

**Document sur l'approche scientifique concernant les
substances présentant un faible danger pour la
santé humaine**

Santé Canada

Version de mars 2019

Sommaire

Conformément à l'article 68 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999* (LCPE), Santé Canada a évalué un sous-ensemble de 14 substances sur les quelque 1 550 substances prioritaires restantes en vertu du Plan de gestion des produits chimiques.

Ces 1 550 substances font partie de celles qui présentent un intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE ou ont été considérées d'intérêt prioritaire en raison de préoccupations ayant trait à la santé humaine. Le présent document sur l'approche scientifique (DAS) mis à jour présente une approche qualitative fondée sur les dangers afin d'identifier les substances peu préoccupantes pour la santé humaine, parmi les substances prioritaires restantes.

Cette approche, fondée sur les dangers, tient compte des données toxicologiques disponibles issues d'études menées chez les humains ou les animaux. Lorsque suffisamment de données toxicologiques indiquent que les effets sur la santé sont peu probables jusqu'aux doses limites (c.-à-d. 1 000 mg/kg p.c./j, selon la définition de l'Organisation de coopération et de développement économiques), ou qu'elles sont limitées à des effets réversibles ou localisés au-delà de 100 mg/kg p.c./j, dans des études à doses répétées de haute qualité, les substances ou fragments sont considérés comme peu préoccupants pour la santé humaine. Afin de déterminer si les effets d'une substance sur la santé humaine sont limités ou peu probables, plusieurs paramètres sont pris en compte, y compris les effets observés dans les études sur les animaux et les humains, et la voie d'exposition pertinente de la substance.

L'application de l'approche fondée sur les dangers est illustrée par 14 substances, qui sont peu préoccupantes pour la santé humaine dans la population générale. L'évaluation de ces substances, réalisée en vertu de l'article 74 de la LCPE, sera publiée ultérieurement.

Le DAS a fait l'objet d'une période de consultation publique de 60 jours. Bien que les commentaires de l'extérieur aient été pris en compte, le contenu final et les résultats de l'approche fondée sur les dangers demeurent la responsabilité de Santé Canada. La publication de cette approche scientifique mise à jour aidera le gouvernement à déterminer efficacement les substances qui sont probablement peu préoccupantes de façon efficiente et efficace.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Sommaire | i |
| 1. Introduction | 1 |
| 2. Application de l'approche fondée sur les dangers | 2 |
| 2.1 Contexte | 2 |
| 2.2 Justification de l'approche..... | 3 |
| 2.3 Résumé de l'approche | 4 |
| 3. Résultats de l'approche fondée sur les dangers | 13 |
| 3.1 Incertitudes associées à la méthode | 17 |
| 4. Références | 19 |
| Annexe | 30 |

Liste des figures et des tableaux

| | |
|---|----|
| Figure 2-1 Points à prendre en compte pour déterminer si une substance est peu préoccupante pour la santé humaine. | 10 |
| Tableau 2-1 Exemples d'effets sur la santé qui devraient ou ne devraient pas être pris en compte pour la classification des dangers, d'après le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). . | 6 |
| Tableau A-1 Substances classées comme peu préoccupantes pour la santé humaine | 30 |
| Tableau A-2 Résumé des dangers pour le carbure de silicium | 31 |
| Tableau A-3. Résumé des dangers pour l'hydroxyde de dipotassium et l'oxyde de dipotassium | 34 |
| Tableau A-4. Résumé des dangers pour l'hydroxyde de sodium | 36 |
| Tableau A-5. Résumé des dangers pour l'acide silicique, sel de potassium et l'acide silicique, sel de sodium..... | 38 |
| Tableau A-6. Résumé des dangers pour le pentaoxyde de diphosphore et l'acide orthophosphorique..... | 40 |
| Tableau A-7. Résumé des dangers pour l'hydrogénosulfite de sodium | 42 |
| Tableau A-8. Résumé des dangers pour l'acide chlorhydrique | 44 |
| Tableau A-9. Résumé des dangers pour l'acide sulfurique | 46 |
| Tableau A-10. Résumé des dangers pour le disulfite de disodium | 48 |
| Tableau A-11. Résumé des dangers pour le peroxyde d'hydrogène | 50 |
| Tableau A-12. Résumé des dangers pour l'oxyde de deutérium..... | 52 |

1. Introduction

Au terme de la catégorisation des substances sur la Liste intérieure des substances (LIS) en 2006, environ 4 300 des quelque 23 000 substances inscrites sur la LIS ont été désignées pour évaluation. Parmi ces substances, il en reste 1 550 qui doivent être évaluées dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) (ECCC, SC [modifié 2016a]). De ce groupe, 14 des substances qui répondaient aux critères de catégorisation en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE (Canada 1999, ECCC, SC [modifié 2017]) sont utilisées pour illustrer l'utilité d'une approche fondée sur les dangers, comme il est indiqué dans le présent document sur l'approche scientifique (DAS).

L'objectif du présent DAS est de décrire l'approche à faible risque et les résultats de son application aux 14 substances prioritaires. Ces substances seront évaluées plus tard à l'occasion d'évaluations préalables en vertu de l'article 74 de la LCPE. La publication du DAS mis à jour aide le gouvernement à gérer les substances qui peuvent être moins préoccupantes pour la population générale de façon efficiente et efficace.

Le présent DAS ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il présente plutôt les études jugées les plus déterminantes, après un examen de toutes les données disponibles et des sources de données pertinentes pour cette approche scientifique. Les données pertinentes jusqu'en mars 2017 sont intégrées dans cette approche. Les résultats sont destinés à servir de données de base pour la partie relative aux effets sur la santé humaine des évaluations préalables qui seront publiées ultérieurement, conjointement à l'évaluation des risques éventuels pour l'environnement.

Le DAS a été préparé par le personnel du Programme d'évaluation des risques en vertu de la LCPE, à Santé Canada. Le DAS a fait l'objet d'un examen et de consultation par des pairs de l'extérieur. Gary Drendel et Katherine Super, de Tetra Tech, ont formulé des commentaires au sujet de la partie technique de cette approche. De plus, le document sur l'approche scientifique a fait l'objet d'une période de consultation publique de 60 jours et les commentaires reçus ont été incorporés à cette mise à jour. Bien que les commentaires de l'extérieur aient été pris en compte, le contenu final et les résultats de l'approche fondée sur les dangers demeurent la responsabilité de Santé Canada.

Le tableau A-1 présente la liste des substances identifiées par un numéro de registre du Chemical Abstract Service (CAS)¹, et qui sont jugées peu préoccupantes pour la santé humaine selon la présente approche fondée sur les dangers. Ces substances sont incluses pour illustrer l'approche et ne représentent pas toutes les autres substances

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

jugées prioritaires qui pourraient être retenues pour d'autres approches à l'avenir. Les principales données et considérations sur lesquelles repose le DAS sont présentées ci-après.

2. Application de l'approche fondée sur les dangers

2.1 Contexte

En vertu du PGPC, les substances font l'objet d'une évaluation afin de déterminer si elles sont associées à un risque potentiel pour la santé humaine ou l'environnement. Plutôt que de se concentrer sur le risque d'exposition, comme c'est le cas avec la méthode d'examen préalable rapide (ECCC, SC [modifié 2013; 2014; 2016b]), l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) (SC [modifié 2017]) et la méthode fondée sur la biosurveillance 1 (SC [modifié 2016a]), l'approche décrite dans le présent document met l'accent sur la toxicité inhérente d'une substance. Cette approche vise à identifier les substances qui sont peu préoccupantes pour la santé humaine, compte tenu de leurs dangers possibles, sans qu'il soit nécessaire de caractériser l'exposition de la population générale. Les substances à l'échelle nanométrique n'ont pas été prises en compte explicitement dans cette approche. Si seules des substances inorganiques ont été choisies pour illustrer l'application de l'approche, cette dernière demeure tout de même utile à l'évaluation de substances organiques et de substances UVCB également.

Une approche par étapes a été élaborée, selon laquelle les données toxicologiques disponibles (sur les animaux et les humains) sont examinées pour établir le risque d'effets graves sur la santé (conformément à la définition du *Système général harmonisé* (SGH) pour ce qui est de la définition des effets toxiques pertinents pour certains organes cibles, CEE-ONU 2015). Aux fins de cette approche, les lésions ou les altérations permanentes des tissus et des organes observées dans les études à doses répétées peuvent être considérées comme des effets graves sur la santé, même si le foyer localisé de l'exposition, les effets réversibles ou les effets aigus sur la santé peuvent ne pas être pris en compte. La détermination de la gravité d'un effet est tirée du *Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques* (CEE-ONU 2015, section 3.9.2.7.3). On trouvera plus de détails sur cette approche ci-dessous. L'approche prévue pour un faible danger est envisagée uniquement pour des substances lorsqu'aucun effet grave sur la santé n'est recensé dans la base de données des effets sur la santé de la substance. Plusieurs facteurs importants entrent en ligne de compte dans cette approche, notamment les effets associés à un risque élevé (c.-à-d. cancérogénicité, mutagénicité/génotoxicité, toxicité pour la reproduction et le développement), la dose limite dans les études de toxicité à doses répétées, et la nature d'un effet indésirable. La morbidité aiguë (habituellement relevée dans les études de létalité aiguë) et/ou le foyer des effets après exposition se rapportent davantage à l'exposition en milieu de travail, où les personnes peuvent être exposées à des substances très concentrées. Également, la population générale n'a pas accès aux substances dont la toxicité aiguë est élevée, et, le cas échéant, l'étiquette du produit qui contient ces substances renferme des conseils de prudence et des déclarations des

risques appropriés (Canada, 2001). Par conséquent, cette approche est également limitée aux effets sur la santé qui sont attribuables à des doses répétées. Le présent DAS décrit la raison d'être de l'approche, les étapes utilisées et les points importants pris en compte, ainsi que certaines des incertitudes qui y sont associées.

2.2 Justification de l'approche

L'évaluation des effets potentiels d'une substance sur la santé vise à déterminer la concentration à laquelle se produisent les effets nocifs sur la santé. Les effets sont considérés comme indésirables s'ils entraînent une déficience fonctionnelle ou des lésions pathologiques qui peuvent réduire la durée de vie de l'organisme ou sa capacité de se reproduire, ou encore sa capacité de répondre à une difficulté supplémentaire (Lewis et coll. 2002; U.S. EPA 2011; IPCS 2004). Pour la plupart des substances, un certain niveau d'exposition peut être toléré en raison de la présence de systèmes de désintoxication métabolique, d'homéostasie physiologique et de réparation et d'adaptation cellulaires. Ces mécanismes compensatoires peuvent atténuer les effets d'une substance, même lorsque l'exposition se produit de façon continue. Dans une évaluation classique des risques, il est important de quantifier la dose à laquelle un effet critique sur la santé se produira (p. ex. la dose minimale entraînant un effet nocif observé [DMENO]) et l'ampleur de l'exposition afin de déterminer s'il y a un risque potentiel pour la santé humaine.

Cependant, dans le cas des substances dont la toxicité intrinsèque est faible, on peut envisager une approche qualitative de la caractérisation des risques fondée sur le danger. Cette approche est axée sur les substances pour lesquelles aucun effet sur la santé n'est observé en deçà de la dose limite établie par l'OCDE, soit 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. aucun effet indésirable ou effet indésirable plus faible observé à $\geq 1\ 000$ mg/kg p.c./j), ou lorsqu'il n'y a pas d'effet grave sur la santé (effets permanents ou irréversibles) constaté entre 100 et 1 000 mg/kg p.c./j dans des études de qualité et de durée d'exposition suffisantes. La dose limite est définie comme la dose maximale qui doit être utilisée en l'absence de dose maximale tolérée (DMT) et elle est habituellement fixée à 1 000 mg/kg p.c./j (OCDE 2013). L'OCDE recommande une dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j pour tous les essais sur des animaux avec doses répétées (OCDE 1997, 2001a, b, 2007a, 2009a, b; 2016). La dose limite de l'OCDE s'applique aux substances qui sont exposées par voie orale et cutanée (OCDE 2016). La dose limite a été mise en œuvre par l'OCDE afin de protéger les animaux de laboratoire contre l'exposition à des doses excessivement élevées de substances d'essai. Si l'administration de la dose limite ne permet pas de démontrer la toxicité, on considère que la substance d'essai présente une faible toxicité intrinsèque et il n'est alors pas recommandé de procéder à d'autres essais afin de réduire le nombre d'animaux de laboratoire soumis aux essais.

Si la substance est cancérigène, génotoxique, toxique pour la reproduction et le développement, ou si des effets graves sur la santé surviennent entre 100 et 1 000 mg/kg p.c./j dans le cadre d'études à doses répétées, cette approche ne serait pas jugée appropriée, et une approche quantitative pour caractériser les risques

pourrait être justifiée. Aux fins de cette approche, le tableau 2-1 présente la plage des effets sur la santé qui sont jugés graves. Cette plage est conforme au système de classification du SGH. La liste couvre la neurotoxicité, la déficience des organes et autres effets démontrant la détérioration permanente des tissus. Les substances à l'échelle nanométrique ne sont pas expressément examinées pour cette approche.

Ce concept de faible toxicité inhérente est déjà utilisé par d'autres autorités compétentes. Par exemple, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis accorde la désignation « généralement reconnu sans danger » (*Generally Recognized As Safe* – GRAS) à une substance ou un produit chimique ajouté aux aliments et qui est généralement reconnu, par les experts qualifiés, comme étant sans danger dans les conditions d'utilisation prévues. Cette substance ou produit n'est donc pas assujéti aux exigences d'approbation préalable à la mise en marché (U.S. FDA 2016). Le Rapport de la Commission sur la consommation des additifs alimentaires dans l'Union européenne a indiqué, pour de nombreuses substances, une dose journalière admissible (DJA) « non spécifiée ». Ces substances sont considérées comme non toxiques aux doses relevées dans les enquêtes sur l'alimentation totale, lesquelles couvrent la majorité des sources d'exposition pour ces substances (JECFA 1975; EU 2001; SC 2018). L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a également élaboré un système pour trouver des solutions de remplacement plus sûres pour la préparation des produits (U.S. EPA 2012). Dans le cadre de son programme « Safer Choice », l'EPA inscrit les produits chimiques qui répondent à des seuils de faible danger (d'après les critères du « New Chemicals Program » de l'EPA et du Système général harmonisé des Nations Unies) sur la liste des ingrédients chimiques sûrs (*Safer Chemical Ingredients List* – SCIL). Les produits chimiques figurant sur cette liste doivent satisfaire aux critères directeurs du programme Safer Choice ou à des critères propres à l'utilisation fonctionnelle. Ces critères définissent un faible danger pour une plage de critères d'effet toxicologiques pour la santé humaine et l'environnement, y compris le cancer, la mutagénicité, la toxicité pour la reproduction et le développement, la toxicité systémique et la toxicité pour les milieux aquatiques (on trouvera de plus amples renseignements sur le site <https://www.epa.gov/saferchoice/standard>). La liste SCIL répertorie les produits chimiques par classe d'utilisation fonctionnelle (tensio-actifs, solvants, etc.) et les produits chimiques répertoriés comptent parmi ceux qui présentent le plus faible danger potentiel dans leur catégorie. En raison des exigences strictes de la liste SCIL concernant les substances à faible danger – et afin de permettre l'amélioration continue vers une chimie intrinsèquement plus sécuritaire –, les évaluations des substances figurant sur cette liste ne comprennent pas l'exposition.

Bien que ces systèmes de réglementation s'appuient sur la caractérisation des dangers pour l'évaluation des risques, l'approche actuelle fondée sur les dangers a incorporé d'autres facteurs, comme il est indiqué ci-dessous.

2.3 Résumé de l'approche

Selon l'approche fondée sur les dangers, on détermine d'abord le potentiel de cancérogénicité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement (dans le reste du texte, nous désignerons cet ensemble d'effets par le sigle CMR). Ces

données reposent sur des données probantes obtenues avec des humains et des animaux. Également, la dose maximale tolérée (DMT) dans des études à doses répétées (c.-à-d. les doses produisant des signes de toxicité de telle sorte que les doses plus élevées seraient susceptibles d'être létales (OCDE 2013)) est examinée. La lecture croisée est appropriée pour combler les lacunes dans les données, si nécessaire. Si on considère que la substance a des effets CMR, la substance n'est pas évaluée davantage selon une approche fondée sur les dangers, et une approche quantitative pour caractériser le risque peut être justifiée.

S'il n'y a pas d'indication d'effets CMR, le premier facteur à prendre en compte (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) est utilisé pour déterminer si une substance est potentiellement peu préoccupante pour la santé humaine. L'évaluation de tous les effets d'une substance sur la santé devrait être basée sur une approche fondée sur le poids de la preuve et tenir compte de l'ensemble des résultats, y compris la relation structure-activité, la connaissance du mode d'action, la toxicocinétique et la reconnaissance des limites des données disponibles. Il faut utiliser, pour cette approche, des études adéquates à doses répétées pertinentes pour la voie d'exposition primaire. La détermination de la voie d'exposition primaire est basée sur les données recueillies par les enquêtes, et sur les données provenant des bases de données de Santé Canada qui peuvent couvrir les cosmétiques et les produits de santé naturels. Le présent DAS ne comprend pas les détails de ces déterminations. Lorsqu'une décision a été prise quant à la classification CMR de la substance, l'évaluation des effets sur la santé à doses répétées est amorcée.

Point de décision 1 : La substance cause-t-elle des effets sur la santé seulement à une dose égale ou supérieure à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j dans les essais à doses répétées?

Si les expositions inférieures à la dose limite révèlent une absence d'effets sur la santé dans les études à doses répétées, la substance est alors jugée peu préoccupante pour la santé humaine et aucune caractérisation des risques n'est justifiée. La dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j est applicable aux données animales et humaines. En plus des données toxicologiques, il est également important de comprendre les données toxicocinétiques pour s'assurer qu'il n'y a pas de différence entre les espèces, pour ce qui est des propriétés cinétiques de la substance. Les données obtenues par lecture croisée et provenant de substances structurellement similaires peuvent être utilisées pour déterminer la dose limite (OCDE 2016).

Si des effets sur la santé sont constatés à des doses inférieures aux doses limites, on examine alors la substance selon d'autres critères d'évaluation pour déterminer si elle doit être considérée comme peu préoccupante pour la santé humaine (c.-à-d. point de décision 2 dans la figure 2-1). Cette étape permet de déterminer si les effets sur la santé constatés dans la base de données doivent être considérés comme graves ou réversibles/compensatoires.

Point de décision 2 : La substance provoque-t-elle sur la santé des effets permanents/irréversibles ou autrement graves à une dose comprise entre 100 et 1 000 mg/kg p.c./j?

Certaines substances peuvent avoir des effets sur la santé à des concentrations inférieures à la dose limite et être considérées comme peu préoccupantes pour la santé humaine, selon cette approche. Si les effets sur la santé sont limités à des effets au foyer après exposition ou à des effets réversibles ou compensatoires, et ne sont pas graves (c.-à-d. sans décès, morbidité ou atteinte d'un organe) avec des doses commençant à 100 mg/kg p.c./j et jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j, la substance peut alors être considérée comme peu préoccupante pour la santé humaine. Les effets neurotoxiques et pour la reproduction ou le développement, dont ceux issus d'une altération du système endocrinien, sont jugés graves aux fins de cette approche. La plage des doses comprises entre 100 et 1 000 mg/kg p.c./j est applicable aux données animales et humaines. Le tableau 2-1 présente plus de détails sur ces effets sur la santé. S'il y a des effets sur la santé à des doses inférieures à 100 mg/kg p.c./j ou si des essais inadéquats existent pour déterminer le danger potentiel d'une substance, l'approche fondée sur les dangers n'est pas jugée appropriée, et une approche différente pour l'évaluation des risques peut alors être justifiée.

Tableau 2-1 Exemples d'effets sur la santé qui devraient ou ne devraient pas être pris en compte pour la classification des dangers, d'après le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH).

| Effets sur la santé qui devraient être pris en compte | Effets sur la santé qui ne devraient <u>pas</u> être pris en compte |
|--|---|
| Changements fonctionnels importants dans les systèmes nerveux (central ou périphérique) ou d'autres systèmes organiques, y compris la dépression ou les déficits sensoriels (visuel, auditif ou olfactif) ¹ . | Changements dans le poids corporel, la consommation d'aliments ou la consommation d'eau qui pourraient avoir une certaine importance toxicologique, mais, en eux-mêmes, n'indiquent pas une toxicité importante. Dans certains cas, des modifications importantes de ces paramètres devraient être considérées comme des effets indésirables, ce qui sera déterminé au cas par cas. |
| Tout changement indésirable important et constant dans les paramètres cliniques de biochimie, d'hématologie ou d'analyse d'urine. | Faibles changements ou effets transitoires dans les paramètres cliniques de biochimie, d'hématologie ou d'analyse d'urine et qui ont une importance toxicologique minimale. |

| Effets sur la santé qui devraient être pris en compte | Effets sur la santé qui ne devraient <u>pas</u> être pris en compte |
|--|--|
| | Dans certains cas, des modifications importantes de ces paramètres devraient être considérées comme des effets indésirables, ce qui sera déterminé au cas par cas. |
| Dommmage important aux organes qui peuvent être constatés lors d'une nécropsie ou d'un examen microscopique. | Modification du poids des organes ne s'accompagnant pas de signes de dysfonctionnement des organes. Dans certains cas, des modifications importantes de ces paramètres devraient être considérées comme des effets indésirables, ce qui sera déterminé au cas par cas. |
| Nécrose, fibrose ou formation de granulomes dans des organes vitaux capables de se régénérer. | Réactions d'adaptation jugées sans rapport avec la toxicologie. |
| Changements morphologiques dans les organes qui sont potentiellement réversibles, mais dénotent clairement un dysfonctionnement marqué. Les changements issus d'une altération du système endocrinien devraient être considérés comme indésirables en l'absence de preuves d'adaptation. | Mécanismes de toxicité propres à l'espèce qui ne sont pas considérés pertinents pour la santé humaine. |
| Mort cellulaire importante, dégénérescence cellulaire ou réduction du nombre de cellules dans les organes vitaux incapables de se régénérer. Morbidité ou mort. | |

¹ Aux fins de cette approche fondée sur les dangers, la nature indésirable de l'effet sera déterminée au cas par cas.

Cette approche est de nature similaire au Système général harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage des produits chimiques (CEE-ONU 2015). Le SGH a été élaboré afin de faciliter l'étiquetage des produits d'après la classification des dangers. Le SGH est surtout utilisé pour répondre aux exigences en matière d'étiquetage pour les substances ayant des effets sur la santé (chez l'humain ou les animaux de laboratoire) à des expositions inférieures à 100 mg/kg p.c./j. Le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) est la norme nationale canadienne en matière de communication des renseignements sur les dangers

associés aux produits chimiques dangereux utilisés au travail. Le programme national a pour but de protéger les travailleurs canadiens des effets indésirables de produits dangereux en mettant en place de l'information pertinente sur la santé et la sécurité (SC [modifié 2015, 2016b]). Au Canada, le *Règlement sur les produits dangereux* (RPD) intègre le SGH en précisant les critères de classification des dangers associés aux produits chimiques et les exigences qui entourent l'étiquetage des produits et les fiches de données de sécurité (FDS) (Canada, 2015). La plage des critères d'effet pour la santé prise en compte par le SGH (présentés dans le tableau A-2) est jugée appropriée pour déterminer les effets sur la santé pour les besoins du RPD et par la suite dans le cadre de la présente approche fondée sur les dangers. En outre, ces critères d'effet correspondent à ceux énoncés dans les lignes directrices de la Consumer Product Safety Commission des États-Unis relativement à la détermination de la toxicité chronique, c'est-à-dire la cancérogénicité, la neurotoxicité et la toxicité pour le développement et la reproduction (Consumer Product Safety Commission, 2001). De même, le programme Safer Choice de l'EPA répertorie les produits chimiques en fonction de leur classification dans le SGH afin de permettre aux préparateurs de produits et aux consommateurs d'avoir accès à des produits chimiques présentant un faible potentiel de danger intrinsèque (U.S. EPA 2012).

Même si l'approche du SGH ne s'applique qu'aux substances ayant des effets graves sur la santé à 100 mg/kg p.c./j et moins, l'approche proposée, fondée sur les dangers, recommande l'utilisation des mêmes définitions des effets graves sur la santé que le SGH pour les essais jusqu'à la dose limite (1 000 mg/kg p.c./j). À cet égard, l'approche fondée sur les dangers, décrite dans le présent DAS, est estimée prudente. L'approche proposée tient compte des données sur les dangers provenant des études sur les humains et les animaux de laboratoire.

Autres points à prendre en compte

Bien que cette approche s'appuie sur le concept de dose limite de l'OCDE, le spectre des essais ou analyses jugés acceptables pour cette approche n'est pas limité aux seules expériences réalisées selon les lignes directrices de l'OCDE. Des études bien réalisées, avec doses répétées et d'une durée appropriée, sont également prises en compte dans cette approche.

Cette approche peut être utilisée pour évaluer des substances par toutes les voies d'exposition. Bien que l'idée d'une dose limite convienne aux voies d'exposition orale et cutanée, il n'existe pas de dose limite équivalente pour l'exposition par inhalation. Dans le cas des substances pour lesquelles l'inhalation pourrait être une voie d'exposition importante, la pertinence d'utiliser cette approche sera déterminée au cas par cas en tenant compte des données disponibles, des propriétés physico-chimiques de la substance, des concentrations maximales réalisables et du potentiel d'exposition. De plus, les effets propres à cette voie d'exposition, par exemple la sensibilisation respiratoire, seront également pris en compte.

Bien que les effets sur la santé de certaines substances puissent aisément se prêter à l'approche fondée sur les dangers, parfois, une certaine caractérisation de l'exposition est utilisée. La mesure dans laquelle la voie d'exposition à une substance et son ampleur est prise en compte sera déterminée au cas par cas.

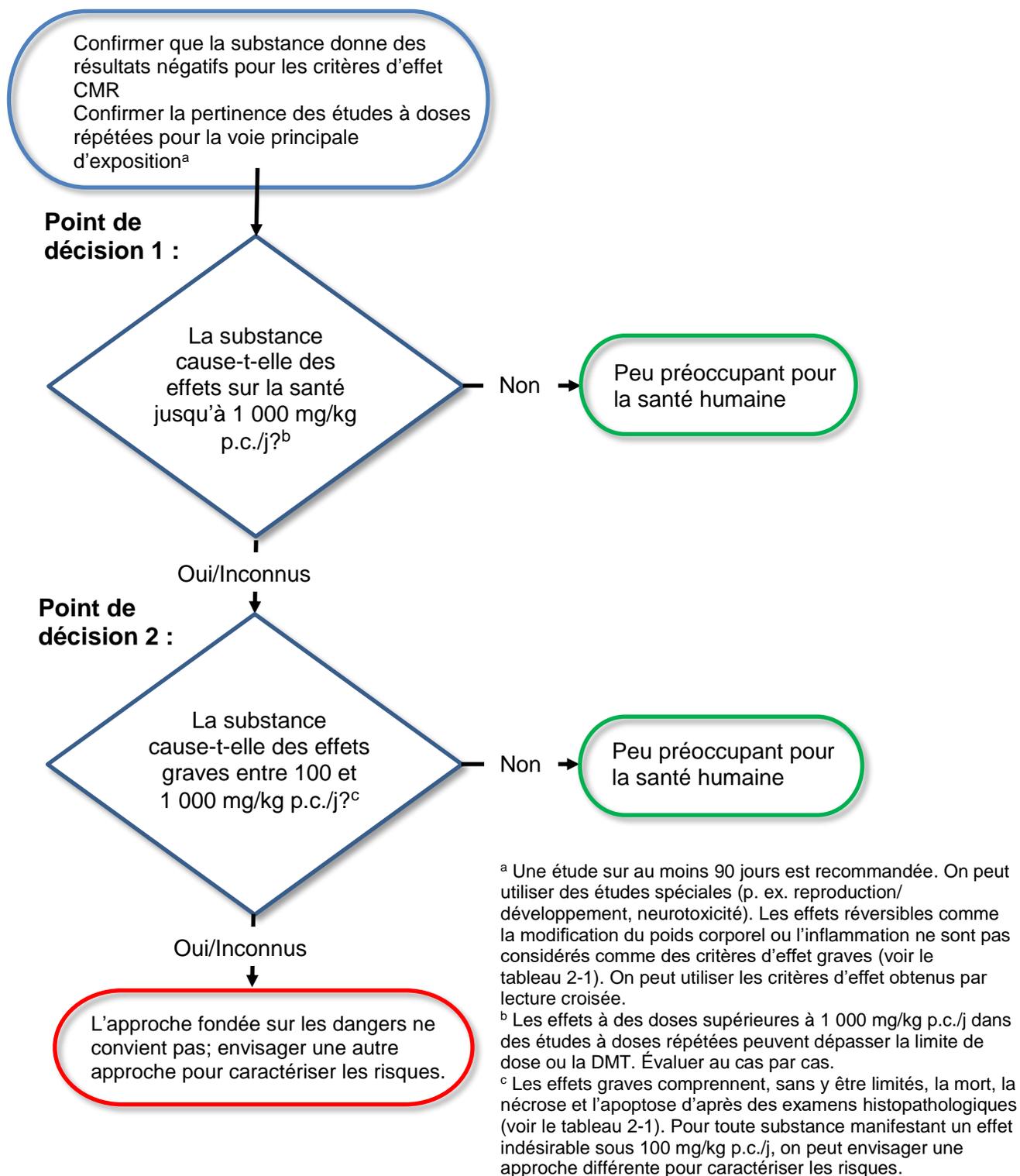


Figure 2-1 Points à prendre en compte pour déterminer si une substance est peu préoccupante pour la santé humaine.

La figure 2-1 est un diagramme des diverses étapes entreprises afin de déterminer si l'approche scientifique concernant les substances présentant un faible danger pour la santé humaine est appropriée pour une substance

Lors de la détermination des substances présentant un faible danger pour la santé humaine d'après cette approche scientifique, la première boîte dirige le lecteur vers 'Confirmer que la substance donne des résultats négatifs pour les critères d'effet CMR' et 'Confirmer la pertinence des études à doses répétées pour la voie principale d'exposition'. Une étude sur au moins 90 jours est recommandée. On peut utiliser des études spéciales (p. ex. reproduction/ développement, neurotoxicité). Les effets réversibles comme la modification du poids corporel ou l'inflammation ne sont pas considérés comme des critères d'effet graves (voir le tableau 2-1). On peut utiliser les critères d'effet obtenus par lecture croisée. S'il n'est pas possible de confirmer ceci, l'approche fondée sur les dangers ne convient pas; envisager une autre approche pour caractériser les risques.

Point de décision 1. La substance cause-t-elle des effets sur la santé jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j? Les effets à des doses supérieures à 1 000 mg/kg p.c./j dans des études à doses répétées peuvent dépasser la limite de dose ou la DMT. Évaluer au cas par cas.

Si la réponse est "non", la substance est considérée comme peu préoccupante pour la santé humaine

Si la réponse est "oui", on avance au point de décision 2é

Point de décision 2: La substance cause-t-elle des effets graves entre 100 et 1 000 mg/kg p.c./j? Les effets graves comprennent, sans y être limités, la mort, la nécrose et l'apoptose d'après des examens histopathologiques (voir le tableau 2-1). Pour toute substance manifestant un effet indésirable sous 100 mg/kg p.c./j, on peut envisager une approche différente pour caractériser les risques.

Si la réponse est "non", la substance est considérée comme peu préoccupante pour la santé humaine

Si la réponse est "oui" ou "inconnus", l'approche fondée sur les dangers ne convient pas; envisager une autre approche pour caractériser les risques.

3. Résultats de l'approche fondée sur les dangers

Au total, 14 substances ont été choisies pour montrer l'application de l'approche fondée sur les dangers, et elles sont présentées dans le tableau A-1. La justification du classement de chaque substance comme étant peu préoccupante pour la santé humaine est présentée ci-dessous. Bien que les détails des études individuelles ne soient pas présentés, les décisions pour chaque substance ont été prises en fonction du poids de la preuve, qui s'appuyait sur la pertinence des données disponibles. L'annexe contient des tableaux qui résument les dangers associés à ces substances (tableaux A-3 à A-13).

N° CAS 409-21-2 : Carbure de silicium (non fibreux)

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition au carbure de silicium non fibreux. Bien que les travailleurs puissent être exposés à cette substance par inhalation, cette voie d'exposition n'est pas jugée pertinente pour la population générale, compte tenu des milieux où le carbure de silicium est utilisé et des renseignements sur le produit. Les données sur le dioxyde de silicium (n° CAS 7631-86-9) ont été utilisées en lecture croisée, en raison du manque de données sur le carbure de silicium. Cette substance est appropriée, car elle a une composition chimique similaire, et on prévoit qu'elle a sur la santé des effets similaires également en raison de son inertie biologique (Brunch et coll. 1993). Cette substance a donné des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité et génotoxicité, et de toxicité pour la reproduction et le développement, jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j. Dans des études par voie orale à doses répétées, on n'a constaté aucun effet préoccupant sur la santé sous la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (Takizawa et coll. 1988; Litton Bionetics Inc. 1974; Johnston et coll. 2000; Mortelmans et Griffin. 1981; Cabot 1989a,b, 1990a,b; Degussa 1963, 1981; FDRL 1972, 1973a, 1973b; OCDE 2004a). Par conséquent, le carbure de silicium non fibreux est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 1310-58-3 : Hydroxyde de dipotassium et n° CAS 12136-45-7 : Oxyde de dipotassium

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'hydroxyde de dipotassium et à l'oxyde de dipotassium, compte tenu des milieux où ils sont utilisés et des renseignements sur les produits. Ces substances présentaient des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (Fujita et coll. 1992; FDRL 1975; Imai et coll. 1986; Morita et coll. 1989; OCDE 2002a, 2007b; PSL 2002; Sleight et Atallah 1968). Dans les études à doses répétées, on n'a constaté aucun effet préoccupant sur la santé sous la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1). Par

conséquent, l'hydroxyde de dipotassium et l'oxyde de dipotassium sont jugés peu préoccupants pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 1310-73-2 : Hydroxyde de sodium

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale et le contact cutané devraient être les principales voies d'exposition à l'hydroxyde de sodium, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. L'exposition aiguë et/ou l'irritation/corrosion au site de contact n'ont pas été jugées pertinentes pour la population générale et ne sont pas considérées comme des effets sur la santé, dans le cadre de cette approche. Cette substance présentait des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (Aaron et coll. 1989; De Flora et coll. 1984; Morita et coll. 1989; OCDE 2002b). De plus, on ne s'attend pas à ce que l'hydroxyde de sodium soit disponible dans l'organisme dans des conditions normales de manipulation et d'utilisation, et il ne devrait donc avoir aucun effet sur la santé (OCDE 2002b). Par conséquent, l'hydroxyde de sodium est jugé peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 1312-76-1 : Acide silicique, sel de potassium et 1344-09-8 : Acide silicique, sel de sodium

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale et le contact cutané devraient être les principales voies d'exposition à l'acide silicique, sel de sodium et sel de potassium, compte tenu des milieux où ils sont utilisés et des renseignements sur les produits. Ces substances présentaient des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (OCDE 2004b; Latvian Environment, Geology and Meteorology Centre 2016). Les résultats des études à doses répétées avec des silicates solubles ne montrent aucun effet systémique préoccupant lié au traitement sur la santé chez les animaux jusqu'à la dose limite (c.-à-d. le point de décision 2 dans la figure 2-1) (OCDE 2004b). Par conséquent, l'acide silicique, le sel de sodium et le sel de potassium sont considérés peu préoccupants pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 1314-56-3 : Pentaoxyde de diphosphore et n° CAS 7664-38-2 : Acide orthophosphorique

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale et le contact cutané devraient être les principales voies d'exposition à l'acide orthophosphorique et à le pentaoxyde de diphosphore, compte tenu des milieux où ils sont utilisés et des renseignements sur les produits. L'acide orthophosphorique, le pentaoxyde de diphosphore ou leurs analogues chimiques présentaient des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (NIER 2005, 2008a, b;

OCDE 2009c). Dans des études par voie orale à doses répétées, on n'a constaté aucun effet préoccupant sur la santé sous la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1). Les effets sur la santé ne sont pas jugés préoccupants, selon l'approche fondée sur les dangers, lorsque l'on tient compte des mécanismes importants de réglementation des phosphates biologiques et de la classification GRAS octroyée à ces substances (Gattineni et Friedman 2015). Par conséquent, l'acide orthophosphorique et le pentaoxyde de diphosphore sont considérés comme peu préoccupants pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 7631-90-5 : Hydrogénosulfite de sodium

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition au hydrogénosulfite de sodium, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. On ne dispose pas d'études à doses répétées sur l'hydrogénosulfite de sodium. Le disulfite de dipotassium (n° CAS 16731-55-8) et le disulfite de disodium (n° CAS 7681-57-4) ont été utilisés en lecture croisée, en raison du manque de données sur l'hydrogénosulfite de sodium. Ces substances sont appropriées, car il existe un équilibre dépendant du pH entre les différentes formes du S(IV), qu'il s'agisse de bisulfite, de sulfite, de métabisulfite et de dioxyde de soufre en milieu aqueux dans les systèmes biologiques, et par conséquent ces substances devraient avoir des effets similaires sur la santé (OCDE 2008). Ces substances présentaient des résultats négatifs dans les essais de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j. Dans les études à doses répétées, on n'a constaté aucun effet préoccupant sur la santé sous la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (Tanaka et coll. 1979; Til et coll. 1972). D'après la lecture croisée des études sur des substances analogues, l'hydrogénosulfite de sodium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 7647-01-0 : Acide chlorhydrique (chlorure d'hydrogène)

Pour la population canadienne en général, l'inhalation devrait être la principale voie d'exposition au chlorure d'hydrogène, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. Bien que cette substance présente un potentiel d'irritation/corrosion aiguë, les effets sur le site de contact et/ou les effets aigus n'ont pas été jugés pertinents pour la population générale et ne sont pas pris en compte dans l'approche fondée sur les dangers. Cette substance présentait des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement dans les études à doses répétées réalisées à des concentrations atteignant la saturation de vapeur (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (CIIT 1984; OCDE 2002c; NRC 2009). Les protons et les ions de chlorure sont des constituants normaux dans le fluide corporel des espèces animales; le chlorure d'hydrogène sous forme de gaz ou de brouillard ou de solution ne cause pas d'effets systémiques sur la santé des animaux. Des études à doses répétées ont été menées

jusqu'à des concentrations atmosphériques qui ne causeraient pas d'effets localisés excessifs sur les tissus (OCDE 2002c). Par conséquent, le chlorure d'hydrogène est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 7664-93-9 : Acide sulfurique

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'acide sulfurique, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. Bien que cette substance présente un potentiel d'irritation/corrosion aiguë, les effets sur le site de contact et/ou les effets aigus n'ont pas été jugés pertinents pour la population générale et ne sont pas pris en compte dans l'approche fondée sur les dangers. Les brouillards d'acides inorganiques forts ont été classés comme cancérigènes chez les humains (IARC 2012; NTP 2014). Cependant, la population générale ne devrait pas être exposée aux brouillards d'acide sulfurique. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérigénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite par voie orale de 1 000 mg/kg p.c./j (Cipollaro et coll. 1986; IARC 1992, 2012; Morita et coll. 1989; Murray 1979; NICNAS 2015; OCED 2001c; Scott et coll. 1991). Dans des études à doses répétées, aucun effet préoccupant sur la santé humaine n'a été constaté à des doses bien au-delà de la dose limite (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (Capdevielle et Scanes 1995a, b). Par conséquent, l'acide sulfurique est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 7681-57-4 : Disulfite de disodium

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition au disulfite de disodium, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. Cette substance présentait des résultats négatifs de cancérigénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (Ishidate et coll. 1984; Maxwell and Newell 1974; NTIS 1972a, b, 1974, 1978; OCDE 2001d; Prival et coll. 1991; Til et coll. 1972). Dans des études à doses répétées, aucun effet préoccupant sur la santé humaine n'a été constaté à des doses bien au-delà de la dose limite (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (OCDE 2001d; Til et coll. 1972). Par conséquent, le disulfite de disodium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 7722-84-1 : Peroxyde d'hydrogène

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition au peroxyde d'hydrogène, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. Cette substance présentait des résultats négatifs de cancérigénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (Ito et coll. 1984; Hirota et

Yokoyama 1981; Takahashi et coll. 1986; Takayama 1980; Abril et Pueyo 1990; Abu-Shakra et Zeiger 1990; Sawada et coll. 1988; FMC Corporation 1997; Ito et coll. 1981a, b). Dans des études par voie orale à doses répétées, les effets sur la santé étaient limités à des indications d'irritation réversibles à des doses comprises entre 76 et 785 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 2 dans la figure 2-1) (FMC Corporation 1997). Par conséquent, le peroxyde d'hydrogène est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

N° CAS 7789-20-0 : Oxyde de deutérium

Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'oxyde de deutérium, compte tenu des milieux où il est utilisé et des renseignements sur le produit. Cette substance présentait des résultats négatifs de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1) (Haggquist et von Hevesy 1956; Naruse et Kajiwara 1991; Hughes et Laurel 1965; Hughes et Calvin 1958; Oakberg et Hughes 1968; Thomson 1960; Tanaka et coll. 1993; Tatewaki et coll. 1992; Coward 1979; Kushner et coll. 1999). Cependant, d'autres effets sur la santé ont été constatés à des doses bien supérieures aux doses limites. Par conséquent, l'oxyde de deutérium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.

3.1 Incertitudes associées à la méthode

Pour ce qui est de l'examen des effets entre 100 et 1 000 mg/kg p.c./j, il subsiste une certaine inquiétude au sujet de l'utilisation de la valeur de 100 mg/kg p.c./j dans l'approche. Cependant, selon une analyse des estimations de l'exposition du public canadien aux substances présentes dans les produits de consommation, les milieux environnementaux et les aliments, dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques, les estimations de l'exposition supérieures à 10 mg/kg p.c./j sont rares. Par conséquent, le choix de la valeur de 100 mg/kg p.c./j comme valeur limite dans cette approche est considéré comme prudent. Dans les situations où le profil d'utilisation d'une substance comporte une exposition potentielle élevée, une approche quantitative de la caractérisation des risques pourrait être indiquée. Il convient de noter que les effets sur la santé jugés appropriés dans le cadre de l'approche fondée sur les dangers, dans la plage de 100 à 1 000 mg/kg p.c./j, sont limités aux changements compensatoires ou réversibles pour lesquels de grandes marges d'exposition ne sont pas nécessaires. Les substances connues pour leurs expositions potentielles très élevées pourraient être retenues pour une évaluation quantitative future.

Il n'existe pas de limite de dose généralement acceptée pour les études de toxicité par inhalation. Si l'inhalation est une voie d'exposition pertinente pour une substance donnée, la présente approche, fondée sur les dangers, devrait être évaluée au cas par cas et compte tenu des données existantes, des propriétés physico-chimiques, des concentrations maximales réalisables et du potentiel d'exposition. Par conséquent, les

substances devraient faire l'objet d'essais aux concentrations maximales réalisables, d'après leurs propriétés physico-chimiques (OCDE 2009a).

Pour les substances pour lesquelles les données empiriques sur les effets sur la santé sont restreintes ou il n'y a pas de données CMR, il existe une incertitude associée à l'utilisation de cette approche pour déterminer si une substance est peu préoccupante pour la santé humaine. De même, l'utilisation d'analogues pour combler les lacunes dans des bases de données sur les effets sur la santé est source d'incertitude. Dans ces circonstances, cette approche serait examinée au cas par cas.

4. Références

Aaron CS, Sorg R, Zimmer D. 1989. The Mouse Bone Marrow Micronucleus Test: Evaluation of 21 Drug Candidates. *Mutation Research*. 223:129–140. (disponible en anglais uniquement)

Abril N, Pueyo C. 1990. Mutagenesis in *Escherichia coli* lacking catalase. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 15:184-189. (disponible en anglais uniquement)

Abu-Shakra A, Zeiger E. 1990. Effects of *Salmonella* genotypes and testing protocols on H₂O₂ –induced mutation. *Mutagenesis*. 5: 469-473. (disponible en anglais uniquement)

Brunch J, Rehn B, Song H, Gono E, Malkusch W. 1993. Toxicological investigations on silicon carbide. 1. Inhalation Studies. *British J Ind Med*. 50:797-806. (disponible en anglais uniquement)

Cabot GmbH. 1989a. Cab-O-Sil – *Salmonella*/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test). Unpublished report. Microbiol Assoc No. T9085.501. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Cabot GmbH. 1989b. Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes, Cab-O-Sil EH5. Unpublished report. Microbiol Assoc No. T9085.380. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Cabot GmbH. 1990a. CHO/HGPRT mutation assay, Cab-O-Sil EH5. Unpublished report. Microbiol Assoc No. T9085.332. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Cabot GmbH. 1990b. Cab-O-Sil EH5 – Chromosome aberrations in Chinese hamster (CHO) cells. Unpublished report. Microbiol Assoc No. T9085.337. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Canada. 1999. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). L.C. 1999, ch. 33. *Gazette du Canada* Partie III, vol. 22, n° 3.

Canada. 2001. Règlement sur les produits chimiques et contenants de consommation (2001). DORS/2001-269.

Canada. 2015. Règlement sur les produits dangereux. D.O.R.S./2015-17.

Capdevielle MC, Scanes CG. 1995a. Effect of Dietary Acid or Aluminium on Growth-Related Hormones in Young Chickens. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 133: 164-171. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

Capdevielle MC, Scanes CG. 1995b. Effect of Dietary Acid or Aluminium on Growth-Related Hormones in Mallard Ducks (*anas platyrhynchos*). Arch Environ Contam Toxicol. 29:462-468. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[CEE-ONU] Commission économique des Nations Unies pour l'Europe. [Modifié en 2015]. Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). Sixième édition révisée. Partie 3 : Dangers pour la santé [Site consulté le 15 décembre 2016].

CEFIC. 1995. Micronucleus Test by Intraperitoneal Route in Mice. Hydrogen Peroxide. CEFIC Peroxygen Sector Group, CIT/Study No. 12240 MAS/HYDROGEN PEROXIDE/CEFIC. Centre International de Toxicologie (CIT), Miserey. (disponible en anglais uniquement)

[CIIT] Chemical Industry Institute of Toxicology. 1984. Ninety-day Inhalation Toxicity Study of Hydrogen chloride gas In B6C3F1 mice, Sprague-Dawley and Fischer-344 rats. ToxiGenics. 420-1087. (disponible en anglais uniquement)

Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Ragucci E, Staiano N, Giordano GG, Pagano G. 1986. Sub lethal pH decrease may cause genetic damage to eukaryotic cell: a study on sea urchins and Salmonella typhimurium. Terat Carc Mutagen. 6:275-287. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

Coward, WA. 1979. Deuterium method for measuring milk intake in babies. Lancet. 2(8137): 309. (disponible en anglais uniquement)

De Flora S, Znacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS. 1984. Genotoxicity activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test in a bacterial DNA-repair test. Mutation Research. 133:161-198. (disponible en anglais uniquement)

Degussa, AG. 1963. Ueber die chronische Toxizitat von AEROSIL. Unpublished report, LPT, Degussa AG – US-IT-No. 63-0001-DKT. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Degussa AG. 1981. Subchronic (13 week) oral toxicity study with SIPERNAT 22 in rats. Unpublished report: Degussa AG, US-IT-No. 81-0016-DKT. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

[EC] European Commission. 2003. European Union Risk Assessment Report: Hydrogen Peroxide. CAS No. 7722-84-1. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. Report No.: EUR 20844 EN. [Site consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 19 juin 2013]. Examen préalable rapide des substances peu préoccupantes

pour l'environnement : résultats de l'évaluation préalable. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 16 mars 2017].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 23 mars 2014]. Examen préalable rapide des substances de la phase un de la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 16 mars 2017].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 26 août 2016b]. Examen préalable rapide des substances identifiées à la Phase 2 de la mise à jour de la Liste intérieure des substances. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 16 mars 2017].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 12 mars 2017]. Catégorisation de substances chimiques. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté en mars 2018].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 2 juin 2016a]. Plan de gestion des produits chimiques. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 19 décembre 2016].

[ECHA] European Chemical Agency. c2007-2018. Registered substances database; search results for CAS RN CAS number: 7631-90-5. Helsinki (FI): ECHA [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

[FDRL] Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1972. Teratologic Evaluation of FDA 71-41 (Hydrated calcium silicate). Prep for: U.S. Food and Drug Administration; National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, USA, PB 221 801 [Degussa AG-No. 72-0023-FKR]. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

[FDRL] Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1973a. Teratologic Evaluation of FDA 71-48 (Syloid; silica aerogel). Prep for: U.S. Food and Drug Administration; National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, USA, PB-223-808. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

[FDRL] Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1973b. Teratologic Evaluation of FDA 71-45 (Sodium Silicoaluminate). Prep for: U.S. Food and Drug Administration; National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, USA, PB 223-810. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

[FDRL] Food and Drug Research Laboratories, Inc. 1975, Teratological evaluation of FDA 73-78 (KCl) in mice and rats. Final report. Waverly, New York; FDA/DHEW. Contract No: FDA 223-74-2176. [Cité dans OECD 2002]. (disponible en anglais uniquement)

FMC Corporation. 1997. Hydrogen Peroxide 13-Week Drinking Water Study with 6-Week Recovery Period in C57BL/6NCrIBR Mice. FMC Study No. I95-2039. FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, NJ. (disponible en anglais uniquement)

Fujita H, Sumi C, Sasaki, M. 1992. Mutagenicity test of food additives with Salmonella typhimurium TA97 and TA102. Ann Rep Tokyo Metrop Res Lab Public Health 43:219-227. (In Japanese) [Cité dans OECD 2002]. (disponible en anglais uniquement)

Gattineni J, Friedman PA. 2015. Regulation of Hormone-Sensitive Renal Phosphate Transport. Vitamins and Hormones. 98(9): 249-306. (disponible en anglais uniquement)

Haggquist G, von Hevesy G. 1956. Verhandlungun der deutschen Zoologischen Gesellschaft in Hamburg p.130. (disponible en anglais uniquement)

Hirota N, Yokoyama T. 1981. Enhancing effect of hydrogen peroxide upon duodenal and upper jejunal carcinogenesis in rats. Gan. 72(5):811-2. (disponible en anglais uniquement)

Hughes AM, Calvin M. 1958. Production of Sterility in Mice by Deuterium Oxide. Science. 127(3312):1445-1446. (disponible en anglais uniquement)

Hughes AM, Laurel EG. 1965. Histological Investigations of the Mechanism of Sterility induced by Deuterium Oxide in Mice. Nature. 208(5015):1119. (disponible en anglais uniquement)

[IARC] International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1992. Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids and other industrial chemicals. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 54: 1–310. (disponible en anglais uniquement)

[IARC] International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1997. Silica, Some Silicates, Coal Dust and *para*-Aramid Fibrils. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 68: 41-211. (disponible en anglais uniquement)

[IARC] International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012. Mists from strong inorganic acids. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 100F: 487-496. (disponible en anglais uniquement)

Imai S, Morimoto J, Sekiya N, Shima M, Kiyozuka Y, Nakamori K, Tsubura Y. 1986. Chronic toxicity test of KCl and NaCl in F344/ScI rats. J Nara Med Ass. 37:115-127 [Cité dans OECD 2002]. (disponible en anglais uniquement)

[IPCS] International Programme on Chemical Safety. 2004. IPCS Risk assessment terminology [PDF]. Genève, Organisation mondiale de la Santé [Site consulté le 5 février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

Ishidate MJr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayaashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food and Chemical Toxicology. 8:623-636. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

Ito A, Naito M, Watanabe H. 1981a. Implication of chemical carcinogenesis in the experimental animal. [Japanese, English translation]. Ann Rep of Hiroshima Univ Res Inst Nuclear Medicine and Biology. 22:147-158. (disponible en anglais uniquement)

Ito A, Watanabe H, Naito M. 1981b. Prevalence of Gastric Erosions and Duodenal Tumors with a Continuous Oral Administration of Hydrogen Peroxide in C57BL/6J Mice. Study Report. Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Department of Cancer Research, Hiroshima. (disponible en anglais uniquement)

Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y, Kawashima K. 1984. Correlation between induction of duodenal tumor by hydrogen peroxide and catalase activity in mice. Gann 75:17-21. (disponible en anglais uniquement)

[JECFA] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1975. Toxicological evaluation of some food colours, thickening agents, and certain other substances. Geneva (CH): World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. (WHO Food Additives Series 8). Nineteenth Report of the JECFA [Site consulté le 4 avril 2017]. (disponible en anglais uniquement)

Johnston C, Driscoll K, Finkelstein J, Baggs R, O'Reilly M, Carter J, Gelein R, Oberdorster G. 2000. Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica. Toxicol Sci. 56 (2): 405-413. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Kushner DJ, Baker A, Dunstall TG. 1999. Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds. Revue canadienne de physiologie et pharmacologie. Fév. 1999; 77(2) :79-88. (disponible en anglais uniquement)

Latvian Environment, Geology and Meteorology Centre. 2016. Substance Evaluation Conclusion as required by REACH Article 48 and evaluation report for Disodium metasilicate EC No 229-912-9 CAS No 6834-92-0. (disponible en anglais uniquement)

Lewis RW, Billington R, Debryune E, Gamer A, Lang B, Carpanini F. 2002. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies. Tox Pathol 30(1):66–74.

Litton Bionetics, Inc. 1974. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-48, silica aerogel. Prep for: FDA, U.S. Food and Drug Administration; NTIS, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield, VA, USA, PB 245 467. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Maxwell WA, Newell GW. 1974. In: Molecular and Environmental Aspects of Mutagenesis. Proc Rochester Int Conf Environ Toxicol. Springfield. Pg 223-256. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

Morita T, Watanabe Y, Takeda K, Okumura K. 1989. Effects of pH in the *in vitro* chromosomal aberration test. Mutat Res. 225(1-2):55-60. [Cité dans OECD 2002]. (disponible en anglais uniquement)

Mortelmans KE, Griffin AF. 1981. Microbial mutagenesis testing of substances. Compound report: F76-037, silica – Silcron G-910. Prep for: U.S. Food and Drug Administration; National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield, VA, USA, PB89-187066. [Cité dans OECD 2004]. (disponible en anglais uniquement)

Murray FJ. 1979. Embryotoxicity of inhaled sulfuric acid aerosol in mice and rabbits. J Environ Sci Health C139(3):251-266. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

Naruse I, Kajiwara Y. 1991. Effects of deuterium oxide on the development of preimplantation mouse embryos *in vitro*. Teratology 44(6): p.18B. (disponible en anglais uniquement)

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification & Assessment Scheme. 2015. Inventory Multi-Tiered Assessment And Prioritisation (IMAP): Results for 7664-93-9. Australia: Government of Australia, Department of Health. [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

[NIER] National Institute of Environmental Research, Korea. 2005. *In vitro* chromosome aberration test of Phosphoric acid using mammalian cultured cell (Study No. R05145). Tested by Biototech. [Cité dans OECD 2009]. (disponible en anglais uniquement)

[NIER] National Institute of Environmental Research, Korea. 2008a. Bacterial reverse mutation test of Phosphoric acid using microorganisms (Study No. G01-08085). Tested by Medvill. [Cité dans OECD 2009]. (disponible en anglais uniquement)

[NIER] National Institute of Environmental Research, Korea. 2008b. Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of Phosphoric acid in rats (Study No. B08008). Tested by Biototech. [Cité dans OECD 2009]. (disponible en anglais uniquement)

[NIOSH] National Institute for Occupational Safety and Health [database]. [updated 2006 October 11]. International Chemical Safety Card (ICSC) for Potassium Oxide. United States: Centre for Disease Control. National Institute for Occupational Health and Safety. [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

[NRC] National Research Council (US) Committee on Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants. 2009. Volume 3 Hydrogen Chloride. Washington (DC): National Academies Press (US). (disponible en anglais uniquement)

[NTIS] National Technical Information Service. 1972a. Study of mutagenic effect of sodium meta-bisulfite (71-22). PB-221 825. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[NTIS] National Technical Information Service. 1972b. Teratologic evaluation of compound FDA 71-22 (sodium meta-bisulfite). Prepared for the FDA. PB-221 795. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[NTIS] National Technical Information Service. 1974. Teratologic evaluation of compound FDA 71-22 (sodium meta-bisulfite) in rabbit. PB-267 194. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[NTIS] National Technical Information Service. 1978. Microbial mutagenesis testing of substances: compound report F76-004 sodium meta-bisulfite. PB-89-193684. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[NTP] National Toxicology Program (US). 2014. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition, Strong inorganic acid mists containing sulfuric acid [PDF]. United States: United States National Toxicology Program, Department of Health and Health Services. [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

Oakberg EF, Hughes AM. 1968. Deuterium oxide effect on spermatogenesis in the mouse. *Exp Cel Res* 50(2):306-314. (disponible en anglais uniquement)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 21 juillet 1997]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 424: Étude de neurotoxicité.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 22 janvier 2001a]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 414: Étude de la toxicité pour le développement prénatal.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 22 janvier 2001b]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 416: Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 15 octobre 2007a]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques,

Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 440 : Bio-essai utéro-trophique chez les rongeurs.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 8 septembre 2009a]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 452 : Études de toxicité chronique.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 8 septembre 2009b]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 453 : Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 26 juillet 2013]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 488 : Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. [Modifié le 29 juillet 2016]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Effets sur la santé. Essai n° 421 : Essai de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement.

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2001c. SIDS initial assessment report: sulfuric acid; CAS No. 7664-93-9. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 11; 2001 January; Orlando, Florida. [Site consulté en janvier 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2001d. SIDS initial assessment report: Disodium disulphite. CAS: 7681-57-4. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 13; 2001 November; Bern, Bern, Switzerland. [Site consulté en janvier 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2002a. SIDS initial assessment report: potassium hydroxide: CAS No. 1310-58-3 [PDF]. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 13; 2001 November; Bern, Switzerland. [Site consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2002b. SIDS initial assessment report: Sodium hydroxide. CAS: 1310-73-2. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 14; 2002 March; Paris, France. [Consulté en février 2017].

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2002c. SIDS initial assessment profile: Hydrogen chloride. CAS: 7647-01-0. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 15; 2002 October; Boston, USA. [Consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2004a. SIDS Initial Assessment Report: Synthetic amorphous silica and silicates. CAS No: 7631-86-9, 112945-52-5, 112926-00-8, 1344-00-9, 1344-95-2 [PDF]. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 19; 2004 October; Berlin, Germany. [Site consulté le 16 janvier 2017] (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2004b. SIDS initial assessment report: Soluble silicates. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 18; 2004 April; Paris, France. [Consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2007b. SIDS initial assessment report: nitrate category. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 25; 2007 October; Helsinki, Finland. [Site consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2008. SIDS initial assessment profile: Sodium sulfite. CAS: 7757-83-7. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 26; April 2008; JP/ICCA. [Consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2009c. SIDS initial assessment report: Phosphoric acid CAS No. 7664-38-2. SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 28; 2009 April; Paris, France. [Site consulté en février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. 1991. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res* 260(4): 321-329. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[PSL] Product Safety Laboratory. 2002. Potassium Nitrate: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (Oral Gavage Study in Rats). Dayton, NJ. Study Report 11686. [Cité par OECD 2007]. (disponible en anglais uniquement)

Sawada M, Sofuni T, Ishidate MJr. 1988. Induction of chromosomal aberrations in active oxygen generating systems. II. A study with hydrogen peroxide-resistant cells in culture. *Mutat Res*.197:133-140. (disponible en anglais uniquement)

[SC] Santé Canada. [Site modifié le 27 février 2015]. SIMDUT Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 16 mars 2017].

[SC] Santé Canada. [Site modifié le 29 septembre 2016a]. Document sur l'approche scientifique : Méthode fondée sur la biosurveillance 1 concernant les substances suivantes : béryllium, oxytrichlorure de vanadium, oxyde de vanadium. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 16 mars 2017].

[SC] Santé Canada. [Site modifié le 29 juin 2016b]. SIMDUT Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 16 mars 2017].

[SC] Santé Canada. [Site modifié le 3 avril 2017]. Document sur l'approche scientifique : Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 23 octobre 2018].

[SC] Santé Canada. [Site modifié le 25 janvier 2018]. Concentrations maximales établies par Santé Canada à l'égard de contaminants chimiques dans les aliments. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Site consulté le 23 octobre 2018].

Scott D, Galloway S, Marshall R, Ishidate MJr, Brusick D, Ashby J, Myhr BC. 1991. Genotoxicity under extreme culture conditions. A report from International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens (ICPEMC) Task group 9. *Mutation Res.* 257:147-205. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

Sleight SD, Atallah OA. 1968. Reproduction in the guinea pig as affected by chronic administration of potassium nitrate and potassium nitrite. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 12:179-185. [cited by OECD 2007]. (disponible en anglais uniquement)

Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, Hayashi Y. 1986. Effects of ethanol, potassium, metabisulphite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res* 77:118-124. (disponible en anglais uniquement)

Takayama S. 1980. Report on a Carcinogenicity Study. Research Group, Ministry of Health and Welfare, Japan. Cancer Institute of Japan, Foundation for Cancer Research, Tokyo. (disponible en anglais uniquement)

Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H, Uesugi S. 1988. Oral ingestion of Syloid to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Medica et Biologica.* 36(1): 27-56. (disponible en anglais uniquement)

Tanaka O, Hashimoto K, Hatta T, Udagawa J, Moriyama K. 1993. Developmental abnormalities induced by heavy the heavy water in mice. *Anat Rec* 237(Suppl 1): p.112. (disponible en anglais uniquement)

Tanaka T, Fujii M, Mori H, Hirono I. 1979 Carcinogenicity test of potassium metabisulfite in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 3(4):451-3. (disponible en anglais uniquement)

Tatewaki R, Tanaka O, Hashimoto R, Naora H, Furuse K. 1992. Chromosomal anomalies in the mouse embryo induced by deuterium oxide (D2O). *Teratology* 46(6): p.25B. (disponible en anglais uniquement)

Thomson JF. 1960. Physiological Effects of D₂O in Mammals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 84:736-744. (disponible en anglais uniquement)

Til HP, Feron VJ, de Groot AP. 1972. The toxicity of sulfite. I. Long-term feeding and multigeneration studies in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*. 10 (3): 291-310. [Cité dans OECD 2001]. (disponible en anglais uniquement)

[UE] Commission des communautés européennes. [Modifié le 1^{er} octobre 2001]. Rapport de la Commission sur la consommation des additifs alimentaires dans l'Union européenne [PDF]. [Site consulté le 16 mars 2017].

United States Consumer Product Safety Commission. 2001. Code of Federal Regulations. Subchapter C- Federal Hazardous Substances Act Regulations, 16, Part 1500. (disponible en anglais uniquement)

[U.S. EPA] United States Environmental Protection Agency. 1995. Chemical Assessment Summary Hydrogen chloride CASRN 7647-01-0 [PDF]. United States: U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

[U.S. EPA] United States Environmental Protection Agency. [31 août 2011]. Integrated Risk Information System Glossary. United States: U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

[U.S. EPA] Environmental Protection Agency. 2012. EPA Safer Chemical Ingredients Program Master Criteria for Safer Ingredients [PDF]. Version 2.1, September 2012. United States: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics. [Site consulté le 23 octobre 2018]. (disponible en anglais uniquement)

[U.S. FDA] United States Food and Drug Administration. 2016. About the GRAS Notification Program. October 2016. United States: U.S. Food and Drug Administration [Site consulté le 12 février 2017]. (disponible en anglais uniquement)

Annexe

Tableau A-1 Substances considérées comme peu préoccupantes sur le plan du danger pour la santé humaine

| N° CAS | Nom figurant sur la Liste intérieure des substances |
|---------------|--|
| 409-21-2 | Carbure de silicium |
| 1310-58-3 | Hydroxyde de dipotassium |
| 1310-73-2 | Hydroxyde de sodium |
| 1312-76-1 | Acide silicique, sel de potassium |
| 1314-56-3 | Pentaoxyde de diphosphore |
| 1344-09-8 | Acide silicique, sel de sodium |
| 7631-90-5 | Hydrogénosulfite de sodium |
| 7647-01-0 | Acide chlorhydrique |
| 7664-38-2 | Acide orthophosphorique |
| 7664-93-9 | Acide sulfurique |
| 7681-57-4 | Disulfite de disodium |
| 7722-84-1 | Peroxyde d'hydrogène |
| 7789-20-0 | Oxyde de deutérium |
| 12136-45-7 | Oxyde de dipotassium K ₂ O |

Tableau A-2 Résumé des dangers pour le carbure de silicium

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|---|
| Carbure de silicium (n° CAS 409-21-2) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Justification de la lecture croisée | <p>Le dioxyde de silicium (n° CAS 7631-86-9) est utilisé en lecture croisée pour le carbure de silicium.</p> <p>Justification de la lecture croisée : Le carbure de silicium et le dioxyde de silicium partagent une composition chimique similaire, et par conséquent ils devraient avoir des effets similaires sur la santé, en raison de leur inertie biologique.</p> |
| Cancérogénicité | <p>Négatif</p> <p>Étude : Administration par voie orale sur deux ans de silice amorphe synthétique (SAS) (jusqu'à 5 % dans le régime alimentaire) chez le rat. La réponse tumorale dans tous les organes n'était pas statistiquement significative par rapport aux témoins.</p> <p>(Takizawa et coll. 1988)</p> <p>Groupe 3 : Preuve insuffisante de cancérogénicité du silice amorphe chez les humains et les animaux de laboratoire.</p> <p>(IARC 1997)</p> |
| Mutagénicité (<i>in vivo</i>) | <p>Négatif</p> <p>Essais : Essai de mutation génique HPRT <i>ex vivo</i>, exposition par inhalation à long terme de 50 mg/m³ pendant 13 semaines.</p> <p>(Litton Bionetics 1974; Johnston et coll. 2000; OCDE 2004a)</p> |
| Mutagénicité (<i>in vitro</i>) | <p>Négatif</p> <p>Essais : Essai de mutation génique sur bactérie, GMT <i>in vitro</i> sur des entités autres que les bactéries, essai d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> sur les entités autres que des bactéries.</p> <p>(Mortelmans et coll. 1981; Cabot 1989a,b, 1990a,b; Litton Bionetics 1974; OCDE 2004a)</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Toxicité pour la reproduction</p> | <p>DSENO = 500 mg/kg p.c./j</p> <p>Étude : L'exposition par voie orale au SAS (500 mg/kg p.c./j dans le régime alimentaire) n'a causé aucun effet nocif chez les mâles ou les femelles dans une étude sur une génération.</p> <p>(Degussa 1963; OCDE 2004a)</p> |
| <p>Toxicité pour le développement</p> | <p>DSENO = 1 600 mg/kg p.c./j</p> <p>Étude : Aucun signe de toxicité maternelle ou pour l'embryon/développement à la dose d'essai maximale (gavage par voie orale) chez le rat, la souris, le hamster et le lapin.</p> <p>(FDRL 1972, 1973a, 1973b; OCDE 2004a)</p> |
| <p>Toxicité avec doses répétées</p> | <p>DSENO = 4 000 – 4 500 mg/kg p.c./j</p> <p>Étude : Étude d'alimentation par voie orale de 13 semaines chez le rat (n = 10/sexe/groupe) ayant reçu 0,5, 2, 6,7 % dans le régime alimentaire; doses moyennes estimées : 300-330, 1 200-1 400, 4 000-4 500 mg/kg p.c./j. Aucun effet nocif sur les signes cliniques, l'hématologie, la chimie du sang, l'urine ou les paramètres histopathologiques.</p> <p>(Degussa 1981; OCDE 2004a)</p> <p>DSENO ≈ 2 500 mg/kg p.c./j</p> <p>Étude : Étude d'alimentation par voie orale de 2 ans chez le rat (n = 160/sexe), à des doses de 0, 1,25, 2,5 et 5 %, sans modification du poids corporel, de l'hématologie, du poids des organes (poids du foie significativement plus faible après 12-23 mois @ une dose de 2,5-5 % chez les femelles), aucun signe pathologique ni de cancer lié à la dose.</p> <p>(Takizawa et coll. 1988)</p> <p>Aucune preuve d'effets pulmonaires significatifs (pas de signes de pneumoconiose, de silicose ou de fibrose) attribuables à une exposition professionnelle à long terme selon les rapports de surveillance médicale.</p> |

| | |
|---|--|
| | (OCDE 2004a) |
| Recommandation et justification de la recommandation | <p>Pour la population canadienne en général, l'absorption par voie orale est la principale voie d'exposition au carbure de silicium. Les données sur le dioxyde de silicium (n° CAS 7631-86-9) ont été utilisées en lecture croisée, en raison du manque de données sur le carbure de silicium. Cette substance est appropriée, car elle a une composition chimique similaire, et on prévoit qu'elle a sur la santé des effets similaires également en raison de son inertie biologique. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (Takizawa 1988; Litton Bionetics Inc. 1974; Johnston et coll. 2000; Mortelmans et coll. 1981; Cabot 1989a,b, 1990a,b; Degussa 1963, 1981; FDRL 1972, 1973a,b; OCDE 2004a). Par conséquent, le carbure de silicium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |

Tableau A-3. Résumé des dangers pour l'hydroxyde de dipotassium et l'oxyde de dipotassium

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|--|
| Hydroxyde de dipotassium (n° CAS 1310-58-3) et oxyde de dipotassium (n° CAS 12136-45-7) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Justification du regroupement | L'hydroxyde de dipotassium et l'oxyde de dipotassium sont évalués ensemble en raison de leur similitude structurale, et des données limitées à leur sujet. Ces substances partagent le même groupement d'intérêt, soit le cation potassium. L'oxyde de dipotassium est réduit par l'eau en hydroxyde de dipotassium, qui se dissocie complètement dans l'eau en ses ions constitutifs. (NIOSH 2006) |
| Justification de la lecture croisée | Le chlorure de potassium (n° CAS 7447-40-7) et les autres composés contenant du potassium sont utilisés en lecture croisée en raison du manque de données sur l'hydroxyde de dipotassium et l'oxyde de dipotassium. |
| Cancérogénicité | Il n'y a pas de lien clair entre l'oxyde de dipotassium et le cancer. (OCDE 2002a) |
| Mutagenicité/génotoxicité | Négatif Le test d'aberration chromosomique sur les ovaires du hamster chinois et le test d'Ames n'indiquent aucun signe de génotoxicité ou de mutagenicité. (Fujita et coll. 1992; Morita et coll. 1989; OCDE 2002a) |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | DMENO = 2 250 mg/kg p.c./j Rendement de la reproduction entravé à 2 250 mg/kg p.c./j. Aucun autre effet sur la reproduction ou le développement chez la souris ou le rat. (FDRL 1975; PSL 2002; Sleight et Atallah 1968; OCDE 2007b) |

| | |
|---|---|
| Toxicité avec doses répétées | DSENO > 1 820 mg KCl/kg p.c./j Irritation gastrique locale et légère augmentation de l'azote uréique sanguin, aucun effet préoccupant sur la santé lié aux critères d'effet toxicologiques généraux. (Imai et coll. 1986; PSL 2002; OCDE 2002a, 2007b) |
| Recommandation et justification de la recommandation | Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'hydroxyde de dipotassium et à l'oxyde de dipotassium. Ces substances présentaient des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (Fujita et coll. 1992; FDRL 1975; Imai et coll. 1986; Morita et coll. 1989; OCDE 2002a, 2007b; PSL 2002; Sleight et Atallah 1968). Dans les études à doses répétées, on n'a constaté aucun effet préoccupant sur la santé sous la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS). Par conséquent, l'hydroxyde de dipotassium et l'oxyde de dipotassium sont jugés peu préoccupants pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers. |

Tableau A-4. Résumé des dangers pour l'hydroxyde de sodium

| Tableau de résumé des dangers | |
|---|--|
| Hydroxyde de sodium (n° CAS 1310-73-2) | |
| Voie principale d'exposition | Par voie orale et cutanée |
| Mutagenicité (<i>in vivo</i>) | Négatif Essai : Test du micronoyau (Aaron et coll. 1989) |
| Mutagenicité (<i>in vitro</i>) | Négatif Essai type : Test d'Ames, test d'aberration chromosomique (De Flora et coll.1984; Morita et coll.1989) |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | Aucune étude valide n'a été relevée concernant les effets sur la fertilité ou la toxicité pour le développement des animaux après une exposition au NaOH par voie orale ou cutanée ou par inhalation. On ne s'attend pas à ce que le NaOH soit systématiquement disponible dans le corps dans des conditions normales de manipulation et d'utilisation, et pour cette raison on peut conclure que la substance n'atteindra pas le fœtus, ni les organes reproducteurs chez les mâles et les femelles. (OCDE 2002b) |
| Toxicité avec doses répétées | On ne s'attend pas à ce que le NaOH soit systématiquement disponible dans le corps dans des conditions normales de manipulation et d'utilisation. (OCDE 2002b) |
| Recommandation et justification de la recommandation | Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale et le contact cutané devraient être les principales voies d'exposition à l'hydroxyde de sodium. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagenicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (Aaron et coll. 1989; De Flora et coll.1984; Morita |

| | |
|--|--|
| | <p>et coll.1989; OCDE 2002b). De plus, on ne s'attend pas à ce que l'hydroxyde de sodium soit disponible dans l'organisme dans des conditions normales de manipulation et d'utilisation, et il ne devrait donc avoir aucun effet sur la santé (OCDE 2002b). Par conséquent, l'hydroxyde de sodium est jugé peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |
|--|--|

Tableau A-5. Résumé des dangers pour l'acide silicique, sel de potassium et l'acide silicique, sel de sodium

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|---|
| Acide silicique, sel de potassium (n° CAS 1312-76-1) et acide silicique, sel de sodium (n° CAS 1344-09-8) | |
| Voie principale d'exposition | Par voie orale et cutanée |
| Justification du regroupement | Les silicates solubles sont structurellement très similaires et, d'après les données disponibles, les membres de la catégorie des silicates solubles présentent un profil toxicologique similaire. (OCDE 2004b) |
| Mutagénicité | Négatif (OCDE 2004b) |
| Cancérogénicité | Aucune étude valide disponible. (OCDE 2004b) |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | DSENO = 200 – 2 400 mg/kg p.c./j Aucun effet lié au traitement pour ce qui est des organes reproducteurs, à la suite de leur examen macroscopique et microscopique chez le rat et le chien. Aucun effet lié au traitement sur le nombre de gestations et de fœtus morts ou vivants, sur le poids corporel et la malformation des organes internes et du squelette. (OCDE 2004b; Latvian Environment; Geology et Meteorology Centre 2016) |
| Toxicité avec doses répétées | DSENO = 227 – 892 mg/kg p.c./j Aucun effet systémique clair sur la santé des rats et des souris ayant reçu des silicates solubles. (OCDE 2004b) |
| Recommandation et justification de la recommandation | Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale et le contact cutané devraient être les principales voies d'exposition à l'acide silicique (sel de sodium et sel de potassium). Ces substances présentaient des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de |

| | |
|--|---|
| | <p>toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (OCDE 2004b; Latvian Environment, Geology and Meteorology Centre 2016). Les résultats des études à doses répétées avec des silicates solubles ne démontrent aucun effet systémique préoccupant lié au traitement sur la santé chez les animaux jusqu'à la dose limite (c.-à-d. le point de décision 2 dans la figure 2-1) (OCDE 2004b). Par conséquent, l'acide silicique (sel de sodium et sel de potassium) est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |
|--|---|

Tableau A-6. Résumé des dangers pour le pentaoxyde de diphosphore et l'acide orthophosphorique

| Tableau de résumé des dangers | |
|---|--|
| Pentaoxyde de diphosphore (n° CAS 1314-56-3) et acide orthophosphorique (n° CAS 7664-38-2) | |
| Voie principale d'exposition | Par voie orale et cutanée |
| Justification du regroupement | Le pentaoxyde de diphosphore et l'acide orthophosphorique sont évalués ensemble, car le phosphore réagit rapidement avec l'eau pour former de l'acide orthophosphorique. Ces substances partagent donc le même groupement d'intérêt et peuvent être considérées ensemble aux fins de l'évaluation des risques. |
| Cancérogénicité | Aucune étude de cancérogénicité n'est encore disponible, et les études à doses répétées n'indiquent aucune preuve de fréquence accrue des tumeurs. |
| Mutagénicité | Essai négatif dans les tests de mutation inverse sur les bactéries et les tests de mutation génique sur des cellules de mammifères. (OCDE 2009c; NIER 2005, 2008a) |
| Toxicité avec doses répétées | Données obtenues par lecture croisée de la substance analogue, le phosphate d'aluminium de sodium (analogue structural), utilisée pour corroborer les résultats. DSENO : 322 mg/kg p.c./j Aucun changement toxicologique dû à la substance d'essai n'a été observé chez le chien. Chez les humains, la concentration de phosphate est régulée de près par de nombreuses hormones, qui agissent en concert selon diverses voies biochimiques. L'homéostasie du phosphate est préservée, peu importe l'absorption par le régime alimentaire, en raison du grand nombre de mécanismes compensatoires qui gèrent l'excès de phosphate dans le corps. (ECHA c2007-2018; OCDE 2009c; NIER 2008b; Gattineni et Friedman 2015) |

| | |
|---|--|
| Toxicité pour la reproduction et le développement | DSENO = 500 mg/kg p.c./j Aucun effet préoccupant sur la santé lié à la reproduction ou au développement, à la dose d'essai maximale de 500 mg/kg p.c./j. (OCDE 2009c; NIER 2008b) |
| Recommandation et justification de la recommandation | Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale et le contact cutané devraient être les principales voies d'exposition à l'acide orthophosphorique et au pentaoxyde de diphosphore. Ces substances présentaient des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (NIER 2005, 2008a, b; OCDE 2009c). Dans des études par voie orale à doses répétées, on n'a constaté aucun effet préoccupant sur la santé sous la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS). Par conséquent, l'acide orthophosphorique et le pentaoxyde de diphosphore sont considérés comme peu préoccupants pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers. |

Tableau A-7. Résumé des dangers pour l'hydrogénosulfite de sodium

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|--|
| Hydrogénosulfite de sodium (n° CAS 7631-90-5) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Justification de la lecture croisée | <p>Le disulfite de dipotassium (n° CAS 16731-55-8) et le disulfite de disodium (n° CAS 7681-57-4) ont été utilisés en lecture croisée, en raison du manque de données sur l'hydrogénosulfite de sodium. Ces substances sont appropriées, car il existe un équilibre dépendant du pH entre les différentes formes du S(IV), qu'il s'agisse de bisulfite, de sulfite, de métabisulfite et de dioxyde de soufre en milieu aqueux dans les systèmes biologiques, et par conséquent ces substances devraient avoir des effets similaires sur la santé.</p> <p>OCDE (2008)</p> |
| Cancérogénicité | <p>DSENO > 2 500 mg/kg p.c./j K₂S₂O₅ (ou environ 1 450 mg/kg p.c./j en équivalents SO₂)</p> <p>(Tanaka et coll.1979)</p> |
| Mutagénicité (<i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>) | <p>Négatif</p> <p>Type d'essai : Essai de mutation génique sur des cellules de mammifères</p> <p>(ECHA c2007-2018)</p> |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | <p>DSENO : 2 % de métabisulfite correspondant à 955 mg/kg p.c./j de Na₂S₂O₅ (ou 640 mg/kg p.c./j en équivalents SO₂)</p> <p>Effet : Aucun signe d'effet lié au traitement sur la reproduction et la fertilité n'a été constaté; on a observé un léger retard de la croissance pendant la lactation chez les descendants du groupe ayant reçu la dose de 2 %.</p> <p>(Til et coll. 1972)</p> |
| Toxicité avec doses répétées | <p>DSENO : 2 % de métabisulfite correspondant à 955 mg/kg p.c./j de Na₂S₂O₅ (ou 640 mg/kg p.c./j en équivalents SO₂)</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Effet : Aucun signe de toxicité systémique à la suite du traitement chronique.</p> <p>(Til et coll. 1972)</p> |
| Recommandation et justification de la recommandation | <p>Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'hydrogénosulfite de sodium. On ne dispose pas d'études à doses répétées sur l'hydrogénosulfite de sodium. Le disulfite de dipotassium (n° CAS 16731-55-8) et le disulfite de disodium (n° CAS 7681-57-4) ont été utilisés en lecture croisée, en raison du manque de données sur l'hydrogénosulfite de sodium. Ces substances sont appropriées, car il existe un équilibre dépendant du pH entre les différentes formes du S(IV), qu'il s'agisse de bisulfite, de sulfite, de métabisulfite et de dioxyde de soufre en milieu aqueux dans les systèmes biologiques, et par conséquent ces substances devraient avoir des effets similaires sur la santé (OCDE 2008). Ces substances présentaient des résultats négatifs dans les essais de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (Tanaka et coll. 1979; Til et coll. 1972). D'après la lecture croisée des études sur des substances analogues, l'hydrogénosulfite de sodium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |

Tableau A-8. Résumé des dangers pour l'acide chlorhydrique

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|--|
| Acide chlorhydrique (n° CAS 7647-01-0) | |
| Voie principale d'exposition | Par inhalation |
| Cancérogénicité | <p>DSENO = 10 ppm (15 mg/m³)</p> <p>Aucune lésion nasale pré-néoplasique ou néoplasique n'a été observée dans une étude de toxicité par inhalation de 128 semaines sur des rats mâles SD à 10 ppm (dose maximale tolérable pour l'exposition humaine) de chlorure d'hydrogène gazeux. Aucune preuve de cancérogénicité liée au traitement n'a été observée dans d'autres études sur des animaux réalisées par inhalation, par voie orale ou par voie cutanée.</p> <p>(OCDE 2002c)</p> |
| Poids de la preuve pour la mutagénicité (<i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>) | <p>Négatif</p> <p>(OCDE 2002c)</p> |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | <p>« Aucune étude fiable n'a été rapportée concernant la toxicité pour la reproduction et le développement chez les animaux après une exposition par voie orale ou cutanée, ou par inhalation, au chlorure d'hydrogène ou à l'acide chlorhydrique. Comme les protons et les ions chlorure sont des constituants normaux du fluide corporel des espèces animales, de faibles concentrations de chlorure d'hydrogène en gaz, brouillard ou solution ne semblent pas avoir d'effets nocifs sur les animaux. » « Ces faits indiquent que le chlorure d'hydrogène ou l'acide chlorhydrique ne devraient pas avoir d'effet toxique sur le développement. En outre, aucun effet sur les gonades n'a été observé dans une étude de bonne qualité d'exposition par inhalation de 90 jours, à des doses atteignant 50 ppm. »</p> <p>(OCDE 2002c)</p> |
| Toxicité avec doses répétées | <p>DMEO= 50 ppm (75 mg/m³)</p> <p>Effets localisés sur les tissus en l'absence d'effets systémiques.</p> <p>(CIIT 1984, NRC 2009, OCDE 2002c)</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Recommandation et justification de la recommandation</p> | <p>Pour la population canadienne en général, l'inhalation devrait être la principale voie d'exposition au chlorure d'hydrogène. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement dans les études à doses répétées réalisées à des concentrations atteignant la saturation de vapeur (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (CIIT 1984; OCDE 2002c; NRC 2009). Les protons et les ions de chlorure sont des constituants normaux dans le fluide corporel des espèces animales; le chlorure d'hydrogène sous forme de gaz ou de brouillard ou de solution ne cause pas d'effets systémiques sur la santé des animaux. Des études à doses répétées ont été menées jusqu'à des concentrations atmosphériques qui ne causeraient pas d'effets localisés excessifs sur les tissus (OCDE 2002c). L'évaluation faite par l'EPA a été incluse dans l'ensemble de données pour le chlorure d'hydrogène, mais l'EPA elle-même a peu confiance dans la base de données qu'elle a utilisée en raison du manque d'information sur les études de toxicité chronique ou pour la reproduction (U.S. EPA 1995). L'OCDE réitère cette affirmation lorsqu'elle affirme que « aucune étude fiable n'a été rapportée en ce qui concerne la toxicité » de l'acide chlorhydrique (OCDE 2002c). Par conséquent, le chlorure d'hydrogène est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |
|--|---|

Tableau A-9. Résumé des dangers pour l'acide sulfurique

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|---|
| Acide sulfurique (n° CAS 7664-93-9) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Cancérogénicité | Augmentation de la fréquence des lésions dans les voies respiratoires en milieu de travail lorsque les personnes sont exposées à des brouillards intenses d'acide inorganique, attribuables à la nature irritante du brouillard. On ne s'attend pas à ce que le grand public soit exposé de façon chronique, par inhalation, en raison de la difficulté d'atteindre de fortes concentrations atmosphériques et du caractère irritant et corrosif des brouillards d'acide sulfurique. (OCDE 2001c; NICNAS 2015; IARC 1992, 2012) |
| Mutagénicité | Négatif (Scott et coll. 1991; Cipollaro et coll. 1986; Morita et coll. 1989; OCED 2001c) |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | DSENO= 8,26 mg/kg p.c./j (20 mg/m ³) Aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement chez la souris et le lapin exposés par inhalation à de l'acide sulfurique aux concentrations les plus élevées possibles. On ne s'attend pas à ce que l'acide sulfurique soit absorbé ou distribué dans l'organisme en raison des effets toxiques directs. Par conséquent, il est peu probable qu'il atteigne les organes reproducteurs mâles et femelles après une exposition, peu importe la voie. (Murray 1979; OCDE 2001c) |
| Toxicité avec doses répétées | Après l'inhalation, les effets se limitent à des signes histopathologiques et à la prolifération cellulaire du larynx chez le rat, ce qui correspond à un effet irritant local de la substance. Aucune indication de toxicité dans des études par voie orale sur 14 jours à des concentrations de 2 338 mg/kg/j. Il n'était pas possible d'administrer des doses à plus long terme, en raison de la nature corrosive de la substance. (OCDE 2001c; Capdevielle et Scanes 1995a, b) |

| | |
|---|---|
| Recommandation et justification de la recommandation | <p>Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'acide sulfurique. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite par voie orale de 1 000 mg/kg p.c./j (Cipollaro et coll. 1986; IARC 1992, 2012; Morita et coll. 1989; Murray 1979; NICNAS 2015; OCED 2001c; Scott et coll. 1991). Dans des études à doses répétées, aucun effet préoccupant sur la santé humaine n'a été constaté à des doses bien au-delà de la dose limite (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (Capdevielle et Scanes 1995a, b). Par conséquent, l'acide sulfurique est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |
|---|---|

Tableau A-10. Résumé des dangers pour le disulfite de disodium

| Tableau de résumé des dangers | |
|---|--|
| Disulfite de disodium (n° CAS 7681-57-4) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Cancérogénicité | DSENO = 942 mg/kg p.c./j Dans les conditions de cette étude, le composé n'est pas considéré comme cancérogène. (Til et coll.1972; OCDE 2001d) |
| Mutagénicité | DSENO = 1 200 mg/kg p.c./j Le disulfite de disodium n'est pas mutagène dans les conditions qui prévalaient dans ces études. (Maxwell et Newell 1974, NTIS 1972a,1978; Prival et coll. 1991; Ishidate et coll. 1984; OCDE 2001d) |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | DSENO = 942 mg/kg p.c./j Aux doses près de la dose limite, la substance d'essai n'a causé aucun effet sur la reproduction ou le développement chez le lapin ou le rat. (Til et coll.1972; NTIS 1972b, 1974; OCDE 2001d) |
| Toxicité avec doses répétées | DSENO = 942 mg/kg p.c./j Effet : Lésions à l'estomac en raison d'une irritation locale. Aucun signe de toxicité systémique. (Til et coll.1972; OCDE 2001d) |
| Recommandation et justification de la recommandation | Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition au disulfite de disodium. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (Ishidate et coll. 1984; Maxwell and Newell 1974; NTIS 1972a, b, 1974, 1978; OCDE 2001d; Prival et coll. 1991; Til et coll. 1972). Dans des études à doses répétées, aucun effet préoccupant sur la santé humaine n'a été constaté à des doses bien au-delà de la dose limite (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (OCDE 2001d; Til et coll. 1972). Par conséquent, le |

| | |
|--|---|
| | disulfite de disodium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers. |
|--|---|

Tableau A-11. Résumé des dangers pour le peroxyde d'hydrogène

| Tableau de résumé des dangers | |
|--|--|
| Peroxyde d'hydrogène (n° CAS 7722-84-1) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Cancérogénicité | DSEO = 433 mg/kg p.c./j mâle Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un cancérogène franc, aux doses inférieures à la DMT. (Ito et coll. 1984; Hirota et Yokoyama 1981; Takahashi et coll. 1986; Takayama 1980; EC 2003). |
| Mutagénicité (<i>in vivo</i>) | DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j Résultat négatif jusqu'à la dose limite d'essai. (CEFIC 1995; EC 2003) |
| Mutagénicité (<i>in vitro</i>) | Résultat négatif jusqu'à la dose limite d'essai. (Abril et Pueyo 1990; Abu-Shakra et Zeiger 1990; Sawada et coll.1988; EC 2003). |
| Toxicité avec doses répétées | DMENO = 76 – 785 mg/kg p.c./j Dans une étude de l'eau potable sur 90 jours, des souris Charles River déficientes en catalase présentaient une réduction importante de consommation d'eau et une hyperplasie des muqueuses duodénales après le traitement; aucune hyperplasie après la récupération dans aucun groupe ayant reçu une dose. La nature des effets n'a pas été jugée indésirable, et une gravité similaire a été observée pour un large éventail de doses. (FMC Corporation 1997; EC 2003) |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | Une étude appropriée sur l'eau potable, de 90 jours, avec des souris déficientes en catalase et des études de cancérogénicité avec des souris déficientes en catalase et des rats F344 n'ont pas permis de relever des effets toxiques sur les testicules ou les ovaires, considérés comme organes cibles. (FMC Corporation 1997; Ito et coll. 1981a, b; Takayama 1980; EC 2003) |

| | |
|---|--|
| Recommandation et justification de la recommandation | <p>Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition au peroxyde d'hydrogène. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (Ito et coll. 1984; Hirota et Yokoyama 1981; Takahashi et coll. 1986; Takayama 1980; Abril et Pueyo 1990; Abu-Shakra et Zeiger 1990; Sawada et coll. 1988; FMC Corporation 1997; Ito et coll. 1981a, b). Dans des études par voie orale à doses répétées, les effets sur la santé étaient limités à des indications d'irritation réversibles à des doses comprises entre 76 et 785 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 2 dans la figure 2-1) (FMC Corporation 1997). Par conséquent, le peroxyde d'hydrogène est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers.</p> |
|---|--|

Tableau A-12. Résumé des dangers pour l'oxyde de deutérium

| Tableau de résumé des dangers | |
|---|--|
| Oxyde de deutérium (n° CAS 7789-20-0) | |
| Voie principale d'exposition | Orale |
| Mutagénicité (<i>in vivo</i>) | Résultat négatif jusqu'à la dose limite d'essai. (Haggquist et von Hevesy 1956) |
| Mutagénicité (<i>in vitro</i>) | Résultat négatif jusqu'à la dose limite d'essai sur les premiers stades des embryons de souris. (Naruse et Kajiwara 1991) |
| Toxicité pour la reproduction | Résultat négatif jusqu'à la dose limite d'essai. (Hughes et Laurel 1965; Hughes et Calvin 1958; Oakberg et Hughes 1968; Thomson 1960) |
| Toxicité pour le développement | DMENO = 66 420 mg/kg p.c./j Résultat négatif jusqu'à la dose limite d'essai. (Tanaka et coll. 1993; Tatewaki et coll. 1992) |
| Recommandation et justification de la recommandation | Pour la population canadienne en général, l'ingestion par voie orale est la principale voie d'exposition à l'oxyde de deutérium. Cette substance présentait des résultats négatifs en termes de cancérogénicité, de mutagénicité/génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement jusqu'à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j (c.-à-d. le point de décision 1 dans la figure 2-1 dans le DAS) (Haggquist et von Hevesy 1956; Naruse et Kajiwara 1991; Hughes et Laurel 1965; Hughes et Calvin 1958; Oakberg et Hughes 1968; Thomson 1960; Tanaka et coll. 1993; Tatewaki et coll. 1992; Coward 1979; Kushner et coll. 1999). Par conséquent, l'oxyde de deutérium est considéré comme peu préoccupant pour la santé humaine, selon l'approche fondée sur les dangers. |