

Évaluation préalable pour le Défi concernant

**Acide 2,3,4,5-tétrachloro-6-(2,4,5,7-tétrabromo-6-hydroxy-3-
oxo-3*H*-xanthén-9-yl)benzoïque
(Solvent Red 48)**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
2134-15-8**

**Environnement Canada
Santé Canada**

Septembre 2010

Sommaire

En application de l'article 74 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable de l'acide 2,3,4,5-tétrachloro-6-(2,4,5,7-tétrabromo-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthén-9-yl)benzoïque (Solvent Red 48) dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 2134-15-8. Une priorité élevée a été accordée à l'évaluation préalable de cette substance inscrite au Défi, car elle répond aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains et elle semble être commercialisée au Canada.

L'évaluation des risques que présente le Solvent Red 48 pour la santé humaine n'a pas été jugée hautement prioritaire à la lumière des résultats fournis par les outils simples de détermination du risque d'exposition et du risque pour la santé élaborés par Santé Canada aux fins de la catégorisation visant les substances de la Liste intérieure. La présente évaluation est donc axée sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour l'environnement.

Le Solvent Red 48 est une substance organique qui peut être utilisée comme colorant au Canada dans différentes applications, y compris dans les produits de soins personnels et les médicaments. D'après l'enquête effectuée en application de l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise n'a signalé d'importation ou de fabrication de la substance susmentionnée dans des quantités supérieures au seuil de déclaration de 100 kg par année et aucune utilisation de cette substance dans des quantités supérieures au seuil de déclaration de 1 000 kg par année n'a été signalée en 2006. Toutefois, deux entreprises ont manifesté un intérêt pour le Solvent Red 48.

Les rejets de Solvent Red 48 dans l'environnement au Canada devraient être très faibles, car aucune déclaration n'a été reçue pour 2006 concernant l'utilisation, l'importation ou la fabrication de cette substance au Canada, et ce, en quantité égale ou supérieure aux seuils de déclaration précisés dans l'avis publié en application de l'article 71 de la LCPE (1999). De manière prudente, on a donc supposé que 100 kg par année étaient utilisés dans des scénarios d'utilisation par les industries et les consommateurs.

D'après les renseignements disponibles, y compris les résultats d'une enquête menée en application de l'article 71 de la LCPE (1999), l'exposition de la population générale au Solvent Red 48 en milieux naturels (air ambiant, air intérieur, eau potable, sol et sédiments) devrait être négligeable. La population générale du Canada peut être exposée au Solvent Red 48 en utilisant certains produits cosmétiques, incluant quelques produits de soins personnels, car cette substance entre dans la composition de certains produits en vente sur le marché canadien.

Le Solvent Red 48 devrait avoir une hydrosolubilité élevée et un faible coefficient de partage octanol-eau. Il serait présent dans l'environnement principalement sous forme de dianion non volatil qui est relativement stable du point de vue chimique et aurait tendance à se répartir dans les sédiments s'il était rejeté dans les eaux de surface et à demeurer dans les sols s'il était rejeté sur la terre. Ce comportement est principalement régi par les interactions électrostatiques.

D'après ses propriétés physiques et chimiques, le Solvent Red 48 devrait être persistant dans l'eau, le sol et les sédiments. Les résultats modélisés semblent indiquer que cette substance n'est pas bioaccumulable en raison de sa taille et de sa masse moléculaires relativement élevées et de son faible coefficient de partage octanol-eau. Il répond donc aux critères de la persistance dans l'eau, le sol et les sédiments prévus dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation, mais il ne répond pas à ceux de la bioaccumulation en vertu de ce règlement. En outre, des données expérimentales nouvellement repérées sur la toxicité d'un analogue chimique, ainsi que de nouvelles prévisions sur la toxicité qui tiennent compte des estimations révisées du potentiel de bioaccumulation, laissent entendre que la substance pourrait avoir un potentiel modéré à élevé de toxicité pour les organismes aquatiques sensibles.

Aux fins de la présente évaluation préalable, on a envisagé deux scénarios d'exposition très prudents aussi bien pour l'utilisation par les industries que pour celle par les consommateurs, qui entraîneraient des rejets de Solvent Red 48 dans le milieu aquatique. La concentration environnementale estimée la plus élevée dans l'eau, pour le scénario d'utilisation industrielle, était presque deux fois inférieure à la concentration estimée sans effet calculée pour le biote aquatique sensible.

Il n'a pas été démontré que le Solvent Red 48 était très nocif pour la santé humaine. D'après l'examen du profil de risque du Solvent Red 48, les estimations de la limite supérieure d'exposition aux produits cosmétiques, dont quelques produits de soins personnels contenant cette substance, et la toxicocinétique de la substance, celle-ci ne suscite aucune préoccupation pour la santé humaine.

À la lumière des renseignements disponibles, le Solvent Red 48 n'est pas une substance qui pénètre dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Ces renseignements permettent aussi d'établir que le Solvent Red 48 ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie. De plus, le Solvent Red 48 répond aux critères de la persistance prévus dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation, mais il ne répond pas à ceux de la bioaccumulation en vertu de ce règlement.

On envisagera d'inclure cette substance dans la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, le cas échéant, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

D'après les renseignements disponibles, il est conclu que le Solvent Red 48 ne répond à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)] (Canada, 1999) exige que les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de catégorisation énoncés dans la *Loi*, afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de la catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques (Ti), et que l'on croit être commercialisées au Canada;
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu des classifications qui ont été établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006) dans lequel ils priaient l'industrie et les autres intervenants de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements précis qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, ainsi qu'à élaborer et à évaluer les meilleures pratiques de gestion des risques et de bonne gestion des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

On a décidé d'accorder une attention hautement prioritaire à l'évaluation des risques pour l'environnement de l'acide 2,3,4,5-tétrachloro-6-(2,4,5,7-tétrabromo-6-hydroxy-3-oxo-3*H*-xanthén-9-yl)benzoïque, car cette substance a été jugée persistante, bioaccumulable et intrinsèquement toxique pour les organismes aquatiques et il semble qu'elle soit commercialisée au Canada. Le volet du Défi portant sur cette substance a été publié dans la *Gazette du Canada* le 14 mars 2009 (Canada, 2009). En même temps a été publié le profil de cette substance, qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des renseignements sur les utilisations de la substance ont été reçus en réponse au Défi.

Même si l'évaluation des risques que présente l'acide 2,3,4,5-tétrachloro-6-(2,4,5,7-tétrabromo-6-hydroxy-3-oxo-3*H*-xanthén-9-yl)benzoïque pour l'environnement est jugée hautement prioritaire, cette substance ne répond pas aux critères pour le PFRE ou le REI. La présente évaluation est donc axée principalement sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques écologiques.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de toxicité des substances chimiques au sens de l'article 64 de la *Loi*. Les évaluations préalables visent à examiner des renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence¹.

La présente évaluation préalable finale prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations de la substance en question et l'exposition à celle-ci, y compris l'information supplémentaire fournie dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance sont tirées de publications originales, de rapports de synthèse et d'évaluation, de rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés au cours de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en décembre 2009 (sections du document concernant la santé humaine et les aspects écologiques). Les études les plus importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique. Il est possible que les résultats de modélisation aient servi à formuler des conclusions.

Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements présentés dans l'évaluation des dangers provenant d'autres instances ont également été pris en compte. L'évaluation préalable finale ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire des renseignements essentiels qui appuient la conclusion proposée.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. La partie de la présente évaluation qui porte sur l'écologie a fait l'objet d'une étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers.

Par ailleurs, une ébauche de cette évaluation a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques. Les méthodes utilisées dans les évaluations préalables du Défi ont été examinées par un Groupe consultatif du Défi indépendant.

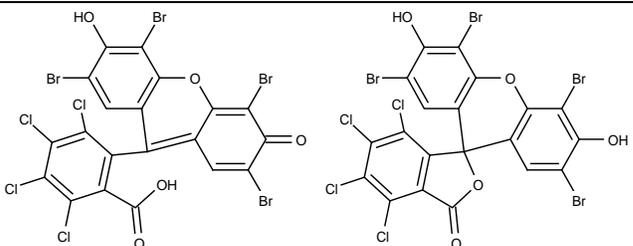
Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation finale sont résumées ci-après.

¹ La détermination du fait qu'un ou plusieurs des critères de la section 64 sont remplis est basée sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, les expositions par l'air ambiant et intérieur, l'eau potable, les produits alimentaires et l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE (1999) sur les substances dans les lots 1 à 12 du Plan de gestion des produits chimiques n'est pas pertinente à une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, par rapport aux critères de risque définis dans le Règlement sur les produits contrôlés, qui fait partie d'un cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail.

Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance est appelée Solvent Red 48. Le Solvent Red 48 est défini par le colour Index (CII 2002-2009) comme étant une combinaison de plusieurs numéros de registre CAS, notamment le n° 2134-15-8 et le n° 13473-26-2 de rechange, qui représente la forme tautomère lactonique de la substance (tableau 1). Cependant, dans le cadre du présent rapport et de l'évaluation de cette substance, le nom commun « Solvent Red 48 » renvoie exclusivement au n° CAS 2134-15-8, qui représente le tautomère quinonoïde.

Tableau 1. Identité de la substance – Solvent Red 48

| | |
|--|--|
| Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) | 2134-15-8 |
| Nom dans la LIS | Acide 2,3,4,5-tétrachloro-6-(2,4,5,7-tétabromo-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthén-9-yl)benzoïque |
| Noms relevés dans les National Chemical Inventories (NCI)¹ | <i>2',4',5',7'-Tetrabromo-4,5,6,7-tetrachlorofluorescein (ECL)</i> <i>2,3,4,5-Tetrachloro-6-(2,4,5,7-tetrabromo-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)-benzoic acid (ASIA-PAC, NZIoC)</i> |
| Autres noms | <i>Acid Phloxine PB, C.I. 45410A; D and C Red No. 27; Fluorescein, 2',4',5',7'-tetrabromo-4,5,6,7-tetrachloro-; Phloxine BBN Supra; Phloxine O; Solvent Red 48; Tetrachlorotetrabromofluorescein; 2,4,5,7-Tetrabromo-12,13,14,15-tetrachloro-3,6-fluorandiol</i> |
| Groupe chimique (groupe de la LIS) | Produits chimiques organiques définis |
| Principale classe chimique ou utilisation | Teintures |
| Principale sous-classe chimique | Pigments de xanthène |
| Formule chimique | C ₂₀ H ₄ Br ₄ Cl ₄ O ₅ |
| Structure chimique |  <p>tautomère quinonoïde tautomère lactonique</p> |
| SMILES² (tautomère quinonoïde) | <chem>O=C1\C(\Br)=C2\Oc3c(Br)c(O)c(Br)cc3/C(/c3c(Cl)c(Cl)c(Cl)c(Cl)c3C(=O)O)=C2/C=C1/Br</chem> |
| Masse moléculaire | 785,68 g/mol |

1 National Chemical Inventories (NCI), 2007 : ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée) et NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande).

2 Simplified Molecular Input Line Entry System

Propriétés physiques et chimiques

Comme l'illustre le tableau 1, le Solvent Red 48 est un acide libre qui existe sous deux formes tautomères, la forme lactonique et la forme quinonoïde (tableau 1). Les tautomères sont des formes isomériques d'une substance, généralement formées par la délocalisation d'électrons et la mobilité d'un atome ou d'un groupe d'atomes, qui se produisent normalement à l'état liquide ou dans une solution, mais non à l'état solide. Dans le cas du Solvent Red 48, le tautomère est formé par la délocalisation des électrons π dans le groupe xanthène et le mouvement d'un proton entre le groupe hydroxyle et le groupe carboxylique formé par l'ouverture de la lactone (ou du groupe ester cyclique). À un pH entre 6 et 9, la forme quinonoïde soluble devrait être la forme prédominante.

Étant donné la nature ionisable du Solvent Red 48, la phloxine B (n° CAS 18472-87-2), sel disodique du Solvent Red 48 (voir le tableau 3), est un composé analogue approprié de cette substance (des justifications supplémentaires sur la pertinence de cet analogue sont fournies à la section sur le devenir dans l'environnement et à l'annexe 3). De plus, il a été déterminé dans le cadre de l'examen des ouvrages scientifiques que le rose Bengale (n° CAS 632-68-8) [voir le tableau 3] avait une structure semblable à celle du Solvent Red 48 et de la phloxine B car il se tautomérise lui aussi sous forme lactonique et quinonoïde. Le rose Bengale et la phloxine B ne diffèrent que par les substituants halogènes sur les cycles phényles et le type de contre-ion. Le rose Bengale contient quatre iodes et est un sel dipotassique, alors que la phloxine B contient quatre bromes et est un sel disodique.

Le tableau 2 présente les données physiques et chimiques (valeurs expérimentales et modélisées) du Solvent Red 48 et de ses analogues qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. Les structures chimiques du Solvent Red 48 et des analogues rose Bengale et phloxine B sont illustrées au tableau 3. Les études clés à partir desquelles des données expérimentales sont recensées dans les publications évaluées par les pairs ont fait l'objet d'un examen critique afin d'en assurer la validité.

Des modèles basés sur les relations quantitatives structure-activité (RQSA) ont servi à produire des données pour déterminer quelques propriétés physiques et chimiques du Solvent Red 48. Ces modèles (sauf WSKOWWIN, 2000) s'appuient principalement sur des méthodes d'ajout de fragments, c'est-à-dire qu'elles reposent sur la structure d'un produit chimique. Comme ces modèles n'acceptent que la forme neutre d'un produit chimique comme entrée (sous forme SMILES), les valeurs modélisées indiquées dans le tableau 2 concernent la forme quinonoïde neutre du Solvent Red 48. Enfin, la valeur modélisée du $\log K_{oe}$ pour le Solvent Red 48 (2,3) a été établie à l'aide de l'option d'ajustement de la valeur expérimentale du modèle KOWWIN (2000). Cette méthode sert à estimer un $\log K_{oe}$ pour une substance chimique donnée (dans ce cas, le Solvent Red 48) en comparant sa structure à celle d'un composé analogue pour laquelle on dispose d'une valeur empirique du $\log K_{oe}$ (dans ce cas, la phloxine B). La valeur empirique du $\log K_{oe}$ pour cet analogue (-0,21) a été ajustée par le modèle en fonction de l'effet des différences structurales sur le $\log K_{oe}$ lorsqu'on compare les deux substances chimiques.

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du Solvent Red 48, de son sel de sodium et d'un analogue structural

| Propriété | Type | Valeur | Température (°C) | Référence |
|---|--------------|---|------------------|---|
| Point de fusion (°C) | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | 324,9 | | MPBPWIN, 2000 |
| Rose Bengale (analogue) | Expérimental | 286-287 | | Amat-Guerri <i>et al.</i> , 1990a |
| Point d'ébullition (°C) | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | 740,42 | | MPBPWIN, 2000 |
| Masse volumique (kg/m³) | | | | |
| Solvent Red 48 | | Aucune information disponible | | |
| Pression de vapeur (Pa) | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | $2,826 \times 10^{-17}$ (2,1197 x 10^{-19} mm Hg) | 25 | MPBPWIN, 2000 |
| Constante de la loi de Henry (Pa·m³/mol) | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | $1,10 \times 10^{-15}$ (1,084 x 10^{-20} atm·m ³ /mol) | 25 | HENRYWIN, 2000 |
| Log K_{oc} (coefficient de partage octanol-eau) (sans dimension) | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | 2,30 ⁶ | | KOWWIN, 2000 |
| Phloxine B (sel de sodium du Solvent Red 48) | Expérimental | -0,21 -0,74 0,62 | | Wang <i>et al.</i> , 2006; Tonogai <i>et al.</i> , 1982; Bergsten, 1995 |

| Propriété | Type | Valeur | Température (°C) | Référence |
|---|--------------|--|------------------|---|
| Log K_{co} (coefficient de partage carbone organique-eau) (sans dimension) | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | 1,99 ³ | | PCKOCWIN, 2000 |
| Phloxine B (sel de sodium du Solvent Red 48) | Expérimental | 2,16 ¹ 2,28 ² | | Li <i>et al.</i> , 1998 |
| Solubilité dans l'eau (mg/L) | | | | |
| Phloxine B (sel de sodium du Solvent Red 48) | Expérimental | 90 000 | | FS, 2006 |
| pK_a (constante de dissociation) [sans dimension] | | | | |
| Solvent Red 48 | Modélisé | pK _{a1} = 1,32 ⁵ pK _{a2} = 5 ⁴ | | ACD/pK _a DB, 2005 |
| Rose Bengale (analogue) | Expérimental | pK _{a1} = 3,51 ⁵ pK _{a2} = 4,05 ⁴ | | Martinez-Izquierdo <i>et al.</i> , 1984 |

¹ Coefficients de partage K_{co} de la phloxine B établis dans les sédiments de Kauai.

² Coefficients de partage (K_{co}) de la phloxine B établis dans l'argile limoneuse de Lihue.

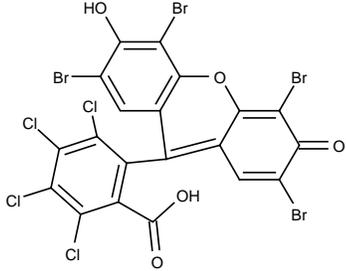
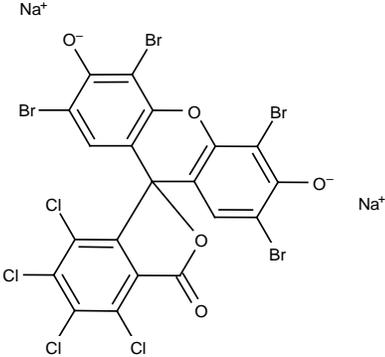
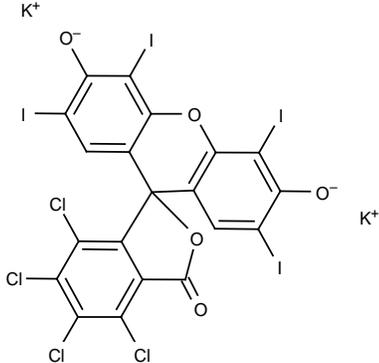
³ Log K_{co} fondé sur une méthode d'estimation à l'aide du log K_{oc} = 2,30.

⁴ Valeur correspondant à l'équilibre entre le groupe acide carboxylique et la base conjuguée.

⁵ Valeur correspondant à l'équilibre entre le groupe phénolique et la base conjuguée (π-stabilisé).

⁶ Modélisé au moyen de l'ajustement des valeurs expérimentales à l'aide de la valeur empirique du log K_{oc} = -0,21 pour la phloxine B.

Tableau 3. Structures du Solvent Red 48, de la phloxine B (son sel de sodium) et du rose Bengale (autre analogue structural)

| N° CAS | Nom commun (masse moléculaire en g/mol) | Nom dans la LIS | Structure chimique |
|------------|--|---|--|
| 2134-15-8 | Solvent Red 48 (785,68) | Acide 2,3,4,5- tétrachloro-6- (2,4,5,7- tétrabromo-6- hydroxy-3-oxo- 3H-xanthén-9- yl)benzoïque |  |
| 18472-87-2 | Phloxine B (829,64) | Acide 3,4,5,6- tétrachloro-2-(1, 4,5,8-tétrabromo- 6-hydroxy-3- oxoxanthén-9- yl)benzoïque |  |
| 632-68-8 | Rose Bengale (1049,84) | (3-Oxo-6-oxido- 2,4,5,7-tétraïodo- 3H-xanthén-9-yl)- 3,4,5,6- tétrachlorobenzoa te de disodium |  |

Sources

Le Solvent Red 48 n'est pas présent naturellement dans l'environnement.

Aucune déclaration n'a été reçue en réponse à un avis publié en application de l'article 71 de la LCPE (1999) [Environnement Canada, 2009a] concernant l'utilisation, l'importation ou la fabrication du Solvent Red 48 en 2006 en quantité supérieure aux seuils de déclaration. De plus, en réponse à un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) [Environnement Canada, 2009a], aucune activité de fabrication ou d'importation de la substance au Canada au cours de l'année civile 2005 en une quantité égale ou supérieure au seuil de déclaration de 100 kg n'a été déclarée. Toutefois, des formulaires Déclaration de non-implication ou Déclaration des parties intéressées visant cet avis ont été reçus dans le cadre des deux enquêtes mentionnées ci-dessus.

La quantité de Solvent Red 48 déclarée comme ayant été fabriquée, importée ou commercialisée au Canada au cours de l'année civile 1986 était de 100 à 1 000 kg. Le nombre de déclarants pour les années civiles 1984 à 1986 était inférieur à 4. L'activité commerciale de cette substance au Canada semble donc avoir diminué entre 1986 et 2006.

Utilisations

À l'échelle internationale et au Canada, le Solvent Red 48 est utilisé comme composant dans les agents colorants contenus dans les produits de soins personnels et les médicaments (US FDA, 1982a, 2009; Commission européenne, 2009; SDC, 2009). Une entreprise ayant manifesté un intérêt pour cette substance a indiqué que le Solvent Red 48 était importé dans la préparation de produits cosmétiques (Environnement Canada, 2009a). Au milieu des années 1980, les codes d'utilisation suivants de la LIS ont été indiqués pour le Solvent Red 48 : 13 – Colorant – pigment/teinture/encre; 60 – Cosmétiques.

En Europe, Solvent Red 48 est inscrit à la partie 1 de l'annexe IV de la directive cosmétiques en tant que C.I. 45410 (et associé aux numéros CAS 13473-26-2 et 18472-87-2) permettant son utilisation comme colorant dans tous les produits cosmétiques (Commission européenne, 2009). Aux États-Unis, l'utilisation du Solvent Red 48 (en tant que D&C Red 27 or D&C Red 28) est autorisée en tant que colorant dans les médicaments et les produits cosmétiques, à l'exception des préparations pour le maquillage pour les yeux (US FDA, 1982a; Lipman, 1995; NTP, 2000). Les produits vendus au détail contenant du Solvent Red 48 déclarés aux États-Unis étaient principalement des rouges à lèvres et des fards à joues (NTP, 2000). Ni le Solvent Red 48 ni aucun de ses noms correspondants, c.-à-d. D&C Red 27, Red 27, Phloxine B, D&C Red 28 ou Red 28 (annexe 3), ne figure actuellement sur la Liste critique des ingrédients

dont l'utilisation est interdite dans les cosmétiques de Santé Canada (Santé Canada, 2009). Or, le Solvent Red 48 est répertorié dans la base de données du Système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada (SDC) comme ingrédient dans approximativement 800 produits cosmétiques, incluant certains produits de soins personnels (SDC, 2009). Il n'est toutefois pas répertorié uniquement sous le nom de « Solvent Red 48 », mais également sous son code du Color Index, soit CI 45410, et sous Red 27 et Red 28 qui ne contiennent pas seulement le n° CAS 2134-15-8 mais aussi les n°s CAS 13473-26-2 et 18472-87-2 (annexe 3).

Au Canada, le Solvent Red 48 est présent sur la liste du *Règlement sur les aliments et les drogues* à l'alinéa C.01.040.2 (3)a) comme colorant qui peut être employé dans les drogues à usage interne et externe sous le nom phloxine B, forme acide (D&C Rouge n° 27; C.I. n° 45410:1) (Canada, 1978). Ce colorant peut donc être employé dans les produits pharmaceutiques, les produits de santé naturels et les médicaments vétérinaires. Il est également inscrit dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels en tant qu'ingrédient non médicinal acceptable (BDPSNH, 2009; BDIPSN, 2010).

Le Solvent Red 48 n'est pas inscrit dans le Tableau III de la Division 16 du *Règlement sur les aliments et les drogues* comme additif alimentaire pouvant être employé comme colorant alimentaire, ou pour aucun autre mode d'emploi en tant qu'additif alimentaire (Canada, 1978). Santé Canada n'a reçu aucune soumission pour l'utilisation de Solvent Red 48 dans les matériaux d'emballages alimentaires ou dans les formulations d'additifs indirects (Communication personnelle en 2010 provenant de la Direction des aliments, Santé Canada envers le Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes).

Le Solvent Red 48 ne figure pas sur la liste des produits de formulation et n'est pas une matière active homologuée pour utilisation dans les produits antiparasitaires selon la base de données sur les produits homologués (ARLA, 2007, 2008).

Rejets dans l'environnement

En principe, les rejets de Solvent Red 48 dans l'environnement varient selon les différentes pertes de la substance pendant sa fabrication, son utilisation industrielle ainsi que son utilisation commerciale et par les consommateurs. Les pertes peuvent être regroupées en sept types : (1) déversements dans les eaux usées; (2) émissions atmosphériques; (3) pertes sur des surfaces pavées ou non pavées; (4) transformation chimique; (5) élimination sur les sites d'enfouissement; (6) élimination par recyclage; et (7) élimination par incinération.

Toutefois, comme aucune déclaration n'a été reçue en 2006 concernant l'utilisation, l'importation ou la fabrication du Solvent Red 48 au Canada en quantité égale ou supérieure aux seuils de déclaration précisés dans les avis publiés (Environnement Canada, 2009a) en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de*

l'environnement (1999), les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada devraient être très faibles.

Cette substance serait contenue dans certains produits de consommation. D'après les déclarations figurant dans le Système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada (SDC), le Solvent Red 48 est présent dans approximativement 800 produits cosmétiques incluant certains produits de soins personnels (SDC, 2009). On prévoit que les rejets provenant de tels produits seraient généralisés, mais faibles. Les renseignements disponibles ne sont toutefois pas suffisants actuellement pour déterminer une estimation quantitative de ces rejets.

Le seuil de déclaration de 100 kg a été utilisé tout au long de la présente évaluation préalable afin de cerner la masse potentielle maximale de cette substance utilisée au Canada, qui serait sous la quantité correspondant au seuil de déclaration.

Devenir dans l'environnement

Comme le montre le tableau 2, le Solvent Red 48 a deux constantes de dissociation (pK_a), ce qui indique que sa forme moléculaire neutre ne sera dominante qu'à un pH inférieur à 1,32. On a constaté que dans ces conditions acides, la forme tautomère lactonique est favorisée. Toutefois, à des pH plus élevés, la forme quinonoïde diionique (c.-à-d. carboxylate ionisé ou ayant une structure cyclique ouverte) domine, d'après la non-détection de la forme lactonique diionique de l'analogue rose Bengale indiquée par Amat-Guerri *et al.* (1990b). De plus, la forme quinonoïde anionique (groupe phénolique) serait présente en plus grande quantité en raison de sa plus grande stabilité attribuable à la délocalisation possible de la charge négative des groupes phénoliques par le système- π xanthène dans la structure quinonoïde comparativement à la structure lactonique où cette délocalisation ne peut se produire (Amat-Guerri *et al.*, 1990b). On s'attend donc qu'à des pH pertinents du point de vue de l'environnement (entre 6 et 9), la forme soluble dianionique de type quinonoïde soit celle qui prédomine (les deux valeurs du pK_a sont ≤ 5). Par conséquent, la répartition de la forme ionisée de l'analogue phloxine B devrait indiquer clairement le comportement de répartition du Solvent Red 48 dans un milieu aqueux à des pH pertinents du point de vue de l'environnement (tableau 3; données sur l'analogue). La phloxine B et le Solvent Red 48 produisent des structures ionisées semblables dans l'environnement.

Dans une étude sur l'identification et la quantification de certains colorants dans une usine municipale de traitement des eaux usées, les trois colorants de type xanthène à l'essai, y compris la phloxine B, ont été détectés exclusivement dans les composantes solides des eaux usées (boues) [Borgerding et Hites, 1994]. Les auteurs de cette étude concluent également que la répartition entre les phases solide et liquide pourrait dépendre des interactions ioniques entre les colorants et les boues ou de processus d'équilibre hydrophobe simples. Par conséquent, malgré les faibles valeurs prévues du $\log K_{oe}$ et du $\log K_{co}$ de 2,30 et de 1,99 pour le Solvent Red 48, la nature chargée de cette substance peut entraîner une plus grande répartition dans le sol et les sédiments que celle prévue par l'hydrophobie uniquement, et ce, en raison des interactions électrostatiques. Ces données

sont appuyées par les résultats de Li *et al.* (1998), qui ont mesuré les concentrations de deux colorants de type xanthène structurellement similaires, dont la phloxine B, à un site de déversement. Ces résultats indiquaient que les concentrations des substances dans les sédiments étaient largement supérieures à celles mesurées dans l'eau, le rapport eau/sédiment augmentant au fil du temps, passant d'environ 20 à 2 600 entre les jours 12 à 123 (Li *et al.*, 1998). Au cours d'un essai à renouvellement périodique réalisé sur des sédiments et des solides dans le cadre de cette étude, on a observé que les coefficients d'absorption (voir le log K_{co} au tableau 2) de la phloxine B étaient quelque peu supérieurs dans des sols argileux limoneux que dans les sédiments, bien que la teneur en carbone organique des sédiments était plus élevée que celle du sol. La capacité adsorbante accrue du sol pour ces colorants pourrait être attribuable non seulement à la répartition du carbone organique, mais également aux interactions électrostatiques avec les phases minérales du sol. Ainsi, comme la phloxine B et le Solvent Red 48 devraient être présents essentiellement sous la même forme anionique dans un milieu aqueux à un pH pertinent sur le plan environnemental, et comme la valeur expérimentale du log K_{co} se situant entre 2,16 et 2,28 pour l'analogue phloxine B est assez semblable à la valeur modélisée pour le Solvent Red 48 (1,99), lorsqu'il est rejeté dans l'eau, le Solvent Red 48 (comme la phloxine B) aurait tendance à se répartir dans les sédiments et une partie de la substance demeurerait dans la phase aqueuse.

Vu la forte solubilité prévue du Solvent Red 48 et sa tendance à former un composé dianionique de type quinonoïde identique à celui de la phloxine B dans l'eau à un pH pertinent sur le plan environnemental, lorsqu'il est rejeté dans le sol, le Solvent Red 48 devrait demeurer en partie dans le sol et une certaine partie devrait percoler suivant sa répartition dans l'eau interstitielle.

Persistence et potentiel de bioaccumulation

Persistence dans l'environnement

Aucune donnée de surveillance environnementale ayant trait à la présence de Solvent Red 48 dans l'environnement canadien (air, eau, sol et sédiments) n'a été relevée. D'après l'Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers (ETAD, 1995), les teintures, à part quelques exceptions, sont considérées comme essentiellement non biodégradables dans des conditions aérobies. Des évaluations répétées de la biodégradabilité immédiate et intrinsèque à l'aide d'essais acceptés (consulter les Lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques pour les essais de produits chimiques) ont confirmé cette interprétation (Pagga et Brown, 1986; ETAD, 1992). Étant donné la structure chimique du Solvent Red 48 (halogènes aromatiques), rien ne permet de penser que sa biodégradation serait différente de la biodégradation des teintures décrite généralement (ETAD, 1995).

Les colorants de type xanthène sont photoréactifs et on a constaté que la présence d'halogènes augmentait leur photoréactivité en accroissant l'efficacité de leur transition à l'état de triplet excité (Walthall et Stark, 1999). Wang *et al.* (2006) ont montré qu'avec un

nombre croissant de substituants halogènes sur les colorants de type xanthène, les rendements en oxygène singulet sont plus élevés. Une fois dans l'état de triplet excité, le colorant peut exciter à son tour une molécule d'oxygène qui peut causer sa dégradation en attaquant les liaisons doubles de sa molécule (Heitz, 1995). Les données empiriques sur l'analogue phloxine B (voir le tableau 4a) montrent également que la dégradation photolytique de cette substance s'effectue rapidement dans une solution (< 1 jour). Wang *et al.* (1998) ont démontré que les demi-vies de photodégradation de la Phloxine B dans l'eau du robinet, l'eau de ruisseau ou l'eau de mer (pH de 7,2, 6,9 et 7,9, respectivement) étaient comprises entre 10 et 26 minutes lorsque la substance était exposée à la lumière du soleil à des températures ambiantes à Hawaï (août à octobre).

Tableau 4a. Données empiriques pour la photodégradation et la dissipation de l'analogue phloxine B

| Milieu | Processus du devenir | Valeur | Paramètre et unités de la dégradation | Référence |
|-----------|--------------------------|---------|---------------------------------------|---|
| Eau | Dissipation ¹ | < 12 | demi-vie, jours | Li <i>et al.</i> , 1998 |
| Eau | Photodégradation | < 1 | demi-vie, jours | Tonogai <i>et al.</i> , 1979 |
| Eau | Photodégradation | < 1 | demi-vie, jours | Wang <i>et al.</i> , 1998 |
| Air | Photodégradation | < 1 | demi-vie, heures | Heitz et Wilson, 1978 |
| Sol | Dissipation ¹ | < 7 | demi-vie, jours | Alcantara-Licudine <i>et al.</i> , 1999 |
| Sédiments | Dissipation ¹ | 123–284 | demi-vie, jours | Li <i>et al.</i> , 1998 |

¹Les études de dissipation et les demi-vies calculées à partir de ces études sont fondées sur un bilan massique de cette substance dans un milieu environnemental. Les demi-vies sont calculées d'après les pertes possibles attribuables à la transformation et à la sorption (liaisons des matrices). Les demi-vies indiquées ne représentent donc pas la stabilité intrinsèque du composé seul et sont difficilement comparables aux critères de persistance réglementaires, qui sont fondés sur la stabilité intrinsèque.

Alcantara-Licudine *et al.* (1999) ont étudié la dispersion de la phloxine B dans le sol après sa pulvérisation aérienne sur un champ de café à Hawaï. Le mélange était composé de 0,68 % de phloxine B, de sorte que 1,1 g/acre de la substance a été appliqué au cours de chacune des pulvérisations. Ce champ a été traité ainsi chaque semaine pendant 10 semaines. Le sol était un loam d'argile limoneuse d'une acidité légère à moyenne (pH inférieur à 6), ce qui peut indiquer que la sorption était légèrement plus forte dans ce sol par rapport à un sol plus neutre. On a observé que la demi-vie de la phloxine B était d'environ sept jours (tableau 4a). La concentration de phloxine B mesurée à une profondeur de 5 à 10 cm dans le sol était inférieure d'un ordre de grandeur à celle observée dans la couche supérieure du sol, laissant entendre que la perte dans la couche supérieure est surtout due à la dégradation, et non à la lixiviation. De plus, les concentrations de phloxine B dans la couche inférieure du sol semblaient diminuer avec

le temps. Selon les résultats de cette étude et des demi-vies de photodégradation en milieu aqueux de moins de 1 jour établies expérimentalement (tableau 4a), on s'attend à ce que le Solvent Red 48 soit aussi photolysé dans les couches supérieures du sol.

Li *et al.* (1998) ont aussi mesuré la concentration de la phloxine B dans les sédiments après un déversement. Comme le montre le tableau 4a, Li *et al.* (1998) ont observé des demi-vies plus longues pour la phloxine B dans les sédiments par rapport à celles dans l'eau. Ces demi-vies plus longues peuvent être dues à un plus faible éclaircissement, bien que la profondeur de l'eau n'était que de 8 à 10 cm et que les échantillons de sédiments aient été prélevés à une profondeur de 5 cm. Les auteurs de cette étude notent aussi qu'une certaine partie des pertes observées pour cette substance peuvent être dues au ruissellement pluvial. Ainsi, on ne peut déterminer avec certitude la signification de ces données par rapport à la demi-vie de dégradation du Solvent Red 48 dans l'eau, le sol et les sédiments.

Toutes les données empiriques portent sur des réactions primaires de dégradation par photolyse, qui devraient être inefficaces en profondeur dans les sols, les sédiments et l'eau, où la lumière ne peut pénétrer. Par exemple, Wang *et al.*, (1998) ont observé que la phloxine B dans l'eau était stable dans l'obscurité pendant quelques semaines, bien qu'ils n'aient ni présenté leurs données ni calculé les demi-vies, l'étude portant principalement sur la photolyse de cette substance.

L'évaluation de la phloxine B réalisée par Bergsten (1995) au cours d'essais d'application d'insecticides a permis de conclure que la phloxine B ne devrait pas persister très longtemps dans l'environnement. En outre, la dégradation rapide de ces colorants dans l'eau par photo-instabilité a été démontrée.

Bien qu'il existe des données expérimentales sur la dissipation du sel disodique de Solvent Red 48 (phloxine B), les demi-vies calculées sont fondées sur des pertes possibles attribuables à la transformation et à la sorption. Les demi-vies indiquées ne représentent donc pas la stabilité intrinsèque du composé et sont difficilement comparables aux critères de persistance réglementaires, qui sont fondés sur la stabilité intrinsèque. Par conséquent, une méthode du poids de la preuve reposant sur des RQSA (Environnement Canada, 2007) a été utilisée pour comprendre la stabilité intrinsèque du Solvent Red 48. Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique, le fait que la plupart des modèles disponibles s'appliquent à l'eau et que le Solvent Red 48 devrait être libéré dans ce milieu, la biodégradation dans l'eau est la biodégradation qui a surtout été étudiée à l'aide des modèles indiqués au tableau 4b. Cette substance contient presque entièrement des groupes aromatiques halogénés (chlore et brome), ce qui pourrait rendre le composé moins biodégradable.

Le tableau 4b résume les résultats des modèles de prédiction RQSA disponibles sur la biodégradation dans l'eau et dans l'air.

Tableau 4b. Données modélisées sur la dégradation du Solvent Red 48

| Processus du devenir | Modèle et fondement du modèle | Résultat et prévision du modèle | Demi-vie extrapolée (jours) |
|--------------------------|---|--|-----------------------------|
| AIR | | | |
| Oxydation atmosphérique | AOPWIN, 2000 ¹ | $t_{1/2} = 0,347$ jour | < 2 |
| Réaction avec l'ozone | AOPWIN, 2000 ¹ | $t_{1/2} = 0,168$ jour | < 2 |
| Biodégradation primaire | | | |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 ¹ Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs) | 1,9 ³ « se biodégrade relativement lentement » | potentiellement ≥ 182 |
| Biodégradation ultime | | | |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 ¹ Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs) | 0,49 ³ « se biodégrade lentement » | ≥ 182 |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 ¹ Sous-modèle 5 : probabilité linéaire MITI | -0,31 ⁴ « se biodégrade très lentement » | ≥ 182 |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 ¹ Sous-modèle 6 : probabilité non linéaire MITI | 0,00 ⁴ « se biodégrade très lentement » | ≥ 182 |
| Biodégradation (aérobie) | TOPKAT, 2004 probabilité | s.o. ² | s. o. |
| Biodégradation (aérobie) | CPOP, 2008 % DBO (demande biologique en oxygène) | % DBO = 1,9 « se biodégrade très lentement » | ≥ 182 |

¹ EPIsuite (2007)

² Le modèle ne donne pas d'estimation pour ce type de structure.

³ Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

⁴ Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

La valeur de la demi-vie indiquée au tableau 4b pour TOPKAT n'est pas jugée fiable, car aucun produit chimique d'une structure comparable n'est contenu dans l'ensemble d'étalonnage du modèle. De plus, les résultats des modèles CPOP ne sont pas jugés très fiables, car moins de 60 % de la structure du Solvent Red 48 se trouvait dans le domaine structural du modèle. Néanmoins, d'autres domaines importants (p. ex. métaboliques et paramétriques) du modèle répondaient aux exigences et les résultats du CPOP concordaient avec d'autres prévisions modélisées et correspondaient à ce à quoi on pourrait s'attendre de cette structure chimique (composé aromatique halogéné fortement substitué) ainsi qu'aux propriétés relatives à la stabilité qui rendent cette substance utile en tant que colorant.

Dans l'air, une valeur de demi-vie de l'oxydation atmosphérique prévue inférieure à 2 jours en phase gazeuse pour le Solvent Red 48 (voir le tableau 4b) démontre que cette substance est susceptible de s'oxyder rapidement, bien qu'en raison de sa constante de la

loi de Henry et de sa pression de vapeur modélisée très faible, l'atmosphère ne soit pas un milieu environnemental important pour cette substance.

Les données modélisées présentées au tableau 4b ainsi que les considérations sur la structure indiquent que la biodégradation du Solvent Red 48 est très lente et que la demi-vie dans l'eau serait supérieure à ≥ 182 jours. Les résultats fournis au tableau 4a pour la phloxine B, sel disodique (analogue) du Solvent Red 48, sont difficiles à interpréter quant à la stabilité intrinsèque de la substance. Les composés de ce type devraient subir une photodégradation avec la pénétration de la lumière (eau de surface, sol et sédiments), mais l'identité des produits de dégradation est inconnue. De plus, de tels composés seraient susceptibles de demeurer stables lorsqu'il y a peu ou pas de lumière (p. ex. dans le sol en subsurface ou les sédiments enfouis). Par conséquent, les estimations des demi-vies de biodégradation au tableau 4b sont considérées comme de meilleures mesures de la stabilité intrinsèque de cette substance.

D'après un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour une demi-vie de biodégradation dans l'eau, le sol et les sédiments (Boethling *et al.*, 1995) ainsi que la valeur de demi-vie pour la dégradation ultime supérieure à ≥ 182 jours dans l'eau, la demi-vie dans le sol est aussi supérieure à ≥ 182 jours et la demi-vie dans les sédiments est supérieure à ≥ 365 jours. Ceci indique que le Solvent Red 48 devrait être persistant dans le sol et les sédiments.

À la lumière de la cohérence des données figurant au tableau 4b et des considérations sur la structure qui laissent supposer une stabilité accrue, le Solvent Red 48 répond aux critères de la persistance dans l'eau, le sol et les sédiments (demi-vies dans le sol et l'eau ≥ 182 jours et demi-vie dans les sédiments ≥ 365 jours) du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel de bioaccumulation

Puisque aucune donnée expérimentale sur les facteurs de bioaccumulation (FBA) ou de bioconcentration (FBC) n'est disponible pour le Solvent Red 48, pour son sel disodique (phloxine B) ou pour le Rose Bengal, n'est disponible, une méthode prédictive a été appliquée au moyen des modèles de FBA et de FBC disponibles, comme l'indique le tableau 5 ci-dessous. Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), une substance est bioaccumulable si ses facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration sont supérieurs ou égaux à 5 000. Toutefois, le calcul des facteurs de bioaccumulation est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances. En effet, le facteur de bioconcentration ne prend pas en compte de manière adéquate le potentiel de bioaccumulation des substances par l'alimentation, lequel est un facteur majeur pour les substances dont le $\log K_{oe}$ est supérieur à $\sim 4,0$ (Arnot et Gobas, 2003). La modélisation cinétique du bilan massique devrait constituer la méthode de prévision la plus fiable pour déterminer le potentiel de bioaccumulation de la substance, car elle permet d'inclure des taux de concurrence de captage et d'élimination comme la biotransformation métabolique, et ce, dans la mesure où la substance se trouve dans le domaine du modèle. Il se peut que les modèles de bilan massique ne soient pas les

plus fiables pour les substances qui sont très ionisantes dans l'environnement (Arnot et Gobas, 2003).

Des estimations du FBC et du FBA ont été produites à l'aide du modèle de bilan massique d'Arnot-Gobas (Arnot et Gobas, 2003). L'atténuation de la bioaccumulation par la biotransformation à partir des intestins n'était pas un facteur pertinent à prendre en compte, car, comme la valeur estimée du $\log K_{oe}$ (2,30) est relativement faible pour le Solvent Red 48, l'absorption et l'expulsion sont principalement des fonctions du transfert entre les branchies et non liées à l'alimentation.

Tableau 5. Données modélisées sur la bioaccumulation du Solvent Red 48

| FBC ¹ (L/kg) | FBA ¹ (L/kg) | Référence |
|----------------------------|----------------------------|---|
| 12,52 | 12,53 | Arnot et Gobas, 2003 (niveau trophique intermédiaire du FBC/FBA de Gobas) |
| 3,16 | s. o. | BCFWIN, 2000 |
| 6,90 | s. o. | CPOP, 2008 |

¹D'après la valeur du $\log K_{oe}$ de 2,3 modélisée pour le Solvent Red 48.

L'une des valeurs modélisées indiquées au tableau 5 pour (CPOP, 2008) est jugée moins fiable, car peu de produits chimiques d'une structure comparable sont contenus dans son ensemble d'étalonnage (seulement 33 % dans le domaine structural du modèle). De plus, il se peut que les prévisions fournies par le modèle du FBA et du FBC de Gobas ne soient pas fiables pour les substances ionisables. La valeur du FBC indiquée au tableau 5 (BCFWIN, 2000) et l'estimation du $\log K_{oe}$ de 2,3 semblent toutefois indiquer que le le Solvent Red 48 n'aurait pas tendance à se bioaccumuler.

De récentes études liées aux données sur le FBC chez les poissons et aux paramètres de la taille moléculaire (Dimitrov *et al.* (2002), Dimitrov *et al.* (2005) et le Baseline Bioaccumulation Model (BBM, 2008), la probabilité qu'une molécule traverse des membranes cellulaires à la suite d'une diffusion passive diminue de façon importante lorsque le diamètre maximal (D_{max}) augmente. La probabilité qu'une diffusion passive se produise diminue de façon notable lorsque le diamètre maximal est supérieur à environ 1,5 nm et diminue de façon encore plus significative dans le cas des molécules ayant un diamètre maximal supérieur à 1,7 nm. Sakuratani *et al.* (2008) ont également étudié l'effet du diamètre transversal sur la diffusion passive à l'aide d'un ensemble d'essais du FBC comptant environ 1 200 substances chimiques nouvelles et existantes. Ils ont observé que les substances dont le potentiel de bioconcentration n'était pas très élevé ($FBC < 5000$) avaient souvent un D_{max} supérieur à 2,0 nm ainsi qu'un diamètre effectif (D_{eff}) supérieur à 1,1 nm.

Cependant, comme l'ont évoqué Arnot *et al.* (2010), il existe des incertitudes quant aux seuils proposés par Dimitrov *et al.* (2002, 2005) et Sakuratani *et al.* (2008), étant donné que les études sur le FBC utilisées pour calculer ces seuils n'ont pas fait l'objet d'évaluations critiques. Comme le soulignent Arnot *et al.* (2010), la taille moléculaire a un effet sur la solubilité et la capacité de diffusion dans l'eau et dans les phases organiques (membranes), et les plus grosses molécules peuvent avoir un taux d'absorption plus lent. Toutefois, ces mêmes contraintes liées aux facteurs cinétiques s'appliquent aux voies de diffusion de l'élimination chimique (c.-à-d., absorption lente = élimination lente). Un potentiel de bioaccumulation important peut donc s'appliquer aux substances qui sont soumises à un processus d'absorption lent, si elles sont biotransformées ou éliminées lentement par d'autres processus. Par conséquent, lorsqu'on évalue le potentiel de bioaccumulation, les données sur la taille moléculaire doivent être utilisées avec discernement et de pair avec des éléments de preuve pertinents dans le cadre d'une méthode du poids de la preuve.

Le diamètre maximal (D_{\max}) du Solvent Red 48 est estimé entre 1,4 et 1,5 nm, et son diamètre effectif moyen (D_{eff}) à 1,3 nm; des valeurs qui approchent ou dépassent celles mentionnées ci-dessus et qui semblent indiquer que le taux d'absorption de cette substance pourrait être plus lent que celui de substances plus petites et plus compactes, atténuant ainsi le potentiel global de bioconcentration.

Les preuves disponibles indiquent que le Solvent Red 48 devrait présenter un faible potentiel de bioaccumulation en raison de ses propriétés physiques et chimiques (c.-à-d. faible lipophilie, caractère ionique, masse moléculaire relativement élevée et diamètre transversal). Les valeurs de FBC et de FBA prévues sont largement inférieures au critère de bioaccumulation (FBC ou FBA $\geq 5\ 000$) énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000) et correspondent à ce à quoi on pourrait s'attendre pour un produit chimique ionique. Par conséquent, selon ces critères, le Solvent Red 48 n'est pas considéré comme bioaccumulable.

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Évaluation des effets sur l'environnement

A – Dans le milieu aquatique

Il existe des preuves modélisées et expérimentales qui confirment que le Solvent Red 48 ne nuit pas aux organismes aquatiques après une exposition à court terme (aiguë) à des concentrations relativement faibles (< 1 mg/L). Bien qu'il existe des données empiriques sur la toxicité (tableau 7a) du sel de Solvent Red 48 (phloxine B), des prévisions modélisées de la toxicité aquatique ont également été réalisées pour le Solvent Red 48 (tableau 7b). Lipman (1995) a suggéré que la United States Food and Drug Administration (USFDA) considère le Solvent Red 48 comme l'équivalent toxicologique de la phloxine B, son sel disodique.

Tableau 7a. Données empiriques sur la toxicité aquatique de l'analogue, phloxine B

| Organisme d'essai | Type d'essai | Paramètre | Valeur (mg/L) | Référence |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------------|
| <i>Daphnia pulex</i> | Toxicité aiguë (48 heures) | CL ₅₀ ¹ | 0,423 | Walthall et Stark, 1999 |
| <i>Daphnia pulex</i> | Toxicité chronique (10 jours) | CME0 ^{4,6} | 1,00 | Walthall et Stark, 1999 |
| <i>Daphnia pulex</i> | Toxicité chronique (10 jours) | CSEO ^{5,6} | 1,00 | Walthall et Stark, 1999 |
| Medaka japonais (<i>Oryzias latipes</i>) | Toxicité aiguë (48 h) | TLm ² | 60 | Tonogai <i>et al.</i> 1978 |
| Medaka japonais (<i>Oryzias latipes</i>) | Toxicité aiguë (48 h) | TLm ² | 200 | Tonogai <i>et al.</i> 1979 |
| Medaka japonais (<i>Oryzias latipes</i>) | Toxicité aiguë (48 h) | TLm ^{2,3} | 60 | Tonogai <i>et al.</i> 1979 |
| Medaka japonais (<i>Oryzias latipes</i>) | Toxicité aiguë (48 h) | TLm ² | 200 | Tonogai <i>et al.</i> 1982 |

¹CL₅₀ – Concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

²TLm – Tolérance limite médiane : Concentration de la substance à laquelle 50 % des organismes d'essai sont capables de survivre pendant une période d'exposition donnée (valeur équivalente à la CL₅₀).

³Après 10 heures d'irradiation par une lampe à vapeur de mercure à haute pression.

⁴CME0 – La concentration minimale avec effet observé est la concentration la plus faible d'une substance causant des effets statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

⁵CSEO – Concentration sans effet observé, soit la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

⁶Potentiel reproducteur mesuré par le nombre moyen de rejetons par individu survivant.

On a observé que la toxicité des colorants de type xanthène augmentait après la photoirradiation. Cette toxicité accrue devrait être due à leur excitation à l'état de triplet, au cours duquel le colorant est capable d'exciter à son tour une molécule d'oxygène, qui peut alors réagir avec des biomolécules et les endommager (Walthall et Stark, 1999; Tonogai *et al.*, 1979). Walthall et Stark (1999) ont observé les effets de l'exposition de la lumière fluorescente sur la Phloxine B pour déterminer sa valeur de mortalité aiguë chez les *Daphnia* en fonction du temps. Ils ont indiqué une CL₅₀ après 48 h de 0,423 mg/L; la concentration la plus faible à avoir des effets sur le potentiel de reproduction des nouveau-nés *Daphnia* dans une étude sur la toxicité chronique (10 jours) était de 1 mg/L. Walthall et Stark (1999) ont également découvert qu'après trois jours, dans des conditions d'essai normales, sous des lampes fluorescentes avec un régime de 16 heures d'obscurité/8 heures de lumière, la toxicité des résidus n'était plus significative pour les nouveau-nés nouvellement exposés, ce qui a été attribué à la dégradation photolytique du composé.

Comme les données empiriques portent sur un analogue proche et non sur le Solvent Red 48 (n° CAS 2134-15-8), l'écotoxicité du Solvent Red 48 a également été étudiée à l'aide de modèles, dont les résultats sont présentés au tableau 7b.

Tableau 7b. Données modélisées sur la toxicité pour les organismes aquatiques

| Organisme d'essai | Type d'essai | Paramètre | Valeur (mg/L) | Référence |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|---------------------------|
| Poisson | Toxicité aiguë (96 heures) | CL ₅₀ ¹ | 337 ³ | ECOSAR, 2004 ⁴ |
| | | | 3,55 | AIEPS, 2003-2007 |
| <i>Daphnie</i> | Toxicité aiguë (48 heures) | CL ₅₀ ¹ | 202 ³ | ECOSAR, 2004 ⁴ |
| | | | 0,83 | AIEPS, 2003-2007 |
| Algues | Toxicité aiguë (96 heures) | CE ₅₀ ² | 98 ³ | ECOSAR, 2004 ⁴ |
| | Toxicité aiguë (72 heures) | CE ₅₀ ² | 5,91 | AIEPS, 2003-2007 |

¹CL₅₀ – Concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

²CE₅₀ – Concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai.

³Estimé au moyen de la valeur modélisée du log K_{ow} (2,3) pour le Solvent Red 48.

⁴Relation structure activité (RSA) organique neutre.

Certaines des données modélisées indiquent que la toxicité aiguë chez les *Daphnia* pourrait être élevée (CL/CE₅₀ aiguë ≤ 1,0 mg/L). Les valeurs modélisées à l'aide du modèle AIEPS ont été jugées à la limite de la fiabilité, car l'ensemble d'étalonnage ne contenait que peu d'analogues structuraux semblables au Solvent Red 48 et, en fait, seulement les valeurs de CL₅₀ chez le poisson (tête-de-boule - *Pimephales promelas*) de cinq principaux analogues présentaient une similarité de 70 à 80 % avec le Solvent Red 48. De plus, le Solvent Red 48 ne fait pas partie du domaine d'applicabilité du modèle CPOP (2008), c'est pourquoi aucun résultat n'a été trouvé pour ce modèle. Or, ce modèle a repéré certains éléments structuraux qui indiqueraient une réactivité biologique, dont le mode d'action est toutefois indéterminé.

Tel qu'il a été mentionné précédemment, on s'attend qu'à des pH pertinents du point de vue de l'environnement (entre 6 et 9), la forme soluble dianionique de type quinonoïde soit la forme de Solvent Red 48 qui prédomine. Par conséquent, la forme ionisée de l'analogue phloxine B devrait être l'équivalent toxicologique du Solvent Red 48 dans un milieu aqueux à des pH pertinents du point de vue de l'environnement. Les données empiriques sur la toxicité recensées pour la phloxine B devraient donc être des données déduites à partir d'analogues pertinents pour le Solvent Red 48 dans l'environnement aqueux.

Le poids de la preuve en ce qui concerne les données expérimentales et modélisées indique que le Solvent Red 48 pourrait entraîner des effets nocifs aigus chez les organismes aquatiques sensibles à des concentrations faibles (c.-à-d., valeurs de CL₅₀ aiguës supérieures à 1,0 mg/L).

B – Dans d'autres milieux naturels

On n'a trouvé aucune étude acceptable concernant les effets de ces substances ou de ses analogues sur l'environnement dans d'autres milieux que l'eau.

Lorsque le Solvent Red 48 est rejeté dans un plan d'eau, il se répartit dans les matières particulaires en suspension et les sédiments benthiques, où les organismes vivant dans les sédiments seront exposés à la substance. Néanmoins, on ne dispose d'aucune donnée de surveillance environnementale ou de toxicité propre aux organismes vivant dans les sédiments pour cette substance.

Évaluation de l'exposition de l'environnement

On n'a relevé aucune donnée relative aux concentrations de cette substance dans l'eau au Canada; ainsi, ces concentrations ont été estimées sur la base des sources disponibles, y compris les estimations relatives aux quantités de la substance, aux taux de rejet et à la taille des eaux réceptrices. Comme aucune déclaration n'a été reçue en 2006 concernant l'utilisation, l'importation ou la fabrication du Solvent Red 48 au Canada en quantité égale ou supérieure aux seuils de déclaration précisés dans l'avis publié (Environnement Canada, 2009a) en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada devraient être très faibles. De manière prudente, il a été jugé que 100 kg par année étaient utilisés dans des scénarios d'utilisation industrielle et par les consommateurs.

A – Rejets industriels

L'exposition aquatique du Solvent Red 49 est prévue si la substance est rejetée par les utilisations industrielles vers une usine de traitement des eaux usées et que l'usine évacue son effluent dans des eaux réceptrices. La concentration de la substance dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées est utilisée comme la concentration environnementale estimée (CEE) dans l'évaluation du risque que pose la substance en milieu aquatique. On peut la calculer à l'aide de l'équation :

$$C_{\text{eau-ind}} = \frac{1000 \times Q \times L \times (1 - R)}{N \times F \times D}$$

où

| | |
|------------------------|--|
| $C_{\text{eau-ind}}$: | concentration en milieu aquatique due aux rejets industriels, en mg/L |
| Q : | quantité de substance totale utilisée chaque année sur un site industriel, en kg/an |
| L : | pertes dans les eaux usées, fraction |
| R : | taux d'élimination de l'usine de traitement des eaux usées, fraction |
| N : | nombre de jours de rejets annuels, en j/an |
| F : | débit de l'effluent de l'usine de traitement des eaux usées, en m ³ /jour |
| D : | facteur de dilution dans l'eau réceptrice, sans dimension |

Étant donné que le Solvent Red 48 pourrait être utilisé dans un cadre industriel et qu'on prévoit des rejets de cette substance dans l'eau, le pire des scénarios de rejets industriels est utilisé pour estimer la concentration de la substance dans l'eau à l'aide de l'outil générique d'estimation de l'exposition attribuable à des rejets industriels en milieu aquatique (IGETA) d'Environnement Canada (2009b). Le scénario est prudent, c'est-à-dire qu'il suppose que la quantité maximale possible de la substance selon le seuil de déclaration en vertu de l'article 71 (c.-à-d. 100 kg) est employée dans l'industrie canadienne par une seule installation industrielle hypothétique. Il suppose également que les pertes dans l'eau des égouts sont élevées et qu'elles représentent 5 % de la quantité totale provenant du nettoyage de contenants de produits chimiques et d'équipement de traitement. Le scénario présume également que les rejets se produisent 250 jours par an, habituellement pour les petites et moyennes installations, et qu'ils sont envoyés dans une usine de traitement des eaux usées avec un taux d'élimination de zéro pour la substance. Lorsque le cours d'eau récepteur de petite taille est combiné à l'effluent de l'usine de traitement, on suppose que son flux réel ou équivalent est de 34 560 m³ par jour. D'après les hypothèses susmentionnées, pour une quantité totale de 100 kg/an de substance utilisée à des fins industrielles, on a calculé une concentration aquatique de 0,0006 mg/L (Environnement Canada, 2009c).

B – Rejets par les consommateurs

Comme l'on peut trouver du Solvent Red 48 dans certains produits de consommation et que la substance peut être rejetée dans l'eau, Mega Flush, le modèle de tableur d'Environnement Canada qui sert à estimer les rejets à l'égout issus d'utilisations par les consommateurs, a été utilisé pour estimer la concentration possible de la substance dans différents cours d'eau récepteurs d'effluents issus des usines de traitement des eaux usées du Canada dans lesquelles ont été rejetés par les consommateurs des produits contenant cette substance (Environnement Canada, 2009d). Cet outil est conçu de manière à fournir des estimations sur la base d'hypothèses prudentes en ce qui concerne la quantité de produit chimique utilisé et rejeté par les consommateurs.

Par défaut, on présume des taux d'élimination de 0 % dans les usines de traitement des eaux usées primaires et secondaires, des pertes de 100 % issues des différentes utilisations, une utilisation par les consommateurs de plus de 365 jours par an, et un débit relativement faible à tous les sites (c.-à-d. les valeurs du dixième centile du débit annuel). Ces estimations sont réalisées pour 1 000 sites de rejet environ dans tout le Canada, prenant donc en compte les usines de traitement des eaux usées les plus importantes du pays.

L'équation et les paramètres d'entrée utilisés pour calculer la concentration environnementale estimée (CEE) du Solvent Red 48 dans les cours d'eau récepteurs sont décrits dans Environnement Canada (2009e). Dans le scénario qui a été retenu, on a présumé que les consommateurs utilisaient 100 kg/an de cette substance (selon le seuil de déclaration en vertu de l'article 71).

Sur la base de ce scénario, l'outil a calculé que la CEE dans les cours d'eau récepteurs variait de $2,7 \times 10^{-6}$ à $1,5 \times 10^{-4}$ mg/L.

Caractérisation des risques pour l'environnement

La démarche suivie dans cette évaluation écologique préalable consistait à examiner les divers renseignements à l'appui et à tirer des conclusions suivant la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence requis par la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprennent les résultats d'un calcul du quotient de risque prudent ainsi que des renseignements sur la persistance, la bioaccumulation, la toxicité, les sources et le devenir de la substance dans l'environnement.

Le Solvent Red 48 devrait être persistant dans l'eau, le sol et les sédiments et il devrait également avoir un faible potentiel de bioaccumulation. Comme aucune déclaration n'a été reçue en 2006 concernant l'utilisation, l'importation ou la fabrication du Solvent Red 48 en quantité supérieure à 100 kg/an, les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada devraient être très faibles. Toutefois, cette substance pourrait entraîner des effets nocifs aigus chez les organismes aquatiques sensibles à des concentrations faibles (c.-à-d., valeurs de CL_{50} aiguës supérieures à 1,0 mg/L). Étant donné les profils

d'utilisation de la substance, le principal milieu de rejet est l'eau. Une fois rejetée dans l'eau, une partie de la substance se répartit dans les sédiments.

Une analyse du quotient de risque, intégrant des estimations prudentes de l'exposition aux renseignements liés à la substance, a été réalisée pour le milieu aquatique, afin de déterminer si la substance pourrait avoir des effets nocifs sur l'environnement au Canada. Le scénario générique décrit précédemment a donné la CEE (la plus élevée) la plus prudente de 0,0006 mg/L (Environnement Canada, 2009c). Une concentration estimée sans effet (CESE) a été déterminée à partir de la valeur de toxicité aiguë CL₅₀ de 0,423 mg/L pour la *Daphnia* (voir le sommaire de rigueur d'études de Walthall et Stark [1999] à l'annexe 1), en divisant cette valeur par un facteur d'évaluation de 10 (pour tenir compte de la variabilité inter et intraspécifique de la sensibilité et afin d'obtenir une valeur estimée de la concentration sans effet à long terme à partir d'une CL₅₀ à court terme), pour générer une valeur de 0,042 mg/L. Un facteur d'évaluation plus élevé (p. ex. 100) n'a pas été utilisé, car les preuves empiriques et modélisées indiquent que la plupart des organismes sont moins sensibles que la *Daphnia* et que les données empiriques (Walthall et Stark, 1999) indiquent que la *Daphnia* est plus sensible à une exposition aiguë que chronique (à long terme). Le quotient de risque dérivé (CEE/CESE) se chiffrait à 0,014. Par conséquent, le Solvent Red 48 ne devrait pas avoir d'effets nocifs sur les organismes aquatiques.

Pour cette substance, un quotient de risque basé sur l'exposition dans l'eau interstitielle des sédiments aurait pu être calculé. Dans le calcul, les sédiments benthiques et l'eau interstitielle seraient censés être en équilibre avec l'eau sus-jacente, et les organismes benthiques et pélagiques seraient censés montrer des sensibilités similaires à la substance. Par conséquent, la CEE et la CESE pour l'eau interstitielle seraient identiques pour le milieu aquatique. Cette approche d'équilibre aboutirait donc à un quotient de risque (CEE/CESE) du milieu sédimentaire identique à celui du milieu aquatique.

Ces renseignements révèlent que le Solvent Red 48 n'a pas le potentiel de causer des effets écologiques nocifs au Canada.

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement

Étant donné que la substance est utilisée dans d'autres pays, on estime qu'elle entre sur le marché canadien comme composant d'articles manufacturés ou de produits de consommation. Les renseignements disponibles ne sont pas suffisants actuellement pour calculer une estimation quantitative permettant de définir l'importance de cette source. Cependant, les renseignements obtenus dans le cadre de l'enquête menée en vertu de l'article 71 et d'autres sources de renseignements indiquent que le Solvent Red 48 est présent dans un certain nombre de produits importés au Canada. La masse de 100 kg utilisée tout au long de la présente évaluation préalable (égale au seuil de déclaration de l'enquête menée en vertu de l'article 71) vise à cerner la quantité potentielle la plus élevée de cette substance utilisée au Canada.

La phloxine B, un sel du Solvent Red 48, a été utilisée comme substance analogue dans toute la section de l'évaluation écologique du présent document. Toutefois, comme il s'agit d'un sel, ses propriétés physiques et chimiques devraient être légèrement différentes, ce qui entraîne des incertitudes quant aux prévisions relatives au devenir, à la persistance, au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité aquatique établies sur la base de ces propriétés. Toutefois, les différences entre les propriétés et le comportement dans l'environnement de la phloxine B et du Solvent Red 49 sont probablement faibles.

Pour ce qui est de l'écotoxicité, le comportement de répartition prévu de ce produit chimique montre que les données disponibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer comme il se doit l'importance du sol et des sédiments comme milieu d'exposition. En effet, les seules données sur les effets qui ont été trouvées s'appliquent principalement aux expositions aquatiques pélagiques, même si la colonne d'eau n'est peut-être pas le seul milieu préoccupant d'après les estimations sur la répartition.

Il convient de noter que l'on pense que le Solvent Red 48 se conjugue à des protéines (liaison) par addition nucléophile de Michaël (fragment quinone) et subit une substitution nucléophile des composés haloaromatiques. Ces deux mécanismes sont associés à la sensibilisation cutanée découlant de la formation d'adduits covalents à un centre électrophile. Bien que ces types de substitutions soient souvent atténués dans de nombreux colorants non ioniques en raison du manque de biodisponibilité, l'hydrosolubilité du Solvent Red 48 et de son sel disodique phloxine B est suffisante pour laisser supposer que la faible biodisponibilité ne pourrait pas atténuer le potentiel de liaison aux protéines. Par conséquent, le mécanisme de bioaccumulation et de toxicité de cette classe de colorants ioniques ne peut se produire selon les principes de diffusion passive classiques. La liaison à l'albumine dans le sang ou aux tissus des muscles par les procédés d'absorption par transport facilité (protéine porteuse transmembranaire) peut, en fait, être à l'origine de ce mécanisme. Il se peut donc que les modèles actuels, qui peuvent tenir compte des principes de diffusion passive, mais non des autres mécanismes actifs, sous-estiment le potentiel de bioaccumulation et de toxicité. Une preuve empirique *in vitro* et *in vivo* serait nécessaire pour démontrer le potentiel de liaison aux protéines ainsi que le potentiel de bioaccumulation qui en résulte et la toxicité excessive au-dessus du niveau de narcotique de référence fondé sur la diffusion passive.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

Le Solvent Red 48 (n° CAS 2134-15-8) est un colorant de type xanthène de la sous-famille des fluorescéines. Il subit un processus d'ionisation complexe comprenant diverses formes chargées et non chargées de tautomères possibles (Amat-Guerri *et al.*, 1990b). Une représentation schématique simplifiée des structures, des noms associés et des numéros CAS est présentée à l'annexe 3 (Amat-Guerri *et al.*, 1990b; US FDA, 1982c; Levillain et Fompeydie, 1985; Zuckerman, 1974).

Les formes tautomères du Solvent Red 48 (les formes acides quinonoïde et lactonique) présentent différentes propriétés physiques et chimiques. Sous sa forme lactonique neutre, le Solvent Red 48 est incolore et insoluble dans l'eau alors que sous sa forme acide quinonoïde, les groupes d'acides carboxyliques et de phénols peuvent être ionisés de manière à former des espèces quinonoïde mono- et di-anionique solubles. Par conséquent, les espèces moléculaires précises présentes dans l'environnement ou les produits de consommation dépendent largement du pH du milieu. Étant donné l'équilibre acide-base de ces espèces, la forme quinonoïde di-anionique devrait être dominante à des pH pertinents sur les plans physiologique et environnemental. Le sel de sodium, phloxine B, devrait également se dissocier entièrement dans le milieu aqueux, de sorte que la forme quinonoïde di-anionique serait dominante.

La chimie complexe de cette ionisation se traduit par les multiples noms et numéros CAS associés à cette substance. Plus particulièrement, le n° CAS 2134-15-8 figure dans SciFinder uniquement comme un remplacement du n° CAS 13473-26-2 sous le nom du Color Index (CI) de Solvent Red 48 et D&C Red No.27 (acide). Le sel disodique phloxine B est répertorié sous le nom Phloxine B, CI Acid Red 92 ou D&C Red No. 28 (sel de sodium) avec le n° CAS 18472-87-2 et son n° CAS 4618-87-2 de remplacement. De plus, il est également inscrit comme « composante » du n° CAS 13473-26-2. La US FDA a jugé que le D&C Red No.27 et le D&C Red No.28 sont des équivalents toxicologiques aux fins de l'inscription.

Vu la nature complexe de la chimie associée à cette structure (annexe 3), toutes les données pertinentes au Solvent Red 48, Phloxine B inclus ainsi que les noms et numéros CAS associés, ont été pris en compte dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Évaluation de l'exposition

À partir des renseignements sur le profil d'utilisation et les propriétés physiques et chimiques du Solvent Red 48, l'exposition de l'ensemble de la population du Canada dans les milieux naturels devrait être négligeable (ChemCAN, 2003).

L'exposition au Solvent Red 48 par l'utilisation de cosmétiques, incluant certains produits de soins personnels, a été estimée à l'aide de la version 4.1 de ConsExpo (ConsExpo, 2006) pour les produits figurant dans la base de données SDC (SDC, 2009) et les résultats

sont résumés au tableau 8. Les détails des scénarios d'exposition sont fournis à l'annexe 4a pour la voie orale et à l'annexe 4b pour la voie cutanée.

Pour les produits utilisés fréquemment, tels que les hydratants pour la peau, le maquillage pour les yeux et le visage, le rouge à lèvres, les nettoyants pour la peau et le parfum, on a calculé l'estimation de la limite supérieure d'exposition chronique pour l'utilisation de chaque produit ainsi que l'estimation de l'exposition totale pour l'utilisation de plusieurs produits identifiés comme contenant du Solvent Red 48. L'utilisation de rouge à lèvres a été identifiée comme étant la seule source parmi les produits déclarés qui mènerait à une exposition orale chronique, et l'estimation de la limite supérieure de l'utilisation a donné une valeur de 0,2 mg/kg p.c. par jour. Pour la voie cutanée, la principale contribution à l'exposition totale était l'utilisation d'hydratants pour la peau (2,0 mg/kg p.c. par jour de la dose appliquée), suivi par l'utilisation de produits de maquillage pour le visage (Fond-de-teint et fard). L'estimation de la limite supérieure de l'utilisation combinée de plusieurs produits a donné une dose appliquée de 4,2 mg/kg p.c. par jour pour la limite supérieure. Pour les produits de soins personnels utilisés moins fréquemment, notamment le maquillage pour le corps, les teintures pour cheveux, les préparations pour bains et les produits de préparation destinée aux soins des mains, on a estimé des expositions par utilisation de produit pour chaque utilisation. L'exposition estimée la plus élevée provenait de l'utilisation du maquillage pour le corps, pour laquelle l'estimation de la limite supérieure d'exposition était de 13,3 mg/kg p.c. par utilisation.

Tableau 8. Limite supérieure de la dose appliquée de Solvent Red 48 issue de produits de soins personnels (expositions chronique et aiguë)

| Produit | Plage de concentration (%) | Par voie orale | Par voie cutanée |
|---|----------------------------|----------------|------------------|
| Exposition chronique (mg/kg p.c./jour) | | | |
| Rouge à lèvres | ≤ 30 | - ≤ 0,20 | - |
| Hydratant pour la peau | ≤ 0,1 | - | ≤ 2,00 |
| Maquillage pour le visage | Fard à joues | ≤ 10 | - |
| | Fond de teint | ≤ 30 | - |
| Maquillage pour les yeux | Fard à cils | 10 – 30 | - |
| | Fard à paupières | ≤ 10 | - |
| | Ligneur | ≤ 10 | - |
| Nettoyant pour la peau | ≤ 0,3 | - | ≤ 0,03 |
| Parfum | ≤ 0,1 | - | ≤ 0,03 |
| Dose chronique totale | | ≤ 0,20 | ≤ 4,23 |
| Exposition aiguë (mg/kg p.c.) par événement | | | |
| Produit de maquillage pour le corps | 0,3 – 30 | - | 0,20 – 13,3 |
| Colorant capillaire | ≤ 3 | - | ≤ 4,00 |
| Crayon blanc pour les ongles | 10 – 30 | - | 0,03 – 1,33 |
| Préparation pour bains | ≤ 0,3 | - | ≤ 0,13 |

| Produit | Plage de concentration (%) | Par voie orale | Par voie cutanée |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|------------------|
| Vernis à ongles | ≤ 10 % | - | ≤ 0,07 |
| Dissolvant de vernis à ongles | ≤ 0,3 | - | ≤ 0,01 |

« - » Sans objet

Comme la base de données SDC n'est pas directement associée aux numéros CAS, il existe des incertitudes liées au fait que la substance déclarée ne corresponde pas nécessairement au n° CAS visé même si elle correspond au nom « Solvent Red 48 ». Compte tenu de la chimie complexe de cette substance comme colorant, tous les produits associés aux noms suivants sont considérés comme présentant de l'intérêt pour la présente évaluation : Solvent Red 48, C.I. 45410, D&C Red No.27, D&C Red No.28, Red 27 et Red 28 (annexe 3).

Comme les fractions pondérales de Solvent Red 48 utilisées pour déterminer les estimations d'exposition sont fondées sur la concentration maximale de la plage de concentration indiquée dans la base de données SDC, le niveau de confiance est élevé quant au fait que ces estimations de l'exposition sont des estimations prudentes.

Comme le Solvent Red 48 n'est pas volatile, Par conséquent, il ne devrait pas y avoir d'exposition par inhalation découlant de l'utilisation de cette substance de soins personnels.

Évaluation des effets sur la santé

Le sommaire suivant des risques associés au Solvent Red 48 (acide) et à la phloxine B (sel de sodium) est fondé principalement sur les données citées dans les évaluations des risques réalisées par la US FDA² (Lipman, 1995; US FDA, 1982a; 1982b) et le Comité scientifique de l'alimentation sur les produits cosmétiques et les produits non alimentaires destinés à l'usage commercial (SCCNFP, 2004)³. Des études supplémentaires non citées dans ces évaluations ont également été utilisées lorsqu'elles étaient jugées pertinentes. Un sommaire des données sur les risques du Solvent Red 48 et de la phloxine B est présenté ci-après et les détails sont présentés aux annexes 4 et 5.

La US FDA a évalué l'innocuité du Solvent Red 48 (D&C Red No.27) et de la phloxine B (D&C Red No.28) à la suite d'une pétition visant à faire approuver leur utilisation comme additifs colorants dans les cosmétiques et les médicaments (Lipman, 1995; US FDA, 1982a; 1982b). La phloxine B est le sel disodique du Solvent Red 48; le Solvent Red 48

² L'évaluation portait sur le D&C Red No.27 et le D&C Red No.28. Bon nombre des études originales soumises à la US FDA n'ont pas été examinées pour cette évaluation. Les détails et les conclusions de la US FDA ont plutôt été tirés d'une analyse documentaire réalisée par la US FDA (Lipman, 1995) ou des entrées connexes pour ces substances dans le Federal Register (US FDA, 1973, 1982a, 1982b).

³ L'évaluation portait sur le « CI Acid Red 92 ». Bon nombre des études originales citées dans le rapport du Comité scientifique sur les cosmétiques et les produits non-comestibles (SCCNFP) rapport (2004) n'ont pas été examinées pour cette évaluation. Les détails et les conclusions sont plutôt résumés tels qu'ils ont été rapportés par le SCCNFP.

et la phloxine B sont donc un conjugué d'acide-base. Le passage du Solvent Red 48 à la phloxine B se produit à un pH entre 3,4 et 5,0 (CRC, 1986). On peut donc présumer que la phloxine B serait l'espèce dominante à un pH physiologique (approximativement 7,4). En outre, le Solvent Red 48 et la phloxine B ont été jugés comme des « équivalents toxicologiques » par la US FDA, et la conclusion du groupe sur l'innocuité était fondée sur des études portant sur les deux formes chimiques (US FDA, 1982a). Par conséquent, les données sur les deux substances sont prises globalement dans le cadre de cette évaluation préalable.

Plusieurs études sur la cancérogénicité potentielle du Solvent Red 48 et de la phloxine B ont été répertoriées. Les études de toxicité chronique sur le Solvent Red 48 soumises à la FDA dans le cadre de la pétition visant l'utilisation des colorants comptaient plusieurs études d'exposition par voie orale chez les souris (Litton Bionetics, 1981a; Procter et Gamble, 1992), les rats (Litton Bionetics, 1981b; Industrial Bio-Test Labs, 1965a) et les beagles (Industrial Bio-Test Labs, 1965b) ainsi que des études d'exposition par voie cutanée chez les lapins (Leberco Laboratories, 1968) et les souris (Hazleton Laboratories, 1969; Carson, 1984). Vu les limites de certaines études plus anciennes soumises, la FDA a utilisé les données déterminantes pour la conclusion sur la cancérogénicité des études de toxicité chronique les plus récentes chez les souris (Litton Bionetics, 1981a; Procter et Gamble, 1992) et les rats (Litton Bionetics, 1981b), qui ont été menées conformément aux normes à jour de la FDA (Lipman, 1995). D'après ces études de toxicité chronique plus récentes, la US FDA a conclu que les D&C Red No. 27 & 28 (Solvent Red 48 et son sel disodique) n'étaient pas cancérogènes chez les rats ni chez les souris après une exposition alimentaire à vie, et les substances ne présentaient pas de danger comme colorants dans les médicaments et les cosmétiques (US FDA, 1982b; Lipman, 1995). Pour la phloxine B, on a recensé une étude de toxicité chronique chez les souris, qui ont été exposées aux substances par voie alimentaire à des concentrations allant jusqu'à 0,4 % (environ 520 mg/kg p.c. par jour) pendant 90 semaines. Bien qu'une incidence accrue des tumeurs de l'hypophyse ait été signalée chez les souris femelles, ces augmentations n'étaient pas liées à la dose. Les auteurs de l'étude en ont conclu que la phloxine B n'était pas cancérogène chez les souris (Ito *et al.*, 1994). L'examen de l'étude d'Ito *et al.* réalisé par le Comité scientifique sur les cosmétiques et les produits non comestibles SCCNFP n'a pas permis de tirer de conclusion quant à la cancérogénicité de la substance, et il a été jugé que cette étude n'était pas déclarée adéquatement (SCCNFP, 2004).

Le Solvent Red 48 a entraîné des mutations chez les souches TA97, TA98, TA100, TA102, TA 104, TA 1535 et TA1537 de *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique (NTP, 2002), alors que les essais de réparation de l'ADN ont donné des résultats non probants chez les souches H17 et M45 de *Bacillus subtilis* (GENETOX, 1991). Aucune étude de génotoxicité *in vivo* n'a été relevée dans la littérature scientifique pour le Solvent Red 48. La phloxine B s'est avérée non clastogène *in vivo* (moelle épinière des souris) et n'a pas causé de mutation génétique dans des cellules de lymphomes de souris ni chez *Salmonella typhimurium* avec et sans activation métabolique (SCCNFP, 2004; Maus *et al.*, 1981). Bien que des résultats positifs aient été obtenus chez les souches B/r WP2 de *Escherichia coli* pour les mutations inverses (Kada

et al., 1972), des résultats négatifs ont été obtenus dans des conditions expérimentales similaires (Maus *et al.*, 1981).

Un résumé des doses minimales avec effet observé pour les effets non cancérigènes après une exposition à doses répétées au Solvent Red 48 et à la phloxine B est présenté ci-après.

Pour le Solvent Red 48, la dose minimale avec effet observé par voie orale (DMEO) recensée dans les études à doses répétées variait de 500 mg/kg p.c. par jour dans une étude de toxicité chronique chez les rats⁴ (CSEO [pas de seuil à effet visible] de 125 mg/kg p.c. par jour; Litton Bionetics, 1981b) à 1 000 mg/kg p.c. par jour dans une étude de toxicité subchronique chez les rats fondée sur les baisses de croissance en fonction du traitement (CSEO = 500 mg/kg p.c. par jour; Hansen *et al.*, 1958, résumé seulement). Aucun autre effet n'a été relevé dans la littérature scientifique pour le Solvent Red 48. Les diverses études précédentes présentées à la US FDA ne semblaient pas avoir démontré d'effet lié à l'exposition par voie alimentaire et par gavage quant à la toxicité sur le plan du développement ou de la reproduction, respectivement (cité dans NTP, 2000). De plus, aucun effet lié à l'exposition n'a été signalé dans le cadre d'une série d'études d'exposition par voie cutanée présentée à la US FDA, dont l'exposition sous-chronique à court terme chez les lapins (5 fois par semaine à des concentrations de 0,1 et 1 %; Leberco Laboratories, 1968) et l'exposition chronique chez les souris (2 fois par semaine à une concentration de 1 %; Carson *et al.*, 1984). Bien que l'examen microscopique effectué dans l'étude d'exposition chronique était principalement axé sur la peau et seulement les tissus particulièrement anormaux, l'absence d'effets observée dans ces études laisse supposer que cette substance présente un faible risque à la suite d'une exposition par voie cutanée. En raison de leurs limites, la US FDA a jugé que ces études plus anciennes ne satisfaisaient pas aux normes actuelles en matière d'essais toxicologiques (US FDA, 1982b). Aucune étude sur l'irritation ou la sensibilisation n'a été relevée dans la littérature scientifique pour le Solvent Red 48.

La FDA a établi l'apport quotidien acceptable (AQA) pour le D&C Red No. 27 et No. 28 à 1,25 mg/kg p.c. par jour, d'après une CSEO de 125 mg/kg p.c. par jour calculée à partir des résultats de l'étude d'exposition chronique chez les rats décrite plus haut (Lipman, 1995).⁵

Pour la phloxine B, des effets sur le développement ainsi que des effets nocifs sur le tractus gastro-intestinal (TGI), le foie et la chimie clinique ont été observés chez des rongeurs après une exposition à doses répétées par voie orale. Aucune étude d'exposition par inhalation ou voie cutanée n'a été relevée. La valeur la plus faible pour la DMEO relativement à des expositions à court terme par voie orale était de 250 mg/kg p.c. par jour (CSEO de 50 mg/kg p.c. par jour) d'après une baisse de la numération des basophiles et une hausse de la numération plaquettaire chez les rats femelles exposés pendant

⁴ Les effets précis associés à la CSEO/DMEO observés dans cette étude n'étaient pas mentionnés dans la source secondaire (Litton Bionetics, 1981b, citée dans Lipman, 1995) et l'étude originale non publiée n'était pas disponible. Consulter l'annexe pour de plus amples renseignements.

⁵ L'AQA calculée par la US FDA était fondé sur les études sur le D&C Red No. 27 (forme acide, Solvent Red 48) et ne tenait pas compte des études sur le sel de sodium examinées par le SCCNFP (2004).

4 semaines par l'eau potable (SCCNFP, 2004). La valeur la plus faible pour la DMEO relativement à une exposition sous-chronique par l'eau potable pendant 13 semaines chez les rats était également de 250 mg/kg p.c. par jour (CSEO de 50 mg/kg p.c. par jour) d'après de multiples effets (myosis, diminution de l'activité motrice, hausse de la numération absolue des éosinophiles, modification de la chimie clinique, diminution de la capacité de concentration de l'urine, augmentation du pH de l'urine) [SCCNFP, 2004]. De plus, une irritation de l'estomac et des matières fécales de teinte rouge étaient des résultats fréquents dans les études décrites ci-dessus. Il est donc plausible que les effets hématologiques, biochimiques et sur l'analyse d'urine mentionnés précédemment soient liés à l'irritation de l'estomac, de sorte que la pertinence des résultats d'un point de vue toxicologique n'était pas sans équivoque. Par conséquent, la CSEO et les DMEO indiquées plus haut ne représentent que les niveaux d'effet. Dans la seule étude de toxicité chronique réalisée sur la phloxine B, l'exposition des souris par voie alimentaire sur une période de 90 semaines (0, 0,1 ou 0,4 %) a entraîné une augmentation statistiquement significative et liée à la dose du poids moyen du foie aux deux doses administrées (environ 130 et 520 mg/kg p.c. par jour, respectivement). L'augmentation du poids corporel et l'accumulation de graisses chez les mâles et les femelles des deux groupes de traitement indiquaient une appétibilité accrue pour les aliments traités à la phloxine B (Ito *et al.*, 1994), ce qui vient accentuer les incertitudes quant à l'interprétation de l'augmentation du poids du foie. Une étude d'exposition par voie orale a également signalé des effets sur le développement à la dose à l'essai la plus faible de 1 % de phloxine B dans l'alimentation (environ 1 300 mg/kg p.c. par jour) d'après l'incidence de la séparation de l'arc des vertèbres cervicales liée à la dose chez les fœtus des rats exposés *in utero* (Seno *et al.*, 1984). Une autre étude menée chez des rates exposées à la substance par voie orale à des concentrations allant jusqu'à 3 % pendant la gestation n'a démontré aucun effet apparent sur le développement attribuable à l'exposition, bien que les auteurs de l'étude aient observé une exposition systémique par détection de fluorescence du colorant dans les tissus des mères et des fœtus (Nakaura *et al.*, 1975). Un sommaire des autres données sur les risques du Solvent Red 48 et de la phloxine B est aux annexes 4 et 5.

Bien qu'aucun signe évident de toxicité systémique n'ait pu être observé, l'ensemble des données sur la toxicité laisse supposer que la forme ionisée (phloxine B) pourrait être plus active sur le plan biologique que la forme acide (Solvent Red 48), probablement en raison de la conversion moléculaire entre les deux espèces. Tel qu'il a été mentionné précédemment, la forme quinonoïde ionisée serait la forme prédominante à un pH neutre, puis aux pH plus élevés, alors que la forme acide ne serait présente qu'à des pH très faibles. En raison de sa faible hydrosolubilité, l'acide tendrait à précipiter, tel qu'il a été observé dans le cas de l'éosine, un colorant de type xanthène analogue (Levillain et Fompeydie, 1985). Même si, dans le cadre d'une étude sur un animal donné, on indique que l'acide est la forme administrée (c.-à-d. toutes les études présentées à la US FDA porteraient sur le D&C Red No. 27, sous forme acide), la conversion à la forme quinonoïde ionisée aurait tendance à se produire dans le milieu aqueux basique du tractus gastro-intestinal inférieur (TGI). Comme l'acide lactonique est incolore, la coloration rouge observée dans les matières fécales et le TGI lors de l'autopsie des études au cours desquelles on aurait administré la forme acide appuierait davantage la théorie selon

laquelle cette conversion aurait bel et bien lieu (acide lactonique → acide quinonoïde → quinonoïde ionisé). Toutefois, comme le taux de cette conversion est inconnu, il se peut fort bien que le temps nécessaire pour que la conversion complète à la forme ionisée soluble se produise dans le TIG soit insuffisant. Il est donc possible que les études d'exposition à la substance sous forme acide présentent une solubilité relativement plus faible comparativement à l'exposition à la substance sous forme de sel, qui serait entièrement dissociée et soluble avant de pénétrer dans le TIG. À titre d'illustration, les DMEQ pour l'exposition alimentaire chronique par voie orale au Solvent Red 48 (acide) et à la phloxine B (sel) étaient de 500 et inférieures ou égales 130 à 250 mg/kg p.c. par jour respectivement. Les détails sur les formes administrées dans bon nombre des études déclarées sont toutefois insuffisants pour tirer des conclusions définitives sur des risques différentiels pour les deux espèces de molécules.

Concernant les modèles de métabolisme et d'excrétion du Solvent Red 48, il a été déclaré la forme acide du Solvent Red 48 présentait un taux de récupération (approximatif) de 100 % dans les excréments après une exposition par voie orale chez les rats, ce qui indique soit une absorption orale très limitée et une absorption suivie d'une élimination hépatique presque complète (Webb *et al.*, 1962). L'absorption orale très limitée de cette substance est appuyée par une étude plus récente portant sur la forme de sel, qui indiquait une biodisponibilité orale de 0,35 à 1,5 % après l'administration d'un bolus unique par voie orale (50 et 500 mg/kg p.c. par jour respectivement), l'excrétion fécale représentant 98 % de la dose administrée (Sweet *et al.*, 2004). Les auteurs ont attribué la plage d'absorption la plus élevée de 1,5 % à l'irritation du TIG provoquée par la dose administrée en bolus la plus élevée de 500 mg/kg p.c. par jour. Par conséquent, le taux d'absorption de 0,35 % pour la dose administrée en bolus de 50 mg/kg p.c. par jour s'applique davantage à l'exposition par voie alimentaire étant donné qu'aucune irritation du TIG n'a été observée à cette dose. De plus, comme il a été estimé que 0,14 % du 0,35 % adsorbé a été recueilli dans la bile 3 heures après l'administration, l'excrétion rapide par le foie limiterait davantage la présence de substance pour l'exposition systémique à la fraction absorbée déjà limitée. L'absorption cutanée a été considérée négligeable *in vitro* concernant l'absorption cutanée de l'acide et du sel de sodium (D&C Red No. 27 et 28) sur la peau des humains, pour laquelle aucune de ces substances n'a été détectée au seuil de détection de 5ng/ml dans le liquide du récepteur même pendant 24 heures après administration (communications personnelles de la US NTP au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, 2010, source non-citée).

L'absence d'effets observés dans les études d'absorption cutanée à doses répétées menées chez les lapins et les souris laissent également supposer un potentiel d'absorption cutanée limité. De plus, des pénétrations cutanées limitées ont été observées pour l'analogue Rose Bengal (iode au lieu d'une substitution bromine) à la suite d'une seule exposition chez la souris mais après des doses répétées chez le lapin (Wachter *et al.*, 2003). Par conséquent, à la lumière des renseignements disponibles, on juge que l'absorption du Solvent Red 48 (acide) et de la phloxine B (sel sodium) devrait être très faible après une exposition par voie cutanée ou orale.

La phototoxicité potentielle du Solvent Red 48 et de la phloxine B a également été décrite (NTP, 2000). La photo-excitation de ces colorants peut entraîner la formation de radicaux libres (mécanisme de l'activité photodynamique de type I) ou d'oxygène singulet (mécanisme de l'activité photodynamique de type II) [NTP, 2000]. Vu les effets phototoxiques provoqués par la phloxine B, une étude sur son utilisation en tant qu'insecticide photoactif potentiel a été menée aux États-Unis (Heitz, 1997). En raison de cet effet possible sur la santé, une étude sur l'absorption cutanée potentielle a été entreprise par la US FDA/NTP (voir plus haut), cependant, les résultats de ces études indiquent un potentiel limité d'absorption cutanée (communications personnelles de la US NTP au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, source no-citée). La phototoxicité n'est donc pas considérée comme un effet critique sur la santé dans cette évaluation.

Bien que des données sur les risques du Solvent Red 48 et de la phloxine B aient été relevées pour plusieurs paramètres, dont la toxicité aiguë et à doses répétées, la toxicité pour le développement et la reproduction, la génotoxicité et la cancérogénicité, le niveau de confiance à l'égard des données toxicologiques est quelque peu diminué en raison du peu de détails disponibles et de l'accès limité aux références principales. En outre, aucune étude épidémiologique n'était disponible dans les publications scientifiques pour ces substances.

Caractérisation du risque pour la santé humaine

Dans de nombreuses études de toxicité chronique réalisées sur des rats et des souris pour le Solvent Red 48 qu'a évaluées l'US FDA, aucun signe de cancérogénicité n'a été relevé. Bien qu'une étude de mutagénicité ait donné des résultats positifs chez les bactéries pour le Solvent Red 48, de nombreuses études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ont donné des résultats négatifs pour la phloxine B. Par conséquent, se fondant sur les données collectives des deux formes moléculaires, le Solvent Red 48 n'est donc pas considéré comme génotoxique.

On considère que la principale source d'exposition au Solvent Red 48 est l'utilisation de produits de soins personnels contenant cette substance. On a estimé que l'exposition chronique par voie orale de la limite supérieure découlant de l'utilisation de rouge à lèvres était de 0,2 mg/kg p.c. par jour, un chiffre bien inférieur à l'apport quotidien admissible (AQA) par voie orale (1,25 mg/kg p.c. par jour) fixé par l'US FDA.

Alors qu'on a estimé que l'exposition chronique globale par voie cutanée de la limite supérieure au Solvent Red 48 découlant de l'utilisation de plusieurs produits (hydratant pour la peau, maquillage pour les yeux et le visage, nettoyant pour la peau et parfum) le même jour était de 4,2 mg/kg p.c. par jour de la dose appliquée, la plupart de la contribution est due à l'exposition aux hydratants pour la peau et aux produits de maquillage pour le visage. L'utilisation occasionnelle d'autres produits peut entraîner des expositions aiguës plus élevées par voie cutanée. Étant donné que la base de données relative aux effets du Solvent Red 48 sur la santé n'indique pas un grave risque, que le

nombre restreint d'études de toxicité par voie cutanée n'ont pas démontré d'effets systémiques et que le potentiel en matière d'absorption cutanée est très limité, on a considéré que les expositions par voie cutanée n'étaient pas inquiétantes pour la santé humaine.

Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Il existe des incertitudes dans la base de données des risques, du fait des nombreuses études citées par la US FDA et le SCCNFP, qui, pour la plupart, n'ont pas été publiées ou que l'on retrouvait uniquement sous forme de résumé. Par exemple, les effets critiques associés à la CSEO pour l'exposition chronique par voie orale et l'AQA calculée pour le D&C Red No. 27 (Solvent Red 48) n'étaient pas indiqués dans les évaluations secondaires limitées (Litton Bionetics, 1981b, cité dans Lipman, 1995 et NTP, 2000). Bien qu'aucune des études non publiées citées ici n'ait été évaluée de façon critique par Santé Canada aux fins de la présente évaluation, les résultats de l'étude ont été tirés d'études secondaires fiables (c'est-à-dire de la US FDA et du SCCNFP).

Il convient également de noter que, bien que l'évaluation de la US FDA mettait l'accent sur l'équivalence toxicologique du D&C Red No. 27 (Solvent Red 48, acide) et du D&C Red No. 28 (phloxine B, sel), les études sur la forme ionisée et la forme de sel examinées par le SCCNFP (2004) n'étaient pas explicitement prises en compte dans l'évaluation de la US FDA.

Il existe également des incertitudes quant à la phototoxicité potentielle du Solvent Red 48 et de la phloxine B (NTP, 2000), cependant, la pénétration cutanée limitée observée dans les études *in vitro* d'absorption percutanée sur ces substances (communications personnelles de la US FDA au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, source non-citée) laisse supposer un faible risque potentiel associé à cet effet.

Le degré d'incertitude est élevé concernant la portée de l'exposition de la population générale au Solvent Red 48 découlant de produits de soins personnels. Cependant, comme tous les renseignements associés au Solvent Red 48 dans la base de données du Système de déclaration des cosmétiques (SDC) ont été pris en considération pour obtenir des estimations de l'exposition à cette substance issue de produits de soins personnels, le niveau de confiance est élevé quant au fait que les estimations obtenues pour l'exposition sont très prudentes. En outre, on a utilisé la concentration maximale dans la plage de concentration déclarée pour calculer les estimations de l'exposition; par conséquent, les renseignements supplémentaires sur la concentration réelle de Solvent Red 48 dans les produits cosmétiques peaufineraient davantage la caractérisation des risques.

Certaines incertitudes sont associées à l'exposition potentielle au Solvent Red 48 issue des produits pharmaceutiques, des produits de santé naturels et des médicaments vétérinaires, qui contribueraient à l'exposition orale.

Conclusion

Selon le rapport d'évaluation préalable finale, il est proposé de conclure que le Solvent Red 48 ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou la diversité biologique.

De plus, à la lumière des renseignements disponibles, il est proposé de conclure que le Solvent Red 48 n'est pas une substance qui pénètre dans l'environnement en quantité, à des concentrations ou dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un risque pour la vie ou la santé humaine.

Il est donc proposé de conclure que le Solvent Red 48 ne répond pas aux critères établis à l'article 64 de la LCPE (1999). De plus, cette substance répond aux critères de la persistance dans l'eau, le sol et les sédiments, mais pas à ceux du potentiel de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Cette substance sera considérée pour inclusion dans la prochaine initiative de mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure des substances*. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, le cas échéant, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

Références

- ACD/pK_aDB [module de prévision]. 2005. Version 9.04. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : http://www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/pka/. [réserve de consultation]
- [AIES] Système expert d'intelligence artificielle. 2003-2007. Version 2.05. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques, Division des substances nouvelles. Modèle élaboré par Stephen Niculescu. Disponible auprès de : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques, Section de l'évaluation des substances chimiques nouvelles.
- Alcantara-Licudine, J.P., Cunningham, R.T., Liquido, N.J., McQuate, G.T., Li, Q.X. 1999. Dissipation of Phloxine B and Uranine in protein bait sprayed in a coffee field for the suppression of Mediterranean Fruit Fly. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 62:344-351.
- Amat-Guerri, F., Lopez-Gonzalez, M.M.C., Martinez-Utrilla, R., Sastre, R. 1990a. Synthesis and spectroscopic properties of new rose bengal and eosin Y derivatives. *Dyes and Pigments* (12):249-272.
- Amat-Guerri, F., Lopez-Gonzalez, M.M.C., Sastre, R., Martinex-Utrilla, R. 1990b. Spectrophotometric determination of ionization and isomerization constants of rose bengal, eosin Y and some derivatives. *Dyes and Pigments* (13):219-232.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 1.91. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- [ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2007. Note réglementaire REG 2007-04 : liste des produits de formulation de l'ARLA [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire [consultée le 4 nov. 2008]. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/reg2007-04/index-fra.php
- [ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2008. Base de données des étiquettes de produits de l'ARLA [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. [consulté le 4 nov. 2008]. Accès : http://pr-rp.pmr-arla.gc.ca/portal/page?_pageid=34,17551&_dad=portal&_schema=PORTAL
- Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345.
- Arnot, J.A., Arnot, M., Mackay, D., Couillard, Y., MacDonald, D., Bonnell, M., Doyle, P. 2010. Molecular Size Cutoff Criteria for Screening Bioaccumulation Potential: Fact or Fiction? *Integrated Environmental Assessment and Management* 6(2):210-224.
- [BBM] Baseline Bioaccumulation Model. 2008. Modèle basé sur celui de Dimitrov *et al.*, 2005. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques. Modèle basé sur celui de Dimitrov *et al.* [consulté le 10 décembre 2009]. Disponible sur demande.
- Bergsten, D.A. 1995. Risk assessment: phloxine b and uranine insecticide application trials.. *In*: Heitz, J.R., Downum, K.R. (éditeurs), Light-activated pest control. Washington (DC) : American Chemical Society. p. 54-69.

- [BCFWIN] Bioconcentration Factor Program for Windows [Estimation Model]. 2000. Version 2.15. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [2009-12-10]. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4):741-752.
- Borgerding, A.J., Hites, R.A. 1994. Identification and measurement of food and cosmetic dyes in a municipal wastewater treatment plant. *Environmental Science and Technology* (28):1278-1284
- Burnett, C.M., Agersborg, H.P.K. Jr., Borzelleca, J.F., Eagle, E., Ebert, A.G., Pierce, E.C., Kirschman, J.C., Scala, R.A. 1974. *Toxicology and Applied Pharmacology* 29:121 [extrait n° 118].
- Canada. [1978]. *Food and Drug Regulations*, C.R.C., c.870 as amended. Available from: <http://laws.justice.gc.ca/en/showtdm/cr/C.R.C.-c.870>
- Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, c. 33, *Canada Gazette*. Partie III., vol. 22, n° 3. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>
- Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, le 29 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>
- Canada. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*, *Gazette du Canada. Partie I*, vol. 140, n° 49, p. 4109–4117. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20061209/pdf/g1-14049.pdf>.
- Canada, 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances identifiées dans le neuvième lot du Défi*, *Gazette du Canada. Partie I*, vol. 143, n° 11, 14 mars 2009. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-03-14/html/notice-avis-eng.html#d109>
- Carson, S. 1984. Skin painting studies in mice with 15 FD&C and D&C Colors: FD&C Blue no. 1, Red No. 3, and Yellow No. 5, D&C Red No. 7, Red No. 9, Red No. 10, Red No. 19, Red No. 21, Red No. 27, Red No. 31, Red No. 36, Orange No. 5, Orange No. 10, and Orange No. 17. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 3(4):357-370.
- ChemCAN [Level III fugacity model of 24 regions of Canada]. 2003. Version 6.00. Peterborough (Ont.) : Trent University, Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/CC600.html>.
- [CII] Color Index International [base de données sur Internet]. 2002 – 2009. 4th ed. Research Triangle Park (NC) : American Association of Textile Chemists and Colorists. [consultée le 10 décembre 2009]. Accès : <http://www.colour-index.org/>
- [CNS] Cosmetic Notification System. 2009. Product Formulation Data. Santé Canada.
- [Commission européenne] The European Commission "Cosmetics Directive" 76/768/EEC (Cosmetics Directive) Database of Ingredients and Substances (CosIng). 2009. Accès : <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing/>

[ConsExpo] Consumer Exposure Model [Internet]. 2006. Version 4.1. Bilthoven (Pays-Bas) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). Accès : <http://www.rivm.nl/en/healthanddisease/productsafety/ConsExpo.jsp#cm:13-42840>

[CPOP] Modèle canadien de POP. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques; Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [Modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible sur demande.

[CRC]. Handbook of Chemistry and Physics. 1986. 67^e édition. Weast, R.C. Astle, M.J., Beyer, W.H (éditeurs). Boca Raton (FL) : CRC Press, Inc., p.D-149. [cité dans NTP, 2000].

Dimitrov, S.D., Dimitrova, N.C., Walker, J.D., Veith, G.D., Mekenyan, O.G. 2002. Predicting bioconcentration factors of highly hydrophobic chemicals. Effects of molecular size. *Pure Appl. Chem.* 74(10):1823-1830.

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554.

[ECOSAR] Ecological Structural Activity Relationships [en ligne]. 2004. Version 0.99h. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Environnement Canada. 2007. Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA, 1999, Science Resource Technical Series, Technical Guidance Module: QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2009a. Données sur les substances du lot 9 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances identifiées dans le neuvième lot du Défi*. Données préparées par le Programme des substances existantes d'Environnement Canada.

Environnement Canada. 2009a. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: science resource technical series, technical guidance module: the Industrial Generic Exposure Tool – Aquatic (IGETA). Document de travail. Gatineau (Qc.) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2009c. Rapport IGETA : CAS RN 509-34-2 [consulté le 10 décembre 2009]. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2009d. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: science resource technical series, technical guidance module: Mega Flush consumer release scenario. Document de travail préliminaire. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes..

Environnement Canada. 2009e. Mega Flush report: CAS RN 509-34-2 [consulté le 10 décembre 2009]. Version 2.11. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

[EPISuite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2007. Version 4.0. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm

[ETAD] Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers. 1992. Draft Guidelines for the Assessment of Environmental Exposure to Dyestuffs.

[ETAD] Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments. Affiliés canadiens, Dayan, J., Trebitz, H. 1995. Health and environmental information on dyes used in Canada. Rapport inédit présenté à Environnement Canada, Division des substances existantes. En page couverture : An overview to assist in the implementation of the New Substances Notification Regulations under the Canadian Environmental Protection Act.

[FS] Fiche signalétique : Phloxine B Certified [en ligne]. 2006. Thuringowa Central, Queensland (Australia) : ProSciTech (Australia). [consultée le 6 octobre 2009]. Accès : <http://www.proscitech.com.au/cataloguex/msds/c135.pdf>

[GENETOX] Genetic Toxicology. 1991. C.I. Solvent Red 48. GENE-TOX Evaluation A (pre-1980). EMICBACK/45048. *Mutat. Res.* 87:211-297. Accès : [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+"2134-15-8"](http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+genetox:@term+@rn+@rel+)

Hansen, W.H., Fitzhugh, D.G., Williams, M.W. 1958. Subacute Oral Toxicity of Nine D and C Coal-Tar Colors. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 122:29A [cité dans NTP, 2000].

Hazleton Laboratories, Inc. 1969. Report No. 444-119, le 31 mars 1969. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 191. [cité dans NTP, 2000].

Heitz, J.R. 1995. Pesticidal applications of photoactivated molecules. *In*: Heitz, J.R., Downum, K.R. (éditeurs). Light-activated pest control. Washington (DC) : American Chemical Society. p. 1-16.

Heitz, J.R. 1997. Pesticidal applications of halogenated xanthene dyes. *Phytoparasitica* 25(2):89-92.

Heitz, J.R., Wilson, W.W. 1978. In Disposal and Decontamination of Pesticides. Kennedy, M.V. (éd.) ACS Symposium Series 73, Washington (DC) : American Chemical Society, p. 35-48.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 3.10. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[Industrial Bio-Test Labs] Industrial Bio-Test Labs, Inc. 1962a. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 84. Le 14 août 1962. [cité dans NTP, 2000].

[Industrial Bio-Test Labs] Industrial Bio-Test Labs., Inc. 1962b. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 85. Le 15 sept. 1962. [cité dans NTP, 2000].

[Industrial Bio-Test Labs] Industrial Bio-Test Labs, Inc. 1965a. Rapport final, le 3 mai 1965. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 70. [cité dans NTP, 2000].

[Industrial Bio-Test Labs] Industrial Bio-Test Labs, Inc. 1965b. Rapport final, le 15 avril 1965. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 57. [cité dans NTP, 2000].

International Research and Development Corp. 1974. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 282. D&C Red No. 27/D&C Red No. 28 10/00. Le 22 février 1974. [cité dans NTP, 2000].

Ito, A., Fujimoto, N., Okamoto, T., Ando, Y., Watanabe, H. 1994. Tumorigenicity study of phloxine (FR 104) in B6C3F1 mice. *Fd. Chem. Toxic.* 32(6):517-520.

Kada, T., Tutikawa, K., Sadaie, Y. 1972. In Vitro and Host-Mediated "rec-Assay" Procedures for Screening Chemical Mutagens; and Phloxine, A Mutagenic Red Dye Detected. *Mutat. Res.* 16:165-174. [cité dans NTP, 2000].

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Leberco Laboratories. 1968. Assay No. 20737, le 27 mai 1968. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 175. [cité dans NTP, 2000].

Levillain, P., Fompeydie, D. 1985. Determination of equilibrium constants by derivative spectrophotometry. Application to the pKas of Eosin. *Anal. Chem.* 57:2561-2563.

Li, Q.X., Voisin Bender, C.J., Alcantara-Licudine, J.P. 1998. Dissipation of phloxine B and uranine in sediment and water at a Kauai spill site. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* (61):426-432.

Lipman, A.L. 1995. Safety of xanthene dyes according to the U.S. Food and Drug Administration. In: Heitz, J.R., Downum, K.R. (éditeurs), Light-activated pest control. Washington (DC) : American Chemical Society. p. 34-53.

[Litton Bionetics] Litton Bionetics Inc. 1981a. LBI Study No. 20844, octobre 1981. CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 354. [cité dans NTP, 2000].

[Litton Bionetics] Litton Bionetics, Inc. 1981b LBI Project No. 20842, octobre, 1981, CFSAN Color Additive Master File, No. 9, Entry No. 354. [cité dans NTP, 2000].

Lutty, G.A. 1978. The acute intravenous toxicity of biological stains, dyes, and other fluorescent substances. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44(2):225-49.

Martinez-Izquierdo, M.E., Durand-Alegria, J.S., Cabrera-Martin, A., Gallego-Andreu, R. 1984. Spectrophotometric and spectrofluorimetric study of rose bengal b and its reaction with platinum (IV). *Analyst* (109):377.

Maus, K.L., Nestmann, E.R., Kowbel, D.J. 1981. Absence of mutagenicity of phloxine and phloxine B in *Escherichia coli* and in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research.* 91:315-320.

Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs: a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.

[MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 1.41. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Nakaura, S., Kawashima, K., Nagao, S., Tanaka, S., Takanaka, A., Kuwamura, T., Omori, Y. 1975. Studies on the teratogenicity of food additives (4), effects of food dye Red No. 104 (phloxine) on the pre- and postnatal development in rats in relation to fetal distribution. *J. Fd. Hyg. Soc. Japan* 16:34. (cité dans Seno *et al.*, 1984)

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2007. Issue 1. Columbus (OH) : American Chemical Society. [consultée le 11 décembre 2007]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html>
In text reference: (NCI 2007)

[NTP] National Toxicology Program. 2000. D&C Red No. 27 [CASRN 13473-26-2] D & C Red No. 28 [CASRN 18472-87-2]. Document préparé en octobre 2000. Accès : http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/RedDyes.pdf

[NTP] National Toxicology Program. 2002. Salmonella Study Summary for D & C red no. 27. Study ID: A22839. Accès : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&study_no=A22839&cas_no=13473-26-2&endpointlist=SA

Pagga, U., Brown, D. 1986. The degradation of dyestuffs: Part II Behaviour of dyestuffs in aerobic biodegradation tests. *Chemosphere* 15(4):479-491.

[PCKOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 1.66. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[PCPC] The Personal Care Products Council. 2010. [wINCI] Online Version of the International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook. 13th ed. Washington (DC). Available from <http://webdictionary.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp> [restricted access]

Pierce, E.C., Agersborg, H.P.K. Jr., Borzelleca, J.F., Burnett, C.M., Eagle, E., Ebert, A.G., Kirschman, J.C., Scala, R.A. 1974. Multi-generation reproduction studies with certified colors in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 29:121-122 [extrait n° 119].

[Proctor and Gamble] The Proctor and Gamble Company. 1992. Initial Submission: D&C Red #27: Two-Year Chronic Toxicity & Potential Carcinogenicity Study in the Mouse (Final Report) (Volume I-II) with Cover Letter Dated 082192. Study submitted by Litton Bionetics Inc to The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc. LBI Project Number 20844. October 1981. TSCAT, EPA/OTS; Doc #88-920006871.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2006. Cosmetics fact sheet: To assess the risks for the consumer. Updated version for ConsExpo 4 [en ligne]. RIVM Report 320104001/2006. Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). [consulté en juillet 2008]. Accès : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104001.pdf>

Sakuratani, Y., Noguchi, Y., Kobayashi, K., Yamada, J., Nishihara, T. 2008. Molecular size as a limiting characteristic for bioconcentration in fish. *J. Environ. Biol.* 29(1):89-92.

Santé Canada. 1994. Santé Humaine Évaluation de risqué humaine pour Substances prioritaires. Requête ministérielle de Services Canada. 1994. Cat. No. En40-215/41E. Disponible au : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-sem/tpubs/contaminants/approach/index-fr.php>

Santé Canada. 1995. Enquête sur l'exposition des êtres humains aux contaminants dans le milieu : Un guide pour les calculs de l'exposition. Ottawa (Ont.) : Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1995. Cat. No. H49-96/1-1995E, ISBN-0-662-23549-6.

Santé Canada. 2007. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques – septembre 2009 [en ligne]. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/_hot-list-critique/hotlist-liste-fra.php

[SCCNFP] Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. 2004. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Concerning Acid Red 92. COLIPA n° C53. (adopté par le SCCNFP le 23 avril 2004 par procédure manuscrite). SCCNFP/0788/04. Accès : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out262_en.pdf

Seno, M., Fukuda, S., Umisa, H. 1984. A teratogenicity study of Phloxine B in ICR mice. *Food Chem. Toxicol.* 22:55-60.

Sweet, C.J., Solyom, A.M., Sipes, I.G. 2004. Absorption and elimination of D&C Red No. 28 in male F-344 rats. *Food Chem. Toxicol.* 42:641-648.

Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y., Iwaida, M. 1982. Actual survey on TLm (Median Tolerance Limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *The Journal of Toxicological Sciences* 7:193-203.

Tonogai, Y., Ito, Y., Iwaida, M., Tati, M., Ose, Y., Sato, T. 1979. Studies on the toxicity of coal-tar dyes. I. photodecomposed products of four xanthene dyes and their acute toxicity to fish. *The Journal of Toxicological Sciences* 4:115-126.

Tonogai, Y., Iwaida, M., Tati, M., Ose, Y., Sato, T. 1978. Biochemical Decomposition of Coal-Tar Dyes II. Acute Toxicity of Coal-Tar Dyes and their Decomposed Products. *The Journal of Toxicological Sciences* 3:205-214.

[TOPKAT] TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [en ligne]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>

Uchida, Y., Enomoto, N. 1971. Actions of a red dye R-104 on mice and E.coli and their DNA. *Proc. Am. Meet. Jap. Assoc. Agric. Chem.* 163:F-09 (en japonais) (cité dans Seno *et al.*, 1984)

[US FDA] U.S. Food and Drug Administration. 1973. "Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc. Notice of Filing of Petitions Regarding Color Additives." *Federal Register*. 38, 21199. [cité dans Lipman, 1995].

[US FDA] U.S. Food and Drug Administration. 1982a. "D & C Red No. 27 and D & C Red No. 28; Confirmation of Effective Date." *Federal Register*. 47, 53343. [cité dans Lipman, 1995].

[US FDA] U.S. Food and Drug Administration. 1982b. "D & C Red No. 27 and D & C Red No. 28." *Federal Register*. 47, 42566-42569. [cité dans Lipman, 1995].

[US FDA] U.S. Food and Drug Administration. 1982c. "Memorandum for the Record, Oct.26, 1982, from R.L. Martin, Division of Food & Color Additives, Re: Exposure Analysis of D&C Red No. 21, D&C Red No. 22 and D&C Red No. 21 Lakes; CAP 6C0043". Department of Health & Human Services. Public Health Service.

[US FDA] U.S. Food and Drug Administration. 2009. Summary of Color Additives for use in United States in Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices. Accès : <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/ucm115641.htm#ftnote6>

Wachter E, Dees C, Harkin J, Scott T, Petersen M, Rush RE, Cada A. 2003. Topical Rose Bengal: Pre-clinical evaluation of pharmacokinetics and safety. *Lasers in Surgery and Medicine*. 32(2):101-110.

Walthall, W.K., Stark, J.D. 1999. The acute and chronic toxicity of two xanthene dyes, Fluorescein Sodium Salt and Phloxine B, to *Daphnia pulex*. *Environmental Pollution* 104:207-215.

- Wang, L., Cai, W.F., Li, Q.X. 1998. Photolysis of Phloxine B in water and aqueous solutions. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35:397-403.
- Wang, H., Lu, L., Zhu, S., Li, Y., Cai, W. 2006. The phototoxicity of xanthene derivatives against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Saccharomyces cerevisiae*. *Current Microbiology* 52:1-5.
- Webb, J.M., Fonda, M., Brouwer, E.A. 1962. Metabolism and Excretion Patterns of Fluorescein and Certain Halogenated Fluorescein Dyes in Rats. *Am. J. Pharm. Exp. Therap.* 137:141-147.
- Wei, R.R., Wamer, W., Bell, S., Kornhauser, A. 1995. Photooxidative Damage in Human Skin Fibroblasts Sensitized by Fluorescein Dyes. *Photochem. Photobiol.* 61 Suppl.: Abstract F35. [cité dans NTP, 2000].
- [WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2000. Version 1.41. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 10 décembre 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Yoshikawa, K., Kurata, H., Iwahara, S., Kada, T. 1978. Photodynamic Action of Fluorescein Dyes in DNA-Damage and *In Vitro* Inactivation of Transforming DNA in Bacteria. *Mutat. Res.* 56:359-362. [cité dans NTP, 2000].
- Zuckerman, S. 1974. Color in Cosmetics. *In: Cosmetics Science and Technology*, 2^e éd. Vol. 3, p. 539-572. New York (NY) : John Wiley and Sons.

Annexe 1 – Sommaire de rigueur d'étude

| N° | Élément | Pondération | Oui/non | Précisions |
|---|---|-------------|---------|---|
| 1 | Référence : The acute and chronic toxicity of two xanthene dyes, fluorescein and sodium salt and phloxine B, to <i>Daphnia pulex</i> . Walthall et Stark, 1999. <i>Environmental Pollution</i> , vol. 134, p. 207-215 | | | |
| 2 | Identité de la substance : n° CAS | Sans objet | O | 18472-87-2 |
| 3 | Identité de la substance : nom(s) chimique(s) | Sans objet | O | Phloxine B |
| 4 | Composition chimique de la substance | 2 | N | |
| 5 | Pureté chimique | 1 | N | |
| 6 | Indication de la persistance/stabilité de la substance en milieu aqueux? | 1 | O | Mortalité : la demi-vie (MT50) des organismes soumis à l'essai dans le cadre des conditions d'essai était relativement rapide en raison de la photodégradation sous les lampes fluorescentes. |
| Méthode | | | | |
| 7 | Référence | 1 | O | |
| 8 | Méthode normalisée (OCDE, UE, nationale, ou autre)? | 3 | N | |
| 9 | Justification de la méthode ou du protocole non normalisé employé, le cas échéant | 2 | | Sans objet |
| 10 | BPL (bonnes pratiques de laboratoire) | 3 | N | |
| Organisme d'essai | | | | |
| 11 | Identité de l'organisme : nom | Sans objet | O | <i>Daphnia pulex</i> |
| 12 | Indication du nom latin ou des deux noms (latin et commun)? | 1 | O | |
| 13 | Âge ou stade biologique de l'organisme d'essai | 1 | O | |
| 14 | Longueur et/ou poids | 1 | | Sans objet |
| 15 | Sexe | 1 | | Sans objet |
| 16 | Nombre d'organismes par répétition | 1 | O | 5 ou 10 |
| 17 | Charge en organismes | 1 | O | |
| 18 | Type de nourriture et périodes d'alimentation au cours de la période d'acclimatation | 1 | O | |
| Conception et conditions des essais | | | | |
| 19 | Type d'essai (toxicité aiguë ou chronique) | Sans objet | O | Toxicité aiguë et chronique |
| 20 | Type d'expérience (en laboratoire ou sur le terrain) | Sans objet | O | En laboratoire |
| 21 | Voies d'exposition (nourriture, eau, les deux) | Sans objet | O | Eau |
| 22 | Durée de l'exposition | Sans objet | O | Exposition aiguë : 48 h; exposition chronique : 10 jours |
| 23 | Témoins négatifs ou positifs (préciser) | 1 | O | Négatif |
| 24 | Nombre de répétitions (y compris les témoins) | 1 | O | 4 |
| 25 | Des concentrations nominales sont-elles indiquées? | 1 | O | 5 |
| 26 | Des concentrations mesurées sont-elles indiquées? | 3 | N | |
| 27 | Type de nourriture et périodes d'alimentation durant les essais à long terme | 1 | O | |
| 28 | Les concentrations ont-elles été mesurées périodiquement (spécialement dans les essais de toxicité chronique)? | 1 | N | |
| 29 | Les conditions du milieu d'exposition pertinentes pour la substance sont-elles indiquées? (p. ex. : pour la toxicité des métaux – pH, COD/COT, dureté de l'eau, température) | 3 | O | |
| 30 | Photopériode et intensité de l'éclairage | 1 | O | 16 h lumière et 8 h obscurité |
| 31 | Préparation de solutions mères et de solutions d'essai | 1 | O | |
| 32 | Un agent émulsionnant ou stabilisant a-t-il été employé si la substance était peu soluble ou instable? | 1 | | Sans objet |
| 33 | Si un agent émulsionnant ou stabilisant a été employé, sa concentration est-elle indiquée? | 1 | | Sans objet |
| 34 | Si un agent émulsionnant ou stabilisant a été employé, des données sont-elles fournies sur son écotoxicité? | 1 | | Sans objet |
| 35 | Les intervalles des contrôles (y compris les observations et les paramètres de la qualité de l'eau) sont-ils indiqués? | 1 | N | |
| 36 | Méthodes statistiques utilisées | 1 | O | |
| Renseignements d'intérêt pour la qualité des données | | | | |
| 37 | Le paramètre déterminé était-il directement attribuable à la toxicité de la substance, non à l'état de santé des organismes (p. ex., lorsque la mortalité des témoins est supérieure à 10 %) ou à des facteurs physiques (p. ex., « effet d'ombrage »)? | Sans objet | O | |
| 38 | L'organisme d'essai convient-il à l'environnement du Canada? | 3 | O | |
| 39 | Les conditions d'essai (pH, température, OD, etc.) sont-elles typiques pour l'organisme d'essai? | 1 | O | |
| 40 | Le type et la conception du système (statique, semi-statique, dynamique; ouvert ou fermé; etc.) correspondent-ils aux propriétés de la substance et à la nature ou aux habitudes de l'organisme? | 2 | O | |
| 41 | Le pH de l'eau d'essai était-il dans la plage des valeurs typiques de l'environnement au Canada (6 à 9)? | 1 | O | 7,4-7,8 |
| 42 | La température de l'eau d'essai était-elle dans la plage des valeurs typiques de l'environnement au Canada (5 à 27 °C)? | 1 | O | 25±0,1 °C |
| 43 | La valeur de la toxicité était-elle inférieure à celle de la solubilité de la substance dans l'eau? | 3 | O | |

| N° | Élément | Pondération | Oui/non | Précisions |
|------------------|--|-------------|---------------|--|
| <i>Résultats</i> | | | | |
| 44 | Valeurs de la toxicité (fournir paramètres et valeurs) | Sans objet | Sans objet | Après 48 h, CL50 (limites de confiance de 95 %) de la phloxine B = 0,423 (0,376 à 0,477) mg/L |
| 45 | Autres paramètres indiqués – p. ex., FBC/FBA, CMEQ/CSEO (préciser)? | Sans objet | O | Après 48 h, CL90 de la phloxine B = 0,952 (0,795 à 1,23) mg/L; effet chronique de 10 jours sur la fécondité à partir de 1 mg/L et plus |
| 46 | Autres effets nocifs indiqués (p. ex., cancérogénicité, mutagénicité)? | Sans objet | N | |
| 47 | Note : ... | | % 66,7 | |
| 48 | Code de fiabilité d'Environnement Canada : | | 2 | |
| 49 | Catégorie de fiabilité (élevée, satisfaisante, faible) : | | satisfaisante | |
| 50. | Remarques | | | |

Annexe 2 – Tableau sommaire des intrants des modèles de la persistance, de la bioaccumulation et de la toxicité

| | Propriétés physico-chimiques et devenir | Devenir | Profils de persistance, bioaccumulation et toxicité | Écotoxicité |
|---|---|---|--|---|
| Paramètres d'entrée des modèles | EPIWIN Suite (tous les modèles, y compris : AOPWIN, KOCWIN, BCFWIN, BIOWIN et ECOSAR) | Modèle d'Arnot et Gobas pour le FBC/FBA | Modèle de POP canadien (y compris: Catabol, modèle de facteurs d'atténuation du FBC, modèle de toxicité OASIS) | Artificial Intelligence Expert System (AIES)/ TOPKAT/ ASTER |
| Code SMILES | <chem>O=C1C(Br)=C2Oc3c(Br)c(O)c(Br)cc3C(c4c(Cl)c(Cl)c(Cl)c(Cl)c4C(=O)O)=C2C=C1Br</chem> | <chem>O=C1C(Br)=C2Oc3c(Br)c(O)c(Br)cc3C(c4c(Cl)c(Cl)c(Cl)c(Cl)c4C(=O)O)=C2C=C1Br</chem> | <chem>O=C1C(Br)=C2Oc3c(Br)c(O)c(Br)cc3C(c4c(Cl)c(Cl)c(Cl)c(Cl)c4C(=O)O)=C2C=C1Br</chem> | <chem>O=C1C(Br)=C2Oc3c(Br)c(O)c(Br)cc3C(c4c(Cl)c(Cl)c(Cl)c(Cl)c4C(=O)O)=C2C=C1Br</chem> |
| Masse moléculaire (g/mol) | 785,68 | 785,68 | 785,68 | 785,68 |
| Point de fusion (°C) | | | | |
| Point d'ébullition (°C) | | | | |
| Température des données (°C) | | | | |
| Masse volumique (kg/m³) | | | | |
| Pression de vapeur (Pa) | | | | |

| | Propriétés physico-chimiques et devenir | Devenir | Profils de persistance, bioaccumulation et toxicité | Écotoxicité |
|---|--|-------------------|---|-------------|
| Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol) | | | | |
| Log K _{ae} (coefficient de partage air-eau) (sans dimension) | | | | |
| Log K _{oe} (coefficient de partage octanol) (sans dimension) | 2,30 ¹ pour K _{co} et CL ₅₀ | 2,30 ¹ | 2,30 ¹ | |
| Log K _{co} (coefficient de partage carbone organique/eau – L/kg) | | | | |
| Solubilité dans l'eau (mg/L) | | | | |
| Log K _{oa} (coefficient de partage octanol-air) (sans dimension) | | | | |

¹Modélisé au moyen de l'ajustement des valeurs expérimentales à l'aide de la valeur empirique du log K_{oe} = -0,21 pour la phloxine B.

Annexe 3 – Sommaire de l'association structurale des numéros CAS et des noms communs pour le Solvent Red 48 et la phloxine B

(Amat-Guerri *et al.*, 1990b; PCPC 2010; US FDA 1982c; Levillain et Fompeydie 1985; Zuckerman 1974)

| Nom utilisé dans l'évaluation préalable | Solvent Red 48 | | Phloxine B | |
|---|---|------------|---|--------------------------|
| Nom utilisé par la US FDA | D&C Red No. 27 | | D&C Red No.28 | |
| Nom du CI | CI Solvent Red 48 | | CI Acid Red 92 | |
| Numéro du CI | CI 45410, CI 45410:A ou CI 45410:1 | | CI 45410 | |
| N° CAS | 13473-26-2 | 2134-15-8 | 18472-87-2 | 4618-23-9 |
| Tautomère | lactone | quinonoïde | lactone | quinonoïde |
| Ionisation | acide | acide | dianion du sel de sodium | dianion du sel de sodium |
| pH approximatif favorisant la formation | < 2 (la lactone est insoluble dans les solutions aqueuses) | | > 5 (les ions Na se dissocient dans les solutions aqueuses pour former des dianions) | |
| Structure moléculaire | | | | |

Annexe 4 a) : Limites supérieures de l'exposition par voie orale au Solvent Red 48 présent dans les rouges à lèvres, estimées à l'aide de la version 4.1 du modèle ConsExpo (ConsExpo, 2006)

| Scénarios concernant les produits de consommation | Hypothèses ¹ | Exposition estimée |
|---|--|--|
| Expositions chroniques | | |
| Rouge à lèvres | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 30\%$ ² Fréquence d'exposition : 1 460 fois/an (RIVM, 2006) Voie orale Type d'exposition : absorption directe (ConsExpo, 2006) Quantité de produit ingérée : 0,01 g (RIVM, 2006) | Dose externe chronique appliquée ³ $\leq 0,20$ mg/kg p.c. par jour |

¹ Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour tous les scénarios :

- poids corporel de 70,9 kg pour un adulte;
- type d'exposition « contact cutané direct » pour l'application instantanée (ConsExpo, 2006).

² D'après les concentrations figurant dans le Système de déclaration des cosmétiques (SDC, 2009).

³ Dose orale chronique calculée par amortissement sur un an.

Annexe 4 b) : Limites supérieures de l'exposition par voie cutanée au Solvent Red 48 présent dans les produits de soins personnels, estimées à l'aide de la version 4.1 du modèle ConsExpo (ConsExpo, 2006)

| Scénarios concernant les produits de consommation | Hypothèses ¹ | Exposition estimée |
|---|--|--|
| Expositions chroniques (par jour) | | |
| Fard à joues | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 30\%$ ² Fréquence d'exposition : 365×/an (RIVM 2006) Surface exposée : 160 cm ² (Santé Canada 1995) Quantité de produit appliquée : 0,23 g ⁴ | Dose chronique appliquée ³ $\leq 0,667$ mg/kg-p.c. par jour |
| Fard à cils | Concentration de Solvent Red 48 = 10 – 30 % ² Fréquence d'exposition : 365 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 1,6 cm ² (RIVM, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,025 g (RIVM, 2006) | Dose externe chronique appliquée ³ = 0,033 – 0,133 mg/kg p.c. par jour |
| Fard à paupières | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 10\%$ ² Fréquence d'exposition : 730 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 24 cm ² (RIVM, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,01 g (RIVM, 2006) | Dose chronique appliquée ³ $\leq 0,027$ mg/kg p.c. par jour |
| Ligneur | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 10\%$ ² Fréquence d'exposition : 365 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 3,2 cm ² (RIVM, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,005 g (RIVM, 2006) | Dose chronique appliquée ³ $\leq 0,007$ mg/kg p.c. par jour |
| Fard à joues | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 30\%$ ² Fréquence d'exposition : 365 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 160 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 0,23 g ⁴ | Dose chronique appliquée ³ $\leq 0,667$ mg/kg p.c. par jour |

| Scénarios concernant les produits de consommation | Hypothèses¹ | Exposition estimée |
|---|--|---|
| Fond de teint | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 10\%$ ² Fréquence d'exposition : 365 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 638 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 0,8 g | Dose chronique appliquée ³ $\leq 1,33$ mg/kg p.c. par jour |
| Parfum | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 0,1\%$ ² Fréquence d'exposition : 1 095 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 200 cm ² (ConsExpo, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,64 g (ConsExpo, 2006) | Dose chronique appliquée ³ $\leq 0,027$ mg/kg p.c. par jour |
| Nettoyant pour la peau | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 0,3\%$ ² Fréquence d'exposition : 329 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 18 200 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 26,1 g Facteur de rétention : 10 % | Dose chronique appliquée ³ $\leq 0,033$ mg/kg p.c. par jour |
| Hydratant pour la peau | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 0,1\%$ ² Fréquence d'exposition : 730 fois/an (RIVM, 2006) Surface exposée : 16 925 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 8 g ⁴ | Dose chronique appliquée ³ $\leq 2,00$ mg/kg p.c. par jour |
| Expositions aiguës (par utilisation) | | |
| Préparation pour bains (p. ex. sels, pastilles) | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 0,3\%$ ² Surface exposée : 16 925 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 16 925 g | Dose par usage externe appliquée par événement $\leq 0,133$ mg/kg p.c. par événement |
| Maquillage pour le corps (p. ex. poudre illuminatrice, lotion illuminatrice, bâton de maquillage) | Concentration de Solvent Red 48 = 0,3 – 30 % ² Surface exposée : 8 370 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 3,5 – 4 g (selon le produit) ⁴ | Dose externe appliquée par utilisation = 0,2–13,0 mg/kg p.c. par événement |
| Colorant capillaire | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 3\%$ ² Surface exposée : 638 cm ² (Santé Canada, 1995) Quantité de produit appliquée : 100 g ⁴ Facteur de rétention : 10 % | Dose par usage externe appliquée par événement $\leq 4,00$ mg/kg p.c. par événement |
| Vernis à ongles | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 10\%$ ² Surface exposée : 4 cm ² (RIVM, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,05 g (RIVM, 2006) | Dose par usage externe appliquée par événement $\leq 0,067$ mg/kg p.c. par événement |
| Crayon blanc pour les ongles | Concentration de Solvent Red 48 = 10 – 30 % ² Surface exposée : 2 cm ² (RIVM, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,025 g (RIVM, 2006) | Dose par usage externe appliquée par événement = 0,033 – 0,133 mg/kg p.c. par événement |
| Dissolvant de | Concentration de Solvent Red 48 $\leq 0,3\%$ ² | Dose par usage |

| Scénarios concernant les produits de consommation | Hypothèses¹ | Exposition estimée |
|--|---|---|
| vernis à ongles | Surface exposée : 11 cm ² (RIVM, 2006) Quantité de produit appliquée : 0,2 g (RIVM, 2006) | externe appliquée par événement ≤ 0,007 mg/kg p.c. par événement |

¹ Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour tous les scénarios :

- poids corporel de 70,9 kg pour un adulte;
- fraction d'absorption de 1,5 % pour l'absorption cutanée et orale;
- type d'exposition « contact cutané direct » pour l'application instantanée (ConsExpo, 2006).

² D'après les concentrations figurant dans le Système de déclaration des cosmétiques (SDC, 2009).

³ Dose chronique appliquée calculée par amortissement sur un an.

⁴ Calculé en multipliant les quantités de produit indiquées dans RIVM 2006 par le ratio de la surface corporelle touchée indiquée par Santé Canada (1995) et celle indiquée dans RIVM (2006).

Annexe 5. Résumé des renseignements relatifs aux effets du Solvent Red 48 (acide) sur la santé

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 à 5 à la fin de ce tableau) |
|---|---|
| Essais sur des animaux de laboratoire et <i>in vitro</i> | |
| Toxicité aiguë | <p>DL₅₀ la plus faible, par voie orale = 8 400 mg/kg p.c. chez les rats mâles Sprague Dawley (Industrial Bio-Test Labs, 1962a). [Autres études : Industrial Bio-Test Labs, 1962b]</p> <p>Aucune DL₅₀ par inhalation ou par voie cutanée n'a été répertoriée.</p> |
| Dose toxique à court terme pour l'exposition répétée | <p><i>Voie cutanée</i></p> <p>On a administré à des lapins (souche non précisée, femelle, 6 animaux par groupe) de façon topique du Solvent Red 48 dans de l'onguent blanc USP ou hydrophile à des concentrations de 0,1 % ou 1,0 % quotidiennement, 5 jours par semaine, pendant 28 jours (comme les volumes appliqués n'étaient pas fournis dans les références secondaires, les doses appliquées n'ont pu être calculées en mg/kg p.c. par jour). Les groupes témoins recevaient l'onguent blanc seulement. Pendant la durée de tous les traitements, 3 lapins recevaient le traitement sur une peau intacte et 3 lapins recevaient le traitement sur une peau scarifiée. L'administration du Solvent Red 48 n'a pas eu d'incidence sur le poids corporel ou le temps nécessaire pour la guérison de la peau scarifiée. Aucun changement macroscopique ou histopathologique lié à l'exposition dans les organes internes n'a été signalé. Aucune DMEO ou CSEO n'a été estimée pour cette étude en raison du manque de renseignements. [Peu de détails sont fournis, car seul un résumé de l'étude était disponible.] (Leberco Laboratories, 1968)</p> <p>[Aucune autre étude de l'exposition par voie cutanée n'a été relevée dans la littérature scientifique.]</p> <p>Aucune étude de toxicité à court terme par inhalation ou par voie orale n'a été recensée dans la littérature scientifique.</p> |
| Toxicité subchronique | <p><i>Voie orale</i></p> <p>DMEO la plus faible par voie orale = 1 000 mg/kg p.c. Des rats (albinos, souche non précisée, sevrés, 10 animaux par sexe par groupe) ont été exposés au Solvent Red 48 par voie alimentaire, à des concentrations de 0, 0,25, 0,5, 1 ou 2 % (approximativement : 0, 125, 250, 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour, voir la note 2 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) pendant 18 semaines. À la concentration de 2 %, les rats affichaient un retard de croissance. [Peu de détails sont fournis, car seul un résumé de l'étude était disponible.] (Hansen <i>et al.</i>, 1958)</p> <p>[Aucune autre étude de l'exposition par voie orale n'a été relevée dans la littérature scientifique.]</p> <p><i>Voie cutanée</i></p> <p>On a administré à des lapins (souche non précisée, femelle, 6 animaux par groupe) de façon topique du Solvent Red 48 dans de l'onguent blanc USP ou hydrophile à des concentrations de 0,1 % ou 1,0 % quotidiennement, 5 jours par semaine, pendant 91 jours (comme les volumes appliqués n'étaient pas fournis dans les références secondaires, les doses appliquées n'ont pu être calculées en mg/kg p.c. par jour). Les groupes témoins recevaient l'onguent blanc seulement. Pendant la durée de tous les traitements, 3 lapins recevaient le traitement sur une peau intacte et 3 lapins recevaient le traitement sur une peau scarifiée. L'administration du Solvent Red 48 n'a pas eu d'incidence sur le poids corporel</p> |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 à 5 à la fin de ce tableau) |
|---------------------------------------|--|
| | <p>ou le temps nécessaire pour la guérison de la peau scarifiée. Aucun changement macroscopique ou histopathologique lié à l'exposition dans les organes internes n'a été signalé. Aucune DMEO ou CSEO n'a été estimée pour cette étude en raison du manque de renseignements.</p> <p>[Peu de détails sont fournis, car seul un résumé de l'étude était disponible.] (Leberco Laboratories, 1968)</p> <p>[Aucune autre étude de l'exposition par voie cutanée n'a été relevée dans la littérature scientifique.]</p> <p>Aucune étude de toxicité subchronique par inhalation n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Toxicité chronique et cancérogénicité | <p><i>Voie orale :</i></p> <p>DMEO = 500 mg/kg p.c. par jour (CSEO = 125 mg/kg p.c. par jour). Des rats de la génération F₀ (CD, 60 animaux par sexe par groupe) ont été exposés au Solvent Red 48 par voie alimentaire à des concentrations de 0,25, 1,00 et 2,00 % (approximativement 125, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour, voir la note 2 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) pendant 8 semaines avant l'accouplement ainsi que pendant la période d'accouplement, de gestation, de lactation et de sevrage des ratons. Lorsque les rats sevrés (F₁) ont atteint cinq semaines, ils ont été séparés de leur mère et ont reçu le même cycle de traitement que la génération F₀ (approximativement 250, 1 000 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour, voir la note 2 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses). La FDA a établi que la CSEO pour cette étude était de 125 mg/kg p.c. par jour (Lipman, 1995; Litton Bionetics, 1981b)⁶ (les effets précis observés à la DMEO n'étaient pas mentionnés). Cette CSEO a été utilisée dans le calcul de l'AQA de 1,25 mg/kg p.c. par jour en appliquant un facteur de sécurité de 100.</p> <p>(Lipman, 1995; Litton Bionetics, 1981b)</p> <p>Des souris (CD-1, 60 animaux par sexe par groupe) ont été exposées au Solvent Red 48 par voie alimentaire, à des concentrations de 1 250, 5 000 et 10 000 ppm (approximativement 160, 650 ou 1 300 mg/kg p.c. par jour, voir la note 3 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) pendant 2 ans. Aucun effet lié à l'exposition, autre que la coloration rose des animaux de laboratoire, n'a été observé. Aucun changement lié à l'exposition n'a été noté en ce qui a trait aux taux de survie, aux observations macroscopiques, au poids corporel et à l'apport alimentaire. De plus, aucun changement macroscopique ou histopathologique n'a été observé. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été signalée. Une coloration rose de certains organes internes a été observée à l'autopsie, ce qui laisse supposer que le Solvent Red 48 a été absorbé en partie et qu'il y a eu une exposition systémique à ces doses. Les chercheurs ont conclu</p> |

⁶ Bien que l'évaluation complète de cette étude réalisée par la FDA n'était pas disponible, on présume que l'étude de Litton Bionetics (1981b) correspond à la « nouvelle » étude de toxicité chronique chez les rats citée dans Lipman (1995), qui a été utilisée pour calculer l'AQA de 1,25 mg/kg p.c. par jour fondé sur une CSEO de 125 mg/kg p.c. par jour (0,25 % dans l'alimentation). Lipman (1995) ne mentionne pas précisément la DMEO ou les effets observés dans le cadre de l'étude, mais on présume que la DMEO pour cette étude est de 500 mg/kg p.c. par jour, d'après la dose suivante la plus élevée par voie alimentaire de 1 %.

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 à 5 à la fin de ce tableau) |
|-------------------------------|--|
| | <p>que le Solvent Red n'était pas cancérigène chez les souris (Proctor et Gamble, 1992, également cité dans Litton Bionetics, 1981a⁷).</p> <p>Des rats (Sprague Dawley, 25 animaux par sexe par groupe) ont été exposés au Solvent Red 48 par voie alimentaire, à des concentrations de 0,015, 0,25 et 1,0 % (approximativement 7,5, 125 ou 500 mg/kg p.c. par jour, voir la note 2 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) pendant 2 ans. Aucun effet important lié au traitement n'a été noté en ce qui a trait au poids corporel, au poids des organes, à l'hématologie et à l'analyse d'urine. (Industrial Bio-Test Labs, 1965a)</p> <p>Des chiens (beagles, 3 animaux par sexe par groupe) ont été exposés au Solvent Red 48 par voie alimentaire, à des concentrations de 0,015, 0,25 et 1,0 % (approximativement 4,5, 75 ou 300 mg/kg p.c. par jour, voir la note 4 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) pendant 720 jours. Aucun effet important lié au traitement n'a été noté en ce qui a trait à la chimie du sang, à l'analyse d'urine, au comportement, au poids corporel, à la consommation de nourriture ou à l'hispathologie. (Industrial Bio-Test Labs, 1965b)</p> <p><i>Voie cutanée :</i> Des souris (ICR, 50 animaux par sexe par groupe) ont été exposées de façon topique au Solvent Red 48 à raison de 1 mg dans 0,1 mL d'eau distillée (solution aqueuse à 1 %) ou à l'excipient seulement (eau) sur la peau rasée du dos (6 cm²) deux fois par semaine pendant 18 mois (dose de colorant administré au groupe de traitement équivalent à environ 9,5 mg/kg p.c., voir la note 5 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses). Les animaux morts, moribonds et survivants après 18 mois ont été autopsiés à la fin de l'étude. On a procédé à une hispathologie de la peau et seulement des organes et des tissus qui présentaient des anomalies macroscopiques. Les auteurs ont conclu, sur la base de cette analyse, qu'il n'y avait eu aucun changement du taux de survie chez les souris exposées, ni aucune augmentation de l'incidence des tumeurs ou des lésions cutanées par rapport aux témoins exposés à l'excipient. [Comme les paramètres toxicologiques se limitaient à l'examen hispathologique de la peau et des tissus présentant des anomalies macroscopiques seulement, on ne juge pas qu'une CSEO pour les effets systémiques ait été démontrée dans le cadre de cette étude.] (Hazleton Laboratories, 1969; Carson, 1984)⁸</p> <p>Aucune autre étude de toxicité ou de cancérigénicité n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Toxicité pour la reproduction | <p><i>Voie orale</i> CSEO la plus élevée = 1 000 mg/kg p.c. par jour (aucun effet sur la</p> |

⁷ Bien que l'étude originale de Litton Bionetics (1981a) n'était pas disponible et que peu de renseignements étaient fournis dans la référence secondaire (NTP, 2000), on estime qu'il s'agit des mêmes données que celles mentionnées dans Proctor et Gamble (1992). Toutefois, le NTP (2000) indique que la dose à l'essai la plus élevée est de 5 % (50 000 ppm) et que la durée de l'étude est de 18 mois pour Litton Bionetics (1981a), alors que Proctor et Gamble (1992) indiquent que la dose la plus élevée est de 1 % (10 000 ppm) et la durée de l'étude, 2 ans.

⁸ Bien que l'étude originale de Hazleton Laboratories (1969) n'était pas disponible et que peu de renseignements étaient fournis dans la référence secondaire (NTP, 2000), on estime qu'il s'agit des mêmes données que celles mentionnées dans Carson *et al.* (1984).

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 à 5 à la fin de ce tableau) |
|---|---|
| | <p>reproduction n'a été observé à la dose à l'essai la plus élevée). [Peu de détails sont fournis, car seul un résumé de l'étude était disponible.] Des rats (souche non précisée, nombre d'animaux par sexe par groupe non précisé) ont été exposés au Solvent Red 48 par voie alimentaire à des concentrations équivalant à 1 fois, 10 fois, 30 fois et 100 fois l'apport quotidien acceptable ou la dose sûre prévue (déterminée à l'aide de données tirées d'études d'exposition à long terme par voie alimentaire antérieures menées chez les rats et les chiens). Aucune dose supérieure à 1 000 mg/kg p.c. par jour n'a été administrée. Il a été noté que les données sur la portée de la génération F₂ ne montraient aucun signe d'effet nocif sur la reproduction.</p> <p>(Pierce <i>et al.</i>, 1974)</p> <p>[Autres études : International Research and Development Corp, 1974; Litton Bionetics, 1981b]</p> <p>Aucune étude de toxicité pour la reproduction, par inhalation ou par voie cutanée, n'a été recensée.</p> |
| Toxicité pour le développement | <p><i>Voie orale</i></p> <p>Des rats (souche non précisée, nombre de femelles gravides par groupe non précisé) ont été exposés au Solvent Red 48 par gavage pendant la période d'organogenèse des rats (période d'exposition exacte et fréquence d'administration de la dose non précisées). Les doses étaient fondées sur les doses sans effet les plus élevées administrées à des rats et à des chiens dans le cadre d'études d'exposition par voie alimentaire de deux ans antérieures (aucun autre détail n'était fourni dans le résumé). Aucun signe d'anomalie dans les tissus mous ou le squelette des fœtus n'a été signalé (Burnett <i>et al.</i>, 1974).</p> <p>[Aucune étude de toxicité pour le développement par voie cutanée n'a été recensée.]</p> <p>Aucune étude de toxicité pour le développement, par inhalation ou par voie cutanée, n'a été recensée.</p> |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i> | <p>Résultats positifs, avec ou sans activation métabolique (S9), pour les mutations chez les souches TA97, TA98, TA100, TA102, TA 104, TA 1535 et TA1537 de <i>Salmonella typhimurium</i> (NTP, 2002).</p> <p>Résultats non probants pour la réparation de l'ADN bactérien chez les souches H17 et M45 de <i>Bacillus subtilis</i> (GENETOX, 1991).</p> <p>Aucune autre étude de génotoxicité <i>in vitro</i> n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i> | <p>Aucune étude de génotoxicité <i>in vivo</i> n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Humains | |
| Études épidémiologiques | <p>Aucune étude épidémiologique n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |

Remarques :

1. CL₅₀ = concentration létale médiane; DL₅₀ = dose létale médiane; CME0 = concentration minimale avec effet observé; DME0 = dose minimale avec effet observé.
2. Facteur de conversion alimentaire pour les rats (% dans l'alimentation à mg/kg/jour) : 1 % dans l'alimentation = 10 000 ppm = 500 mg/kg par jour (Santé Canada, 1994).
3. Facteur de conversion alimentaire pour les souris (% dans l'alimentation à mg/kg/jour) : 1 % dans l'alimentation = 10 000 ppm = 1 300 mg/kg par jour (Santé Canada, 1994).

4. Facteur de conversion alimentaire pour les chiens (% dans l'alimentation à mg/kg/jour) : 1 % dans l'alimentation = 10 000 ppm = 300 mg/kg par jour (Santé Canada, 1994).
5. Facteur de conversion pour l'exposition cutanée : 1 mg/gramme appliqué sur la peau 2 fois par semaine = dose appliquée approximative de 9,5 mg/kg p.c. par jour (= 2 mg/semaine = 0,29 mg/jour, poids corporel du rat = 0,30 kg) [Santé Canada, 1994].

Annexe 6. Résumé des renseignements relatifs aux effets de la phloxine B (sel de sodium) sur la santé

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 et 2 à la fin de ce tableau) |
|---|---|
| Essais sur des animaux de laboratoire et <i>in vitro</i> | |
| Toxicité aiguë | <p>DL₅₀ la plus faible, par voie intraveineuse = 310 mg/kg p.c. (Lutty, 1978).</p> <p>Aucune DL₅₀ par inhalation, par voie orale ou par voie cutanée n'a été répertoriée dans la littérature scientifique.</p> |
| Irritation cutanée | <p>On a appliqué à des lapins (albinos néo-zélandais blancs, 1 mâle, 2 femelles) de la phloxine B de façon topique dans 0,1 mL d'eau à 0,5 g sur le flanc gauche intact pendant 4 heures dans des conditions semi-occlusives. La notation des réactions cutanées a été effectuée après 1, 24, 48 et 72 heures et 7, 10 et 14 jours après l'enlèvement du pansement. D'après les critères de classification (Directive 2001/59/EC de la Commission), il a été conclu que la phloxine B n'était pas une substance irritante pour la peau. (SCCNFP, 2004)</p> <p>On a appliqué à des lapins (albinos néo-zélandais blancs, 1 mâle, 2 femelles) de la phloxine B de façon topique dans 0,1 mL d'eau à 0,5 mg dans un œil. La notation des effets irritants a été effectuée après environ 1, 24, 48 et 72 heures, et 7, 10, 14 et 17 jours après l'application. D'après les critères de classification (Directive 2001/59/EC de la Commission), il a été conclu que la phloxine B n'était pas une substance irritante pour les yeux. (SCCNFP, 2004)</p> <p>On a appliqué à des souris (CBA/J, 4 femelles par dose) de la phloxine B de façon topique à des concentrations de 0, 0,5, 1,5, 3,0 ou 7,0 % (dans le DMSO). Aux jours 0, 1 et 2, les animaux de laboratoire recevaient 25 µL de solution de phloxine B, le témoin positif ou l'excipient sur le dos de chacun des pavillons de l'oreille. Tous les animaux ont été sacrifiés au jour 5 afin d'évaluer la prolifération cellulaire. Les chercheurs ont conclu que la substance à l'essai n'était pas un sensibilisant cutané. (SCCNFP, 2004)</p> <p>Aucune autre étude sur l'irritation ou la sensibilisation n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> <p>Le SCCNFP a conclu que la phloxine B n'était pas une substance irritante pour les yeux ou pour la peau et qu'elle ne présentait pas de risque de sensibilisation pour les consommateurs lorsqu'elle est utilisée comme prévu.</p> |
| Dose toxique à court terme pour l'exposition répétée | <p><i>Voie orale</i></p> <p>DMEO = 250 mg/kg p.c. par jour (CSEO = 50 mg/kg p.c. par jour) pour les effets sur le plan de la chimie clinique liés à l'exposition chez les rats. Des rats (HanBrl : WIST[SPF], 5 animaux par sexe par groupe) ont été exposés à la phloxine B dans l'eau (10 mL/kg p.c. par jour) à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 mg/kg p.c. par jour (doses citées dans SCCNFP, 2004), 7 jours par semaine pendant 4 semaines. Aucun effet lié à l'exposition n'a été noté en ce qui a trait au poids corporel, à l'apport alimentaire, au poids des organes ou à la mortalité. Des baisses de la numération des basophiles et des hausses de la numération plaquettaire liées à l'exposition ont été observées chez les femelles recevant les doses élevées. De plus, une irritation de l'estomac a été signalée chez les animaux exposés aux doses de 50 (dyskératose) ou de 250 (spongieuse)</p> |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 et 2 à la fin de ce tableau) |
|---------------------------------------|---|
| | <p>focale de la crête de séparation) mg/kg p.c. par jour. (SCCNFP, 2004) [Aucune autre étude d'exposition par voie orale n'a été relevée dans la littérature scientifique.]</p> <p>Aucune étude de toxicité à court terme par inhalation ou par voie cutanée n'a été recensée dans la littérature scientifique.</p> |
| Toxicité subchronique | <p><i>Voie orale</i> DMEO = 250 mg/kg p.c. par jour (CSEO = 50 mg/kg p.c. par jour) pour les effets sur le plan de la chimie clinique chez les rats mâles. Des rats (HanBrl : WIST[SPF], 5 animaux par sexe par groupe) ont été exposés à la phloxine B dans l'eau (10 mL/kg p.c. par jour) à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 mg/kg p.c. par jour (doses citées dans SCCNFP, 2004), 7 jours par semaine pendant 13 semaines. Un mâle et une femelle sont morts (à la dose de 50 mg/kg p.c. par jour, à la suite d'une erreur de posologie). Aucun effet lié à l'exposition n'a été noté en ce qui a trait au poids corporel, à l'apport alimentaire, au poids des organes ou à l'ophtalmoscopie. Un myosis et une diminution de l'activité motrice ont été observés chez les femelles et les mâles exposés à doses élevées, respectivement. On a noté une augmentation de la numération absolue des éosinophiles chez les femelles exposées à des doses élevées, et une diminution des triglycérides, des taux de protéines et de l'activité de l'alanineaminotransférase (ALAT) chez les mâles exposés aux mêmes doses. L'analyse d'urine a permis de détecter une diminution de la capacité de concentration de l'urine (augmentation du volume et diminution de la densité) chez les mâles et les femelles recevant des doses élevées. De plus, une augmentation du pH de l'urine chez les mâles exposés à des doses élevées ainsi qu'une coloration rouge de l'urine ont été observées dans les groupes d'exposition moyenne et élevée. On a noté une décoloration passive de plusieurs segments du tractus gastro-intestinal chez tous les animaux exposés ainsi qu'une irritation de l'estomac chez les deux sexes à une dose de 250 mg/kg p.c. par jour (vacuolisation de l'épithélium de la crête de séparation, inclusions hyalines dans les muqueuses glandulaires et hyperplasie squameuse chez la plupart des mâles et des femelles, et des infiltrats de cellules sous-muqueuses chez toutes les femelles). Une hyperplasie squameuse a également été observée chez les mâles exposés à la phloxine B à une dose de 50 mg/kg p.c. par jour. Une Dose sans effet nocif observé (DSENO) de 10 mg/kg p.c. par jour a été établie par les auteurs. Le SCCNFP a toutefois indiqué que la DSENO devrait être de 50 mg/kg p.c. par jour si l'on estime que les signes d'irritation de l'estomac représentent un effet local en raison du potentiel irritant de la substance à l'essai (dans le groupe d'exposition moyenne) et que les mortalités étaient attribuables à des erreurs de posologie (SCCNFP, 2004).</p> <p>Aucune étude de toxicité subchronique par inhalation ou par voie cutanée n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Toxicité chronique et cancérogénicité | <p><i>Voie orale :</i> DMEO la plus faible par voie orale = 130 mg/kg p.c. par jour pour l'augmentation du poids du foie. Des souris (C57BL/6N x C3H/HeN, 49-64 mâles, 46-62 femelles par groupe) ont été exposés à la phloxine B par voie alimentaire à des concentrations de 0, 0,1 ou 0,4 % (approximativement : 0, 130 ou 520 mg/kg p.c. par jour, voir la note 2 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) dès l'âge de 6 semaines pendant une période maximale de 90 semaines. Après 64 semaines d'exposition à la phloxine B, le taux de survie des animaux exposés était de 85 %. On n'a noté aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs suivantes chez les animaux exposés</p> |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 et 2 à la fin de ce tableau) |
|---|--|
| | <p>comparativement aux témoins : peau (fibrosarcome, papillome ou lipome), poumon (carcinome ou adénome), lymphome (systémique ou localisé), hématome de la rate, papillome gastrique, adénome de l'intestin, foie (carcinome, adénome ou foyers altérés), hémangiome, adénome corticosurrénalien, ovaire (tumeur des cellules de la granulosa, hémangiome), glande mammaire (carcinome ou hémangiome), tumeur de la glande de Harder, testicules (germinome ou carcinome embryonnaire) et utérus (myosarcome, adénocarcinome, hémangiome ou lipome). On a toutefois observé une augmentation de l'incidence des tumeurs de l'hypophyse (1,6 % [1/62] dans le groupe témoin, 20,4 % [10/49] dans le groupe exposé à de faibles doses, 13,0 % [6/46] dans le groupe exposé à des doses élevées) chez les souris femelles. Aucun commentaire sur les tumeurs de l'hypophyse et aucune donnée n'était fournis concernant les changements des témoins des études antérieures. Des augmentations statistiquement significatives du poids du foie supérieures à celles des témoins ont été signalées chez les mâles des deux groupes de traitement et chez les femelles exposées à de faibles doses. Toutefois, aucune histopathologie hépatique n'a été notée autre que les tumeurs du foie, qui n'affichaient aucune différence liée au traitement outre la diminution significative des foyers hépatiques altérés chez les mâles recevant des doses élevées. De plus, contrairement aux autres études sur la phloxine B, le poids corporel des mâles et des femelles des deux groupes d'exposition avait augmenté davantage que celui des témoins tout au long de l'étude (pendant les mois 4 à 16, jusqu'à plus de 20 % du poids des témoins chez les femelles des groupes d'exposition). Bien qu'aucune différence apparente n'ait été observée à la fin de l'étude en ce qui concerne les poids corporels, les auteurs ont indiqué une « augmentation massive » des tissus adipeux chez les souris exposées à l'autopsie (données non fournies), qui a été expliquée par une appétibilité accrue possible pour les aliments traités à la phloxine B. Une « apparence rouge diffuse » des principaux organes indique qu'une certaine absorption a eu lieu et qu'il y a eu une exposition systémique à la phloxine B dans cette étude. Les auteurs de l'étude ont conclu que les données indiquent clairement que l'administration chronique et sous-chronique de phloxine B par voie orale n'entraînait pas d'effet tumorigène chez les souris des deux sexes. L'examen de ces données réalisé par le SCCNFP (2004) n'a pas permis de tirer de conclusion quant à la pertinence des tumeurs de l'hypophyse ou du poids du foie, mais a seulement indiqué que cette étude n'était pas déclarée adéquatement. (Ito <i>et al.</i>, 1994)</p> <p>Aucune étude de cancérogénicité par inhalation ou par voie cutanée n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | <p><i>Voie orale</i></p> <p>DMEO par voie orale = 1 300 mg/kg p.c. par jour (dose à l'essai la plus faible, la CSEO n'a pas été établie) d'après la séparation de l'arc cervical chez les petits. On a administré à des souris Jcl:ICR en gestation de la phloxine B par voie alimentaire à des concentrations de 0, 1, 3 et 5 % (équivalent à 0, 1 300, 3 900 et 6 500 mg/kg p.c. par jour, voir la note 2 à la fin de l'annexe pour la conversion des doses) dès le matin du jour 6 jusqu'au jour 16 de la gestation. Les souris ont été sacrifiées au jour 18 et les fœtus ont été examinés afin de détecter des anomalies externes, viscérales et squelettiques. On a pu constater chez tous les groupes traités une baisse importante du gain de poids corporel. Chez les mères du groupe recevant la dose élevée, on a constaté deux décès maternels, un avortement ainsi qu'une augmentation importante du poids du foie. Une incidence de séparation de l'arc vertébral cervical (numéros 3-6) liée à la dose a été notée dans tous les groupes de traitement, mais cette anomalie n'a</p> |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 et 2 à la fin de ce tableau) |
|---|---|
| | <p>pas été observée chez les témoins. L'incidence totale des anomalies squelettiques était également liée à la dose et augmentait de façon significative aux doses de 3 et 5 %. Des effets toxiques chez la mère ont été observés à toutes les doses, mis en évidence par une diminution du poids corporel des mères dans tous les groupes d'exposition, alors que les sujets dans les groupes traités à la dose élevée ont montré une augmentation du poids du foie (relatif et absolu) ainsi qu'une mortalité accrue par rapport aux témoins. Il a été conclu que la phloxine B était tératogène chez les souris à des concentrations dans l'alimentation de 3 et 5 %, concentrations qui ont entraîné une toxicité pour la mère. En outre, un résultat indique un effet tératogène (séparation de l'arc cervical) à une concentration de 1 %. Les auteurs de l'étude ont avancé que, comme il n'y avait pas de corrélation entre les fœtus ayant subi une séparation de l'arc cervical et une diminution précise du poids de la mère (données non fournies), la toxicité maternelle n'était pas à l'origine de cet effet tératogène. (Seno <i>et al.</i>, 1984)</p> <p>Des rats (HanBrl : WIST[SPF], 5 femelles accouplées) ont été exposés à la phloxine B dans l'eau à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 mg/kg p.c. par jour (doses citées dans SCCNFP, 2004), pendant les jours 6 à 20 de la gestation. De légères réductions de la consommation de nourriture et du poids corporel ont été observées chez les animaux recevant la dose élevée. Des effets tératogènes ont été signalés (SCCNFP, 2004). Dans une étude subséquente, des rats (HanBrl : WIST[SPF], 5 femelles accouplées) ont été exposés à la phloxine B dans l'eau à des concentrations de 0, 10, 50 ou 250 mg/kg p.c. par jour, pendant les jours 6 à 20 de la gestation. Aucun effet sur la mortalité lié à l'exposition n'a été signalé. Des réductions transitoires (légères) de la consommation de nourriture et du poids corporel ont été observées chez les animaux recevant la dose élevée. Des effets tératogènes ont été signalés (SCCNFP, 2004). Les chercheurs ont conclu que la phloxine B provoquait une légère toxicité maternelle à une dose de 250 mg/kg p.c. par jour, mais qu'elle ne causait aucun effet embryotoxique ou tératogène à aucune des doses à l'essai. Une DSENO de 50 mg/kg p.c. par jour pour la toxicité maternelle a été établie par le SCCNFP (2004). (SCCNFP, 2004)</p> <p>[Autres études de toxicité pour le développement par voie orale : Nakaura <i>et al.</i>, 1975; Uchida et Enomoto, 1971]</p> <p>Aucune étude de toxicité pour le développement, par inhalation ou par voie cutanée, n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i> | <p>Résultats négatifs pour les mutations génétiques dans les souches TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 et TA 102 de <i>Salmonella typhimurium</i> avec ou sans activation métabolique (SCCNFP, 2004).</p> <p>Résultats négatifs pour les mutations génétiques dans les souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de <i>Salmonella typhimurium</i> avec ou sans activation métabolique (Maus <i>et al.</i>, 1981).</p> <p>Résultats négatifs pour les mutations dans des cellules de lymphomes de souris L5178 sur le locus thymidine kinase avec ou sans activation métabolique (SCCNFP, 2004).</p> <p>Résultats positifs pour les mutations inverses chez <i>Escherichia coli</i> B/r WP2 (Kada <i>et al.</i>, 1972).</p> |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats (voir les notes 1 et 2 à la fin de ce tableau) |
|--|--|
| | <p>Résultats négatifs pour les mutations inverses chez <i>Escherichia coli</i> WP2 (Maus <i>et al.</i>, 1981).</p> <p>Résultats positifs pour les mutations dans les souches rec⁻ et rec⁺ de <i>Bacillus subtilis</i> après irradiation UV (Kada <i>et al.</i>, 1972).</p> <p>Résultats positifs pour les mutations dans les souches rec⁻ et rec⁺ de <i>Bacillus subtilis</i> après irradiation UV par ampoule fluorescente (Kada <i>et al.</i>, 1978).</p> <p>Résultats positifs pour les dommages à l'ADN dans les cellules 168 met⁻ de <i>Bacillus subtilis</i> en présence de radiation UV (Yoshikawa <i>et al.</i>, 1978).</p> <p>Résultats positifs pour les dommages oxydatifs à l'ADN et à l'ARN dans les fibroblastes de l'épiderme des humains en présence de lumière fluorescente (Wei <i>et al.</i>, 1995).</p> <p>Aucune autre étude de génotoxicité <i>in vitro</i> n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i> | <p>Résultats négatifs pour la clastogénicité dans la moelle épinière des souris (NMRI, 2 animaux par sexe par groupe) exposés à la phloxine B par injection intrapéritonéale à des doses de 25, 50, 100, 150 ou 200 mg/kg p.c. (SCCNFP, 2004).</p> <p>Aucune étude de génotoxicité <i>in vivo</i> n'a été relevée dans la littérature scientifique.</p> |
| Humains | |
| Études épidémiologiques | Aucune étude épidémiologique n'a été relevée dans la littérature scientifique. |

Remarques :

1. CL₅₀ = concentration létale médiane; DL₅₀ = dose létale médiane; CME0 = concentration minimale avec effet observé; DME0 = dose minimale avec effet observé.
2. Facteur de conversion alimentaire pour les souris (% dans l'alimentation à mg/kg par jour) : 1 % dans l'alimentation = 10 000 ppm = 1 300 mg/kg par jour (Santé Canada, 1994).