine) Injection [package insert] NDA21-539/S-004 [PDF]. Nashville (Tennessee): Cumberland Pharmaceuticals. Consulté le 7 octobre 2019. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 2017. GRAS Notice 713 for Hydrolyzed Procine Trachea Cartilage. Submitted by Rousselot BVBA on May 3, 2017. Consulté le 7 octobre 2019. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 2019a. Protein Hydrolysate, unspecified. Washington D. C. Food and Drug Administration des États-Unis [consulté le 28 octobre, 2019]. (disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 2019b. Bakers Yeast Extract. Consulté le 28 octobre, 2019. (disponible en anglais seulement)

[FDS] : Fiche de données de sécurité 2014. Lambert Kay EMT Gel [PDF]. Missouri (US): Lambert Kay. [consulté le 2019 Oct 16]. (disponible en anglais seulement)

[FDS] Fiche de données de sécurité. 2015. Gypsum wallboard [PDF]. Miramar (US): UL Environment Inc. [consulté le 7 octobre 2019]. (disponible en anglais seulement)

[FS] Fiche signalétique. 2007. Get Groomed Dog Beauty Products - Dog shampoo [PDF] California (États-Unis.): SimplyShe, Inc. [consulté le 2019 Oct 7]. (disponible en anglais seulement)

Hazleton Laboratories, Inc. 1970. 13 –week dietary administration - rats. Soup base mixture, compound FN; yeatex, yeast extract. Report submitted to Campbell Soup Company, Camden, N. J. Section II in comments by IHPC on SCOGS tentative report 37b "Protein hydrolyzates" *Toxicology*. 1977. International Hydrolyzed Protein Council, Washington, D.C. (disponible en anglais seulement)

Liebert M.A. Inc Publishers. 1983. Final Report on the Safety Assessment of Isostearic Acid. *J Am Coll Toxicol.* 2(7): 61-74. (disponible en anglais seulement)

Litton Bionetics Inc. 1974. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-85, hydrolyzed vegetable protein (soy). Rapport final préparé dans le cadre du contrat DHEW n° FDA 223-74-2104. Disponible sur demande à : NTIS, Springfield (Virginie); PB-245 432. (disponible en anglais seulement)

Morgareidge, K. 1973. Food and Drug Research Laboratories, Inc. Teratologic evaluation of FDA 71-85 (hydrolyzed vegetable protein) in mice and rats. Rapport final préparé dans le cadre du contrat DHEW n° FDA 71-260. Waverly, New York. [27 p.] (disponible en anglais seulement)

Boîte à outils QSAR de l'OCDE [2014] Version 3.3. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratory of Mathematical Chemistry. [OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [consulté le 10-09-2019]. OCDE Existing Chemicals Database: published conclusions and assessments. Paris (FR): OCDE. (disponible en anglais seulement)

Ohshita, K.; Nakashima, Y.; Sugiyama, S.; Takahashi, R. [1977]. Appendix 3. Safety evaluation of shoyu. In: Scientific data and information for the Select Committee on GRAS Substances relating to fermented soy sauce. Kikkoman Foods, Inc., Walworth, Wisconsin. p.36-109. (disponible en anglais seulement)

Personal Care Products Council. 2016a. Summary information Hydrolyzed Sweet Almond Protein and Hydrolyzed Lupine Protein. Données non publiées soumises par le Personal Care Products Council.

Personal Care Products Council. 2016b. Summary information Hydrolyzed Pea Protein. Données non publiées soumises par le Care Products Council. (disponible en anglais seulement)

Petrova I, Tolstorebrou I, Eikevik TM. 2018. Production of fish protein hydrolysates step by step: technological aspects, equipment used, major energy costs and methods of their minimizing. *International Journal of Aquatic Research.* 10(3): 223-241. (disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2010. PMRA list of formulants [PDF]. Ottawa, Ontario : gouvernement du Canada. HC Pub. No.: 100460, Cat. No.: H114-22/2010E. [consulté le 2019-10-7]. (disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2014b. Santé Canada. Produit de santé naturel - Probiotiques [monographie]. (Mise à jour le 13 juin 2014).

TPS (Toxicology and Pathology Services) of the Cosmetic Ingredient Review. 1978. Subchronic dermal toxicity test (2-19-10). (disponible en anglais seulement)

Unilever Research Laboratory. 1976. Biological evaluation of modified protein hydrolysates for use as meat flavors. Washington, D. C. International Hydrolyzed Protein Council. (disponible en anglais seulement)

Whitmore R, Booth A, Naghski J, Swift C. 1975. Digestibility and safety of limed hide collagen in rat feeding experiments. *J Food Sci.* 40:101-104. (disponible en anglais seulement)

Annexe A. Principaux composants de certains hydrolysats de protéines

Tableau A-1. Principaux composants de certains hydrolysats de protéines^a (FDA 1978)

Composant principal (% p/p poids sec)	Blé	Levure	Caséine

Protéines	43,2	32,4	91,9
Cendres	41,1	54,2	0,9
Hydrates de carbone	0,12	0,14	0,04
Acides organiques	6,45	7,63	Moins de 0,4
NH₄Cl	4,82	1,44	4,0
Humidité	2,4	2,2	2,9
Total	99,2	99,4	99,7

^a Exemples de compositions de produits commerciaux de protéines hydrolysées à l'acide (en poids sec).