



Document supplémentaire sur la caractérisation des
risques en soutien à l'ébauche d'évaluation préalable du
Groupe des composés du furane :

**Caractérisation de l'exposition au
(furane-2-yl)méthanol et à l'oxolane dans l'air
extérieur et des risques pour la santé humaine**

Santé Canada

2023

Sommaire

L'ébauche de l'évaluation préalable du groupe des composés du furane a été publiée le 1^{er} septembre 2018. Le présent document contient des renseignements additionnels à l'appui de cette évaluation préalable de l'alcool furfurylique (n° d'enregistrement CAS¹ 98-00-0) et du tétrahydrofurane (n° CAS 109-99-9), ci-après nommés respectivement (furane-2-yl)méthanol et oxolane, deux des quatre substances du groupe des composés du furane. Les données relevées ou générées depuis la publication de [l'ébauche d'évaluation préalable](#) sont incluses dans les pages qui suivent.

Le présent document supplémentaire sur la caractérisation des risques se limite à l'évaluation des préoccupations possibles concernant la santé humaine dues aux rejets de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane dans l'air par des installations au Canada. Depuis la publication de l'ébauche d'évaluation préalable, on a procédé à une étude plus approfondie des données à jour dans l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) sur le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane. Les données et l'analyse présentées ici donnent l'occasion au public de commenter ces nouveaux renseignements avant qu'ils ne soient pris en compte à l'étape finale de l'évaluation préalable des composés de furane et, le cas échéant, dans le document correspondant sur l'approche en matière de gestion des risques.

En 2011, aucune fabrication de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane au Canada n'a été déclarée, mais ces substances ont été importées au Canada en des quantités déclarées comprises entre 100 000 kg et 1 000 000 kg pour le (furane-2-yl)méthanol et une quantité de 384 594 kg pour l'oxolane. Aussi, les deux substances peuvent se trouver rejetées dans l'air en raison d'activités industrielles. Selon les données de l'INRP, environ 0,024 tonne à 590 tonnes de (furane-2-yl)méthanol et 0,0002 tonne à 96 tonnes d'oxolane ont été rejetées dans l'air au Canada en 2019. Dans le cas du (furane-2-yl)méthanol, ces rejets provenaient de divers secteurs, dont les fonderies et la fabrication de produits minéraux non métalliques. Dans le cas de l'oxolane, ils provenaient de divers secteurs comme la finition et l'enduction des textiles et des tissus, ainsi que la fabrication de produits pétroliers.

Le (furane-2-yl)méthanol est classé comme « probablement cancérigène pour l'humain » par le comité d'examen des évaluations du cancer (CARC) de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. Depuis la publication de l'ébauche de l'évaluation préalable, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le (furane-2-yl)méthanol dans le groupe 2B (« peut-être cancérigène pour l'humain »), et selon l'Agence européenne des produits chimiques, le

¹ Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution est interdite, sauf si elle est nécessaire pour répondre aux exigences réglementaires et/ou pour les rapports au gouvernement du Canada lorsque l'information et les rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

(furane-2-yl)méthanol est « soupçonné de causer le cancer » (Carc. 2B). On a estimé les risques d'exposition potentielle au (furane-2-yl)méthanol dans l'air extérieur pour les personnes vivant à proximité d'installations rejetant cette substance. Les estimations de l'exposition aiguë et chronique au (furane-2-yl)méthanol dans l'air ambiant à proximité de ces installations ont été comparées aux niveaux d'effets critiques (aigus et chroniques) pour le cancer et d'autres maladies. On a jugé que les marges pour certaines installations (c.-à-d. les fonderies, la fabrication de produits non métalliques) étaient inadéquates pour rendre compte des incertitudes dans les effets sur la santé et les données d'exposition utilisées pour caractériser les risques.

Selon l'évaluation faite par le système intégré d'information sur les risques (*Integrated Risk Information System*, IRIS) de l'EPA, l'oxolane « présente des signes de cancérogénicité potentielle ». Depuis la publication de l'ébauche d'évaluation préalable, le CIRC a classé l'oxolane dans le groupe 2B (« peut-être cancérogène pour l'humain »). On a estimé les risques d'exposition potentielle à l'oxolane dans l'air extérieur pour les personnes vivant à proximité d'installations rejetant cette substance. Les estimations de l'exposition aiguë et chronique à l'oxolane dans l'air ambiant à proximité de ces installations ont été comparées aux niveaux d'effets critiques (aigus et chroniques) pour le cancer et d'autres maladies. On a jugé que la marge entre les niveaux d'effet critique pour le cancer et l'exposition chronique par inhalation à l'oxolane pour les Canadiens vivant près de certaines installations (c.-à-d. une installation d'enduction de tissus) est inadéquate pour rendre compte des incertitudes dans les effets sur la santé et les données d'exposition utilisées pour caractériser les risques.

À la lumière des renseignements inclus dans le présent document, les rejets de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane dans l'air par certaines installations peuvent être nocifs pour la santé humaine.

Table des matières

Sommaire	i
1. Introduction	5
2. Sources et utilisations	6
2.1 Renseignements soumis en réponse à une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE.....	6
3. Rejets dans l'environnement	6
3.1 Inventaire national des rejets de polluants (INRP)	6
4. (Furane-2-yl)méthanol	7
4.1 Évaluation de l'exposition	7
4.2 Évaluation des effets sur la santé.....	9
4.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	14
4.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.....	17
5. Oxolane	18
5.1 Évaluation de l'exposition	18
5.2 Évaluation des effets sur la santé.....	19
5.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	24
5.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.....	27
Références	29
Annexe A : Paramètres d'entrée du modèle SCREEN3 et modélisation de la dose de référence (DR)	32
SCREEN3.....	32
(furane-2-yl)méthanol	32
Oxolane.....	33
Annexe B : Modélisation de la dose de référence pour le (furane-2-yl)méthanol..	35

Liste des tableaux et des figures

Tableau 3-1 : Quantités de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane rejetées annuellement dans l'air de 2015 à 2019	7
Tableau 4-1 : Concentration estimée de (furane-2-yl)méthanol due aux rejets atmosphériques d'après les données de l'INRP de 2019	8
Tableau 4-2. Exposition, effets cancérigènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité d'installations rejetant du (furane-2-yl)méthanol	15

Tableau 4-3. Estimation de l'exposition, effets non cancérogènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité de certaines installations rejetant du (furane-2-yl)méthanol	16
Tableau 5-1 : Estimation de la concentration d'oxolane dans les secteurs ayant eu le plus de rejets dans l'air, d'après les données de 2019 de l'INRP	19
Tableau 5-2 : Estimation de l'exposition, valeurs d'effet et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité de certaines installations rejetant de l'oxolane	25
Tableau 5-3 : Estimation de l'exposition chronique et aiguë, valeurs des effets non cancérogènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité de certaines installations rejetant de l'oxolane	26

1. Introduction

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 une évaluation préalable du (furane-2-yl)méthanol (n° de registre CAS² 98-00-0) et du furane, tétrahydro- (n° de registre CAS 109-99-9), ci-après appelés alcool furfurylique et tétrahydrofurane, respectivement, dans le cadre d'une évaluation préalable du groupe des composés du furane. Une ébauche d'évaluation préalable concernant le groupe des composés du furane a été publiée le 1^{er} septembre 2018 (ECCC, SC 2018), dans laquelle on proposait que le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane répondent à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE.

Le présent document supplémentaire sur la caractérisation des risques contient des renseignements additionnels à l'appui de l'évaluation préalable des composés du furane, soit entre autres des données trouvées ou produites depuis la publication de l'ébauche d'évaluation préalable (septembre 2018). Des données pertinentes ont été relevées jusqu'en novembre 2019. Des recherches ciblées dans la littérature ont été réalisées jusqu'en octobre 2021.

La portée du présent document se limite à l'évaluation des risques aigus et chroniques préoccupants pour la santé humaine des Canadiens vivant à proximité d'installations rejetant du (furane-2-yl)méthanol et de l'oxolane dans l'air. Depuis la publication de l'ébauche d'évaluation préalable, les rejets dans l'air déclarés par certaines installations à l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) ont plus que doublé par rapport à 2015 et 2016. Par conséquent, on a procédé à un examen approfondi des données de l'INRP sur le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane, notamment à l'aide d'images satellites (Google Maps) qui ont permis de trouver plusieurs installations situées à proximité de résidences. On a donc évalué des scénarios d'exposition supplémentaires pour les personnes vivant à proximité d'installations ayant déclaré des rejets de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane, et les résultats montrent qu'il y a des préoccupations supplémentaires potentielles en ce qui concerne la santé humaine.

Les données et l'analyse présentées dans les pages qui suivent donnent au public la possibilité de commenter les nouveaux renseignements avant qu'ils ne soient pris en compte dans l'évaluation préalable définitive du groupe des composés du furane et, le cas échéant, dans le document correspondant sur l'approche en matière de gestion des risques.

² Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle est nécessaire pour répondre aux exigences réglementaires et/ou pour les rapports au gouvernement du Canada lorsque l'information et les rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

2. Sources et utilisations

Les composants naturels des aliments peuvent produire du (furane-2-yl)méthanol (Burdock 2010; Santé Canada, 2016b). L'hydrolyse acide ou le chauffage des polysaccharides qui contiennent des fragments de pentose et d'hexose peuvent produire du (furane-2-yl)méthanol (Adams et al., 1997). On a également trouvé du (furane-2-yl)méthanol dans la fumée produite par la combustion du bois (McKenzie et al., 1995, cité dans HSDB, 1983- c). L'oxolane n'est pas présent naturellement dans l'environnement.

2.1 Renseignements soumis en réponse à une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE

Le (furane-2-yl)méthanol et l'oxolane ont fait l'objet d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012), et aucune fabrication n'a été déclarée au Canada en 2011. Cependant, les quantités importées déclarées totales se situaient entre 100 000 kg et 1 000 000 kg pour le (furane-2-yl)méthanol et étaient de 384 594 kg pour l'oxolane pour cette même année (Canada, 2012). Selon les déclarations, le (furane-2-yl)méthanol était utilisé dans les secteurs de l'automobile, de l'aéronautique et des transports, dans les matériaux de construction, dans les matériaux métalliques ainsi que dans les peintures et les revêtements (Canada, 2012). L'oxolane était utilisé dans les adhésifs et les produits d'étanchéité, dans les secteurs de l'automobile, de l'aéronautique et des transports, dans les matériaux de construction, dans les peintures et les revêtements ainsi que dans les matériaux en plastique et en caoutchouc (Canada, 2012).

D'autres utilisations du (furane-2-yl)méthanol et de l'oxolane, y compris leur présence dans les produits de consommation, sont décrites à la section 4 de l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018).

3. Rejets dans l'environnement

3.1 Inventaire national des rejets de polluants (INRP)

L'ébauche d'évaluation préalable contient des données de l'INRP³ sur les rejets de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane. Les quantités rejetées dans l'air entre 2015 et 2019 sont présentées dans le tableau 3-1 ci-dessous. Selon l'INRP, les substances n'ont pas été rejetées dans d'autres milieux environnementaux comme l'eau.

³ Pour de plus amples renseignements, voir les documents suivants : À propos de l'Inventaire national des rejets de polluants, <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/inventaire-national-rejets-polluants/a-propos-inventaire-national-rejets-polluants.html>, et la Liste des substances, par seuil, <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/inventaire-national-rejets-polluants/liste-substances/seuil.html>.

Tableau 3-1. Quantités de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane rejetées annuellement dans l'air de 2015 à 2019

Année de déclaration ^a	Quantité de (furane-2-yl)méthanol (tonnes) ^b	Quantité d'oxolane (tonnes) ^b
2015	241	21
2016	206	19
2017	544	13
2018	613	121
2019	641	96

^a Les données utilisées dans ce tableau étaient à jour en date du 11 mars 2021. Les installations peuvent périodiquement mettre à jour les renseignements qu'elles déclarent à l'INRP. Par conséquent, les analyses répétées avec des données extraites à un moment différent peuvent produire des résultats différents. La déclaration des données à l'INRP est assez complexe, notamment en ce qui concerne le respect des seuils de déclaration et l'utilisation de diverses sources de données et méthodes acceptables.

^b Somme des quantités rejetées par les installations répondant aux exigences de l'INRP concernant les seuils de déclaration. Les valeurs sont arrondies à la tonne la plus près.

Parmi les secteurs qui ont rejeté du (furane-2-yl)méthanol dans l'air pour les années de déclaration figurant dans le

Tableau 3-1, on compte les fonderies, les usines sidérurgiques, l'industrie du revêtement, la gravure, le traitement à froid et à chaud et les activités connexes, ainsi que la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques (INRP 2021). Parmi les secteurs qui ont rejeté de l'oxolane dans l'air et figurant dans le tableau 3-1, on compte la finition des textiles et des tissus, l'enduction de tissus, la fabrication de produits en plastique, l'extraction du pétrole et du gaz, la fabrication de produits pétroliers, la fabrication de peintures, de revêtements et d'adhésifs, et la fabrication d'autres produits chimiques.

4. (Furane-2-yl)méthanol

4.1 Évaluation de l'exposition

Il n'y a pas eu de changement appréciable en ce qui concerne l'exposition au (furane-2-yl)méthanol par l'eau potable, la poussière, le sol et les aliments, ainsi que l'exposition liée à l'utilisation de décapants pour le bois, par rapport à ce qui est décrit à la section 7.3.1 de l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018). Depuis la publication de l'ébauche, les rejets atmosphériques déclarés par certaines installations à l'INRP ont considérablement augmenté (ils ont plus que doublé entre 2016 et 2017,

Tableau 3-1). Par conséquent, un examen approfondi des données de l'INRP sur le (furane-2-yl)méthanol, y compris l'utilisation d'images satellites des installations, a été réalisé. Plusieurs de ces installations sont situées à proximité de résidences. Des scénarios d'exposition supplémentaires ont donc été formulés pour les personnes vivant à proximité des installations ayant déclaré des rejets de (furane-2-yl)méthanol dans l'air.

Selon l'INRP, le (furane-2-yl)méthanol est rejeté dans l'air par différents types d'installations, notamment les installations de fabrication de produits minéraux non métalliques, les fonderies, les installations de revêtement et de gravure, ainsi que les installations de traitement à froid et à chaud et les activités connexes (INRP, 2021). En l'absence de concentrations mesurées dans l'air ambiant, on a utilisé le modèle d'exposition SCREEN3 de l'EPA (SCREEN3, 1996) pour estimer les concentrations de (furane-2-yl)méthanol dans l'air à proximité des installations canadiennes qui rejettent cette substance au Canada, à l'aide des données de l'INRP de 2019 (INRP, 2021). Les concentrations maximales dans l'air sur 1 heure, à diverses distances des installations sources (représentant la distance aux zones résidentielles; voir l'annexe A pour plus de détails) ont été estimées en supposant que les récepteurs sont à une hauteur de 1,74 m (Curry et al. 1993) (tableau 4-1). Pour évaluer les épisodes d'exposition se produisant sur une période d'un an, on peut s'attendre à ce que la direction des vents dominants soit variable et non corrélée avec la direction du vent pour un événement unique. Par conséquent, on peut pondérer la concentration d'exposition maximale sur une année en multipliant l'exposition maximale sur 1 heure par un facteur d'échelle de 0,2 (US EPA, 1992). Les concentrations atmosphériques ainsi modélisées sont présentées dans le

Tableau 4-1. Les intrants et les hypothèses du modèle présentés à l'annexe A (tableau A-1).

Tableau 4-1. Concentration estimée de (furane-2-yl)méthanol due aux rejets atmosphériques d'après les données de l'INRP de 2019

Secteur	Paramètre d'exposition	Concentration de (furane-2-yl)méthanol (mg/m ³) a
Fonderies	Concentration maximale sur 1 h Concentration maximale sur 24 h ^b Concentration annuelle ^c	0,03 – 3,474 0,012 – 1,390 0,006 – 0,695
Fabrication de produits minéraux non métalliques	Concentration maximale sur 1 h Concentration maximale sur 24 h ^b Concentration annuelle ^c	0,064 0,026 0,013
Revêtement, gravure, traitement à froid et à chaud, et activités connexes	Concentration maximale sur 1 h Concentration maximale sur 24 h ^b Concentration annuelle ^c	1,43E-04 5,74E-05 2,87E-05

^a Ces valeurs décrivent la plage des concentrations estimées de (furane-2-yl)méthanol provenant d'installations similaires qui ont déclaré avoir rejeté cette substance. Les paramètres du modèle pour chaque installation sont décrits à l'annexe A.

^b En supposant un rejet continu sur 24 heures et en tenant compte de la direction changeante du vent pendant cette période, on calcule une concentration maximale estimée pendant une période d'exposition de 24 heures en multipliant l'exposition maximale sur une heure par un facteur de 0,4 (USEPA, 1992).

^c Pour ce qui est de l'exposition sur une année, le vent peut changer de direction, et on s'attend alors à ce que les concentrations de la substance dans l'air dues à des sources étendues de rejet ne varient alors pas dans la même mesure que les concentrations dues à des sources ponctuelles de rejet. Les conditions météorologiques donnant lieu à une exposition maximale sur 1 heure peuvent persister plus longtemps. Par conséquent, on détermine la

concentration maximale sur une année en multipliant la concentration maximale sur 1 heure par un facteur de 0,2 (US EPA 1992).

4.2 Évaluation des effets sur la santé

La caractérisation des dangers du (furane-2-yl)méthanol se trouve à la section 7.3.2 de l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018). Il n'y a eu aucun changement important dans les effets préoccupants qui avaient été relevés. Pour inclure les rejets des installations industrielles dans le présent rapport, il a fallu examiner plus à fond l'exposition par inhalation pour les scénarios d'exposition chronique, car l'ébauche traitait uniquement de l'exposition par voie orale. Le présent rapport décrit les effets chroniques cancérogènes et non cancérogènes par inhalation.

Comme l'expliquait l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC, 2018), la cancérogénicité est un effet critique de l'exposition chronique au (furane-2-yl)méthanol. Depuis la publication de l'ébauche d'évaluation préalable, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ont publié tous deux des rapports (CIRC, 2019 et ECHA, 2018, respectivement). L'ECHA (2018) considère le (furane-2-yl)méthanol comme une substance « suspectée de provoquer le cancer » (Carc. 2B). Le CIRC (2019) classait le (furane-2-yl)méthanol comme étant possiblement cancérogène pour les humains (groupe 2B). Ces rapports (ECHA, 2018; CIRC, 2019) ainsi que le document d'évaluation du cancer de l'EPA (2014) contenaient un résumé de la littérature sur les effets sanitaires, et ont été utilisés dans le présent document pour caractériser les effets du (furane-2-yl)méthanol sur la santé.

Toxicité aiguë

L'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018) décrit une étude de toxicité aiguë par inhalation chez des rats exposés pendant 4 heures (étude citée dans ECHA, 2007-2016b). Un niveau d'effet de 510 mg/m³ a été déterminé d'après cette étude, en raison d'une diminution du rythme respiratoire au cours de la dernière heure d'exposition. Une diminution du rythme respiratoire a été observée tout au long de l'exposition à 820 mg/m³, avec une respiration laborieuse au cours de la dernière heure d'exposition. Le jour suivant l'exposition, des signes d'irritation ont été observés (renflements et incrustations nasales). La prise de poids corporel a diminué chez les animaux exposés à 510 ou 820 mg/m³ au cours de la première semaine après l'exposition, mais pas au cours de la deuxième semaine. Des changements macroscopiques ont été observés dans les poumons et les voies respiratoires des animaux exposés à 2 070 mg/m³, mais pas chez ceux qui ont été exposés à 510 ou 820 mg/m³. D'autres études rapportent des effets similaires sur la respiration et le poids corporel à des concentrations égales ou supérieures à 842 mg/m³, ainsi que des cas de mortalité à des concentrations de 953 mg/m³ et plus (ECCC, SC 2018).

Toxicité à doses répétées

L'étude de cancérogénicité du National Toxicology Program (NTP) sur le (furane-2-yl)méthanol (NTP, 1999) comprenait l'exposition de souris et de rats par inhalation pendant 16 jours, 14 semaines et 2 ans. Dans l'étude d'inhalation de 16 jours, les souris et les rats ont été exposés à 0, 16, 31, 63, 125 ou 250 ppm de (furane-2-yl)méthanol (équivalant à 0, 64, 124, 252, 500 ou 1 000 mg/m³) pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine (NTP, 1999). Aucun des rats exposés à 250 ppm (1 000 mg/m³) n'a survécu jusqu'à la fin de l'étude, et l'un d'entre eux est mort à 125 ppm (500 mg/m³) le 5^e jour. Chez les rats des deux sexes, on a observé une nécrose, une régénération et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire et/ou une nécrose et une dégénérescence de l'épithélium olfactif à 64 mg/m³ de (furane-2-yl)méthanol et au-dessus, l'inflammation aiguë et/ou purulente augmentant de manière significative à des concentrations plus élevées. D'autres effets ont été observés dans l'étude de 16 jours chez le rat, notamment des signes cliniques comprenant la dyspnée, l'hypoactivité, des écoulements nasaux et oculaires à 63 ppm (252 mg/m³) et plus, et une diminution de la prise de poids corporel à 31 ppm (124 mg/m³) ou 125 ppm (500 mg/m³) et plus chez les mâles et les femelles, respectivement. Chez les souris, la survie a également diminué aux concentrations élevées, car tous les animaux ayant reçu 250 ppm (1 000 mg/m³) et une femelle ayant reçu 125 ppm (500 mg/m³) étaient morts aux jours 2 et 14 de l'étude, respectivement. Les lésions nasales chez les souris des deux sexes à 16 ppm (64 mg/m³) comprenaient une métaplasie squameuse dans l'épithélium respiratoire et la dégénérescence de l'épithélium olfactif. On a constaté une nécrose de l'épithélium respiratoire et olfactif, ainsi qu'une inflammation aiguë et/ou purulente à 124 mg/m³ et plus. Chez les souris, une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel a été observée à 63 et 125 ppm (252 et 500 mg/m³).

Dans une étude de toxicité subchronique, des rats et des souris ont été exposés à des concentrations de (furane-2-yl)méthanol (0, 2, 4, 8, 16 ou 32 ppm, équivalant à 0, 8, 16, 32, 64 ou 128 mg/m³) par inhalation pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 14 semaines (NTP, 1999). Chez les rats, les femelles du groupe ayant reçu la concentration élevée (32 ppm ou 128 mg/m³) présentaient une diminution du poids corporel par rapport aux témoins. Les auteurs de l'étude ont estimé que les modifications des effets hématologiques et des paramètres biochimiques n'étaient pas pertinentes sur le plan toxicologique. À la faible concentration (2 ppm ou 8 mg/m³), les rats mâles et femelles présentaient une fréquence importante de métaplasie squameuse de l'épithélium transitionnel du nez par rapport aux témoins. À partir de 4 ppm (16 mg/m³) et avec l'augmentation de la concentration de (furane-2-yl)méthanol, on a observé une augmentation générale de la fréquence de la dégénérescence, de l'hyperplasie et de l'exsudat de surface dans l'épithélium olfactif chez les rats mâles et femelles. On a observé une fréquence importante d'hyperplasie des cellules caliciformes et de métaplasie squameuse dans l'épithélium respiratoire à 8 ppm et plus. Par rapport aux témoins, les rats des deux sexes ont présenté une fréquence significative d'infiltrat cellulaire dans la *lamina propria* à 16 ppm et plus. Chez les souris, on a observé une diminution du poids relatif du cœur chez les mâles du groupe ayant reçu la concentration élevée. Tout comme chez les rats, on a observé des lésions

nasales chez les souris : les souris mâles ou femelles présentaient une fréquence accrue de gouttelettes hyalines dans l'épithélium respiratoire, ou une métaplasie et une dégénérescence de l'épithélium olfactif à 2 ppm (8 mg/m³), bien que la gravité de cet effet ait été minime. À des concentrations plus élevées de (furane-2-yl)méthanol, la fréquence et la gravité de ces lésions ont augmenté. On a également signalé une fréquence accrue des inflammations chroniques de l'épithélium olfactif et de métaplasie squameuse dans l'épithélium transitionnel chez les souris des deux sexes à partir de 4 ppm et 8 ppm, respectivement (NTP, 1999).

Une étude de toxicité par inhalation de 2 ans chez des souris et des rats (NTP, 1999) a examiné l'exposition du corps entier à des vapeurs de (furane-2-yl)méthanol à 0, 2, 8 ou 32 ppm (0, 8, 32 ou 128 mg/m³) pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine. On a observé des lésions nasales chez les rats et les souris à toutes les concentrations de traitement. À la faible concentration (8 mg/m³), on a observé une fréquence significative de l'hyperplasie de la paroi latérale, une métaplasie, une dégénérescence hyaline et une atrophie de l'épithélium olfactif; une hyperplasie, ainsi qu'une dégénérescence hyaline de l'épithélium respiratoire du nez chez les rats. Une fréquence accrue a été observée à des concentrations plus élevées. On a observé également des lésions nasales supplémentaires de la paroi latérale (métaplasie squameuse), de l'épithélium olfactif (hyperplasie, fibrose, dégénérescence hyaline) et de l'épithélium respiratoire (métaplasie squameuse, dégénérescence hyaline) dans les groupes de rats exposés à des concentrations moyennes et élevées (32 ou 128 mg/m³). En outre, une inflammation purulente et une hyperplasie des glandes de Bowman ont été observées chez les rats mâles et femelles à la concentration moyenne et/ou élevée. Chez les souris, une hyperplasie et une métaplasie des glandes de Bowman, une métaplasie squameuse de la paroi latérale du nez, une métaplasie et une atrophie de l'épithélium olfactif et une dégénérescence hyaline de l'épithélium respiratoire ont été observées 8 mg/m³ chez les souris mâles ou femelles. On a noté le début d'une inflammation purulente à 8 mg/m³ chez les souris femelles, ou à 32 mg/m³ chez les mâles. À partir de 32 mg/m³, on a constaté une fréquence significative de métaplasie squameuse dans l'épithélium respiratoire chez les mâles, une métaplasie squameuse dans la glande de Bowman chez les femelles, ainsi qu'une dégénérescence hyaline de l'épithélium olfactif chez les souris mâles et femelles. Une régénérescence de l'épithélium respiratoire a également été observée à partir de 32 mg/m³. En outre, une néphropathie était présente chez tous les rats et souris traités, et sa gravité augmentait avec la concentration d'exposition. Une évaluation approfondie du rein (sections étagées) a relevé une hyperplasie des tubules rénaux chez les rats du groupe ayant reçu la concentration élevée (128 mg/m³). La fréquence de la dégénérescence des tubules rénaux était statistiquement significative chez les souris mâles ayant reçu la concentration élevée par rapport aux témoins. La dégénérescence de la cornée a augmenté de façon significative chez les souris femelles à la concentration élevée (32 ppm ou 128 mg/m³) (NTP 1999).

D'après les effets non cancérogènes rapportés dans les études du NTP (1999) décrites ci-dessus, le (furane-2-yl)méthanol s'est révélé être un irritant nasal, provoquant une

augmentation, relative à la concentration et la durée de l'exposition, de la fréquence et de la gravité des lésions inflammatoires, dégénératives et prolifératives de l'épithélium respiratoire et olfactif chez les souris et les rats des deux sexes. Aucune valeur CSENO n'a été déterminée, et les valeurs CMENO basées sur les lésions de l'épithélium nasal respiratoire et/ou olfactif ont été établies aux plus faibles concentrations d'essai de 16 ppm (64 mg/m³) pour l'étude de 16 jours et de 2 ppm (8 mg/m³) pour les études de 14 semaines et de 2 ans. D'après les résultats de l'étude de 2 ans sur l'exposition au (furane-2-yl)méthanol par inhalation, le NTP (1999) a également noté que l'architecture générale des cornets nasaux n'était pas déformée et que la muqueuse restait intacte. De plus, comme la concentration des métabolites était proportionnelle à la dose dans toute la plage des doses utilisées, la capacité métabolique ne semblait pas être dépassée (NTP, 1999). L'ensemble de ces données semble indiquer que les effets observés ne sont pas associés à une destruction tissulaire causée par la corrosion ou due à un dépassement important de la capacité métabolique du tissu cible.

En ce qui concerne la caractérisation des risques à l'aide de scénarios comportant une inhalation chronique, on a également considéré comme critères critiques les lésions inflammatoires, dégénératives et prolifératives des tissus respiratoires, transitionnels et olfactifs du nez chez les rats et les souris d'après l'étude de 14 semaines (NTP, 1999). Étant donné que ces effets ont été observés à toutes les doses, la dose d'exposition la plus faible (8 mg/m³) de l'étude de 14 semaines du NTP (1999) sur les rats et les souris a été sélectionnée pour la caractérisation des risques et ajustée pour tenir compte de l'exposition continue (1,4 mg/m³).

Cancérogénicité et génotoxicité

Comme l'indique l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018), une étude d'inhalation de 2 ans chez des souris et des rats (NTP 1999) comportait l'exposition du corps entier à des vapeurs de (furane-2-yl)méthanol à raison de 0, 2, 8 ou 32 ppm (0, 8, 32 ou 128 mg/m³), pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Chez les rats mâles, on a observé quelques signes de cancérogénicité manifestés par une augmentation de la fréquence des tumeurs nasales, car on a observé un adénome de la paroi latérale nasale à la concentration faible, un adénome de l'épithélium respiratoire à la concentration moyenne et quatre carcinomes de l'épithélium respiratoire ou carcinomes épidermoïdes (1 carcinome, 3 carcinomes épidermoïdes) à la concentration élevée. À la concentration élevée, ces fréquences étaient statistiquement significatives par rapport aux témoins. Les signes de cancérogénicité étaient équivoques chez les rates : les adénomes nasaux et rénaux étaient marginalement plus nombreux dans les groupes ayant reçu les concentrations moyenne et élevée par rapport aux témoins (valeurs non significatives et non liées à la concentration). Chez les souris mâles, on a constaté une augmentation de la fréquence des tumeurs rénales : une augmentation statistiquement significative des adénomes et des carcinomes combinés à des tubules rénaux à la concentration élevée par rapport aux témoins (combinaison d'une évaluation standard et d'une évaluation étendue). En outre, même si cet effet n'était pas significatif par rapport aux témoins de l'étude, on a constaté une fréquence combinée des adénomes

(2 animaux) et des carcinomes (2 animaux) des tubules rénaux à la concentration élevée (128 mg/m^3), selon l'évaluation histopathologique standard des reins, ce qui était supérieur à la fréquence observée chez les témoins dans les études antérieures et présentait une tendance positive. On n'a observé aucun signe d'activité cancérigène chez les souris femelles.

Afin de caractériser plus à fond les risques, les données sur la fréquence des tumeurs chez les rats et les souris provenant du bioessai sur le cancer du NTP (NTP, 1999) ont été modélisées à l'aide du logiciel Benchmark Dose Modelling Software (BMDS 2.5) (BMDS, 2017). Voir le tableau B-1 de l'annexe. Le modèle de meilleur ajustement a été sélectionné pour chaque paramètre, selon le document d'orientation de l'EPA sur le BMDS (US EPA, 2012a). Pour l'ébauche d'évaluation préalable, la modélisation à l'aide de BMDS a été réalisée pour les voies d'exposition orale. Cependant, des modifications ont été apportées afin de traiter l'exposition par inhalation aux fins du présent rapport. Pour les tumeurs nasales (adénomes et carcinomes combinés) chez les rats mâles, la concentration repère CR_{10} et la limite inférieure de la concentration repère à 95 % correspondante CLR_{10} sont de 165 mg/m^3 et 79 mg/m^3 , respectivement (annexe B, figure B-1). La CR_{10} et la CLR_{10} correspondante pour les adénomes et les carcinomes combinés du rein chez les souris mâles étaient de 129 mg/m^3 et 98 mg/m^3 , respectivement (annexe B, figure B-2). Les valeurs CLR_{10} ont été ajustées pour être représentatives d'une exposition continue, ce qui donne des valeurs CLR_{10} de 14 mg/m^3 pour les tumeurs nasales chez les rats mâles et de 18 mg/m^3 pour les tumeurs rénales chez les souris mâles.

Les examens de la génotoxicité du (furane-2-yl)méthanol ont donné des résultats contradictoires. Comme il est indiqué dans l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018), l'EPA (2014) a conclu que le (furane-2-yl)méthanol ne présente pas de risque de mutagénicité. Cette conclusion était principalement fondée sur la batterie de tests in vitro et in vivo du NTP (US EPA 2014). De même, l'ECHA (2018) a conclu que le (furane-2-yl)méthanol ne présente pas d'activité génotoxique significative. Cependant, le CIRC (2019a) a conclu qu'il existait des preuves modérées de génotoxicité, d'après la formation d'adduits à l'ADN dans le tissu pulmonaire d'humains exposés (Monien et al, 2015 dans CIRC, 2019a), et d'après des résultats positifs in vitro d'essais d'échange entre chromatides sœurs (ECS) (sans activation métabolique) dans les cellules de mammifères, et la mutation dans les lignées cellulaires dans lesquelles la sulfotransférase humaine ou de rongeurs était exprimée (CIRC, 2019a). Des résultats négatifs in vitro ont été rapportés pour les essais ECS dans les cellules humaines, les essais d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères et le test d'Ames de mutagénicité (CIRC, 2019a). Dans les essais in vivo, les résultats des tests d'aberration chromosomique, de formation de micronoyau et d'ECS ont été négatifs chez la souris (CIRC, 2019a). Le CIRC (2019a) considère également qu'il existe des preuves solides que le (furane-2-yl)méthanol est métaboliquement activé en un électrophile. On a corroboré l'hypothèse selon laquelle les effets néoplasiques peuvent provenir de la bioactivation du (furane-2-yl)méthanol en un intermédiaire réactif par les

sulfotransférases, qui ne sont pas exprimées dans les lignées cellulaires standards utilisées dans les tests de génotoxicité in vitro (Glatt et al., 2012).

Alors que l'irritation chronique des tissus nasaux est probablement un facteur important dans la formation des tumeurs nasales, on se demande dans quelle mesure, le cas échéant, la génotoxicité joue un rôle à cet égard. En ce qui concerne les tumeurs rénales, l'exposition au (furane-2-yl)méthanol a clairement exacerbé la néphropathie liée à l'âge chez les rats mâles. Cependant, on a également observé des néoplasmes des tubules rénaux chez les rates et les souris mâles, ce qui est considéré comme étant peu fréquent (NTP, 1999). Comme pour les tumeurs nasales observées, on ne sait pas si la génotoxicité peut avoir un impact sur les tumeurs rénales.

Les examens de la cancérogénicité du (furane-2-yl)méthanol ont donné des résultats quelque peu contradictoires quant à la pertinence des tumeurs observées. D'après les études du NTP (1999), l'US EPA(2014) a conclu que les tumeurs nasales et rénales observées chez les rats mâles et les souris mâles, respectivement, justifiaient que la substance soit classée comme étant « probablement cancérogène pour les humains ». Le CIRC (2019a) a considéré qu'il existe « des preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire de la cancérogénicité du (furane-2-yl)méthanol ». L'ECHA (2018) a conclu que les tumeurs sont induites par un mécanisme non génotoxique et même si des signes limités de cancérogénicité ont été observés (sous la forme d'une fréquence accrue des tumeurs à des doses toxiques et associés à des lésions tissulaires), l'ECHA a jugé qu'il était approprié de classer la substance comme étant « suspectée de provoquer le cancer », d'après les données disponibles. À la lumière des renseignements disponibles, on estime, dans le présent rapport, que la cancérogénicité représente un effet critique sur la santé aux fins de la caractérisation des risques liés à l'exposition chronique au (furane-2-yl)méthanol.

4.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Comme l'indique l'ébauche d'évaluation préalable, les autres sources d'exposition au (furane-2-yl)méthanol comprennent le régime alimentaire, principalement en raison de sa présence naturelle dans les aliments, la poussière domestique et l'utilisation de certains décapants pour le bois contenant du (furane-2-yl)méthanol. La section 7.3.3 de l'ébauche traite de la caractérisation des risques du (furane-2-yl)méthanol en raison de sa présence possible dans le régime alimentaire, tant par sa présence naturelle dans les aliments que par son utilisation possible comme aromatisant et de son utilisation dans certains décapants pour le bois. L'exposition potentielle au (furane-2-yl)méthanol par la poussière est jugée insignifiante par rapport à l'exposition par l'air et n'a donc pas été incluse dans la caractérisation des risques.

Un effet critique du (furane-2-yl)méthanol est la cancérogénicité due à une exposition chronique. Selon une étude de 2 ans dans laquelle des rongeurs ont été exposés au (furane-2-yl)méthanol par inhalation, les effets tumorigènes observés dénotant la plus grande sensibilité étaient des tumeurs nasales chez les rats et on considère que ces

effets englobent les tumeurs rénales observées chez les souris. Les résultats des études de génotoxicité disponibles sont variables, ce qui a donné lieu à des interprétations contradictoires entre les agences concernées. Un mode d'action complet pour le développement des tumeurs dues au (furane-2-yl)méthanol n'a pas été établi, et le rôle de la génotoxicité dans la formation des tumeurs nasales et rénales est inconnu. Par mesure de prudence, la CLR₁₀ ajustée de 14 mg/m³ pour les tumeurs nasales a été choisie comme valeur de l'effet critique cancérogène. Le Tableau 4-2 présente toutes les valeurs pertinentes de l'exposition chronique et des effets cancérogènes pour le (furane-2-yl)méthanol, ainsi que les marges d'exposition (ME) pour la détermination du risque de cancer.

Tableau 4-2. Exposition, effets cancérogènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité d'installations rejetant du (furane-2-yl)méthanol

Scénario d'exposition	Exposition (mg/m ³)	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Exposition chronique par inhalation d'air, pour les personnes vivant à proximité de fonderies qui rejettent du (furane-2-yl)méthanol	0,006 à 0,695 (concentration annuelle)	CLR ₁₀ = 14 mg/m ³ (valeur ajustée pour une exposition continue) ^a	Tumeurs nasales (adénomes et carcinomes combinés) chez les rats mâles (NTP, 1999)	20 – 2 333
Exposition chronique par inhalation d'air pour les personnes vivant à proximité d'installations de fabrication de produits minéraux non métalliques qui rejettent du (furane-2-yl)méthanol	0,013 (concentration annuelle)	CLR ₁₀ = 14 mg/m ³ (valeur ajustée pour une exposition continue) ^a	Tumeurs nasales (adénomes et carcinomes combinés) chez les rats mâles (NTP, 1999)	1 077
Exposition chronique par inhalation d'air pour les personnes vivant à proximité des installations de revêtement, de gravure, de traitement à chaud et à froid et réalisant des activités connexes, et qui rejettent du (furane-2-yl)méthanol	2,87E-05 (concentration annuelle)	CLR ₁₀ = 14 mg/m ³ (valeur ajustée pour une exposition continue) ^a	Tumeurs nasales (adénomes et carcinomes combinés) chez les rats mâles (NTP, 1999)	488 145

^a CLR₁₀ ajustée = 79 mg/m³ × (6 heures/24 heures)(5 jours/7 jours) = 14 mg/m³; valeur ajustée pour une exposition continue, les animaux ayant été exposés pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine dans l'étude toxicologique.

Les effets non cancérogènes ont également été pris en compte pour l'exposition chronique au (furane-2-yl)méthanol rejeté par certaines installations. On a déterminé que l'effet chronique critique non cancérogène était le développement de lésions inflammatoires, dégénératives et prolifératives des tissus respiratoires, transitionnels et olfactifs du nez chez les rats et les souris à 8 mg/m³, ce qui donne une valeur d'effet de 1,4 mg/m³ après ajustement pour l'exposition continue.

La population canadienne peut également être exposée à des concentrations plus élevées de (furane-2-yl)méthanol émis par les installations pendant de courtes périodes. Ces émissions peuvent avoir des effets sur les personnes vivant à proximité. Pour ce qui est des scénarios d'exposition aiguë, le niveau d'effet critique par inhalation de 510 mg/m³ a été choisi en raison de la diminution du rythme respiratoire et de la prise de poids corporel observées chez les rats (ce qui constitue un indicateur sensible de dépression respiratoire plus grave et de mortalité survenant à des concentrations d'exposition aiguë plus élevées).

Le tableau 4-3 présente les estimations de l'exposition aiguë et chronique, les valeurs des effets non cancérogènes et les marges d'exposition résultantes pour la détermination des risques non cancérogènes du (furane-2-yl)méthanol.

Tableau 4-3. Estimation de l'exposition, effets non cancérogènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité de certaines installations rejetant du (furane-2-yl)méthanol

Type d'industrie	Scénario d'exposition	Exposition (mg/m ³)	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Fonderies	Exposition chronique	0,006 à 0,695 (concentration annuelle)	CMENO = 1,4 mg/m ³ (valeur ajustée pour une exposition continue) ^a	Lésions des tissus nasaux d'après l'étude de 14 semaines chez des rats et souris mâles et femelles (NTP, 1999)	2 à 233
Fabrication de produits minéraux non métalliques	Exposition chronique	0,013 (concentration annuelle)	CMENO = 1,4 mg/m ³ (valeur ajustée pour une exposition continue) ^a	Lésions des tissus nasaux d'après l'étude de 14 semaines chez des rats et souris mâles et femelles (NTP, 1999)	108

Revêtement, gravure, traitement à chaud et à froid, et activités analogues	Exposition chronique	2,87E-05 (concentration annuelle)	CMENO = 1,4 mg/m ³ (valeur ajustée pour une exposition continue) ^a	Lésions des tissus nasaux d'après l'étude de 14 semaines chez des rats et souris mâles et femelles (NTP, 1999)	48 815
Fonderies	Exposition aiguë	0,03 à 3,474 (concentration maximale sur 1 heure)	510 mg/m ³	Diminution du rythme respiratoire et de la prise de poids observée chez le rat	147 à 17 000
Fabrication de produits minéraux non métalliques	Exposition aiguë	0,064 (concentration maximale sur 1 heure)	510 mg/m ³	Diminution du rythme respiratoire et de la prise de poids observée chez le rat	7 969
Revêtement, gravure, traitement à chaud et à froid, et activités analogues	Exposition aiguë	1,43E-04 (concentration maximale sur 1 heure)	510 mg/m ³	Diminution du rythme respiratoire et de la prise de poids observée chez le rat	> 3 M

^a CLR₁₀ ajustée = 8 mg/m³ × (6 heures/24 heures)(5 jours/7 jours) = 1,4 mg/m³; valeur ajustée pour une exposition continue, les animaux ayant été exposés pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine dans l'étude toxicologique.

Les marges entre les effets critiques cancérigènes et non cancérigènes (aigus et chroniques) dus à l'exposition au (furane-2-yl)méthanol par inhalation, chez les personnes vivant à proximité de certaines installations dans divers secteurs (c.-à-d. fonderies, fabrication de produits non métalliques) qui rejettent cette substance dans l'air sont jugées inadéquates pour représenter des incertitudes dans les données sur l'exposition et les effets sur la santé utilisées pour caractériser les risques. Par conséquent, les rejets de (furane-2-yl)méthanol dans l'air par certaines installations pourraient être nocifs pour la santé humaine.

4.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

L'absence de données de surveillance de l'air ambiant près des installations qui rejettent du (furane-2-yl)méthanol au Canada, et de données de surveillance pour l'exposition de la population générale, constituent des incertitudes.

Un complément de renseignements serait requis, car il subsiste une incertitude quant au mode d'action cancérigène pour la formation des tumeurs dans la cavité nasale et

les reins. De plus, il y aurait lieu d'obtenir plus de données sur le rôle des sulfotransférases dans la génotoxicité.

5. Oxolane

5.1 Évaluation de l'exposition

En ce qui concerne l'exposition à l'oxolane pour la population générale canadienne dans l'air ambiant et intérieur, l'eau potable, les aliments et l'utilisation de colle à PVC et d'apprêts pour colle à PVC, il n'y a pas eu de changement significatif par rapport à ce que décrit la section 7.4.1 de l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018). Depuis la publication de l'ébauche, les rejets dans l'air déclarés par certaines installations à l'INRP ont considérablement augmenté (d'un facteur de presque 10 en 2018 par rapport à 2017; voir le tableau 3-1). On a donc réalisé un examen approfondi des données de l'INRP sur l'oxolane, en utilisant des images satellites des installations obtenues par Google Maps. Plusieurs de ces installations sont situées à proximité de résidences. Par conséquent, des scénarios supplémentaires d'exposition pour les personnes vivant à proximité d'installations déclarant des rejets d'oxolane dans l'air ont été formulés.

Selon les données fournies à l'INRP pour 2019, 14 installations ont rejeté de l'oxolane dans l'air au Canada (INRP, 2021). Les rejets les plus importants étaient dus à des installations dans les secteurs de l'enduction de tissus et de la fabrication pétrochimique (INRP, 2021).

Les données sur la présence d'oxolane dans l'air ambiant au Canada sont limitées. Les renseignements disponibles auprès du Réseau de surveillance de l'air de Hamilton (*Hamilton Air Monitoring Network*, HAMN) en Ontario indiquent que les concentrations d'oxolane mesurées au cours de diverses périodes de 24 heures entre 2018 et 2020 dans l'air ambiant à 3 endroits des secteurs industriels et résidentiels de Hamilton variaient de concentrations inférieures au seuil de détection fiable (SDF, $1,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$) à un maximum de $38 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les concentrations moyennes à ces sites allaient de concentrations inférieures au SDF à $8,38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (HAMN c2009-2021). L'oxolane est également surveillé à quelques stations d'une zone industrielle à Sarnia (Ontario), dans le cadre de l'initiative Clean Air Sarnia and Area (CASA) depuis 2019. Les concentrations d'oxolane à deux stations de surveillance ont toujours été inférieures au seuil de détection de $0,59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entre 2019 et 2021 (CASA 2021). On n'a pas trouvé de concentrations mesurées dans l'air ambiant dans d'autres régions où des installations connues rejettent de l'oxolane dans l'air. Par conséquent, le modèle d'exposition SCREEN3 de l'US EPA (SCREEN3, 1996) a été utilisé pour estimer les concentrations d'oxolane dans l'air ambiant près des deux installations qui rejettent le plus d'oxolane au Canada, d'après les données de l'INRP de 2019 (INRP, 2021). Les concentrations atmosphériques maximales sur 1 heure à diverses distances des installations sources (représentant la distance aux zones résidentielles; voir l'annexe A pour plus de détails)

ont été estimées en supposant que le récepteur était à une hauteur de 1,74 m (Curry et al., 1993).

Tableau 5-1. Estimation de la concentration d'oxolane dans les secteurs ayant eu le plus de rejets dans l'air, d'après les données de 2019 de l'INRP

Secteurs	Paramètre d'exposition	Concentration d'oxolane (mg/m ³) ^a
Enduction de tissus	Concentration maximale sur 1 h	0,604
	Concentration maximale sur 24 h ^b	0,242
	Concentration annuelle ^c	0,121
Fabrication de produits pétrochimiques	Concentration maximale sur 1 h	0,070
	Concentration maximale sur 24 h ^b	0,028
	Concentration annuelle ^c	0,014

^a Ces valeurs sont des estimations de l'exposition aux concentrations d'oxolane pour les deux principales installations qui ont déclaré avoir rejeté la substance à l'INRP en 2019. Les paramètres du modèle pour chaque installation sont décrits à l'annexe A.

^b En supposant un rejet continu sur une période de 24 heures et en tenant compte de la direction changeante du vent au cours de cette période, on calcule une concentration maximale pendant une période de 24 heures en multipliant l'exposition maximale sur 1 heure par un facteur de 0,4 (US EPA, 1992).

^c Pour ce qui est de l'exposition sur une année, on s'attend à ce que le vent change de direction. Les concentrations de la substance dans l'air dues à des sources étendues de rejet ne varient alors pas dans la même mesure que les concentrations dues à des sources ponctuelles de rejet. Les conditions météorologiques donnant lieu à une exposition maximale sur 1 heure peuvent persister plus longtemps. Par conséquent, on détermine la concentration maximale sur 1 année en multipliant la concentration maximale sur 1 heure par un facteur de 0,2 (US EPA, 1992).

5.2 Évaluation des effets sur la santé

La caractérisation des dangers pour l'oxolane est décrite à la section 7.4.2 de l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018). Il n'y a eu aucun changement important dans les effets préoccupants qui avaient été relevés. L'inclusion des rejets des installations industrielles dans le présent rapport a nécessité un examen supplémentaire de l'exposition par inhalation selon les scénarios d'exposition chronique. Les effets chroniques cancérogènes et non cancérogènes sont évalués dans le présent rapport.

Comme le décrit l'ébauche d'évaluation préalable (ECCC, SC 2018), la cancérogénicité constitue un effet critique de l'exposition chronique à l'oxolane. Depuis la publication de l'ébauche, le CIRC a publié un rapport dans lequel il a classé l'oxolane comme substance qui « est possiblement cancérogène pour les humains » (Groupe 2B) (CIRC, 2019b). Cette classification est conforme à celle d'autres organisations étrangères. En effet, l'US EPA (2012b) a classé l'oxolane comme une substance présentant des « preuves suggestives de son potentiel cancérogène » et l'ECHA (2017) a classé la substance comme étant « suspectée de provoquer le cancer » (Carc. 2B). Ces rapports (CIRC, 2019b; US EPA, 2012b; ECHA, 2017), ainsi que le rapport publié par le National Industrial Chemicals Notification Assessment Scheme (NICNAS, 2016) présentaient un résumé de la littérature sur les effets sur la santé. Le présent document s'appuie sur ces rapports dans la section traitant des effets sur la santé, y compris le choix des niveaux des paramètres critiques.

Toxicité aiguë

L'US EPA (2012b) et d'autres organisations comme l'ECHA (2017) et le NICNAS (2016) ont examiné les effets nocifs dus à une exposition aiguë à l'oxolane par inhalation. Les propriétés narcotiques (sous forme de vertiges réversibles, de somnolence et de dépression du système nerveux central [SNC]) sont bien documentées chez les animaux et les humains, bien que le mécanisme d'action de cet effet ne soit pas connu. Après une seule exposition par inhalation à l'oxolane, les effets primaires sont similaires aux effets sur le SNC observés dans les études à doses répétées. Dans des études sur les chiens, les souris et les rats, les symptômes de toxicité comprenaient la sédation, une diminution de la réponse aux stimuli et une dégradation de la respiration. Comme il est mentionné ci-dessus, ces effets sont jugés réversibles à la fin de l'exposition. La CMENO la plus faible trouvée pour les effets sur le SNC était de 7 375 mg/m³ dans une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat (Malley et al., 2001, cité dans US EPA, 2012b). Une diminution de la réponse aux stimuli a été observée après 2 heures ou plus d'une exposition d'une durée de 6 heures à 7 375 mg/m³. À la concentration plus élevée de 14 750 mg/m³, des signes supplémentaires de sédation et des paramètres altérés dans la batterie d'observations fonctionnelles ont été observés (démarche anormale, réflexe de redressement). Ces effets n'ont pas été observés le jour suivant l'exposition de 6 heures. Une CSENO de 1 475 mg/m³ a été établie (US EPA, 2012b). Dans d'autres études, des effets similaires ont été observés à des concentrations plus élevées.

Dans certaines études d'exposition unique chez le rat et le lapin, on a observé une irritation et une toxicité des voies respiratoires. Une CMENO de 2 950 mg/m³ a été obtenue chez le lapin après une exposition unique de 4 heures, d'après des changements morphologiques des cellules épithéliales nasales (voies respiratoires supérieures) (Ohashi et al., 1983, cité dans US EPA 2012a) (CSENO de 738 mg/m³). Cependant, une étude de suivi portant sur les voies respiratoires inférieures (muqueuse trachéale) a indiqué des effets similaires uniquement à des doses plus élevées (soit une CMENO de 35 400 mg/m³ et une CSENO de 17 770 mg/m³) (Ikeoka et al., 1988, cité dans US EPA, 2012b).

Toxicité à doses répétées

Dans l'essai biologique de 2 ans par inhalation décrit dans la section ci-dessous sur la cancérogénicité (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012b), on a observé une narcose jusqu'à 1 heure après l'exposition chez les souris mâles à la concentration maximale (5 310 mg/m³), en plus d'une survie significativement réduite (à partir de 36 semaines). Une légère augmentation de la nécrose du foie a été observée à la concentration maximale (5 310 mg/m³) chez les souris femelles. On a également observé une diminution de la survie chez les rats mâles.

Dans la partie de l'étude du NTP traitant de la toxicité subchroniques (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012b), des rats et des souris ont été exposés par inhalation pendant

6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours à 0, 195, 590, 1 770, 5 310 ou 14 750 mg/m³. Une narcose (y compris une dépression de l'activité et une réduction de la coordination des mouvements) a été observée chez les rats à 14 750 mg/m³, et chez les souris à 5 310 mg/m³ et plus. Ces effets sont jugés réversibles, car ils se dissipent rapidement à la fin de l'exposition. Une CMENO de 5 310 et une CSENO de 1 770 mg/m³ ont été calculées pour les effets sur le SNC chez la souris. Les auteurs de l'étude du NTP (1998) ont également conclu qu'il n'était pas certain que les résultats cliniques concernant la toxicité du SNC (narcose) soient de nature primaire (c.-à-d. qu'ils sont propres à l'oxolane ou à ses métabolites) ou secondaire (c.-à-d. qu'ils ne sont pas propres à ces substances en raison de l'interaction du solvant avec les membranes cellulaires du système nerveux, comme c'est le cas avec d'autres solvants). Ils ont ajouté que des recherches supplémentaires s'avéraient nécessaires pour mieux caractériser la neurotoxicité de l'oxolane.

Dans l'étude de toxicité subchronique (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012b), le poids absolu et relatif du foie avait augmenté de manière significative en fonction de la concentration à 1 770 mg/m³ et plus chez les souris mâles, et la fréquence de la cytomégalie centrolobulaire avait augmenté de manière significative à 14 750 mg/m³. La signification toxicologique de la modification du poids du foie a été jugée incertaine à 1 770 mg/m³ et moins, étant donné que l'on avait observé une augmentation de poids inférieure à 10 % et qu'il n'y avait pas d'autres signes de toxicité. Cependant, à 5 310 mg/m³, le poids du foie avait augmenté de plus de 10 %, et une certaine histopathologie avait été observée (augmentation non statistique de la cytomégalie centrolobulaire), et avait augmenté avec la concentration. Par conséquent, une CMENO de 5 310 mg/m³ et une CSENO de 1 770 mg/m³ ont été calculées pour les effets sur le foie des souris (US EPA 2012b).

Les données sur le poids absolu du foie et la cytomégalie centrolobulaire chez les souris mâles ont été modélisées à l'aide du logiciel BMDS version 2.0 de l'EPA (US EPA, 2008, cité dans US EPA, 2012b). Les concentrations d'exposition correspondant à une augmentation de 10 % du poids absolu du foie par rapport aux témoins et un risque supplémentaire de 10 % de cytomégalie centrolobulaire (CR_{10/CEH}), ainsi que leurs limites de confiance à 95 % (CLR₁₀) ont été calculées. Pour ce qui est du poids absolu du foie chez les souris mâles, les valeurs CR_{10/CEH} et CLR_{10/CEH} étaient respectivement de 783 et de 246 mg/m³ (présentées sous la forme de concentrations équivalentes pour les humains, CEH). Pour la cytomégalie centrolobulaire chez les souris mâles, les valeurs CR_{10/CEH} et CLR_{10/CEH} étaient respectivement de 805 et de 256 mg/m³.

On a également signalé des effets sur le SNC dans de nombreuses autres études sur des animaux de laboratoire à des concentrations d'exposition similaires à celles de l'étude du NTP, notamment une étude de neurotoxicité chez le rat, des études de toxicité pour le développement chez des souris et des rats, et des études de toxicité aiguë et à court terme chez des chiens, des souris et des rats (US EPA, 2012b). De même, des effets hépatiques (dégénérescence du foie adipeux, augmentation des enzymes hépatiques sériques, de la bilirubine et du cholestérol en l'absence

d'histopathologie du foie) ont été observés dans d'autres études d'inhalation à doses répétées (durée subaiguë à subchronique) chez les rongeurs à des concentrations d'exposition similaires à celles de l'étude du NTP. En outre, des effets sur le SNC (maux de tête, vertiges, diminution de l'odorat, fatigue) et une augmentation des enzymes hépatiques ont été observés chez des humains exposés en milieu professionnel dans plusieurs études de cas, y compris plusieurs cas de tuyauteurs et de plombiers exposés à la colle pour tuyau en PVC. Cependant, dans ces études, les personnes étaient souvent exposées à plusieurs produits chimiques, et les concentrations d'oxolane dans les produits et dans l'air étaient inconnues (US EPA, 2012b).

Toxicité pour la reproduction et le développement

La toxicité de l'oxolane pour le développement par inhalation a été étudiée chez la souris et le rat. Des souris femelles ont été exposées par inhalation à des concentrations d'oxolane de 0, 1 770, 5 310 ou 14 750 mg/m³, 6 heures/jour, 7 jours/semaine du 6^e au 17^e jours de gestation (JG). Les souris exposées à 14 750 mg/m³ ont présenté une toxicité élevée, avec une mortalité de > 25 % observée après 6 jours d'exposition. Aux concentrations de 5 310 mg/m³ et plus, on a observé une narcose chez les mères. Le poids corporel et le poids de l'utérus des femelles gravides avaient diminué. De même, à partir de 5 310 mg/m³, on a observé une diminution appréciable du nombre de fœtus viables par portée et le nombre de résorptions a augmenté. À la dose maximale, il ne restait qu'une seule portée avec des petits nés vivants. À la lumière de ces résultats, une CMENO de 5 310 mg/m³ et une CSENO de 1 770 mg/m³ ont été calculées d'après la toxicité chez les mères (narcose et diminution du poids corporel terminal et du poids de l'utérus gravide) et de la toxicité chez les fœtus (réduction de la survie des fœtus) (Mast et al., 1992, cité dans US EPA, 2012b). Chez les rates exposées aux mêmes concentrations que celles indiquées ci-dessus aux JG 6 à 19, le poids corporel des mères et des petits avait diminué à 14 750 mg/m³. D'après ces effets, on a calculé une CMENO de 14 750 mg/m³ et une CSENO de 5 310 mg/m³ (Mast et al., 1992, cité dans US EPA, 2012b).

Dans une autre étude chez le rat, les concentrations d'exposition pour la détermination initiale des doses correspondaient à 0, 590, 1 475, 7 375 ou 14 750 mg/m³ et à 0, 2 950 ou 14 750 mg/m³ dans une étude de suivi pendant 6 heures/jour aux JG 6 à 15. On a observé une sédation (sous forme d'une réaction moindre à un stimulus acoustique) à 7 375 mg/m³ dans l'étude de détermination des doses et à 2 950 mg/m³ dans l'étude de suivi. Cet effet était plus prononcé à la dose maximale et s'accompagnait également d'une léthargie et de troubles de la coordination (diminution du tonus musculaire et démarche titubante). À 14 750 mg/m³, on a observé une réduction de la prise de poids corporel chez les mères. De plus, on a constaté que le nombre d'implantations/mère et le poids corporel moyen des fœtus avaient tous deux diminué de manière appréciable avec l'augmentation de l'exposition (aucune donnée n'a été fournie sur la concentration d'exposition à laquelle l'importance de cet effet a été observée pour la première fois). En outre, les fœtus dans le groupe ayant reçu la concentration élevée ont présenté une

fréquence significativement réduite de l'ossification sternale. À la lumière de la diminution du poids des fœtus et des altérations squelettiques, on a déterminé une CMENO pour la toxicité pour le développement de 14 750 mg/m³, et une CSENO correspondante de 7 375 mg/m³. Compte tenu des signes cliniques de sédation (diminution de la réponse à un stimulus sonore), la DMENO et la DSENO chez les mères étaient respectivement de 2 950 et 1 475 mg/m³ (Dupont, 1980, cité dans US EPA, 2012b).

Cancérogénicité et génotoxicité

La cancérogénicité est un critère d'effet critique pour l'oxolane. Dans un essai biologique sur le cancer par inhalation de 2 ans dans le cadre du NTP (1998), on a signalé une fréquence accrue des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez des souris B6C3F1 femelles (tendance statistiquement significative aux concentrations élevées par rapport aux témoins) et une fréquence accrue des adénomes et des carcinomes des tubules rénaux chez des rats F344/N mâles (tendance statistiquement significative), après une exposition par inhalation à 0, 590, 1 770 et 5 310 mg/m³ d'oxolane, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 105 semaines (NTP, 1998). Les concentrations correspondantes ajustées en termes d'exposition continue sont de 0, 105, 316 et 948 mg/m³. Le NTP (1998) a conclu qu'il y avait « certains signes » de cancérogénicité chez les rats mâles et des « signes clairs » de cancérogénicité chez les souris femelles.

Compte tenu de la nature des tumeurs observées et comme il pourrait y avoir des mécanismes de cancérogenèse qui sont jugés propres aux rongeurs, plusieurs groupes ont examiné les données mécanistiques disponibles afin de déterminer leur pertinence biologique pour les humains. En particulier, certaines données semblent indiquer que les tumeurs rénales chez les rats mâles sont dues à l'accumulation d'alpha-2u-globuline (Gamer et al. 2002) et à une néphropathie chronique (Bruner et al., 2010; Hard et al., 2013). Par ailleurs, la stimulation de la prolifération des cellules hépatiques a été postulée comme hypothèse pour expliquer les tumeurs du foie chez les souris femelles (Gamer et al., 2002; van Ravenzwaay et al., 2003; Choi et al., 2017). Dans son examen, l'US EPA (2012b) a évalué les données mécanistiques disponibles et a conclu que les modes d'action menant à une induction tumorale n'étaient pas bien compris et que les données disponibles étaient insuffisantes pour déterminer que les tumeurs observées sur le foie et les reins n'étaient pas biologiquement pertinentes pour les humains. Cette conclusion a également été corroborée par le NICNAS (2016), l'ECHA (2017) et le CIRC (2019b).

Dans l'évaluation de l'US EPA (2012b), les données sur la fréquence observée chez les souris femelles et les rats mâles par concentration d'exposition (modifiées pour une exposition continue) ont été ajustées au modèle multiétage de cancer de la version 2.0 du BMDS de l'EPA (US EPA, 2008, cité dans US EPA, 2012b). On a calculé les concentrations équivalentes pour l'humain (CEH), en supposant que le rapport entre le coefficient de partage air/sang chez les animaux et les humains est de 1, avec une

augmentation de 10 % de la fréquence des tumeurs par rapport aux témoins (CR₁₀) et ses limites de confiance à 95 % (CLR₁₀). Pour les données sur les adénomes ou les carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelles, les valeurs CR_{10/CEH} et CLR_{10/CEH} étaient de 52 et 35 mg/m³, respectivement.

Les résultats de plusieurs essais in vitro et in vivo de génotoxicité de l'oxolane sont présentés à la section 7.4.2.1 de l'ébauche d'évaluation préalable. Depuis la publication de l'ébauche, une étude des métabolites oxydés de l'oxolane résultant de l'oxydation naturelle et de l'ajout de microsomes de foie de rat a montré qu'ils réagissent in vitro avec l'ADN, produisant des adduits d'ADN (Hermida et al., 2006, cité dans CIRC, 2019b). L'EPA (US EPA, 2012b) a conclu que l'oxolane n'est probablement pas génotoxique. Cette conclusion est également corroborée par le NICNAS (2016), l'ECHA (2017) et le CIRC (2019b).

5.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Comme il est indiqué dans l'ébauche d'évaluation préalable, les Canadiens peuvent également être exposés à l'oxolane par inhalation de l'air intérieur et lors de l'utilisation de certains produits de consommation, comme l'apprêt pour colle à PVC et la colle à PVC. La section 7.4.3 de l'ébauche d'évaluation préalable traite de la caractérisation des risques de l'oxolane par inhalation chronique de l'air intérieur et par inhalation aiguë pendant l'utilisation de la colle à PVC. L'exposition potentielle par le régime alimentaire (principalement en tant que composant volatil de certains aliments et en tant qu'impureté dans certains matériaux d'emballage alimentaire), ainsi que par l'eau potable, a été jugée insignifiante par rapport à l'exposition par l'air et n'a donc pas été incluse dans la caractérisation des risques de l'oxolane dans l'ébauche.

Les Canadiens peuvent également être exposés à des concentrations plus élevées d'oxolane émises dans l'air ambiant par des installations industrielles ou manufacturières. Ces émissions peuvent avoir des effets sur les personnes vivant à proximité de ces installations.

Comme il est indiqué dans l'ébauche d'évaluation préalable, un effet critique de l'oxolane est la cancérogénicité due à une exposition chronique. Après une exposition chronique par inhalation, des rats mâles ont présenté une fréquence accrue de tumeurs rénales et les souris femelles, une fréquence accrue de tumeurs hépatiques. Les données des essais in vitro et in vivo de génotoxicité de l'oxolane sont principalement négatives, des résultats équivoques n'ayant été rapportés que dans quelques études. Par conséquent, même si les modes d'action du développement tumoral induit par l'oxolane n'ont pas été entièrement élucidés, il a été proposé que les tumeurs surviennent probablement par des voies non génotoxiques (US EPA, 2012b). En utilisant de manière prudente les données sur les tumeurs du foie chez des souris femelles, on a choisi une CLR_{10/CEH} de 35 mg/m³ comme niveau d'effet critique basé sur le cancer. Le tableau 5-2 présente les valeurs d'exposition et de risque de cancer pertinentes pour l'oxolane, d'après les renseignements toxicologiques et les données

d'exposition actuellement disponibles, ainsi que les ME résultantes pour la détermination du risque de cancer.

Tableau 5-2. Estimation de l'exposition, valeurs d'effet cancérogènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité de certaines installations rejetant de l'oxolane

Scénario d'exposition	Exposition (mg/m ³)	Niveau du critère d'effet (mg/m ³)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Exposition chronique par inhalation d'air pour les personnes vivant à proximité d'installations d'enduction de tissus rejetant de l'oxolane	0,121 (concentration annuelle)	CLR _{10/CEH} = 35 (valeur ajustée pour une exposition continue)	Adénomes ou carcinomes du foie (souris femelles) dans une étude d'inhalation de 2 ans (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012a)	289
Exposition chronique par inhalation d'air pour les personnes vivant à proximité d'installations de fabrication pétrochimique rejetant de l'oxolane	0,014 (concentration annuelle)	CLR _{10/CEH} = 35 (valeur ajustée pour une exposition continue)	Adénomes ou carcinomes du foie (souris femelles) dans une étude d'inhalation de 2 ans (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012a)	2 500

On considère que le critère d'effet critique non cancérogène associé à l'exposition répétée par inhalation est l'augmentation du poids du foie et la cytomégalie observées chez les souris après une exposition subchronique (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012b). Une CLR_{10/CEH} correspondante de 246 mg/m³ a été utilisée pour caractériser les risques d'expositions répétées.

On considère que les effets traduisant la plus grande sensibilité observés après une exposition aiguë sont une dépression du SNC se manifestant par une sédation/narcose. Il y a lieu de noter que pour les scénarios d'exposition aiguë, le choix de la narcose/sédation comme critère d'évaluation critique est soutenu par la récente révision de l'oxolane par l'ECHA (2017). Pour caractériser les risques, on utilise la CSENO aiguë par inhalation de 1 475 mg/m³, basée sur les effets sur le SNC (sédation comportementale observée à 7 375 mg/m³) chez les rats exposés pendant 2 à 6 heures à l'oxolane (Malley et al., 2001, cité dans US EPA, 2012b). De plus, la CSENO de

1 770 mg/m³ basée sur la toxicité maternelle (narcose/sédation, diminution du poids corporel, diminution du poids de l'utérus des femelles gravides) et la toxicité fœtale (réduction de la survie des fœtus) à 5 310 mg/m³ chez la souris a également été utilisée pour caractériser les risques liés à l'oxolane lors de l'exposition aiguë. Même si ces effets ont été observés au cours d'un protocole d'administration de doses répétées, les effets tels que la dépression du SNC et la perte de petits peuvent représenter un effet aigu.

Le tableau 5-3 présente les valeurs pertinentes d'exposition et de danger non cancérogène pour l'oxolane, ainsi que les ME résultantes pour la détermination des risques.

Tableau 5-3. Estimation de l'exposition chronique et aiguë, valeurs des effets non cancérogènes et marges d'exposition pour les personnes vivant à proximité de certaines installations rejetant de l'oxolane

Scénario d'exposition	Exposition (mg/m ³)	Niveau du critère d'effet (mg/m ³)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Exposition chronique par inhalation d'air pour les personnes vivant à proximité d'installations d'enduction de tissus ou d'installations de fabrication pétrochimique; installations rejetant de l'oxolane	0,028 à 0,242 (concentration maximale sur 24 heures)	CLR ₁₀ /CEH = 246 (valeur ajustée pour une exposition continue)	Effets non cancérogènes : augmentation du poids du foie chez les souris dans une étude d'inhalation de 13 semaines (NTP, 1998, cité dans US EPA, 2012a)	1 016 – 8 786
Exposition aiguë par inhalation d'air pour les personnes vivant à proximité d'installations d'enduction de tissus ou d'installations de fabrication pétrochimique;	0,070 à 0,604 (concentration maximale sur 1 heure)	CSENO = 1 475	Effets aigus sur le SNC (p. ex. narcose/sédation) chez le rat après 2 à 6 heures d'exposition (Malley et al. 2001, cité dans US EPA 2012a)	2 442 – 25 285

Scénario d'exposition	Exposition (mg/m ³)	Niveau du critère d'effet (mg/m ³)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
installations rejetant de l'oxolane		CSENO _{mères/développement} = 1 770	Toxicité maternelle (narcose/sédation, diminution du poids corporel, diminution du poids de l'utérus des femelles gravides) et toxicité pour les fœtus (survie réduite des fœtus) chez la souris (Mast et al., 1992, cité dans US EPA, 2012a)	

Si on compare les niveaux d'effet critique non cancérogène (chroniques et aigus) par inhalation et les niveaux d'exposition chronique et aiguë à l'oxolane pour la population canadienne vivant à proximité de certaines installations qui rejettent cette substance dans certains secteurs de l'industrie, on obtient des marges d'exposition qui sont jugées adéquates pour représenter des incertitudes dans les données sur les effets sur la santé et l'exposition utilisées pour caractériser les risques. Cependant, pour les Canadiens vivant près d'installations de certains secteurs industriels qui rejettent cette substance dans l'air (c.-à-d. une installation d'enduction de tissus), les marges entre les niveaux d'effet critique cancérogène par inhalation et l'exposition chronique par inhalation à l'oxolane sont jugées potentiellement inadéquates pour représenter des incertitudes liées aux données sur les effets sur la santé et l'exposition utilisées pour caractériser les risques. Par conséquent, le rejet d'oxolane dans l'air par certaines installations peut être nocif pour la santé humaine.

5.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

En ce qui concerne l'oxolane, le manque de données de surveillance de l'air ambiant près des installations rejetant cette substance au Canada constitue une incertitude.

L'EPA considère que la confiance à l'égard des données sur les dangers est de modérée à élevée (US EPA, 2012a). Plusieurs études ont été menées sur des animaux de laboratoire par la voie d'exposition pertinente (inhalation), pour diverses durées et concentrations. Les effets critiques sont corroborés par des données obtenues en milieu professionnel chez les humains et sont bien reconnus par d'autres organisations internationales. L'étude critique (NTP, 1998) jugée pertinente pour les scénarios

d'exposition chronique et répétée a été bien menée et bien documentée et comprenait une analyse complète. Il subsiste une incertitude liée à la qualité de l'étude, d'après le faible taux de survie observée chez les rongeurs mâles. Cette faible survie soulève des questions sur la puissance des statistiques résultantes en raison du nombre réduit d'animaux, notamment chez les rats mâles. En ce qui concerne les effets sur le développement observés après une exposition *in utero* à l'oxolane, il subsiste une incertitude quant à savoir si et dans quelle mesure les effets maternels (narcose/sédation et diminution du poids corporel) peuvent avoir un impact sur l'effet observé sur le développement (perte de fœtus).

Les modes d'action de la cancérogénicité et la forme des courbes dose-réponse pour la fréquence des tumeurs à faibles doses étant inconnus, l'US EPA (2012b) a utilisé une approche par défaut d'extrapolation linéaire aux faibles doses pour la quantification du risque de cancer. Cependant, l'oxolane a une demi-vie biologique courte et on n'a pas observé de lésions prénéoplasiques. Pour l'oxolane, on ne suggère pas qu'il y ait une gravité accrue des effets en raison d'une durée plus longue de l'exposition. Le mode d'action pour la génération de tumeurs dans les études en laboratoire avec l'oxolane est considéré par l'EPA comme probablement de nature non génotoxique, avec un seuil d'exposition pour le développement des tumeurs. L'EPA note que l'extrapolation linéaire surestime donc probablement le risque de cancer. Ceci a été pris en compte dans la détermination du bienfondé des marges d'exposition.

Références

Adams T, Doull J, Goodman J, Munro I, Newberne P, Portoghese P, Smith R, Wagner B, Weil C, Woods L, Ford R. 1997. The FEMA GRAS assessment of furfural used as a flavour ingredient. *Food Chem Toxicol.* 35(18):739-751. Becalski A, Halldorson T, Hayward S, Roscoe V. 2016. Furan, 2-methylfuran and 3-methylfuran in coffee on the Canadian market. *J Food Compos Anal.* 47:113-119. (disponible en anglais seulement)

[AQCD] Air Quality and Climate Division 2021. [Stack height and rain guard guidance](#). Department of Environmental Conservation, Air Quality & Climate Division, Vermont. [consulté le 24 mars 2021] (disponible en anglais seulement)

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

Bruner R, Greaves P, Hard G, Regan K, Ward J, David R. 2010. Histopathologic changes in the kidneys of male F344 rats from a 2-year inhalation carcinogenicity study of tetrahydrofuran: A pathology working group review and re-evaluation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58: 100-105. (disponible en anglais seulement)

Burdock GA. 2010. Fenaroli's handbook of flavor ingredients. 6^e édition. Boca Raton (FL): CRC Press. (disponible en anglais seulement)

Canada, ministère de l'Environnement. 2012. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, 1999: [Avis concernant certaines substances, Gazette du Canada, Partie I](#), vol. 146, n° 48, supplément.

[CASA] Clean Air Sarnia and Area. 2021. [Non-Continuous Reporting](#) [Internet]. Sarnia (Ont.): Clean Air Sarnia and Area. [consulté le 19 octobre 2021]. (disponible en anglais seulement)

Choi C, Rushton E, Vardy A, Higgins L, Augello A, Parod R. 2017. Mode of action and human relevance of THF-induced mouse liver tumors. *Toxicology Letters* 276:138-143. (disponible en anglais seulement)

Curry P, Kramer G, Newhook R, Sitwell J, Somers D, Tracy B, Oostdam JV. 1993. Reference values for Canadian populations. Préparé par le groupe de travail de la Direction de la santé environnementale sur les valeurs de référence. Santé Canada. 1988 (non publié) (mise à jour en 1993). (disponible en anglais seulement)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2018. [Ébauche d'évaluation préalable Groupe des composés du furane](#). Ottawa (Ont.): Gouvernement du Canada. [consulté le 9 mars 2021].

[ECHA] European Chemicals Agency. c2007-2016b. Registered substances database; search results for CAS RN [98-00-0]. Helsinki (FI): ECHA. [Date de mise à jour le 19 août 2016; consulté en nov. 2016]. <https://www.echa.europa.eu/web/guest/substance-information/-/substanceinfo/100.002.388>. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] European Chemicals Agency. 2017. [Substance evaluation conclusion and evaluation report for tetrahydrofuran](#). Document des conclusions de l'évaluation de substance préparé par l'institut fédéral allemand pour la santé et la sécurité au travail. 56 pp. (disponible en anglais seulement)

[ECHA] European Chemicals Agency. 2018. [Substance evaluation conclusion and evaluation report for furfuryl alcohol](#). Document des conclusions de l'évaluation de substance préparé par le bureau polonais des substances chimiques. 37 pp. (disponible en anglais seulement)

Composés du furane – Document supplémentaire sur la caractérisation des risques liés au (furane-2-yl)méthanol et à l'oxolane – air extérieur

EU Food Flavourings Database [base de données]. [modification : 2016]. Brussels (BE): [Direction générale de la santé et des consommateurs de la Commission européenne](#). [consulté en 2016]. (disponible en anglais seulement)

[FCC USP] Food Chemicals Codex [base de données]. c2016. Rockville (MD): US Pharmacopeial Convention. [consulté en juin 2017]. <http://www.foodchemicalscodex.org/>. (disponible en anglais seulement)

Gamer A, Jaeckh R, Leibold E, Kaufmann W, Gemhardt C, Bahnemann R, van Ravenzwaay B. 2002. Investigations on cell proliferation and enzyme induction in male rat kidney and female mouse liver caused by tetrahydrofuran. *Toxicol. Sci.* 70:140-149. (disponible en anglais seulement)

Glatt H, Schneider H, Murkovic M, Monien B, Meini W. 2012. Hydroxymethyl-substituted furans: mutagenicity in Salmonella typhimurium strains engineered for expression of various human and rodent sulphotransferases. *Mutagenesis* vol. 27(1) pp. 41–48. (disponible en anglais seulement)

[HAMN] [Hamilton Air Monitoring Network](#). c2009-2021. [Air Quality Summary Reporting: Specific Air Pollutants Non-Continuous Data Reporting \[Internet\]](#). Hamilton (Ont.): Hamilton Air Monitoring Network. [dernière consultation le 19 oct. 2021] (disponible en anglais seulement)

Hard G, Banton M, Bretzlaff, R, Dekant W, Fowles J, Mallett A, McGregor D, Roberts K, Sielken R, Valdez-Flores C, Cohen S. 2013. Consideration of Rat Chronic Progressive Nephropathy in Regulatory Evaluations for Carcinogenicity. *Toxicol. Sci.* 132 (2): 268-275. (disponible en anglais seulement)

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

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

[IARC] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2019a. Furfuryl Alcohol. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 119: 83-113. (disponible en anglais seulement)

[IARC] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2019b. Tetrahydrofuran. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 119: 205-224. (disponible en anglais seulement)

[INRPI] [Inventaire national des rejets de polluants](#). 2016. [Tableaux de données pour une année, par installation - Rejets et transferts de polluants, Inventaire national des rejets de polluants \(INRP\)](#) Ensembles de données de l'INRP pour 2013 à 2015 [Internet]. Gatineau (Qué.), Environnement et Changement climatique Canada. [Consulté le 24 mars 2021].

[INRPI] [Inventaire national des rejets de polluants](#). 2021. [Tableaux de données pour une année, par installation, - Rejets et transferts de polluants, Inventaire national des rejets de polluants \(INRP\)](#). Ensembles de données de l'INRP pour 2016, 2017, 2018 et 2019 [Internet]. Gatineau (Qué.), Environnement et Changement climatique Canada. [Consulté le 24 mars 2021].

[MSDS] Material Safety Data Sheet. 2016. [FLD 138 Pro Stain Stripper](#). Pittsburg (PA): PPG Industries Inc [consulté le 22 déc. 2016]. (disponible en anglais seulement)

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 2016. Gouvernement de l'Australie. Furan, tetrahydro-: Human health tier III assessment. (disponible en anglais seulement)

Composés du furane – Document supplémentaire sur la caractérisation des risques liés au (furane-2-yl)méthanol et à l'oxolane – air extérieur

[NTP] National Toxicology Program (US). 1998. NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC: Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis; Programme national de toxicologie. Rapport n° TR- 475. (disponible en anglais seulement)

[NTP] National Toxicology Program (US). 1999. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Furfuryl Alcohol (CAS NO. 98-00-0) In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Research Triangle Park (NC): Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis; Programme national de toxicologie. Rapport n° TR482. (disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 1994. [L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire](#), Ottawa (Ont.), ministre des Approvisionnements et Services Canada. N° de catalogue En40-215/41F. [Consulté le 31 mai 2016].

Santé Canada. 2016b. [Le furane](#). [Date de modification : le 8 mars 2016, consulté le 18 octobre 2016].

[SCREEN3] Screening Tool Program for Windows. 1996. Version 4.10. Research Triangle Park (NC): Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Air Quality Planning and Standards Emissions, Monitoring, and Analysis Division. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1992. Screening procedures for estimating the air quality impact of stationary sources. Révisé. Office of Air and Radiation, Office of Air Quality Planning and Standards. EPA-454/R-92-019. [consulté le 11 sept. 2019]. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1995. SCREEN 3 Model User's Guide. Research Triangle Park (NC): Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Air Quality Planning and Standards Emissions, Monitoring, and Analysis Division. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1999. Estimates of Stack Heights and Exit Gas Velocities for TRI Facilities in OPPT's Risk-Screening Environmental Indicators Model. Office of Pollution Prevention and Toxics; Environmental Protection Agency des États-Unis; Washington, DC 20460; Juin 1999. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2004. Technical Appendix E: Derivation of Stack Parameter Data. RSEI Version 2.1.2. Economics, Exposure, and Technology Division; Bureau de la prévention de la pollution et des produits toxiques; Environmental Protection Agency des États-Unis; Washington, DC 20460; Août 2004. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2012a. [Benchmark Dose Guidance](#). (PDF). Washington (DC): US EPA. (disponible en anglais seulement)

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

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2014. Memorandum: Furfural and Furfuryl Alcohol: Report of the Cancer Assessment Review Committee. Washington DC: Office of Chemical Safety and Pollution Prevention de l'EPA des États-Unis. 43 p. (disponible en anglais seulement)

van Ravenzwaay B, Gamer A, Leibold E, Kaufmann W. 2003. Effect of cytochrome P-450 inhibition on tetrahydrofuran-induced hepatocellular proliferation in female mice. *Arch Toxicol* 77: 459–464. (disponible en anglais seulement)

Annexe A : Paramètres d'entrée du modèle SCREEN3 et modélisation de la dose de référence (DR)

SCREEN3

Le modèle SCREEN3 (SCREEN3, 1996) a été utilisé pour estimer les concentrations dans l'air ambiant près des installations qui ont déclaré des rejets de (furane-2-yl)méthanol et d'oxolane dans l'air. Il a été élaboré à partir du modèle Industrial Source Complex (ISC), qui sert à évaluer les concentrations d'agents polluants provenant de diverses sources dans un complexe industriel. SCREEN3 est conçu pour estimer les concentrations maximales de produits chimiques aux hauteurs de réception souhaitées et à différentes distances à partir d'une source de rejet pour une source d'émission continue donnée. La concentration d'exposition maximale calculée est sélectionnée à l'aide d'une matrice de données météorologiques intégrant différentes combinaisons de conditions météorologiques, y compris la vitesse du vent, la turbulence et l'humidité. Le facteur déterminant de la dispersion atmosphérique dans le modèle SCREEN3 est le vent. Ce modèle prédit directement les concentrations attribuables aux rejets d'une source ponctuelle, diffuse ou liée à un volume.

(furane-2-yl)méthanol

Les paramètres d'entrée du modèle SCREEN3 utilisés pour estimer les concentrations de (furane-2-yl)méthanol dans l'air ambiant pour toutes les installations déclarantes en 2019 sont présentés dans le tableau A-1 ci-dessous. Les taux d'émission pour divers types de rejets (sources volumiques, torchères et sources ponctuelles) ont été calculés à l'aide de la formule ci-dessous, dans laquelle on fait l'hypothèse d'une émission continue de la substance pendant toute l'année civile (INRP 2021).

$$\text{Taux d'émission (g/s)} : \frac{\text{Quantité de substance rejetée dans l'air d'après l'INRP (g)}}{31\,557\,600 \text{ secondes (dans une année)}}$$

Tableau A-1. Intrants du modèle SCREEN3 selon le type de source

Intrants	Installation 1	Installation 2	Installation 3	Installation 4	Installation 5	Installation 6
Type de source ^a	Torchère	Source ponctuelle				
Dimension latérale initiale	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Dimension verticale initiale	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Hauteur de rejet de la source (m) ^b	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Hauteur de la cheminée (m) ^c	56,4	9,14	9	9	9	9
Diamètre intérieur de la cheminée ^a (m)	N.R.	1	1	1	1	1

Intrants	Installation 1	Installation 2	Installation 3	Installation 4	Installation 5	Installation 6
Taux d'émission (g/s) ^d	0,02	0,00076	0,41	0,59	18,70	0,16
Vitesse de sortie des gaz de la cheminée ^e (m/s)	30,8	10,18	10,50	10,50	10,50	10,50
Température ambiante et à la sortie de la cheminée (K) ^e	N.R.	293	293	293	293	293
Hauteur du récepteur au-dessus du sol (m) ^f	1,74	1,74	1,74	1,74	1,74	1,74
Distance entre l'installation source et la zone résidentielle la plus près pour la concentration maximale sur 1 heure (m) ^g	900	50	50	50	50	700
Milieu urbain ou rural ^a	Urbain	Urbain	Urbain	Urbain	Urbain	Rural

Abréviations : N.R. = intrants non requis pour le type de source indiqué.

^a D'après une analyse des images satellites et des vues de la rue.

^b Hauteur du bâtiment multipliée par 2,5 (en supposant que les étages ont 4 m de hauteur) (AQCD 2021).

^c US EPA, 2004.

^d Valeur estimée basée sur les données de l'INRP pour 2019 (INRP, 2021).

^e Valeur par défaut du modèle SCREEN3; US EPA, 1999.

^f Une plage de hauteurs des récepteurs a été pris en compte, y compris la valeur par défaut de 0,0 m (US EPA, 1995). On a utilisé une valeur de 1,74 m pour assurer la protection de la santé, car elle représente la zone respiratoire d'un adulte canadien moyen (Curry et al., 1993).

^g Distance estimée (à l'aide des cartes satellites de Google Maps) utilisée pour déterminer la concentration maximale dans l'air sur 1 heure entre l'installation source et la zone résidentielle.

Oxolane

Les paramètres d'entrée du modèle SCREEN3 utilisés pour estimer les concentrations d'oxolane dans l'air ambiant, rejetées par les deux installations qui ont déclaré les plus importants rejets de diphénylamine en 2019, sont présentés dans le tableau A-2 ci-dessous. Les taux d'émission par les sources ponctuelles et volumiques sont calculés à l'aide de la formule décrite ci-dessous, dans laquelle on présume une émission continue de la substance pendant toute l'année civile (INRP 2021).

$$\text{Taux d'émission (g/s)} = \frac{\text{Quantité de la substance rejetée dans l'air d'après l'INRP (g)}}{31\,557\,600 \text{ secondes (dans une année)}}$$

Tableau A-2. Intrants du modèle SCREEN3 selon le type de source

Intrants	Installation 1	Installation 2
Type de source ^a	Ponctuelle	Volumique
Dimension latérale initiale	N.R.	13,49
Dimension verticale initiale	N.R.	24,71
Hauteur de rejet de la source (m) ^b	N.R.	20
Hauteur de la cheminée (m) ^c	11,5	N.R.
Diamètre intérieur de la cheminée (m) ^a	1	N.R.
Vitesse de sortie des gaz de la cheminée ^e (m/s)	10,43	N.R.
Température ambiante et à la sortie de la cheminée (K) ^e	293	N.R.
Taux d'émission (g/s) ^d	2,74	0,158
Hauteur du récepteur au-dessus du sol (m) ^f	1,74	1,74
Distance entre l'installation source et la zone résidentielle la plus près pour la concentration maximale sur 1 heure (m) ^g	300	30
Milieu urbain ou rural ^a	Urbain	Urbain

Abréviations : N.R. = intrants non requis pour le type de source indiqué.

^a D'après une analyse des images satellites et des vues de la rue.

^b Hauteur du bâtiment multipliée par 2,5 (en supposant que les étages ont 4 m de hauteur) (AQCD 2021).

^c US EPA, 2004.

^d Valeur estimée basée sur les données de l'INRP pour 2019 (INRP, 2021).

^e Valeur par défaut du modèle SCREEN3; US EPA, 1999.

^f On estime que la hauteur de 1,74 m assure la protection de la santé et représente la zone respiratoire d'un adulte canadien moyen (Curry et al. 1993).

^g Distance estimée (à l'aide des cartes satellites de Google Maps) utilisée pour déterminer la concentration maximale dans l'air sur 1 heure entre l'installation source et la zone résidentielle.

Annexe B : Modélisation de la dose de référence pour le (furane-2-yl)méthanol

Le logiciel de modélisation des doses de référence de l'EPA (BMDS, v 2.5) a été utilisé pour modéliser la dose de référence (DR) pour le (furane-2-yl)méthanol. Les données sur la dose-réponse utilisée comme intrant sont présentées dans le tableau B-1.

Tableau B-1. Données sur la dose réponse pour les tumeurs dans l'étude de cancer par inhalation de 2 ans du NTP pour le (furane-2-yl)méthanol chez des rats et souris mâles et femelles (NTP 1999)

Sexe et espèce	Type de tumeur	Dose (mg/kg p.c./j)	Nombre total d'animaux	Nombre d'animaux touchés	Type de tumeur chez les témoins dans les études antérieures	Fréquence chez les témoins dans les études antérieures
Rats mâles	Adénomes, carcinomes ou carcinomes épidermoïdes du nez	0	50	0	Adénomes, carcinomes ou carcinomes épidermoïdes du nez	1/897 ^c
		2,48 ^a	50	1		
		9,95 ^a	50	1		
		39,8 ^a	50	4		
Souris mâles	Adénomes ou carcinomes du rein (évaluation standard et étendue)	0	50	0	Adénomes ou carcinomes du rein	4/1 093 ^d
		10,6 ^b	49	0		
		42,7 ^b	49	0		
		170,8 ^b	50	5		

^a Les concentrations par inhalation ont été converties en doses orales selon un facteur de 0,31 (Santé Canada 1994), ce qui donne des concentrations de 0, 8, 32, 1 ou 128,4 mg/m³, équivalant à 0, 2, 8 ou 32 ppm de (furane-2-yl)méthanol.

^b Les concentrations par inhalation ont été converties en doses orales selon un facteur de 1,33 (Santé Canada 1994), ce qui donne des concentrations de 0, 8, 32, 1 ou 128,4 mg/m³, équivalant à 0, 2, 8 ou 32 ppm de (furane-2-yl)méthanol.

^c Fréquence globale chez les témoins dans les études antérieures pour les néoplasmes nasaux chez des rats F344 mâles témoins en chambre d'inhalation = 1 adénome sur un total de 897 animaux; la plage globale de la fréquence chez les témoins dans les études antérieures pour les adénomes nasaux était de 0 à 2 % (NTP 1999).

^d Fréquence globale chez les témoins dans les études antérieures pour les néoplasmes des tubules rénaux chez des souris B6C3F1 mâles témoins en chambre d'inhalation = 3 adénomes et 1 carcinome sur un total de 1 093 animaux; la plage globale de la fréquence chez les témoins dans les études antérieures pour les adénomes ou les carcinomes des tubules rénaux était de 0 à 2 % pour chaque type de tumeur, et de 0 à 4 % pour les adénomes ou les carcinomes combinés (NTP 1999).

Le logiciel de modélisation des doses de référence (BMDS, v 2.5) de l'US EPA (BMDS, 2017) a été utilisé pour prévoir la dose de référence, DR₁₀ (risque supplémentaire de 10 % de fréquence de tumeur par rapport aux témoins), et la limite inférieure de la dose de référence (DLR) (la limite de confiance unilatérale inférieure de 95 % pour la

DR₁₀). Un niveau de réponse de référence (Benchmark response level, BMR) supplémentaire de 10 % a été utilisé d'après les recommandations présentées dans le document Benchmark Dose Technical Guidance (US EPA, 2012) pour les données quantales. D'après le type d'étude (données quantales/dichotomiques), plusieurs modèles dichotomiques ont été utilisés (US EPA, 2012).

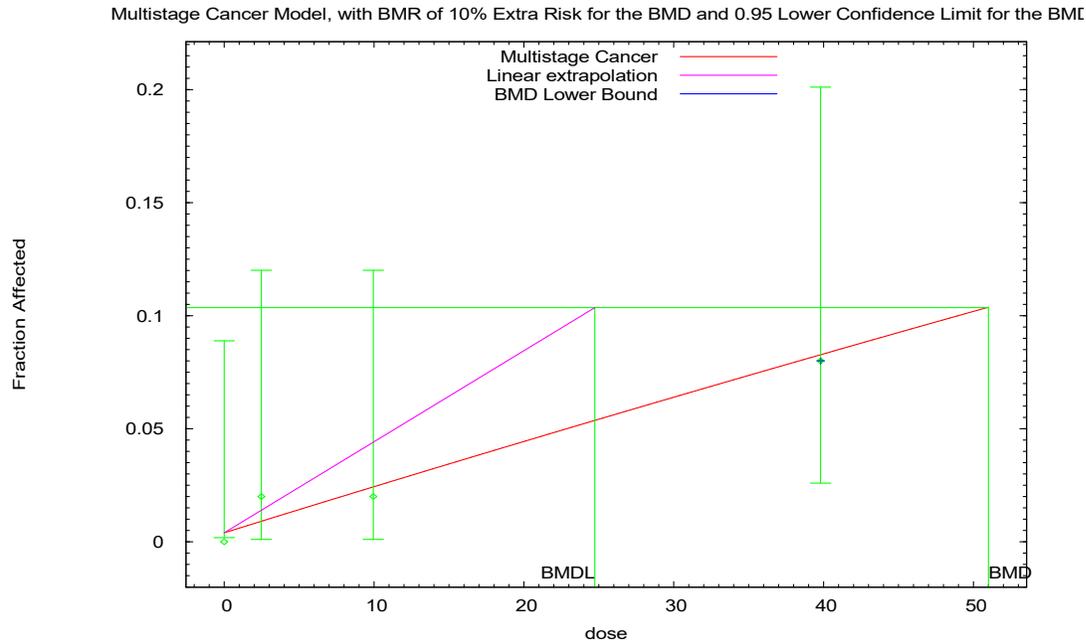


Figure B-1. Modélisation de la DR (BMDS v. 2.5) [BMDS 2017] de l'incidence de l'adénome nasal dans le cadre d'une étude du NTP (1999) sur le cancer par inhalation du furan-2-ylméthanol chez les rats mâles.

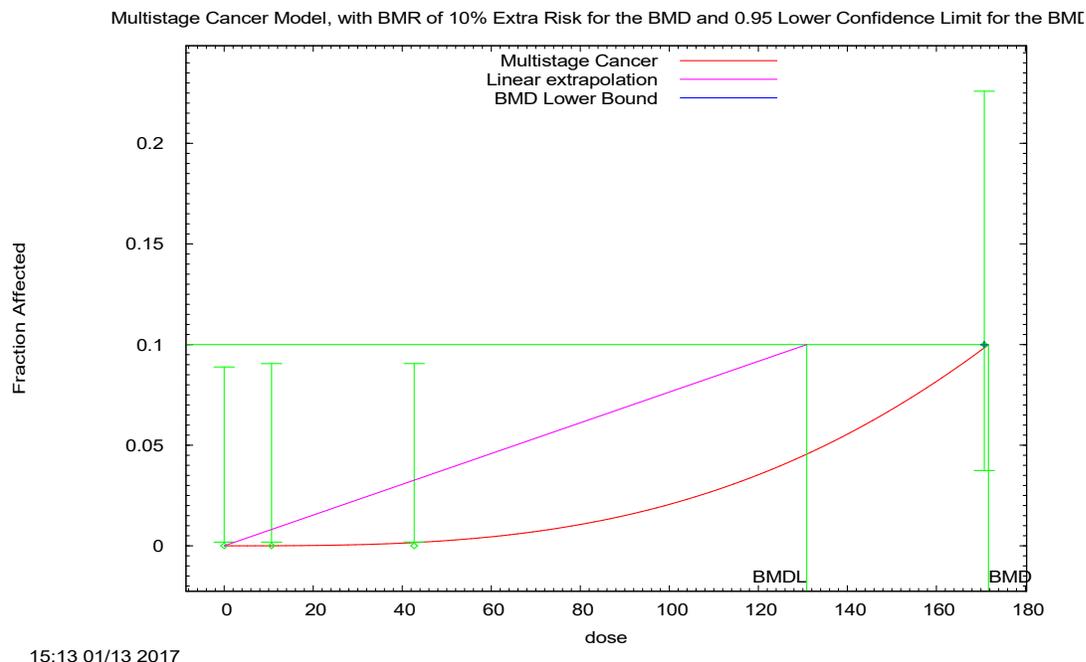


Figure B-2. Modélisation de la DR (BMDS v. 2.5) [BMDS 2017] de l'incidence de l'adénome rénal dans le cadre d'une étude du NTP (1999) sur le cancer par inhalation du furan-2-ylméthanol chez les souris mâles.

Dans l'ébauche d'évaluation préalable, seules les expositions par voie orale (c.-à-d. par le régime alimentaire et la poussière) ont été examinées pour le (furane-2-yl)méthanol. Cependant, vu les données obtenues et l'exposition résultante dans le nouveau scénario d'inhalation, les sources d'exposition par voie orale ont été jugées négligeables par rapport à l'exposition potentielle par inhalation. Par conséquent, l'exposition à long terme par inhalation a été prise en compte dans la caractérisation des risques. Les valeurs obtenues par le modèle BMDS (v 2.5; NTP, 2017) dans l'ébauche d'évaluation préalable ont été reconverties en concentrations dans l'air à l'aide d'un facteur obtenu de Santé Canada (1994), soit 0,31 ou 1,33 pour les rats et les souris, respectivement.

En utilisant le logiciel BMDS (v 2.5) (US EPA) et les courbes les mieux ajustées, tous les modèles multiétage de cancer ont été sélectionnés pour les valeurs DR et DLR, car elles donnaient le même résultat pour les données chez les rats mâles. Pour les valeurs DR et DLR chez la souris, le modèle multiétage 3 de cancer (BMDS v 2.5) a été choisi.

Les valeurs DR₁₀ et DLR₁₀ pour la fréquence accrue des adénomes nasaux chez les rats et des adénomes rénaux chez les souris ayant reçu du (furane-2-yl)méthanol ont été calculées, et se chiffrent à 51 et 25 mg/kg p.c./j, et 172 et 131 mg/kg p.c./j, respectivement. Après conversion des doses, les CR₁₀ et les CLR₁₀ étaient de 165 et de 80 mg/m³ chez les rats mâles pour les tumeurs nasales (adénomes et carcinomes). Les valeurs correspondantes CR₁₀ et CLR₁₀ étaient de 129 et 98 mg/m³ pour les

Composés du furane – Document supplémentaire sur la caractérisation des risques liés au (furane-2-yl)méthanol et à l'oxolane – air extérieur

adénomes et carcinomes rénaux combinés chez les souris mâles. Ces valeurs sont tirées d'études dans lesquelles les animaux ont été exposés 5 jours par semaine. La CLR₁₀ pour l'exposition continue (7 jours par semaine) serait de 14 mg/m³ et de 18 mg/m³ pour les rats et les souris mâles, respectivement.