

# **Évaluation préalable pour le Défi concernant le**

## **1-Vinyl-2-pyrrolidone**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service  
88-12-0**

**Environnement Canada  
Santé Canada**

**Septembre 2010**

## Sommaire

Les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable de la 1-vinyl-2-pyrrolidone (NVP), dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 88-12-0. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard de la NVP durant la catégorisation visant les substances de la Liste intérieure dans le cadre du Défi. La NVP a été jugée hautement prioritaire, car elle a été classée par la Commission européenne en fonction de sa cancérogénicité. La substance ne répond pas aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. La présente évaluation de la NVP est donc axée principalement sur les risques pour la santé humaine.

Selon les renseignements fournis en application de l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise au Canada n'a fabriqué de NVP en une quantité supérieure au seuil de déclaration de 100 kg au cours de l'année civile 2006. Toutefois, environ 10 000 à 100 000 kg de la substance ont été importés durant la même année. La NVP sert surtout à la fabrication industrielle de polymères dérivés de cette substance, qui sont utilisés par l'industrie des produits de soins personnels. Les polymères servent d'agglutinant, de dispersant et de liant dans les cosmétiques ainsi que de raidissant dans les produits de soins capillaires. La NVP polymérisée a de multiples usages dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée comme agent liant pour les comprimés et sert au pelliculage des gélules afin d'en faciliter l'ingestion. Les polymères dérivés de la NVP servent de stabilisateur pour les enzymes et les médicaments sensibles à la chaleur, ainsi que d'inhibiteur de cristallisation dans les médicaments liquides. Parmi les usages industriels de la NVP figure la fabrication d'encre et de revêtements à séchage UV. La NVP est aussi utilisée comme principe actif dans 11 pesticides homologués pour l'utilisation commerciale au Canada.

Les produits de soins personnels (cosmétiques) constitueraient la principale source d'exposition au NVP pour la population générale au Canada. En effet, l'exposition chronique à cette substance lors de l'utilisation de produits pharmaceutiques est inférieure à l'exposition lors de l'utilisation de produits de soins personnels.

Comme la NVP a été classée par d'autres organismes nationaux et internationaux en fonction de sa cancérogénicité, la présente évaluation préalable porte principalement sur cette caractéristique. Dans une étude sur la toxicité chronique et la cancérogénicité, les rats exposés à la NVP par inhalation ont présenté une augmentation liée à la dose de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des adénocarcinomes et adénomes des fosses nasales, ainsi qu'une augmentation des carcinomes malpighiens du larynx à la plus forte dose. Des modifications néoplasiques ont également été constatées chez les femelles exposées à la NVP par inhalation pendant 3 mois, suivies de 21 mois de récupération. Toutefois, aucune étude à long terme portant sur l'exposition à la NVP chez d'autres espèces ou sur l'exposition par voie orale ou cutanée n'a été repérée. Compte tenu des renseignements disponibles à l'égard de la génotoxicité et des conclusions formulées par d'autres organismes, la NVP n'est pas susceptible d'être mutagène. Par conséquent, une

approche fondée sur le seuil d'innocuité a servi à évaluer les risques pour la santé humaine.

À la suite d'une exposition par inhalation dans le cadre d'études en doses répétées, on a observé des effets non néoplasiques à la même concentration associée à un effet critique que celle ayant entraîné des effets néoplasiques; il a également été déterminé que le foie et les voies respiratoires des rats et des souris constituaient les organes cibles. On considère que la marge entre les estimations de la limite supérieure d'exposition, aiguë et chronique, à des produits de soins personnels et la concentration associée à un effet critique assure une protection adéquate pour tenir compte du manque de données et des incertitudes liées à l'évaluation des risques pour la santé humaine concernant aussi bien les effets cancérigènes que les effets non cancérigènes.

À la lumière des renseignements disponibles sur sa capacité à nuire à la santé humaine et de la marge d'exposition en découlant, il est conclu que la NVP ne pénètre pas 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.

D'après le faible danger que présentent les rejets de NVP dans l'environnement, il est conclu que cette substance 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, la NVP ne satisfait pas aux critères de la persistance et du potentiel de bioaccumulation prévus dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation.

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 la NVP 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 la 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 jugé que la 1-vinyl-2-pyrrolidone (abrégée sous la forme NVP) est une substance dont l'évaluation des risques pour la santé humaine est hautement prioritaire, car on considère qu'elle présente un REI et elle a été classée par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité. Le volet du Défi portant sur cette substance a été publié dans la *Gazette du Canada* le 14 mars 2009 (Canada, 2009a). En même temps a été publié le profil de la 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 de la 1-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) pour la santé humaine était jugée hautement prioritaire, cette substance ne répondait pas aux critères écologiques relatifs à la persistance et au potentiel de bioaccumulation ou aux critères de toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques.

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

au sens de l'article 64 de la *Loi*. Les évaluations préalables visent à examiner les renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence<sup>1</sup>.

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 juillet 2009 (sections du document concernant les aspects humains et 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.

Dans le cas de l'évaluation des risques pour la santé humaine, suppose la prise en compte des données utiles à l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population dans son ensemble et de l'information sur les dangers et les risques pour la santé (principalement d'après les évaluations s'appuyant sur la méthode du poids de la preuve effectuées par d'autres organismes, lesquelles qui ont servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions concernant la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur la marge entre les valeurs prudentes de concentration donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition, en tenant compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, et ce, dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable finale ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire de l'information la plus importante afin d'appuyer la conclusion.

La présente évaluation préalable finale 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. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'une

---

<sup>1</sup> La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 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 des lots 1 à 12 du Défi, énumérées dans le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC), 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.

étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Des commentaires sur les parties techniques concernant la santé humaine ont été reçus de la part d'experts scientifiques, tels que Bernard Gadagbui, Ph. D. (Toxicology Excellence for Risk Assessment, TERA), Michael Jayjock, Ph. D. (The LifeLine Group) et Bob Benson, Ph. D. (US Environmental Protection Agency). Bien que des 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.

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. 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.

### Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance dont il est question ici est appelée 1-vinyl-2-pyrrolidone (NVP), selon l'inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes et telle qu'inscrite sur la Liste intérieure des substances (LIS). La NVP est un monomère et elle peut donc être présente en quantités résiduelles lorsqu'elle est polymérisée en polyvinyl pyrrolidone (PVP) ou en d'autres polymères dérivés de la NVP. Les renseignements liés au monomère à titre de 1-vinyl-2-pyrrolidone sont repris dans le tableau 1.

**Tableau 1. Identité de la substance 1-vinyl-2-pyrrolidone**

<b>N° CAS</b>	<b>88-12-0</b>
<b>Nom dans la LIS</b>	<b>2-Pyrrolidone, 1-vinyl-</b>
<b>Noms relevés dans les NCI</b>	<i>2-Pyrrolidinone, 1-ethenyl-</i> (TSCA, DSL, AICS, SWISS, PICCS, ASIA-PAC, NZIoC) <i>1-vinyl-2-pyrrolidone</i> (EINECS) <i>N-vinyl-2-pyrrolidone</i> (ENCS) <i>1-Ethenyl-2-pyrrolidinone</i> (ECL) <i>N-VINYL-2-PYRROLIDON</i> (SWISS) <i>2-Pyrrolidinone, 1-ethenyl</i> (PICCS) <i>VINYLPYRROLIDONE</i> (PICCS) <i>PYRROLID-2-ONE, 1-VINYL-</i> (PICCS) <i>N-VINYL-2-PYRROLIDINE</i> (PICCS)
<b>Autres noms</b>	<i>1-vinyl-2-pyrrolidinone</i> <i>1-Vinyl-2-pyrrolidinone</i> <i>Aronix M-150</i> <i>N-V 2RC</i> <i>N-Vinyl-2-pyrrolidinone</i> <i>N-Vinylpyrrolin-2-one</i> <i>N-VP</i> <i>NSC-10222</i> <i>NSC-683040</i> <i>NVP-300</i> <i>V-Pyrol</i> <i>V-Pyrol RC</i> <i>Vinylbutyrolactam</i>
<b>Groupe chimique (groupe de la LIS)</b>	Produits chimiques organiques définis
<b>Principale classe chimique ou utilisation</b>	Amines aliphatiques; amines tertiaires
<b>Principale sous-classe chimique</b>	n.d.
<b>Formule chimique</b>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO

<b>Structure chimique</b>	
<b>SMILES</b>	<chem>O=C(N(C=C)CC1)C1</chem>
<b>Masse moléculaire</b>	111,14 g/mol

Abréviations : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique; n° CAS (numéro de registre du Chemical Abstracts Service); LIS (Liste intérieure des substances); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NCI (National Chemical Inventories); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); SMILES (simplified molecular input line entry specification); SWISS (liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse) et TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis). Source : NCI, 2006

### Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 résume les propriétés physiques et chimiques qui concernent son devenir dans l'environnement de la NVP.

**Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques de la NVP**

Propriété	Type	Valeur <sup>1</sup>	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Expérimental	13,50 <sup>2</sup>		Richardson et Gangolli, 1994
	Modélisé	28,82		MPBPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Expérimental	218	Pression atmosphérique	Kroschwitz, 1991
	Modélisé	219,88		MPBPWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur <sup>1</sup>	Température (°C)	Référence
Masse volumique (kg/m <sup>3</sup> )	Expérimental	1 045	20	Frank, 1954
Pression de vapeur (Pa)	Expérimental	13,3 <sup>2</sup> (0,1 mm Hg)	24	Aldrich, 1995
	Modélisé	17,6 (0,132 mm Hg)	25	MPBPWIN, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	Modélisé	5,6×10 <sup>-3</sup> (5,53×10 <sup>-8</sup> atm·m <sup>3</sup> /mol)	25	HENRYWIN, 2008
Log K <sub>oe</sub> (sans dimension)	Expérimental	0,37 <sup>2</sup> -0,4		BASF, 1988a Hansch <i>et al.</i> , 1995;
	Modélisé	0,25		KOWWIN, 2008
Log K <sub>co</sub> (sans dimension)	Modélisé	1,08		PCKOCWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé	1,08×10 <sup>5</sup>	25	WSKOWWIN, 2008

Abréviations : K<sub>co</sub>, coefficient de partage octanol-eau; K<sub>oe</sub>, coefficient de partage carbone organique-eau.

<sup>1</sup> Les valeurs et les unités entre parenthèses représentent les valeurs originales signalées par les auteurs ou estimées à l'aide des modèles.

<sup>2</sup> Valeur utilisée pour la modélisation du devenir; valeurs obtenues expérimentalement choisies parmi des chiffres modélisés.

### Sources

La NVP n'est pas d'origine naturelle. Il s'agit d'un monomère utilisé seul ou en combinaison avec d'autres monomères pour produire un certain nombre de polymères (EURAR, 2003).

La production mondiale de NVP a été recensée en Allemagne et aux États-Unis (Chemical Information Services, 1995, cité dans CIRC, 1999; NICNAS, 2000; l'EURAR, 2003).

La substance n'a pas été fabriquée au Canada en 2006 au-dessus de la limite de déclaration de 100 kg (Environnement Canada, 2009a). Toutefois, la quantité totale déclarée de 1-vinyl-2-pyrrolidone importée au Canada en 2006 était de 10 000 à 100 000 kg, d'après des données fournies conformément à l'article 71 de la LCPE (1999) (Environnement Canada, 2009a).

Les données relatives au commerce international de Statistique Canada (CIMT, 2009) révèlent que l'importation de la NVP au Canada est en déclin depuis 1988, lorsque 228 445 kg ont été importés. De 1995 à 2006, la quantité moyenne de la substance importée au Canada était de 23 449 kg annuellement (Statistique Canada, 2009). Cependant, la NVP peut entrer au Canada sous forme de monomère résiduel ou de comonomère dans les produits de consommation formulés qui peuvent ne pas être régis par l'article 71 ou les données relatives au commerce international de Statistique Canada.

### Utilisations

La NVP est utilisée dans la synthèse industrielle de l'homopolymère, la polyvinyl pyrrolidone (PVP), ou avec d'autres monomères pour produire des copolymères servant aux formulations des produits industriels ou de consommation. Il n'existe aucun produit de consommation finale contenant de la NVP elle-même, mais on peut trouver la NVP en tant que monomère résiduel issu du processus de polymérisation (NICNAS, 2000; EURAR, 2003).

Les principales utilisations de la substance à l'échelle mondiale incluent les produits de formulation pour les produits de soins personnels, les produits pharmaceutiques, les encres à séchage ultraviolet (UV) et les revêtements à colorants UV (Moore, 1983; ECB, 2000; NICNAS, 2000; Kricheldorf *et al.*, 2005 ; Nuyken *et al.*, 2005; HSDB, 2009).

À l'échelle internationale, la PVP et ses copolymères sont largement utilisés dans les cosmétiques et l'industrie des produits de soins personnels (Moore, 1983; Gmahl et Ruess, 1993; Hössel *et al.*, 2000 EURAR, 2003). La PVP fonctionne comme un agglutinant, dispersant et liant dans les cosmétiques, et comme raidissant dans les produits de soins capillaires (EURAR, 2003). Au Canada, la PVP et ses copolymères sont déclarés dans la formulation de plus de 1 500 produits de soins personnels, dont 85 % sont composés de produits capillaires (communication personnelle de 2009 du Bureau de

gestion du risque de Santé Canada adressée au Bureau de l'évaluation des risques de Santé Canada en 2009; source non citée).

La PVP a de nombreuses applications dans l'industrie pharmaceutique. Le polymère devient collant lorsqu'il est mouillé et il est utilisé comme liant pour les comprimés. Il sert également au pelliculage des gélules, des vitamines et des minéraux pour en faciliter l'ingestion, et agit comme un stabilisateur pour les enzymes et les médicaments sensibles à la chaleur, ainsi que comme inhibiteur de cristallisation dans les médicaments liquides (EURAR, 2003).

Au Canada, la PVP est inscrite dans le Système de déclaration des médicaments (SDM) de Santé Canada en tant qu'ingrédient non médicinal présent dans les produits pharmaceutiques finaux (SDM, 2009). Bien que la NVP ne figure pas au SDM, elle peut être présente dans les produits pharmaceutiques comme impureté (communication personnelle de 2009 de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressée au Bureau de gestion du risque, Santé Canada; source non citée). La PVP est utilisée de façon similaire dans les médicaments vétérinaires disponibles au Canada (communication personnelle de 2009 de la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada, adressée au Bureau de gestion du risque de Santé Canada; source non citée).

La PVP figure dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN), en tant qu'ingrédient non médicinal des produits de santé naturels avec un apport quotidien acceptable de 50,0 mg/kg poids corporel (kg-pc) (adopté du FAO/WHO, 1986) (BDIPSN, 2009). Elle figure également dans la Base de données des produits de santé naturels homologués (BDPSNH), et elle est donc utilisée dans les produits de santé naturels homologués disponibles au Canada (BDPSNH, 2009). Donc la NVP peut être présente dans les produits de santé naturels homologués en quantités résiduelles (communication personnelle de 2009 de la Direction des produits de santé naturels, Santé Canada, adressée au Bureau de gestion du risque, Santé Canada; source non citée).

Au Canada et ailleurs, la NVP est utilisée comme diluant réactif dans les encres et les revêtements à séchage UV (BASF, 1997; Environnement Canada, 2009a). La demande mondiale en NVP pour les produits à séchage UV est en déclin (Henriks-Eckerman et Kanerva, 1997; NICNAS, 2000 EURAR, 2003;), possiblement en raison de la diminution importante d'importation de NVP au Canada au cours des 20 dernières années. Au Canada, on a déclaré que 78 % de NVP a été utilisé dans la formulation de colorants UV alors que 21 % a servi à la fabrication d'encres à séchage UV (Environnement Canada, 2009a). En réponse à l'avis de l'article 71, les produits de coloration et d'encre à séchage UV ont été identifiés comme des produits industriels non destinés à la vente au public général (Environnement Canada, 2009a).

En Europe, la PVP peut avoir un usage limité à l'industrie de la brasserie comme clarifiant dans le traitement de la bière et du vin en bouteille ou en canette (EURAR, 2003; Kricheldorf *et al.*, 2005). Au Canada, il existe deux usages connus de la polyvinyl pyrrolidone dans les emballages alimentaires (communication personnelle de la Direction

des aliments de Santé Canada adressée au Bureau de gestion des risques de Santé Canada; source non citée).

Au Canada, la NVP a aussi été identifiée comme un résidu non intentionnel de fabrication de isolation à la mousse de polyuréthane en vaporisateur (Environnement Canada, 2009a) et comme formulant dans 11 pesticides commerciaux, avec des utilisations alimentaires d'une concentration maximale de 50 ppm (communication personnelle de 2009 de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada, adressée au Bureau de l'évaluation des risques de Santé Canada; source non citée).

Puisque la NVP est inscrite à la Liste de divulgation des ingrédients (concentration, 1 % par poids) de la *Loi sur les produits dangereux* (Canada, 1988), il peut y avoir un certain nombre de produits contenant des niveaux résiduels de NVP qui n'ont pas été identifiés comme commerciaux au Canada.

Les produits identifiés ailleurs, mais non confirmés au Canada, comprennent les lentilles de contact perméables au gaz (Bohnert *et al.*, 1988; Garrett et Milthorpe, 1996; Cai et Gupta, 2005), le savon à lessive en poudre, les bâtons de colle, les fixatifs dentaires pour fixer les prothèses dentaires ainsi que les gommes humidificatrices pour les timbres et les enveloppes (EURAR, 2003).

Historiquement, la PVP était utilisée comme succédané de plasma sanguin, mais cela ne semble plus être le cas (Wood, 1970; Lorenz, 1971; Kricheldorf *et al.*, 2005), bien que la PVP continue d'être utilisée comme un ingrédient des cryoprotecteurs pour les transplantations d'organes (O'Neil *et al.*, 2001). Un copolymère composé de NVP et de polyméthacrylates était utilisé comme améliorant d'indice de viscosité pour les huiles de carter automobile, toutefois cette application était limitée et n'est pas prise en compte dans la caractérisation des risques de la NVP par l'Union européenne (EURAR, 2003). Des données récentes appuyant la caractérisation des risques pour cette application n'ont pas été recensées pendant la préparation de la présente évaluation.

### Rejets dans l'environnement

Les déclarations communiquées en réponse à un avis publié en application de l'article 71 de la LCPE (1999) ont indiqué un rejet de NVP de moins de 100 kg dans l'atmosphère pendant l'année civile 2006 (Environnement Canada, 2009a). Pour la même année, on a déclaré que moins de 100 kg de NVP a été transférés à des installations pour déchets dangereux (Environnement Canada, 2009a). La NVP ne figure pas sur la liste des substances de l'Inventaire national des polluants (INRP, 2006) ou sur la liste des substances devant être déclarée du Toxic Release Inventory Program des États-Unis (TRI, 2009),

### Devenir dans l'environnement

D'après les propriétés physiques et chimiques de la NVP (tableau 2), les résultats de la modélisation de fugacité de niveau III (tableau 3) semblent indiquer que cette substance va demeurer principalement dans l'air, l'eau et le sol, selon le milieu où elle est rejetée.

**Tableau 3. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III pour la NVP (EQC, 2003)**

Substance rejetée dans :	Pourcentage de la substance répartie dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air	17	23	60	0
l'eau	0	99,8	0	0,2
le sol	0	21	79	0

### Persistance et potentiel de bioaccumulation

#### Persistance dans l'environnement

Le tableau 4a présente les données empiriques de biodégradation pour la NVP. Dans une étude du BASF (1979a), on a observé une biodégradation de 100 % de la NVP sur une utilisation de 14 jours du test Zahn-Wellens. Dans une autre étude (BASF, 1995), la biodégradabilité en boue activée provenant des usines d'eaux usées de laboratoire a été mesurée à l'aide de la réduction du carbone organique dissous (COD), tel que décrit dans la ligne directrice n° 301 A (BASF, 1995) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur la biodégradabilité rapide. Il a été jugé que la substance a une biodégradabilité rapide de plus de 70 % en 10 jours, et elle est décomposée à 100 % après 28 jours. Les essais indiquent que la demi-vie de la dégradation ultime dans l'eau devrait être inférieure à 182 jours (6 mois) et, en conséquence, la substance est considérée comme non persistante dans ce milieu.

**Tableau 4a. Données empiriques sur la dégradation de la NVP**

Moyenne	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Référence
Eau	Biodégradation (test Zahn-Wellens)	Décomposée à 100 % après 14 jours	Biodégradation rapide/%	BASF, 1979a
Eau	Biodégradation (Ligne directrice 301A de l'OCDE sur la biodégradabilité rapide : test de disparition du COD)	Décomposée à moins de 70 % après 10 jours; Décomposée à 100 % après 28 jours	Biodégradation rapide/%	BASF, 1995

En raison du peu de données sur la dégradation de la NVP, une méthode du poids de la preuve reposant sur des relations quantitatives structure-activité (RQSA) (Environnement Canada, 2007) a aussi été utilisée avec les modèles de la dégradation indiqués dans le tableau 4b ci-dessous. Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique, le fait que la plupart des modèles disponibles s'appliquent à l'eau et que la NVP devrait être libérée dans ce milieu, la biodégradation dans l'eau est la biodégradation qui a surtout été étudiée. Le NVP ne contient pas de groupements fonctionnels pouvant subir une hydrolyse (aucun résultat n'a été produit par HYDROWIN (2008)). 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 de la NVP**

Processus du devenir	Modèle et fondement du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours OU heures)
<b>Air</b>			
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2000-2008 <sup>1</sup>	$t_{1/2} = 0,29$ jour (jour de 12 h)	<2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2000 <sup>2</sup>	$t_{1/2} = 6,55$ jours	>2
<b>Eau</b>			
Hydrolyse	HYDROWIN, 2000-2008 <sup>1</sup>	$t_{1/2} = \text{s.o. jours (pH 7)}^2$ $t_{1/2} = \text{s.o. jours (pH 8)}^2$	s. o.
<b>Biodégradation primaire</b>			
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2008 <sup>1</sup> Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	4,0 « se biodégrade rapidement – jours »	<182
<b>Biodégradation ultime</b>			
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2008 <sup>1</sup> Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,9 <sup>3</sup> « se biodégrade rapidement – en semaines »	<182
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2008 <sup>1</sup> Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	0,58 <sup>4</sup> « se biodégrade rapidement »	<182

Processus du devenir	Modèle et fondement du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours OU heures)
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 <sup>1</sup> Sous-modèle 6 : probabilité non linéaire MITI	0,73 <sup>4</sup> « se biodégrade rapidement »	<182
Biodégradation (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	0 <sup>4</sup> « se biodégrade lentement »	>182
Biodégradation (aérobie)	CATABOL ©2004-2008 % DBO (demande biologique en oxygène)	% DBO = 27,1 « peut se biodégrader rapidement »	>182

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; MITI, Ministry of International Trade & Industry, Japon;  $t_{1/2}$ , demi-vie

<sup>1</sup> EPI Suite (2008)

<sup>2</sup> Le modèle ne donne pas d'estimation pour ce type de structure.

<sup>3</sup> Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

<sup>4</sup> Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Dans l'air, une valeur de demi-vie de l'oxydation atmosphérique prévue de 0,29 jour (voir le tableau 4b) démontre que cette substance est susceptible de s'oxyder rapidement. Cette substance ne devrait pas réagir dans l'atmosphère avec d'autres espèces photooxydantes, comme l'ozone, mais à un débit beaucoup plus lent. La NVP ne devrait pas se dégrader par photolyse directe. Des réactions avec des radicaux hydroxyles devraient donc constituer le plus important processus régissant le devenir de la NVP dans l'atmosphère. Sa demi-vie estimée à 0,29 jour, résultant des réactions avec ces radicaux, permet d'affirmer que la NVP n'est pas persistante dans l'air.

Comme la substance ne comprend aucun groupement hydrolysable, il était impossible de prévoir la demi-vie par hydrolyse dans l'eau à l'aide d'EPIsuite. D'autres processus régissant son devenir dans l'eau doivent être pris en considération pour déterminer la persistance dans ce milieu.

Les résultats des modèles de biodégradation sont contradictoires. Tous les modèles BIOWIN (2008) de biodégradation primaires et ultimes semblent indiquer que la biodégradation peut être très rapide et que la demi-vie dans l'eau est inférieure à 182 jours, tandis que les prévisions de TOPKAT (2004) et CATABOL (©2004-2008) indiquent une demi-vie supérieure à 182 jours. Comme les prévisions de CATABOL et TOPKAT (2004) se situent dans les domaines d'applicabilité des deux modèles, elles sont donc considérées fiables. CATABOL (©2004-2008) est près du seuil et laisse entendre une biodégradation lente (le résultat inférieur à 20 % indique un potentiel de biodégradation ultime relativement lent) et TOPKAT (2004) indique la biodégradation peut être très lente ou non existante (le résultat inférieur ou égal à 0,3 laisse entendre un faible potentiel de biodégradation ultime).

Bien que les résultats du modèle sont contradictoires, les deux résultats empiriques indiquent que la NVP se dégrade rapidement dans l'eau (tableau 4a). Puisque les données empiriques sont les plus fiables, bien qu'elles soient très variables, et en tenant compte du fait que la substance possède des caractéristiques structurelles associées à des produits chimiques qui sont facilement biodégradés (c'est-à-dire amides, substances chimiques

cycliques composées seulement de carbone, d'oxygène, d'azote et d'hydrogène), on doit tirer la conclusion que la demi-vie de biodégradation de la NVP a une durée probable d'au plus quelques semaines, et que cette durée est de loin inférieure à 182 jours dans l'eau.

Selon un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour la demi-vie associée à la biodégradation dans l'eau, le sol, les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), la demi-vie dans le sol est aussi inférieure ou égale à 182 jours, tandis que la demi-vie dans les sédiments est inférieure ou égale à 365 jours. Cela indique que la NVP ne devrait pas être persistante dans le sol et les sédiments.

Les données empiriques et modélisées (voir les tableaux 4a et 4b) montrent que la NVP ne répond pas aux critères de la persistance dans l'air, l'eau, le sol ou les sédiments (demi-vies dans l'air  $\geq 2$  jours, demi-vies dans le sol et l'eau  $> 182$  jours et demi-vie dans les sédiments  $> 365$  jours) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (1999) (Canada, 2000).

### Potentiel de bioaccumulation

Les valeurs expérimentales du coefficient de partage octanol-eau modélisé ( $\log K_{oe}$ ) pour la NVP (voir le tableau 2 ci-dessus) laissent entendre que cette substance chimique est peu bioaccumulable dans le biote.

Faute de données expérimentales disponibles sur les facteurs de bioaccumulation (FBA) ou de bioconcentration (FBC) pour la NVP, une méthode prédictive a été appliquée au moyen des modèles de FBA et de FBC disponibles, comme l'indique le tableau 5 ci-dessous. On estime que les résultats de ces modèles sont fiables car cette substance se situe dans les domaines de leur base d'apprentissage.

**Tableau 5. Données modélisées sur la bioaccumulation pour la NVP**

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (poids humide en L/kg)	Référence
Poisson	FBA	1,03	Niveau trophique moyen du FBA de Gobas (Arnot et Gobas, 2003)
Poisson	FBC	1,03	Niveau trophique moyen du FBC de Gobas (Arnot et Gobas, 2003)
Poisson	FBC	2,68	Modèle de bioaccumulation avec facteurs atténuants Dimitrov (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005)
Poisson	FBC	3,16	BCFBAFWIN, 2008

Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), une substance est bioaccumulable si ses FBA et de FBC sont supérieurs à 5000. Toutefois, le calcul des FBA est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances. En effet, le FBC 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.

Comme on ne disposait pas de données sur le métabolisme de cette substance, on n'en a pas tenu compte dans les modèles des FBA et des FBC d'Arnot et Gobas (2003), car en fonction du  $\log K_{oe}$  de 0,40, le processus d'élimination par les branchies provoquera des pertes beaucoup plus importantes que la biotransformation pour la bioaccumulation de la NVP chez les organismes aquatiques.

Les preuves disponibles (tableau 5) suggèrent que la NVP aura un faible potentiel de bioaccumulation en raison de ses propriétés physiques et chimiques (c.-à-d. très haute solubilité dans l'eau et faible valeur du  $\log K_{oe}$ ). Le modèle modifié du FBA de Arnot et Gobas (2003) pour le niveau trophique intermédiaire chez les poissons a estimé le FBA à 1,03 L/kg, ce qui indique que la NVP n'a pas de potentiel de bioaccumulation dans les tissus des poissons et de bioamplification dans les réseaux trophiques. Les résultats des calculs du modèle des FBC fournissent une preuve additionnelle qui appuie le faible potentiel de bioconcentration de cette substance. D'après les valeurs empiriques du  $\log K_{oe}$  et les valeurs de bioaccumulation obtenues par modélisation cinétique, la NVP ne satisfait pas au critère de bioaccumulation (FBA ou FBC  $\geq 5\ 000$ ) énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

### **Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement**

La démarche suivie dans cette évaluation consistait à examiner les renseignements scientifiques disponibles et à tirer des conclusions en appliquant la méthode du poids de la preuve et en tenant compte du principe de prudence requis par la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprenaient 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.

Tel qu'il est décrit précédemment, le NVP ne devrait pas être persistant dans l'air, l'eau, le sol et les sédiments. Elle devrait également présenter un faible potentiel de bioaccumulation. Toutefois, les volumes d'importation de cette substance au Canada et les renseignements relatifs à ses utilisations indiquent un risque de rejet généralisé dans l'environnement au Canada. Les données expérimentales et modélisées, relatives aux effets sur l'environnement, sont présentées dans les tableaux 6a et 6b.

**Tableau 6a. Données empiriques sur la toxicité aquatique de la NVP**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Algues ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Aiguë (72 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>1</sup>	780	BASF, 1988a
Algues ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> )	Aiguë (96 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>1</sup>	>1 000	BASF, 1988a
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë (48 heures)	CE <sub>50</sub> <sup>1</sup>	45	BASF, 1988a
Poisson ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Aiguë (96 heures)	CL <sub>50</sub> <sup>2</sup>	913	BASF, 1987a
Poisson ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	Aiguë (72 heures)	CL <sub>50</sub> <sup>2</sup>	976	BASF, 1987a

<sup>1</sup> CE<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai.

<sup>2</sup> CL<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai.

**Tableau 6b. Données modélisées sur la toxicité pour les organismes aquatiques pour la NVP**

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Poisson	Aiguë	CL <sub>50</sub> <sup>1</sup>	348	ECOSAR, 2000-2008 (Amides)
Poisson	Chronique	Vtc	2,05	
Algues vertes	Aiguë	CE <sub>50</sub>	0,75	
Algues vertes	Chronique	Vtc <sup>2</sup>	0,18	
Daphnie	Aiguë	CL <sub>50</sub>	107	
Daphnie	Chronique	Vtc	1,4	
Poisson	Aiguë	CL <sub>50</sub>	1 888	OASIS Forecast, 2005
Poisson	Aiguë	CL <sub>50</sub>	27 047	AIES, 2003-2005
Daphnie	Aiguë	CL <sub>50</sub>	145	AIES, 2003-2005
Algues	Aiguë	CE <sub>50</sub> <sup>3</sup>	26,1	AIES, 2003-2005
Poisson	Aiguë	CL <sub>50</sub>	1 400	TOPKAT, 2004

<sup>1</sup> CL<sub>50</sub> – Concentration létale pour 50 % de la population d'essai

<sup>2</sup> Vtc – valeur de toxicité chronique

<sup>3</sup> CE<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai.

Des études empiriques sur l'écotoxicité aiguë sont disponibles pour les poissons, les daphnies, les algues et les microorganismes, toutefois les résultats proviennent d'études non publiées faisant partie du Rapport d'évaluation des risques de l'Union européenne (EURAR, 2003; voir le tableau 6a). Les valeurs déclarées pour l'écotoxicité sont de 45 mg/L pour une étude d'immobilisation des daphnies de 48 heures, de 913 mg/L pour une CL<sub>50</sub> de 96 heures et de 976 mg/L pour une CL<sub>50</sub> de 72 heures sur l'*Oncorhynchus mykiss*. Les effets du NVP sur la reproduction et le taux de croissance du *Scenedesmus subspicatus* ont été étudiés, et les valeurs de la CE<sub>50</sub> de 72 à 96 heures pour la diminution de la reproduction et la diminution du taux de croissance étaient de 780 mg/L et de plus de 1 000 mg/L, respectivement. Les valeurs de la CE<sub>10</sub> du *Scenedesmus subspicatus*, qui correspondent aux concentrations sans effet observé (CSEO), varient de 115 à 125 mg/L

de 72 à 96 heures, respectivement, et indiquent que ces algues ne sont probablement pas sensibles au NVP.

Les résultats de la modélisation des effets aigus pour les poissons, les daphnies et les algues (tableau 6a) correspondent aux résultats empiriques, bien que l'un des deux modèles semblent surestimer la toxicité des algues vertes ( $CE_{50} = 0,75$  mg/L) (ECOSAR, 2008). Les valeurs de modélisation sur la toxicité chronique indiquent une toxicité supérieure aux résultats pour la toxicité aiguë et sont douteuses.

Les valeurs expérimentales sur la toxicité indiquent un niveau de toxicité aiguë de faible à modérée, et c'est pourquoi cette substance ne cause généralement pas d'effets nocifs aigus aux organismes aquatiques lorsque sa concentration est faible (<1 mg/L). Cependant, certains résultats du modèle (à l'exception des estimations d'ECOSAR concernant les algues) laissent entendre la possibilité d'effets chroniques lorsque les concentrations d'exposition sont relativement faibles. Ces données laissent entendre que la NVP a le potentiel d'être modérément à hautement dangereuse pour les organismes aquatiques très sensibles qui sont exposés sur de longues périodes de temps.

Une valeur prudente de la concentration estimée sans effet (CESE) a également été déterminée à partir de la valeur empirique de toxicité la plus basse relevée, soit la  $CE_{50}$  de la *Daphnia magna*, qui est de 45 mg/L. Cette valeur a été définie comme valeur de toxicité critique, puis divisée par un facteur d'évaluation de 100 pour tenir compte de certaines incertitudes liées à la variabilité interspécifique et intraspécifique de la vulnérabilité, ainsi que de l'extrapolation de la valeur de la  $CE_{50}$  constatée en laboratoire à une valeur sans effet sur le terrain. On obtient une valeur prudente pour la CESE de 0,45 mg/L.

On n'a trouvé aucune étude concernant les effets de cette substance sur l'environnement dans d'autres milieux que l'eau.

## A – Rejets industriels

L'exposition aquatique du NVP 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 <sup>3</sup> /jour
D :	facteur de dilution dans l'eau réceptrice, sans dimension

Une analyse de l'exposition propre aux sites a été réalisée pour le milieu aquatique sur un total de trois sites où du NVP était utilisé en grande quantité. La quantité de cette substance utilisée sur chaque site (Q) était comprise entre 10 000 et 100 000 kg/an. La fraction perdue dans les eaux usées (L) à partir de l'installation sur chaque site a été estimée de façon prudente à 5 %, provenant du nettoyage des contenants de produits chimiques et des processus de traitement. On a également présumé, en toute prudence, qu'aucun traitement des eaux usées n'était effectué sur place. On a de plus présumé que les eaux usées contenant la substance étaient rejetées dans les égouts, et qu'elles étaient ainsi traitées par les usines de traitement des eaux usées locales. L'usine de traitement des eaux usées de chaque site a été désignée comme un système secondaire, et son taux d'élimination a été estimé à 62 % (R) par un modèle informatique du système ASTreat (ASTreat, 2006). Sur les trois sites, l'effluent de l'usine de traitement des eaux usées était au nombre de 10 000 à 400 000 m<sup>3</sup>/jour (F) et le facteur de dilution dans l'eau réceptrice a été estimé à 10 (D). Enfin, les rejets se produisent vraisemblablement 250 jours par année (N), ce qui est typique pour les installations de petite et moyenne taille. D'après les hypothèses formulées ci-dessus et des données propres au site, les concentrations environnementales estimées (CEE) sur les trois sites varient de 0,0003 à 0,03 mg/L (Environnement Canada, 2010). Ces valeurs des CEE représentent le niveau d'exposition dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées municipale sur chaque site.

## B – Rejets de produits par les consommateurs

Comme on peut trouver du NVP dans les produits de consommation et que la substance peut être rejetée dans l'eau, Mega Flush, l'outil 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 de la substance dans différents cours d'eau récepteurs d'effluents issus des usines de traitement des eaux usées dans lesquelles ont été rejetés par les consommateurs des produits contenant cette substance (Environnement Canada, 2009c). Le tableur fournit ces estimations pour environ 1 000 sites de rejet dans tout le Canada, et ce, d'après des hypothèses réalistes.

L'équation et les données utilisées dans ce scénario sont décrites dans Environnement Canada (2009d). La CEE maximale de 0,15 mg/L a été calculée en fonction d'un scénario prudent. Ce scénario prudent suppose que le rejet total découlant des produits de consommation importés au Canada parmi un nombre approximatif de 1 000 sites est de la quantité maximale de 100 000 kg/an, et que le taux d'élimination des usines de traitement des eaux usées est de zéro. De plus, les valeurs d'entrée standard, comme le débit au 10<sup>e</sup> percentile des cours d'eau et la fréquence de rejet de 365 jours/an, ont été utilisées dans cette estimation.

### Caractérisation des risques pour l'environnement

La démarche suivie dans cette évaluation écologique préalable consistait à examiner les 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.

D'après les valeurs empiriques du log  $K_{oe}$  et les valeurs de bioaccumulation obtenues par modélisation cinétique, le NVP ne satisfait pas au critère de bioaccumulation (FBA, FBC ou  $K_{oe}$  égal ou supérieur à 5 000) énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

D'après les données empiriques et modélisées (se reporter aux tableaux 4a et 4b), le NVP ne satisfait pas aux critères de persistance dans l'air, dans l'eau, dans le sol et dans les sédiments (demi-vie dans l'air  $\geq 2$  jours, demi-vies dans le sol et dans l'eau  $\geq 182$  jours, et demi-vie dans les sédiments  $\geq 365$  jours), qui sont prévus dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (1999) (Canada, 2000).

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. Comme la valeur des CEE est de 0,0003 à 0,03 mg/L et que la valeur des CESE est de 0,45 mg/L, les quotients de risque estimés (CEE/CESE) applicables aux rejets industriels varient de 0,0007 à 0,07, et indiquant ainsi que les valeurs d'exposition ne sont probablement pas suffisamment élevées pour être nocives aux organismes aquatiques.

Quant à l'exposition due aux rejets de produits de consommation dans le réseau d'égouts, la valeur maximale des CEE est de 0,15 mg/L en fonction d'un scénario prudent, et les quotients de risque maximaux (CEE/CESE) sont de 0,3. Cela montre que les rejets de NVP des consommateurs et des industries dans le réseau d'égouts ne sont probablement pas nocifs pour les organismes aquatiques.

En somme, les résultats de la présente évaluation révèlent que la NVP n'a pas le potentiel de causer des effets écologiques nocifs au Canada. Cette conclusion a été tirée malgré les incertitudes causées par le manque de données empiriques sur les concentrations environnementales au Canada. Les concentrations dans l'eau ont été modélisées d'après des hypothèses prudentes.

Bien que des données empiriques étaient disponibles pour les propriétés physiques et chimiques, la biodégradation et les effets écologiques aigus de la NVP, aucune ne l'était sur les effets expérimentaux de la toxicité chronique. Des données modélisées ont aussi été utilisées pour compléter et confirmer la validité des données expérimentales. Un facteur d'application de 100 a été utilisé pour tenir en partie compte du fait que les résultats sur la toxicité aiguë étaient disponibles pour les trois niveaux trophiques. De plus, aucune information n'était disponible concernant la bioaccumulation de la NVP. La valeur du  $\log K_{oe}$  de 0,40 laisse entendre qu'il est peu probable que la bioaccumulation soit importante et les données disponibles sur la modélisation de la bioaccumulation pour la NVP le confirment.

Il y a une certaine incertitude quant à l'estimation du potentiel qu'aurait la NVP de causer des effets nocifs pour l'environnement selon les scénarios de rejet et de rejets dans les égouts, toutefois les hypothèses prudentes qui sont formulées d'après les modèles visent à s'assurer que les concentrations d'exposition ne sont pas sous-estimées.

## Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

### Évaluation de l'exposition

#### *Milieus naturels et alimentation*

L'annexe 1a présente les valeurs estimées de la limite supérieure de l'apport de NVP provenant des différents milieux environnementaux et des aliments, pour chaque groupe d'âge de la population générale du Canada. Ces valeurs estimées de la limite supérieure de l'apport varient entre  $2 \times 10^{-6}$  µg/kg p.c. par jour (pour les gens âgés de 12 à 19 ans, de 20 à 59 ans, et de 60 ans et plus) et  $5 \times 10^{-5}$  µg/kg p.c. par jour (pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans). Pour tous les groupes d'âge, l'air intérieur, selon les niveaux de NVP estimés dans l'air ambiant, est présumé comme étant la principale source d'exposition au NVP, mais il s'agit toutefois de très faibles niveaux.

Aucune information sur la concentration de NVP dans l'environnement canadien n'a été recensée pendant la préparation de ce rapport, et moins de 100 kg de NVP ont été rejetés dans l'environnement en 2006 (Environnement Canada, 2009a). Par conséquent, les

concentrations de NVP dans l'air, l'eau et le sol ont été présumés en fonction d'estimations de modélisation environnementales (ChemCAN, 2003) au moyen de scénario le plus défavorable et de la quantité importée au Canada (Environnement Canada, 2009a), ainsi que d'un taux de rejet des émissions estimé à 5 %. Selon ce scénario, les concentrations prévues de NVP dans l'air, l'eau et le sol seraient très faibles, soit de  $8,64 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ , de  $3,57 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{L}$  et de  $4,37 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{kg}$ , respectivement (ChemCAN, 2003).

Bien que la NVP ne soit pas autorisée comme additif alimentaire, on a recensé quelques utilisations alimentaires de PVP (dans lequel la NVP peut être présente en tant que résidu) pour lesquelles il y a des différences d'utilisation d'additifs alimentaires. Par exemple, comme agent de collage dans diverses boissons alcoolisées, le maximum est de 2 ppm dans le produit fini, comme liant pour les comprimés dans les édulcorants de table contenant de l'aspartame, le niveau d'utilisation maximum est de 0,3 %, et comme réducteur de viscosité et comme stabilisant dans les agents dispersants de laque bleue, le niveau d'utilisation maximum doit être conforme aux bonnes pratiques industrielles (résidus de PVP n'excédant pas 100 ppm dans les produits finis), selon la section 16 du *Règlement sur les aliments et drogues* (Canada [1978]). La PVP doit respecter les spécifications du *Food Chemicals Codex* (FCC) lorsqu'elle est utilisée dans ces additifs alimentaires (Canada [1978]). La monographie du FCC pour la PVP précise un critère d'acceptation pour l'insaturation (comme vinylpyrrolidone) n'excédant pas 0,001 % (FCC, 2008). De la même manière, la polyvinylpolypyrrolidone (PVPP) pourrait être utilisée comme agent de collage dans la fabrication de certaines boissons alcoolisées vendues au Canada. Pour la PVPP, le FCC a le même critère d'acceptation pour l'insaturation (comme vinylpyrrolidone) que la PVP (c.-à-d. n'excédant pas 0,001 %). Même si le *Règlement sur les aliments et drogues* ne régit pas la PVPP en tant qu'additif alimentaire lorsqu'elle est utilisée ainsi, la PVPP est une poudre insoluble dans l'eau et on estime donc qu'elle serait éliminée par filtration. Par conséquent, on prévoit une exposition à la NVP négligeable chez les consommateurs lorsque la PVPP est utilisée comme agent de collage dans la fabrication de boissons alcoolisées.

Au Canada, la NVP peut être présente comme impureté résiduelle dans les ingrédients des adhésifs pour les sacs en papier ou en polyéthylène dont les extrémités sont collées pour emballer les aliments secs. Elle peut aussi être présente dans les encres à séchage UV utilisées sur les bouteilles de plastique. Puisque l'adhésif n'est pas en contact avec les aliments secs et que l'encre est appliquée sur la surface extérieure, il n'y a pas de contact direct avec les aliments, et l'exposition est donc négligeable (communication personnelle de 2009 de la Direction des aliments de Santé Canada adressée au Bureau de la gestion du risque de Santé Canada; source non citée).

En raison de l'absence de données environnementales et de la quantité non importante des rejets de NVP dans l'environnement canadien (Environnement Canada, 2009a), il est peu probable que les Canadiens et les Canadiennes soient exposés à de fortes concentrations de NVP dans l'environnement. Cette conclusion est appuyée par une estimation de la limite supérieure d'absorption quotidienne de NVP selon laquelle 5 % du NVP importé au Canada (Environnement Canada, 2009a) est rejeté dans l'atmosphère (annexe 1a).

Malgré l'incertitude liée aux niveaux de NVP dans les milieux environnementaux et les aliments, la confiance à l'égard de l'évaluation de l'exposition environnementale est modérée, d'après les utilisations limitées de cette substance au Canada et les faibles niveaux d'exposition estimés selon le scénario de pire éventualité dans lequel la totalité de la NVP importée au Canada est rejetée dans l'atmosphère.

#### *Produits de consommation*

On trouve les polymères dérivés de la NVP dans une vaste gamme de produits de soins personnels dont les produits capillaires, les hydratants et les nettoyants, le déodorant, le vernis à ongles, la crème à raser et le maquillage. En raison de l'utilisation généralisée des polymères dérivés de la NVP dans les produits de soins personnels, ces derniers sont considérés comme la première source d'exposition à la NVP chez les consommateurs canadiens, même si les niveaux de concentrations sont en quantité trace et résiduelle uniquement.

La société BASF a recensé sept polymères disponibles au Canada ainsi que leurs niveaux de NVP résiduels maximum correspondants, notamment l'homopolymère PVP (100 ppm), et deux copolymères de NVP quaternisés : le polyquaternium-16 (100 ppm) et le polyquaternium-11 (50 ppm) (BASF, 2006). En Europe, la concentration maximum autorisée de NVP dans les cosmétiques contenant de la PVP est de 1 000 ppm, mais la concentration déterminée de manière analytique ne dépasse jamais 100 ppm (EURAR, 2003). En Australie, le copolymère polyquaternium-44 a un niveau résiduel maximum de NVP de 50 ppm (NICNAS, 2001). Le niveau de 100 ppm a été choisi comme niveau résiduel de NVP maximal au Canada dans les polymères à cosmétiques, car il s'agit de la plus haute concentration connue au Canada.

Les niveaux de NVP dans les produits de soins personnels du Canada sont estimés en supposant qu'il y a une concentration résiduelle de 100 ppm de NVP dans les concentrations de polymère dérivé de la NVP dans les produits de soins personnels (tableau 7). L'identification des produits de soins personnels et des concentrations de polymère indiquées au tableau 7 sont fournies par le Bureau de la gestion du risque de Santé Canada (communication personnelle de 2009; source non citée).

**Tableau 7. Concentrations de NVP dans les produits de soins personnels.**

Catégorie des produits de soins personnels	Concentration de NVP <sup>1</sup> (ppm)	95 <sup>e</sup> centile concentration de NVP (ppm)
Produits utilisés pour dériver une évaluation d'exposition		
Crème anti-rides	1-3	3
Crème pour bébés	0,1-3	3
Mousse pour le bain <sup>2</sup>	≤1	1
Déodorant	≤1	1
Décolorant pour cheveux	0,3-1	1
Revitalisant capillaire	≤30	10
Colorant capillaire	≤10	3

<b>Catégorie des produits de soins personnels</b>	<b>Concentration de NVP<sup>1</sup> (ppm)</b>	<b>95<sup>e</sup> centile concentration de NVP (ppm)</b>
Produits de soins capillaires (gel) <sup>3</sup>	<100	10
Shampooing	≤10	10
Produits à permanentes <sup>4</sup>	≤10	10
Maquillage (ligneur)	0,3-3	3
Maquillage (mascara)	≤30	10
Maquillage (fard à paupière)	≤30	30
Maquillage (pour le visage)	0,1-10	10
Hydratant (corps)	≤10	3
Hydratant (pour le visage)	0,1-30	30
Vernis à ongles	3-30	30
Crème à raser	≤3	3
Nettoyant pour la peau	1-3	1
<b>Produits exclus de l'évaluation de l'exposition</b>		
Sels pour le bain <sup>2</sup>	0,3-1	1
Produits de soins capillaires (crème) <sup>3</sup>	0,1-30	10
Produits de soins capillaires (mousse) <sup>3</sup>	≤30	10
Produits de soins capillaires (vaporisateur) <sup>3</sup>	≤30	10
Produit défrisant <sup>4</sup>	≤10	3
Produit bronzant <sup>5</sup>	Inconnu	Inconnu
Bandes blanchissantes pour les dents <sup>6</sup>	10-30	30

Source : Communication de données de 2009 du Système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada, échangée entre le Bureau de gestion du risque de Santé Canada et le Bureau d'évaluation des risques de Santé Canada; source non citée.

<sup>1</sup> D'après un niveau résiduel de NVP maximum dans le polymère de 100 ppm (BASF, 2006). Les résultats peuvent aussi être exprimés en tant que concentration de polymère dérivé de la NVP dans les produits de soins personnels (% p/p).

<sup>2</sup> La mousse pour le bain est utilisée aussi fréquemment que les sels de bain (RIVM, 2006), mais elle est utilisée par un davantage de gens (âgés de 6 mois à 60 ans et plus) comparativement aux sels de bain (20 à 60 ans).

<sup>3</sup> On estime que le gel pour cheveux, la crème, la mousse et la laque ont la même fréquence d'utilisation (RIVM, 2006). L'exposition à la NVP par le gel pour cheveux est plus grande que par les autres produits capillaires d'après les concentrations maximum de NVP.

<sup>4</sup> Les solutions à permanentes et les produits défrisants ont des scénarios de modélisation et des niveaux de concentration de NVP identiques (RIVM, 2006).

<sup>5</sup> Information insuffisante pour évaluer l'exposition.

<sup>6</sup> L'exposition est considérée négligeable d'après la quantité de produit utilisée par utilisation.

Source : 2009 données du système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada communiquées par le bureau de gestion des risques, Santé Canada, au bureau de l'évaluation des risques de Santé Canada, source non citée

Les concentrations de polymère dérivé de la NVP présents dans les produits de soins personnels sont groupées en catégories (par exemple le maquillage facial, vernis à ongles, etc.) et déclarés en tant que plage (note en bas du tableau 7). Pour 10 de 25 catégories présentées dans le tableau 7, la limite supérieure de la plage de concentration de polymère est de 30% ou plus. Cependant, les concentrations de polymères dans les produits de soins personnels compris dans les plages ne sont pas également distribuées : 60% des produits de soins personnels dans les 10 catégories ont des concentrations de polymère dérivé de la NVP à la limite inférieure de la plage (concentration  $\leq 1\%$ , par poids). Au Canada, moins de 3 % des produits de soins personnels ont des niveaux de polymères dérivé de la NVP supérieur à 10 % (communication de 2009 du Bureau de la gestion du risque de Santé Canada, adressée au Bureau de l'évaluation des risques de Santé Canada; source non citée). Pour protéger la population générale du Canada, les estimations d'absorption de NVP de ce rapport sont basées sur le 95<sup>e</sup> centile des niveaux résiduels de NVP dans les produits de soins personnels.

Les estimations de toxicité chronique et aiguë de la limite supérieure d'absorption de NVP ont été faites selon le logiciel de modélisation des produits de consommation et sont présentées à l'annexe 1b (ConsExpo, 2006). Les produits de soins personnels appliqués deux fois par semaine ou plus sont classés dans la catégorie des sources d'exposition à la NVP chronique, alors que les sources d'exposition aiguë sont définies pour les produits de soins personnels utilisés une fois par mois ou moins souvent.

L'absorption de NVP chronique maximum par les produits de soins personnels varie entre 1,1 à 2,2  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$  par jour. Les adolescents âgés entre 12 et 19 ans présentent l'absorption chronique estimée la plus élevée (2,2  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$  par jour), suivis par les adultes âgés de 20 à 59 ans et les personnes âgées de 60 ans et plus avec une absorption identique de 1,9  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$  par jour. Les enfants âgés entre 6 mois et 4 ans présentaient les estimés d'absorption maximum de NVP les plus faibles à 1,1  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$  par jour.

Les absorptions d'exposition aiguë à la NVP à partir des produits de soins personnels étaient de 22 et 18  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$  par événement pour les adolescents et les rates de la population adulte, respectivement. Les absorptions d'exposition aiguë pour les nourrissons et les enfants âgés de 4 ans et moins n'ont pas été déterminées car les scénarios impliquaient l'application de décolorant pour cheveux, de teinture ou de solution à permanentes.

Pour toutes les catégories d'âge, la principale voie d'exposition par les produits de soins personnels est cutanée, bien que les voies par inhalation et orale existent. La laque pour cheveux peut être absorbée par inhalation mais n'a pas été considérée pour cette évaluation, car le gel pour cheveux est utilisé à des fins similaires et présente une estimation d'absorption totale plus élevée. L'exposition par inhalation aiguë calculée pour la laque pour cheveux est considérée négligeable à  $7,5 \times 10^{-5}$   $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$  par événement. L'exposition orale à la NVP provenant des bandes blanchissantes pour les dents n'a pas été considérée comme une source d'exposition importante d'après la quantité de produit appliquée à chaque utilisation.

En tenant compte de l'absorption de NVP par les produits de soins personnels, il est peu probable qu'une partie importante de la population utilise régulièrement tous les types de produit contenant de la PVP. Certains produits de soins personnels ont donc été exclus de l'évaluation d'exposition présentée à l'annexe 1b. Il existe plusieurs raisons d'exclure certains produits de soins personnels de la détermination de l'absorption quotidienne maximale de NVP. Lorsqu'on peut évaluer raisonnablement que plus d'un produit de soins personnel peut être utilisé aux mêmes fins ou à des fins similaires, le produit contenant la plus grande concentration de NVP (par exemple le gel pour cheveux plutôt que la mousse ou la laque pour cheveux) ou celui étant le plus utilisé par un pourcentage de la population générale (par exemple la mousse pour le bain plutôt que les sels de bain) a été sélectionné pour dériver l'estimation d'exposition. Pour certains produits (produits bronzants, blanchissant pour les dents), les données disponibles étaient insuffisantes pour mener une évaluation de l'exposition. En général, les principales sources d'exposition à la NVP par les produits de soins personnels sont les produits sans rinçage contenant de hauts niveaux résiduels de NVP, comme les hydratants (pour le corps et le visage) et le gel pour cheveux. On a appliqué aux produits qui se rincent (shampooing et revitalisant, crème à raser et nettoyant pour le corps) un facteur de rétention de 10 % pour les évaluations d'exposition.

D'après l'information obtenue des entreprises canadiennes, on a déclaré que 99 % de NVP a été utilisé dans la formulation de colorants et d'encre à séchage UV (Environnement Canada, 2009a). Les revêtements et les encres UV sont traités *in situ* et servent à enduire les surfaces rigides ou semi-rigides telle le métal, le bois ou le plastique (EURAR, 2003). Les colorants et les encres à séchage UV ne sont pas destinés à la vente au grand public et, une fois traités, les niveaux résiduels de NVP pour ce type d'utilisation sont inférieurs aux limites détectables (EURAR, 2003; Environnement Canada, 2009a). Tel qu'il a été discuté précédemment, les encres à séchage UV contenues dans les emballages alimentaires n'entrent pas en contact avec les aliments, l'exposition des consommateurs à la NVP par ces produits est donc négligeable.

Au Canada, la PVP est inscrite au Système de déclaration des médicaments SDM (2009) de Santé Canada en tant qu'ingrédient non médicinal présent dans les produits pharmaceutiques finaux. La NVP peut donc être présente dans les produits pharmaceutiques comme impureté (communication personnelle de 2009 de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada adressée au Bureau de gestion du risque de Santé Canada; source non citée). L'Union européenne (EURAR, 2003) a décrit un « scénario de pire éventualité raisonnable » dans lequel la consommation quotidienne de comprimés est de 30. Selon ce scénario, l'exposition de NVP par les produits pharmaceutiques au Canada serait plus faible que l'exposition de NVP par les produits de soins personnels. On doit également noter que les risques potentiels associés à la prise de tout excipient dans les médicaments, y compris la NVP, doivent être pris en compte par rapport à l'affection sous-jacente qui est traitée. L'absorption de NVP par les produits pharmaceutiques n'a donc pas été estimée.

La confiance à l'égard de l'évaluation de l'exposition à la NVP par les produits de consommation est modérée, selon la quantité limitée de données canadiennes disponibles

sur l'exposition et l'utilisation. L'exposition à cette substance par les produits de soins personnels a été déterminée à l'aide d'un logiciel de modélisation de l'exposition, mais la confiance à l'égard des résultats obtenus est modérée, car les niveaux résiduels de NVP dans les polymères sont basés sur des données récentes du fabricant et appliqués à des concentrations de polymère très prudentes.

### Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 2 présente un aperçu des principales études toxicologiques pour la NVP.

La Commission européenne a classifié la NVP dans la catégorie 3 pour la cancérogénicité (substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles) avec mention de risque R40 (preuve insuffisante des effets cancérogènes), mais elle a également déclaré que l'information disponible n'était pas adéquate pour établir une évaluation satisfaisante (EURAR, 2003). Une classification similaire relative à la cancérogénicité a été accordée par l'Australie : Cancérogène de catégorie 3 (NICNAS, 2000). Ces classifications sont basées sur des preuves claires de cancérogénicité chez des rats exposés par inhalation, sur l'absence d'études sur le potentiel cancérogène de la NVP chez d'autres animaux expérimentaux et chez les humains, et enfin sur le manque d'activité génotoxique dans de nombreux essais *in vitro* et dans quelques essais *in vivo*. Une classification de Groupe 3 (non classifiable quant à sa cancérogénicité pour les humains) a été donnée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1999) d'après la même base de données sur la cancérogénicité, mais en l'absence d'études sur la génotoxicité, qui n'ont pas été mises à la disposition du groupe de travail.

Des rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont été exposés à des concentrations de NVP de 0, 23, 46 ou 92 mg/m<sup>3</sup> (0, 7,1, 14,3 et 28,5 mg/kg p.c. par jour : conversion de la dose conformément à Santé Canada, 1994) stabilisé par 3 ppm de Kerobit pendant 24 mois. Chez les deux sexes, on a observé une nette augmentation de l'incidence liée à la dose de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes des fosses nasales dans tous les groupe de dosage, une augmentation de l'incidence liée à la dose des adénocarcinomes des fosses nasales dans le groupe à dosage moyen et élevé, ainsi qu'une très forte augmentation de l'incidence de carcinomes malphigiens dans le larynx, dans le groupe à dosage élevé. Les adénomes et les adénocarcinomes des fosses nasales sont considérés comme des tumeurs différents car ils apparaissent dans des régions différentes (BASF, 1992a; Klimisch *et al.*, 1997a)<sup>2</sup>. La cancérogénicité de la NVP a également été examinée dans une étude dont les tests étaient confinés au foie. On a observé des changements néoplasiques chez des rats femelles exposées à 207 mg/m<sup>3</sup> de NVP (64,2 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994) non stabilisé pendant 3 mois, suivie d'une période de rétablissement de 21 mois. Aucune tumeur au foie n'a été détectée chez les animaux témoins (BASF, 1987b; Klimisch *et al.*,

---

<sup>2</sup> Le CIRC (1999) a décrit une étude d'un an distincte (Klimisch *et al.*, 1997b) pendant laquelle des adénomes des fosses nasales ont été observés, mais cette étude semble être un groupe satellite d'une étude de 2 ans basée sur les mêmes conditions expérimentales, la présence d'un groupe satellite pendant 3 mois et la similitude des effets néoplasiques et non néoplasiques décrits.

1997a). Cette étude est venue appuyer la conclusion que les tumeurs au foie observées lors de l'étude de 2 ans étaient causées par la NVP et non aux petites quantités de Kerobit présent.

Plusieurs études sur la génotoxicité *in vitro* et un certain nombre d'études sur la génotoxicité *in vivo* de la NVP ont été recensées. Il n'y avait aucune indication de génotoxicité dans une grande variété de tests *in vitro* autant dans les systèmes cellulaires des bactéries que des mammifères (BASF, 1978a; 1987c; HRC, 1978a; Litton Bionetics, 1980a; b; c; Simmon et Baden, 1980; Knaap *et al.*, 1985) à l'exception d'une étude mal documentée qui a recensé de légères augmentations dans les échanges de chromatides sœurs des cultures de lymphocytes humains (Norppa et Tursi, 1984). Les études *in vivo* étaient limitées. On a recensé aucune augmentation de l'induction de micronoyaux dans la moelle épinière des souris selon une dose par gavage de 600 mg/kg p.c. (BASF, 1993). En outre, il n'y avait aucune augmentation de la fréquence de mutations létales héréditaires chez le *Drosophila melanogaster* mâle (Knaap *et al.*, 1985) et il n'y avait aucune preuve des fixations protéiniques, d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN) dans le foie des rats mâles après l'injection intrapéritonéale (IRI, 1985). D'après les résultats de génotoxicité généralement négatifs, il est probable que des mécanismes non génotoxiques aient contribué au développement des tumeurs dans le foie, les fosses nasales et le larynx, dans les études sur la cancérogénicité *in vivo*. Le mode d'action sous-jacent indéterminé du développement des tumeurs induites par la vapeur de NVP fait en sorte que ces tumeurs doivent être considérées pertinentes pour la santé humaine (EURAR, 2003). Aucune étude sur la cancérogénicité de la NVP par voie orale et cutanée n'a été recensée.

L'exposition aiguë à la NVP a été étudiée sur une vaste gamme d'espèces (BASF, 1953; 1955; 1963a; b; 1964; 1979b; c; 1996; Kvasov, 1972; FDRL, 1975; Burnette, 1978; HRC, 1978b; Schwach et Hofer, 1978). Les valeurs minimales de la dose létale médiane/concentration létale médiane (DL<sub>50</sub>/CL<sub>50</sub>) recensées sont les suivantes : 834 à 1 314 mg/kg p.c. chez les rats (par voie orale), 3 070 mg/m<sup>3</sup> (952 mg/kg p.c. par jour) chez les rats (par inhalation) et 560 mg/kg p.c. chez les lapins (par voie cutanée). Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 200 mg/kg p.c. et une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 375 mg/kg p.c. d'après la mortalité suite à l'exposition aiguë par voie cutanée ont également été recensées dans une étude menée sur les lapins (FDRL, 1975; Burnette, 1978). Toutefois, dans une autre étude menée sur la même espèce, aucune mortalité, irritation locale ou anomalies n'ont été observées à une dose de 400 mg/kg p.c. (BASF, 1979c).

Des études à doses intensives et répétées par inhalation ont été menées sur des rongeurs à des doses variant entre 4,6 et 553 mg/m<sup>3</sup>, selon diverses durées d'exposition allant jusqu'à 2 ans (BASF, 1986a; b; 1988b; c; d; e; 1992a; Klimisch *et al.*, 1997a; b). Les doses de NVP de 207 et 553 mg/m<sup>3</sup> (275,3 et 171,4 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada 1994) ont causé la mortalité chez les souris et les rats, respectivement (BASF, 1986a; 1988e; Klimisch *et al.*, 1997b). On a observé de façon constante une dysprotéïnémie, l'augmentation des niveaux des enzymes marqueurs de toxicité du foie ainsi que des changements hématologiques qui laissent entendre une anémie. Le foie et les voies

respiratoires ont été définis comme les principaux tissus cibles. La sévérité des changements pathologiques varie selon la dose et la durée de l'exposition. Dans une étude de 3 mois sur des rats, on a observé des symptômes de toxicité des fosses nasales, dont de l'inflammation, une atrophie de l'épithélium olfactif, une hyperplasie des cellules basales, ainsi qu'une légère dysprotéinémie, avec une CMENO de 23 mg/m<sup>3</sup> (7,1 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994) (BASF, 1986a,b; Klimisch *et al.*, 1997b).

La même valeur de CMENO de 23 mg/m<sup>3</sup> a été déterminée pour les expositions plus courtes de 7 semaines chez les souris et les rats, pendant lesquelles on a également observé de l'inflammation, une atrophie de l'épithélium olfactif, ainsi qu'une hyperplasie des cellules basales chez les souris. Une atrophie de l'épithélium olfactif et une nécrobiose centrolobulaire hépatique ont été observées chez un rat (BASF, 1988d; e; Klimisch *et al.*, 1997b). Cette CMENO a aussi été déterminée pour les longues expositions d'un maximum de deux ans, pendant lesquelles on a détecté une hépatotoxicité (hyperplasie focale des hépatocytes, éléments éosinophiles et éléments de spongieuse hépatique) et une irritation des voies respiratoires supérieures (métaplasie focale de l'épithélium respiratoire, inflammation, atrophie de l'épithélium olfactif, hyperplasie focale des glandes sous-muqueuses et inflammation focale mucopurulente du larynx) (BASF, 1992a; Klimisch *et al.*, 1997a). À des doses plus élevées, on a observé des changements dégénératifs des noyaux, une infiltration graisseuse, une accumulation de glycogène dans les hépatocytes, ainsi qu'une nécrobiose dans la région centrolobulaire du foie (EURAR, 2003). La concentration de 23 mg/m<sup>3</sup> était la concentration minimale testée dans toutes les études sur l'exposition par inhalation recensées, à l'exception de l'étude de 3 mois sur les rats; aucun effet n'a été observé à la dose minimale de 4,6 mg/m<sup>3</sup> (1,4 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994) (BASF, 1986a,b; Klimisch *et al.*, 1997b).

En revanche, lorsque de la NVP a été administrée à répétition par voie orale, les voies respiratoires n'étaient plus un tissu cibles et des doses plus élevées (équivalentes aux concentrations par inhalation) ont été nécessaires pour provoquer la toxicité hépatique. Une DMENO de 40 mg/kg p.c. par jour a été définie dans l'étude de 3 mois par gavage chez les rats; à cette dose, on a observé une augmentation de la consommation d'eau, de l'activité de la  $\gamma$ -glutamyltransférase (importante uniquement chez les femelles) et du poids relatif du foie des femelles. Les éléments dans le foie qui étaient morphologiquement similaires à ceux observés dans les études sur l'exposition par inhalation étaient cependant seulement visibles à 100 mg/kg p.c. par jour (BASF, 1986c; Klimisch *et al.*, 1997b). L'hydrolyse et/ou la polymérisation spontanée de la NVP dans les conditions acides de l'estomac avant l'absorption ont été suggérées pour réduire la biodisponibilité orale et donc la toxicité de la NVP (EURAR, 2003). Une DMENO de 4,1-8,3 mg/kg p.c. par jour (l'écart est causé par une diminution de la dose avec le temps) a été établie pour les rats exposés à la NVP pendant 3 mois par l'eau qu'ils buvaient, d'après une légère diminution de la consommation d'eau, une dysprotéinémie et une baisse des niveaux de protéines, de globulines et, chez les femelles, d'albumine totales (BASF, 1986d; Klimisch *et al.*, 1997b). Une DMENO de 5 mg/kg p.c. par jour a été définie pour les rats exposés à la NVP par l'eau qu'ils buvaient, pendant une durée d'exposition plus courte de 21 jours. À cette dose, une diminution liée à la dose de la

consommation d'eau et du gain de poids corporel a été observée chez les femelles. Aucune étude sur la toxicité de la NVP par inhalation à doses répétées n'a été recensée.

Des rats Sprague-Dawley femelles ont été exposées à des concentrations de NVP de 0, 4,6, 23 ou 92 mg/m<sup>3</sup> (0, 1,4, 7,1 ou 28,5 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994) pendant les jours 6 à 19 de la gestation pour déterminer la toxicité de la NVP pour le développement. Une CMENO de 92 mg/m<sup>3</sup> pour la toxicité fœtale a été déterminée d'après une réduction du poids corporel fœtal, une ossification incomplète et des côtes ondulées, alors qu'une CMENO de 23 mg/m<sup>3</sup> a été observée chez les mères enceintes d'après une réduction du gain de poids corporel. Les chercheurs ont de plus conclu, selon le rapport d'évaluation des risques de l'Union européenne (EURAR, 2003), qu'il était prouvé que les rates enceintes peuvent être davantage sujettes à toxicité de la NVP que les rates non enceintes, d'après l'ampleur des réductions de gain de poids (BASF, 2001).

Bien que les effets nocifs potentiels de la NVP sur la fertilité n'ont pas été expressément examinés chez les animaux expérimentaux, aucun effet nocif sur les organes reproducteurs n'a été recensé dans les études à doses répétées. Ces études ont examiné les organes reproducteurs de rats respirant des aérosols selon les doses suivantes : rats, dose maximale de 300 mg/m<sup>3</sup> (93 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994) pendant 4 semaines (FDRL, 1976); rats et souris, dose maximale de 207 mg/m<sup>3</sup> (64,2 et 275,3 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994, pour les rats et les souris respectivement) pendant 7 semaines; (BASF, 1988d; e; rats, dose de 207 ou 553 mg/m<sup>3</sup> (64,2 ou 171,4 mg/kg p.c. par jour; Santé Canada, 1994) de NVP pendant 3 mois (BASF, 1986a); rats, dose de 92 mg/m<sup>3</sup> (28,5 mg/kg p.c. par jour<sup>4</sup>) de NVP pendant 2 ans (BASF, 1992a); et rats, doses de 4,1 à 8,3 mg/kg p.c. par jour de NVP dans l'eau potable pendant 3 mois (BASF, 1986d; Klimisch *et al.*, 1997b).

Il n'a pas été prouvé que la NVP est un irritant pour la peau selon les études menées sur des animaux expérimentaux (BASF, 1963a; b; 1978b; 1979c) ni un sensibilisant cutané (BASF, 1996) mais, sous forme liquide, elle cause l'opacité cornéenne irréversible, le chémosis conjonctival et des lésions à l'iris lorsqu'elle est appliquée directement dans les yeux des lapins (BASF, 1978b; Burnette, 1978). L'Union européenne (EURAR, 2003) a aussi suggéré que la NVP est très susceptible de causer une irritation des voies respiratoires d'après une augmentation des fréquences respiratoires et des sécrétions nasales observées lors d'études sur l'exposition aiguë par inhalation et d'après sa capacité à irriter sévèrement les yeux.

La toxicocinétique de la NVP a été énormément caractérisée chez le rat et, à un moindre degré, chez le chien (Digenis et McClanahan, 1982; McClanahan *et al.*, 1983; 1984; 1987; Digenis, 1990; BASF, 1992b). La NVP est rapidement absorbée par voie orale et par inhalation, et on estime que son absorption cutanée est bonne selon l'Union européenne (EURAR, 2003), d'après ses caractéristiques physicochimiques et sa similarité structurelle à la *N*-méthyl-2-pyrrolidone. Les données sur l'absorption quantitative n'étaient toutefois pas disponibles pour les voies d'exposition orale et par inhalation. La NVP a une demi-vie plasmatique de 3 à 4 heures chez les rats, mais d'à peine 20 à 40 minutes chez les chiens, et cette différence n'est pas expliquée. Elle est

largement distribuée dans le corps, les plus hauts niveaux se trouvant dans le foie, le petit intestin et les reins. Des études sur le métabolisme du rat ont prouvé que la NVP se métabolise beaucoup en composés polaires (les deux principaux n'ont pas été identifiés), elle est rapidement éliminée dans l'urine, et en quantités beaucoup plus petites dans les matières fécales, la bile et le dioxyde de carbone expiré dans l'air.

Une seule étude épidémiologique a été recensée, mais en raison de l'incertitude associée aux niveaux réels de NVP inhalés ou à la possibilité de co-exposition aux autres produits chimiques par des travailleurs d'une usine de fabrication en Allemagne, elle n'a pas été prise en compte (Zober *et al.*, 1992).

La confiance dans la base de données sur la toxicité sur les animaux expérimentaux est modérée, puisque certaines données étaient disponibles pour corriger les effets qui peuvent être préoccupants d'après les expositions par inhalation et, jusqu'à un certain point, par voie orale. Cependant, aucune étude sur l'exposition chronique et cancérogène n'a été menée par voie orale et celles menées par inhalation ont étudié seulement une espèce, leur mode d'action demeurant non caractérisé. On a également noté un manque d'études par voie cutanée et de données sur les humains pour la plupart des paramètres.

## Caractérisation du risque pour la santé humaine

D'après la méthode du poids de la preuve, l'exposition à la NVP par inhalation est la cause de la cancérogénicité et de la toxicité dans le foie et les voies respiratoires. Les vapeurs de NVP étaient cancérogènes pour les rats, causant des tumeurs au foie, dans les fosses nasales et au larynx (BASF, 1987b; 1992a; Klimisch *et al.*, 1997a). Le potentiel cancérogène de la NVP n'a toutefois pas été testé chez d'autres animaux expérimentaux ou par d'autres voies d'exposition. Les données sur la génotoxicité de la NVP semblent indiquer un manque de génotoxicité, y compris de mutagénicité, mais les études *in vivo* étaient peu nombreuses. De plus, des tumeurs hépatocellulaires se sont développées après seulement 3 mois d'exposition, à 207 mg/m<sup>3</sup> de NVP (64,2 mg/kg p.c. par jour) chez les rats, suggérant l'initiation des changements irréversibles est précoce à des concentrations d'exposition élevées (BASF, 1987b; Klimisch *et al.*, 1997a). Certaines incertitudes sont soulevées quant aux mécanismes de développement des tumeurs nasales et du larynx. Par conséquent, en l'absence de preuves contraires, on doit supposer que ces tumeurs sont pertinentes pour la santé humaine. Une telle conclusion a aussi été formulée par l'Union européenne (EURAR, 2003). Puisque la NVP n'est probablement pas mutagénique, elle est considérée comme cancérogène avec seuil d'exposition avec une CMENO de 23 mg/m<sup>3</sup> (7,1 mg/kg p.c. par jour) d'après une augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes dans les fosses nasales chez les rats mâles et femelles (BASF, 1992a; Klimisch *et al.*, 1997a). Ces tumeurs ont été observées à la dose minimale testée dans une étude sur la toxicité et la cancérogénicité chroniques. Le même niveau d'effet critique basé sur les effets non néoplasiques a été déterminé dans les études à doses répétées d'une durée de 7 semaines à 2 ans (BASF, 1986a,b; 1988d; e; 1992a; Klimisch *et al.*, 1997a; b).

La comparaison de la CMENO pour l'exposition chronique par inhalation (c.-à-d. 7,1 mg/kg p.c. par jour) avec l'estimation de la limite supérieure de l'absorption quotidienne de NVP par le groupe le plus sévèrement exposé (12 à 19 ans) par les produits de soins personnels fréquemment utilisés au Canada ( $2,2 \times 10^{-3}$  mg/kg p.c. par jour) produisent une marge d'exposition (ME) d'environ 3 200. Cette valeur de marge d'exposition est également retenue pour les expositions à court terme et subchroniques aux produits de soins personnels, et elle est considérée adéquate en raison de la prudence associée aux estimations de limite supérieure d'exposition et à l'utilisation du taux d'absorption cutanée de 100 %.

Une DMENO basée sur une voie d'exposition autre que par inhalation a aussi été prise en compte pour les études à doses répétées. En l'absence d'études sur la toxicité par voie cutanée à doses répétées, une DMENO variant entre 4,1 et 8,3 mg/kg p.c. par jour (l'écart est causé par une diminution de la dose avec le temps) a été établie pour les rats exposés à la NVP pendant 3 mois par l'eau qu'ils buvaient. Ces doses sont basés sur un niveau auquel on a observé une légère diminution de la consommation d'eau, une dysprotéïnémie et une baisse des niveaux de protéines et de globulines totales chez les deux sexes et, chez les femelles, d'albumine totales (BASF, 1986d; Klimisch *et al.*, 1997b). Le niveau de toxicité de cette étude indique une déshydratation suite à une diminution de la consommation d'eau (possiblement due à l'appétibilité), et l'utilisation de ces paramètres à

titre de valeurs de référence toxicologiques est jugée comme une interprétation prudente de l'étude. D'après la DMENO et l'estimation de la limite supérieure quotidienne à la NVP par des produits de soins personnels fréquemment utilisés au Canada ( $2,2 \times 10^{-3}$  mg/kg p.c. par jour), la marge d'exposition présente un écart estimé entre 1 900 et 3 800. Cette étendue de marge d'exposition est jugée comme une protection adéquate de la santé humaine, puisque l'évaluation de l'exposition à la NVP par les produits de soins personnels est basée sur des estimations de limite supérieure prudentes et une utilisation du taux d'absorption cutanée à 100 %.

En l'absence de paramètres adéquats sur la toxicité aigüe par voie toxique, une marge d'exposition a été calculée pour la dose sans effet nocif observée la plus élevée dans la base de données des valeurs sur la toxicité aigüe. Une DSENO de 200 mg/kg p.c. a donc été utilisée pour le calcul de la marge d'exposition puisque la DMENO de 375 mg/kg p.c. était basée sur le taux de mortalité (FDRL, 1975; Burnette, 1978). La confiance à l'égard de cette DSENO est renforcée par les données indiquant aucune irritation locale, anomalies apparentes à l'autopsie et mortalité, à une dose de 400 mg/kg p.c. dans une autre étude menée sur les mêmes espèces (BASF, 1979c). La comparaison de cette dose avec effet critique à l'estimation de la limite supérieure de l'absorption aigüe totale de NVP par les produits de soins personnels (0,022 mg/kg par événement pour le groupe des gens âgés entre 12 et 19 ans) produit une marge d'exposition d'environ 9 100 qui est jugée comme une protection adéquate pour la santé humaine.

### **Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine**

Il y a une incertitude associée au critère d'effet du cancer puisque le mode d'induction des tumeurs n'a pas été analysé ni entièrement élucidé, que les études sur la cancérogénicité n'ont été effectuées que sur une seule espèce pour une seule voie d'exposition, et qu'aucune DSENO n'a été déterminée lors des études sur la cancérogénicité et les effets chroniques. Afin d'atténuer ces incertitudes, on estime que les tumeurs observées chez les rats sont pertinentes aux humains. De plus, il y a une incertitude associée au manque d'études par voie orale et cutanée, et au manque de données sur les humains pour la plupart des paramètres. Dans la majorité des études menées, aucune DSENO n'a été déterminée et la dose la plus faible testée était la DMENO. Toutefois, la marge d'exposition entre le niveau d'effet critique et l'absorption maximale de NVP estimée est jugée comme une protection adéquate pour corriger les écarts entre les données. Une valeur d'absorption par voie cutanée déterminée de manière expérimentale n'était pas disponible, ce qui aurait été particulièrement pertinent en raison de la prévalence de l'exposition des humains à la NVP par voie cutanée. En l'absence d'une valeur d'absorption par voie cutanée dérivée de manière expérimentale, une valeur de 100 % a été utilisée. Bien que cette hypothèse soulève de nombreuses incertitudes, l'utilisation d'une valeur d'absorption par voie cutanée de 100 % augmente grandement la prudence inhérente à la caractérisation des risques.

Le manque de données canadiennes récentes concernant les niveaux de NVP dans les milieux environnementaux, les aliments et les produits de consommation, constitue une

source d'incertitudes quant aux estimations de limite supérieure d'exposition pour la population générale du Canada. Cependant, les inquiétudes découlant de ces incertitudes sont réduites par la prise en compte de la marge d'exposition entre le niveau d'effet critique et l'absorption maximale de NVP estimée. Une confiance modérée est ressentie à l'égard du fait que les estimations d'exposition dérivées aux différents milieux et aux produits de consommation sont une protection adéquate pour la population générale du Canada, car des estimations et des scénarios de limite supérieure très prudents ont été utilisés en l'absence de données canadiennes récentes.

## Conclusions

D'après les renseignements inclus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que le NVP ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie. De plus, le NVP ne répond pas aux critères de persistance et de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

D'après la comparaison entre la limite supérieure estimée de l'exposition au NVP au Canada et les niveaux d'effet critique, on peut conclure que les marges d'exposition sont suffisamment protectrices de la santé humaine et que le NVP ne pénètre dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada.

Il est donc proposé de conclure que le NVP ne répond pas aux critères établis à l'article 64 de la *LCPE (1999)*.

L'inclusion de cette substance sera considérée dans la prochaine mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure*. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

## Références

- [AIES] Artificial Intelligence Expert System. 2003-2005. Version 1.25. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada. Modèle élaboré par Stephen Niculescu. Disponible auprès de la Section de l'évaluation des substances chimiques nouvelles, Division de l'évaluation écologique, Environnement Canada.
- Aldrich. 1995. Catalogue Handbook of Fine Chemicals. Sigma-Aldrich Co., USA.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.92a. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- 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. Accès: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104557877/home> [accès limité]
- ASTreat Model [modèle sur l'élimination des usines de traitement des eaux usées] 2006. Version 1.0. Cincinnati (OH) : Procter and Gamble Company [consulté le 3 juillet 2010]. Disponible auprès de Procter and Gamble Company, C.P. 538707, Cincinnati (OH) 45253-8707, États-Unis.
- BASF. 1953. Données inédites. Report on the Orientating Biological Testing of a-Pyrrolidone and N-Vinyl-a-Pyrrolidone. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Report Nos. III/50, III/51 (12.12.53) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF (1955). Données inédites. Report on the Testing of N-Vinyl-a-Pyrrolidone for Antineoplastic Effects. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Report Nos. V/103, 176, 233 (13.10.55) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1963a. Study of Acute Toxicity and Skin and Eye Irritation. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Report No. XIII/37 (2.5.63) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1963b. Study of Acute Toxicity and Skin and Eye Irritation. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhein (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Report No. XIII/38 (2.5.63) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1964. Report on the Acute and Sub-Acute Peroral Toxicity of Vinylpyrrolidone for Guinea Pigs, Rabbits and Cats. Unpublished Results. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Report No. XIII/38 (28.2.64) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1978a. Ames Test for Vinylpyrrolidone. Résultats inédits. Report No.: 77/241 (30.5.78). Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1978b. Primary Skin and Eye Irritation Tests with N-Vinylpyrrolidone in Albino Rabbits. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Germany) : BASF AG, Department of Toxicology, TNO Report No. B77/907-30 (août 1978) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1979a. BASF Aktiengesellschaft, Ecological Laboratory, étude inédite. [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1979b. Report on the Determination of the Acute Inhalation Toxicity, LC<sub>50</sub> of Vinylpyrrolidone in a 4 Hour Exposure Period on Sprague-Dawley Rats. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Report No. 77/753 (22.1.79) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1979c. Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von Vinylpyrrolidon Dest. (mit 10 ppm Kerobit BDP stabilisiert) an der Rückenhaut weißer Kaninchen. (8.1.79). Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1986a. Study of the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone in Sprague-Dawley Rats (3-Month Study). Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 42J0165/8005 (12.3.86) [cité dans EURAR, 2003].
- BASF. 1986b. Study of the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone as a Vapour in Sprague-Dawley Rats after 3-Month Inhalation (Supplementary Study). Résultats inédits.

Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 42I0186/8233 (12.3.86) [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1986c. Report on the Pilot Studies of the Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone in Wistar Rats after Administration in the Drinking Water for 3 and 4 Weeks and after Administration by Gavage for 13 Weeks. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 12C0053/8404 (21.2.86) [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1986d. Report on the Study of the Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone in Rats after 3-Months. Administration in the Drinking Water. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 32C0250/8417 (21.2.86) [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1987a. Études inédites. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 12F161/86, 23.03.1987, [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1987b. Preliminary Study on the Reversibility of the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone-2 in Female Sprague-Dawley Rats, (3-Month Exposure and Subsequent Recovery Periods of 9 and 21 Months). Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 51I0186/8234 (8.12.87) [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1987c. *In-Vitro* Cytogenetic Investigations of N-Vinylpyrrolidone-2 in Human Lymphocytes. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 30M0161/8616 (26.11.87) [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1987d. Preliminary Study on the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone-2 in Syrian Hamsters (3-Month Study). Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 52I0186/8235 (8.12.87) [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1988a. Résultats inédits. BASF AG, Ecological Laboratory. (07/03/88), Fraunhofer Society. [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1988b. The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on Fischer 344 rats after 2 or 5 exposures or combination exposure. Project No.: 43I0459/8470S. Données inédites. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : Department of Toxicology, BASF Aktiengesellschaft, 6700. [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1988c. The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on Female C57 Black Mice after 2 or 5 Exposures or Combination Exposure. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 44I0459/8471S. (16.12.88). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1988d. The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on Fischer 344 Rats (7-Week Test). Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 43I0459/8470 (16.12.88). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1988e. The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on C 57 Black Mice (7-Week Test). Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 44I0459/8471 (16.12.88). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1992a. Two Year Inhalation Study on N-Vinylpyrrolidone-2 (NVP) as a Vapour in Sprague-Dawley Rats with Interim Kills of Satellite Subgroups after 3 Month and 12 Month Exposure Periods and a Third Satellite Subgroup that was Exposed for 18 Months and Killed at 2 Years. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 71I0459/8478 (14.8.92). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1992b. Study of the Quantitative Correlation of the Serum Concentration after Exposure to Defined Concentrations of N-Vinylpyrrolidone-2 as Vapour as well as Single Oral or Dermal Applications of 5 mg/kg Body Weight to Dogs. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 25I0242/91010 (29.10.92). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1993. Cytogenetic study In Vivo of N-Vinylpyrrolidone-2 (N-VP) in Mice, Micronucleus Test, Single Oral Administration. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 26M0133/924090 (26.1.93). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1995. BASF AG, fiche signalétique : N-Vinyl-2-Pyrrolidone Dist. (28.11.1995). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1996. Buehler Test in Guinea Pigs. Résultats inédits. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Project No. 32H0084/962038 (20.9.96). [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 1997. Fiche technique : N-Vinyl-2-Pyrrolidone [en ligne]. Mount Olive (NJ) : BASF Corp., Chemicals Division. [consultée le 7 janvier 2010]. Accès : <http://www2.basf.us/diols/pdfs/n-vinyl2.pdf>

BASF. 2001. N-Vinyl Pyrrolidone - Prenatal Development Inhalation Toxicity Study in Wistar Rats Vapour Exposure. Résultats inédits. Ludwigshafen (Allemagne) : Department of Experimental Toxicology and Ecology, BASF AG Project No. 31R0050/00003. [cité dans EURAR, 2003].

BASF. 2006. BASF Corporation. Bulletin of BASF polymers [en ligne]. Florham Park (NJ) : BASF Corporation. [consulté le 29 oct. 2009]. Accès : [http://www.cosmetics.basf.de/pdf/Documents/EMC/Brochure/EN/Polymer%20Pamphlet\\_nafta.pdf](http://www.cosmetics.basf.de/pdf/Documents/EMC/Brochure/EN/Polymer%20Pamphlet_nafta.pdf)

[BCFBAFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 3.0. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données sur Internet]. 2009. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté le 29 décembre 2009]. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php>

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels [base de données sur Internet]. 2009. PVP; BDIPSN nom approuvé povidone. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [révisé le 18 avril 2007; consulté le 29 décembre 2009]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/online-enligne/nhpid-bipsn-fra.php>

BIBRA. 1989. Toxicity Profile: N-Vinylpyrrolidone. TNO BIBRA International Ltd, Surrey (Royaume-Uni).

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 4.10. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://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.

Bohnert, J.L., Horbett, T.A., Ratner, B.D., Royce, F.H. 1988. Adsorption of proteins from artificial tear solutions to contact lens materials. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 29(3):362-373.

Burnette, L.W. 1978. Communication personnelle entre M. L.W. Burnette, GAF Corp., Wayne (NJ), et A. Friedman, Tractor Jitco Inc., le 2 novembre 1978. (cité dans NIOSH, 1981) [cité dans EURAR, 2003].

Cai, W., Gupta, R.B. 2005. Hydrogels. In: Kroschwitz, J.I. (éd.) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 13, 5<sup>e</sup> éd. New York : Wiley and Sons, p. 729-759.

Canada. 1985. *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., c. 870, art. B.16.100 Tableau VIII. Accès : [http://laws.justice.gc.ca/PDF/Regulation/C/C.R.C.,\\_c.\\_870.pdf](http://laws.justice.gc.ca/PDF/Regulation/C/C.R.C.,_c._870.pdf)

Canada. 1988. Liste de divulgation des ingrédients [Internet]. SOR/88-64. [consultée le 4 août 2009]. Accès : <http://www.canlii.org/ca/regu/sor88-64/part274942.html>

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, c. 33. 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, 23 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 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://www.gazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>

Canada. Ministère de l'environnement. 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. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-03-14/pdf/g1-14311.pdf#page=4>

CATABOL [modèle informatique]. c2004–2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

[CICM] Commerce international canadien de marchandises [base de données en ligne]. 2009. Résultats pour le code 2914290010. Ottawa (Ont.) : Statistique Canada. Accès : [http://cansim2.statcan.gc.ca/cgi-win/cnsmcgi.pgm?Lang=F&CIMT\\_Action=Sections&ResultTemplate=CII\\_CIMT5](http://cansim2.statcan.gc.ca/cgi-win/cnsmcgi.pgm?Lang=F&CIMT_Action=Sections&ResultTemplate=CII_CIMT5)

[ChemCAN]. 2003. ChemCAN: level III. Fugacity model for regional fate of chemicals [Internet]. Version 6.00. Peterborough (Ont.) : Canadian Environmental Modelling Centre, Trent University. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/CC600.html>

Chemical Information Services. 1995. Directory of World Chemical Producers 1995/96 Edition, Dallas (TX) (Cité dans IARC 1999).

[ConsExpo] Consumer Exposure Model [en ligne]. 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#tcm:13-42840>

Digenis, G.A. 1990. Disposition and Pharmacokinetics of N-VP. Rapport inédit. Ludwigshafen/Rhin (Allemagne) : BASF AG, Department of Toxicology.

Digenis, G.A., McClanahan, J.S. 1982. N-vinyl-2-pyrrolidone: Disposition and metabolism studies. *The Toxicologist* 2(1):165-166.

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

[ECB] European Chemicals Bureau. 2000. IUCLID dataset for 1-vinyl-2-pyrrolidone (CAS No. 88-12-0). Accès : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/IUCLID-DataSheets/88120.pdf>

[ECOSAR] Ecological Structural Activity Relationships [en ligne]. 2008. Version 1.00. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://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 de l'évaluation écologique.

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 Environnement Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada. 2009b. 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 de l'évaluation écologique.

Environnement Canada. 2009c. Rapport IGETA : CAS RN 88-12-0, le 4 novembre 2009. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.

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. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique. Disponible sur demande.

Environnement Canada. 2009e. Mega Flush report. CAS RN 8-12-0.2009-11-16. Document de travail interne. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique.

[EPISuite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 4.00. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/eqisuitedl.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/eqisuitedl.htm)

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Center for Environmental Modelling. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>

[EURAR] European Union Risk Assessment Report: CAS: 88-12-0: 1-vinyl-2-pyrrolidone [en ligne]. 2003. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes. N° de rapport : EUR 20763 EN. Accès : [http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/REPORT/vinylpyrrolidone040.pdf](http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/vinylpyrrolidone040.pdf). Document en ligne qui ne fait pas partie d'un site Web du gouvernement du Canada. Pour obtenir plus de renseignements, veuillez consulter les Avis importants au bas de la page.

[FAO/OMS]. FAO/OMS Comité d'expert sur les additifs alimentaires. 2007. Summary of evaluations performed by the Joint FAO/OMS expert committee on food additives. Polyvinylpyrrolidone. Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé. [1<sup>er</sup> mars 2007; consulté le 30 octobre 2009]. Accès : <http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=POLYVINYLPIRROLIDONE&keyword=PIRROLIDONE>

[FCC] Food Chemicals Codex. 2008. 6<sup>e</sup> édition. The United States Pharmacopeial Convention. Baltimore (MD) : United Book Press, Inc.

[FDRL] Food and Drug Research Laboratories Inc. 1975. Acute Dermal Toxicity Study in Rabbits. Résultats inédits. New York (NY) : GAF Inc., Food and Drug Research Laboratories Inc. (22 juillet 1975). [cité dans EURAR, 2003].

[FDRL] Food and Drug Research Laboratories Inc. 1976. 30-Day Inhalation Study with Vinylpyrrolidone in the Rat. Résultats inédits. New York (NY) : GAF Inc., Food and Drug Research Laboratories Inc. (16 juillet 1976). [cité dans EURAR, 2003].

Frank, H.P. 1954. The lactam-amino acid equilibria for ethylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone. *Journal of Polymer Science* 12:565-576.

Garrett, Q., Milthorpe, B.K. 1996. Human serum albumin adsorption on hydrogel contact lenses in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37(13):2594-2602.

Gmahl, E., Ruess, W. 1993. Identification and characterization of vinylpyrrolidone-vinylimidazolium chloride copolymers in cosmetic products by pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry method. *Int. J. Cosmetic Sci.* 15:77-81.

Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D. 1995. Exploring QSAR – hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington (DC) : American Chemical Society. [cité dans HSDB, février 2007].

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983-. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (É.-U.) [révisé le 20 décembre 2006; consulté le 31 juillet 2009]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov>

Henriks-Eckerman, M.-L., Kanerva, L. 1997. Product analysis of acrylic resins compared to information given in material safety data sheets. *Contact Dermatitis* 36:164-166.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 3.20. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Hössel, R., Dieing, R., Nörenberg, R., Pfau, A., Sander, R. 2000. Conditioning polymers in today's shampoo formulations – efficacy, mechanism and test methods. *Int. J. Cosmetic Sci.* 22:1-10.

- [HRC] Huntington Research Centre. 1978a. Ames Metabolic Activation Test to Assess the Potential Mutagenic Effect of N-Vinyl Pyrrolidone. (4 juin 1978). Résultats inédits. Huntingdon, Cambridgeshire (R.-U.) : Huntingdon Research Centre. [cité dans EURAR, 2003].
- [HRC] Huntington Research Centre. 1978b. Acute Oral Toxicity to Rats of N-Vinyl Pyrrolidone. Résultats inédits. (3.3.78).Huntingdon, Cambridgeshire (R.-U.) : Huntingdon Research Centre. [cité dans EURAR, 2003].
- [HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- [IARC] International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1979. N-vinyl-2-pyrrolidone and polyvinyl pyrrolidone. *IARC Monographs* 19:461-477.
- [IARC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999. *Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide* 71(3):1181-1187.
- [INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données sur Internet]. 2006. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [consultée le 31 juillet 2009]. Accès : <http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/>
- [IRI] Inveresk Research International. 1985. N-Vinyl-2-Pyrrolidone: Association of <sup>14</sup>C-Labelled Chemical with Rat Liver DNA. Résultats inédits. Musselburgh (Écosse) : Inveresk Research International, IRI Project No. 732496. [cité dans EURAR, 2003].
- Klimisch, H.-J., Deckardt, K., Gemhardt, C., Hildebrand, B., Küttler, K., Roe, F.J.C. 1997a. Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. *Food chem. Toxicol.*, 35:1041-1060.
- Klimisch, H.-J., Deckardt, K., Gemhardt, C., Hildebrand, B., Küttler, K., Roe, F.J.C. 1997b. Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents. *Food chem. Toxicol.*, 35:1061-1074.
- Knaap, A.G.A., Voogd, C.E., Kramers, P.G.N. 1985. Mutagenicity of vinyl compounds. *Mutation Res.* 147:303.
- [KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.67. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Kricheldorf HR, Nuyken O, Swift G, éditeurs. 2005. Handbook of polymer synthesis. 2nd ed. New York (NY): Marcel Dekker.
- Kroschwitz JI, éditeur. 1991. Kirk-Othmer encyclopaedia of chemical technology. 4<sup>e</sup> éd. New York (NY): John Wiley & Sons.
- Kvasov, A.G. 1972. Hidrokhim. Issled. *Chem. Abstr.* 79(964y):88. [cité dans BIBRA, 1989].
- Litton Bionetics. 1980a. Mutagenicity Evaluation of V-Pyrol (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay. Résultats inédits. LBI Project No. 20989 (février 1980). Wayne (NJ) : GAF Corporation. [cité dans EURAR, 2003].
- Litton Bionetics. 1980b. Evaluation of V-Pyrol (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. Résultats inédits. LBI Project No. 20991 (avril 1980). Wayne (NJ) : GAF Corporation. [cité dans EURAR, 2003].
- Litton Bionetics. 1980c. Evaluation of V-Pyrol (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) in the *In Vitro* Transformation of BALB/3T3 Cells Assay. Résultats inédits. LBI Project No. 20992 (avril 1980). Wayne (NJ) : GAF Corporation. [cité dans EURAR, 2003].
- Lorenz, D.H. 1971. N-vinyl amide polymers. In: Bikales, N.M. (éd.) Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Plastics, Resins, Rubbers, Fibers, Vol. 14. New York (NY) : Interscience. p. 239-251. [cité dans IARC 1979].

McClanahan, J., Chaney, J., Blecher, L., Digenis, G.A. 1983. Disposition of N-Vinylpyrrolidone in the Rat. Proceedings of the 1st International Symposium on Povidone April 17-20, 1983. S. 250-268.

McClanahan, J.S., Lin, Y.C., Digenis, G.A. 1984. Disposition of N-vinyl-2-pyrrolidinone in the rat. *Drug chem. Toxicol.*, **7**:129-148

McClanahan, J., Hawi, A.A., Digenis, G.A. 1987. Disposition and Metabolism of N-Vinyl-2-Pyrrolidone in the Rat. Proceedings of the 2nd International Symposium on Povidone. 12 au 15 avril 1987. (Supplément). Lexington (KY): University of Kentucky Press. p. 318-329.

Moore, A. 1983. Final Report on the safety assessment of polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer. *Int. J. Toxicol.* **2**(5):141-159.

[MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.43. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2006. Columbus (OH) : American Chemical Society. Chemical Abstracts Service. [consulté le 11 décembre 2006]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html>

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Environment Australia and Therapeutic Good Administration. Février 2000. 1-vinyl-2-pyrrolidone. Priority existing chemical report No. 11. Accès : [http://nicnas.gov.au/Publications/CAR/PEC/PEC11/PEC\\_11\\_Full\\_Report\\_PDF.pdf](http://nicnas.gov.au/Publications/CAR/PEC/PEC11/PEC_11_Full_Report_PDF.pdf)

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Environment Australia and Therapeutic Good Administration. Décembre 2001. Luviquat Care (Polyquaternium 44). National industrial chemicals notification and assessment scheme. Full public report. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/new/NA/NAFULLR/NA0900FR/NA961FR.pdf>

[NIOSH] National Institute for Occupational Safety and Health. 1981. Registry of toxic effects of chemical substances. Édition de 1981-1982. DHHS (NIOSH) Pub No 83-107, Cincinnati (OH) 1983. [cite dans BIBBRA, 1989].

Norppa, H., Tursi, F. 1984. Erythrocyte-mediated metabolic activation detected by SCE. In: Tice, R.R., Holaender, A. (éditeurs). Sister Chromatid Exchanges. 25 Years of Experimental Research. Part B Genetic Toxicology and Human Studies. Plenum Press.

[OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [en ligne]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>

O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E., Budavari, S. (éditeurs). 2001. Merck Index. 13<sup>e</sup> éd. Whitehouse Station (NJ) : John Wiley & Sons. p. 1374

[PCKOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [4 novembre 2009]. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

[PPL] Produits pharmaceutiques en ligne [base de données sur Internet]. 2009. Ottawa (Canada) : Santé Canada. Povidone-iodine. [consultée le 16 octobre 2009]. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-language.do?url=t.search.recherche&lang=fra>

Richardson, M.L., Gangolli, M. (éditeurs). 1994. Dictionary of Substances and Their Effects. Volume 7, S-Z. Cambridge (R.-U.) : Royal Society of Chemistry.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2006. Cosmetics fact sheet: To assess the risks for the consumer. Version mise à jour pour le ConsExpo4 [en ligne]. Rapport RIVM n° 320104001/2006. Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM (Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement). [consulté le 23 octobre 2009]. Accès : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320104008.pdf>

- Santé Canada. 1994. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ottawa (Ont.) : Santé Canada (Liste des substances d'intérêt prioritaire/Rapport d'évaluation). [consultée le 10 novembre 2009]. Accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/approach/approche-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/approach/approche-fra.pdf)
- Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.
- Santé et Bien-être social Canada. 1990. L'allaitement maternel au Canada : pratiques et tendances. Ottawa (Ont.) : chez l'auteur. N° de catalogue H39-199/1990F. [cité dans Santé Canada, 1998].
- Schwach, G.W., Hofer, H. 1978. Ber. Oesterr. Studienges. Atomenerg, SGAE Ber. No. 3004. *Chem. Abstr.* 90:133656Y. [cité dans EURAR, 2003].
- Simmon, V.F., Baden, J.M. 1980. Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. *Mutation Research* 78:227-231.
- [TOPKAT] TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [en ligne]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : <http://accelrys.com/mini/toxicology/predictive-functionality.html>
- [TRI] Toxics Release Inventory Program [base de données sur Internet]. 2009. TRI Explorer 4.8. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency. [consultée le 31 juillet 2009]. Accès : <http://www.epa.gov/tri/index.htm>
- Wood AS. 1970. Vinyl polymers (pyrrolidone). In: Kirk RE, Othmer DF, éditeurs. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology, Vol. 21, 2<sup>e</sup> éd. New York (NY): Wiley and Sons. p. 427–440. [cité dans IARC 1979].
- [WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.41. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Zober, M.A., Hoffmann, G., Pluto, R.P., Ott, M.G. 1992. Morbidity Study of N-Vinylpyrrolidone Production Workers. Occupational Health in the Chemical Industry. Documents retenus du 23<sup>e</sup> congrès international de la santé au travail, du 22 au 28 septembre 1990 à Montréal (Canada) et du XIX<sup>e</sup> congrès du Medichem, du 17 au 20 septembre 1991 à Bâle (Suisse). Organisation mondiale de la santé.

### Annexe 1a : Estimations de la limite supérieure de l'apport quotidien de NVP pour la population générale du Canada

Voie d'exposition	Absorption estimée ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. par jour) de NVP par divers groupes d'âge							
	0 à 6 mois <sup>1</sup>			0,5 à 4 ans <sup>4</sup>	5 à 11 ans <sup>5</sup>	12 à 19 ans <sup>6</sup>	20 à 59 ans <sup>7</sup>	60 ans et plus <sup>8</sup>
	Allaités <sup>2</sup>	Avec lait maternisé <sup>3</sup>	Sans lait maternisé					
Air ambiant <sup>9</sup>	$<1 \times 10^{-6}$			$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$
Air intérieur <sup>10</sup>	$2 \times 10^{-6}$			$5 \times 10^{-6}$	$4 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$
Eau potable <sup>11</sup>	n.d.	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$
Aliments et boissons <sup>12</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sol <sup>13</sup>	$<1 \times 10^{-6}$			$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$	$<1 \times 10^{-6}$
Absorption totale	n.d.	$3 \times 10^{-6}$	$3 \times 10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$	$4 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$

Abréviation : n.d. non disponible.

- <sup>1</sup> En supposant que l'enfant pèse 7,5 kg, respire 2,1 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 0,8 L d'eau par jour (nourri au lait maternisé) ou 0,3 L/jour (pas nourri au lait maternisé) et qu'il ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada 1998).
- <sup>2</sup> Aucune donnée répertoriée sur les concentrations détectables de NVP dans le lait maternel.
- <sup>3</sup> Pour les nourrissons exclusivement nourris au lait maternisé, l'absorption d'eau est la quantité utilisée pour le préparer. Aucune donnée sur les concentrations de NVP dans le lait maternisé n'a été trouvée; toutefois, les concentrations utilisées dans ce modèle sont celles de l'eau potable (voir note de bas de page 11). Environ 50 % des enfants non nourris au lait maternisé ont commencé à manger des aliments solides à 4 mois, et 90 % ont commencé à 6 mois (Santé Canada, 1990).
- <sup>4</sup> En supposant que l'enfant pèse 15,5 kg, respire 9,3 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 0,7 L d'eau par jour et qu'il ingère 100 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).
- <sup>5</sup> En supposant que l'enfant pèse 31 kg, respire 14,5 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 1,1 L d'eau par jour et qu'il ingère 65 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).
- <sup>6</sup> En supposant que le jeune pèse 59,4 kg, respire 15,8 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 1,2 L d'eau par jour et qu'il ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).
- <sup>7</sup> En supposant que la personne pèse 70,9 kg, respire 16,2 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'elle boit 1,5 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada 1998).
- <sup>8</sup> En supposant que la personne pèse 72 kg, respire 14,3 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'elle boit 1,6 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).
- <sup>9</sup> En l'absence de données expérimentales pour le Canada, une concentration estimée de NVP de  $8,64 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$  a été utilisée dans ce modèle pour calculer les limites supérieures des estimations de l'exposition pour l'air ambiant (ChemCAN, 2003). L'hypothèse selon laquelle les Canadiens passent 3 heures par jour à l'extérieur est utilisée (Santé Canada, 1998).
- <sup>10</sup> En l'absence de données expérimentales pour le Canada, une concentration estimée de NVP de  $8,64 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$  dans l'air ambiant (voir la note de bas de page 9) a été utilisée dans ce modèle pour calculer les estimations maximales quotidiennes de l'exposition pour l'air intérieur (ChemCAN, 2003). Par hypothèse, la population canadienne passe 21 heures par jour à l'intérieur (Santé Canada, 1998).
- <sup>11</sup> En l'absence de données expérimentales pour le Canada, une concentration estimée de NVP de  $3,57 \times 10^{-6}$  a été utilisée dans ce modèle pour calculer les limites supérieures des estimations de l'exposition dans l'eau potable (ChemCAN, 2003).
- <sup>12</sup> Aucune donnée n'a été répertoriée sur la concentration de NVP dans les aliments au Canada ou ailleurs.
- <sup>13</sup> En l'absence de données expérimentales pour le Canada, une concentration estimée de NVP de  $4,37 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{kg}$  a été utilisée dans ce modèle pour calculer les limites supérieures des estimations de l'exposition dans le sol (ChemCAN, 2003).

**Annexe 1b : Estimations de la limite supérieure d'absorption chronique et aiguë de NVP par les produits de soins personnels<sup>1,2</sup>**

Produit	Concentration NVP (ppm)	Absorption estimée chronique et aiguë de 1-vinyl-2-pyrrolidone par divers groupes d'âge					
		0 à 6 mois <sup>3</sup>	de 0,5 à 4 ans <sup>4</sup>	de 5 à 11 ans <sup>5</sup>	de 12 à 19 ans <sup>6</sup>	de 20 à 59 ans <sup>7</sup>	60 ans et plus <sup>8</sup>
<b>Exposition chronique (µg/kg p.c. par jour)</b>							
Crème anti-rides	3					0,067	0,067
Crème pour bébés	3	0,22					
Mousse pour le bain	1		0,031	0,016	0,0082	0,0068	0,0067
Déodorant	1			0,032	0,017	0,014	0,014
Revitalisant capillaire	10		0,37	0,18	0,096	0,081	0,079
Produits de soins capillaires (gel)	10			0,095	0,050	0,042	0,042
Shampooing capillaire	10	1,3	0,65	0,32	0,17	0,14	0,14
Maquillage (ligneur)	3			0,48	0,025	0,021	0,021
Maquillage (mascara)	10			0,0081	0,0042	0,0035	0,0035
Maquillage (fard à paupière)	30			0,019	0,011	0,0085	0,0083
Maquillage (pour le visage)	10			0,26	0,14	0,11	0,11
Hydratant (corps)	3				0,81	0,67	0,67
Hydratant (pour le visage)	30				0,81	0,68	0,67
Vernis à ongles	30			0,014	0,0072	0,0060	0,0059
Crème à raser	3				0,010	0,0085	0,0083
Soins pour la peau, nettoyant pour le corps	1			0,077	0,040	0,033	0,033
<b>Exposition aiguë (µg/kg p.c. par événement)</b>							
Décolorant pour cheveux	1				3,0	3,0	3,0
Colorant capillaire	3				5,0	4,0	4,0
Produit à permanentes	10				14.	11.	11.
<b>Dose chronique totale</b>		<b>1.5</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>2,2</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>
<b>Dose aiguë totale</b>					<b>22.</b>	<b>18.</b>	<b>18.</b>

Abréviation : s.o., sans objet.

<sup>1</sup> Les concentrations de NVP sont basées sur le 95<sup>e</sup> centile des concentrations de polymère dérivé de la NVP dans les cosmétiques et un niveau résiduel maximum de NVP dans le polymère à 100 ppm (BASF, 2006).

<sup>2</sup> On suppose que l'absorption cutanée est de 100 %. Tous les scénarios sont basés sur la version 4.1 de ConsExpo et la voie d'exposition estimée est cutanée (RIVM, 2006).

<sup>3</sup> Poids estimé à 7,5 kg (Santé Canada, 1998).

<sup>4</sup> Poids estimé à 15,5 kg (Santé Canada, 1998).

<sup>5</sup> Poids estimé à 31,0 kg (Santé Canada, 1998).

<sup>6</sup> Poids estimé à 59,4 kg, pour une inhalation de 15,8 m<sup>3</sup> d'air par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>7</sup> Poids estimé à 70,9 kg, pour une inhalation de 16,2 m<sup>3</sup> d'air par jour (Santé Canada, 1998).

<sup>8</sup> Poids estimé à 72,0 kg, pour une inhalation de 14,3 m<sup>3</sup> d'air par jour (Santé Canada, 1998).

**Annexe 1c : Paramètres utilisés pour prévoir l'exposition à la NVP à partir de produits de soins personnels**

Type de produit	Scénarios – produits de consommation dans ConsExpo	Hypothèses issues de RIVM (2006), sauf mention contraire <sup>1</sup>
Crème anti-rides	Crème pour le visage	Fréquence d'exposition : deux fois par jour Quantité appliquée : 0,8 g
Crème pour bébés	Crème pour bébés	Fréquence d'exposition : deux fois par jour Quantité appliquée : 0,27 g
Mousse pour le bain	Mousse pour le bain	Fréquence d'exposition : deux fois par semaine Quantité appliquée : 17 g Application d'un facteur de rétention de 10 %
Déodorant	Déodorant (en bâton)	Fréquence d'exposition : deux fois par jour Quantité appliquée : 0,5 g
Revitalisant capillaire	Revitalisant capillaire	Fréquence d'exposition : deux fois par semaine Quantité appliquée : 20 g Application d'un facteur de rétention de 10 %
Produits de soins capillaires (gel)	Gel capillaire	Fréquence d'exposition : une fois par jour Quantité appliquée : 0,3 g
Shampooing	Shampooing	Fréquence d'exposition : une fois tous les deux jours Quantité appliquée : 20 g Application d'un facteur de rétention de 10 %
Maquillage (ligneur)	Ligneur	Fréquence d'exposition : une fois par jour Quantité appliquée : 0,005 g
Maquillage (mascara)	Fard à cils	Fréquence d'exposition : une fois par jour Quantité appliquée : 0,025 g
Maquillage (fard à paupière)	Fard à paupières	Fréquence d'exposition : deux fois par jour Quantité appliquée : 0,01 g
Maquillage (pour le visage)	Maquillage pour le visage	Fréquence d'exposition : une fois par jour Quantité appliquée : 0,8 g
Hydratant (corps)	Crème corporelle	Fréquence d'exposition : deux fois par jour Quantité appliquée : 8 g
Hydratant (pour le visage)	Crème pour le visage	Fréquence d'exposition : deux fois par jour Quantité appliquée : 0,8 g
Vernis à ongles	Vernis à ongles	Fréquence d'exposition : deux fois par semaine Quantité appliquée : 0,05 g
Crème à raser	Crème à raser	Fréquence d'exposition : une fois par jour Quantité appliquée : 0,2 g Application d'un facteur de rétention de 10 %
Soins pour la peau, nettoyant corporel	Savon liquide (pour la douche)	Fréquence d'exposition : 329 fois/an Quantité appliquée : 26,1 g Application d'un facteur de rétention de 10 %

<b>Type de produit</b>	<b>Scénarios – produits de consommation dans ConsExpo</b>	<b>Hypothèses issues de RIVM (2006), sauf mention contraire<sup>1</sup></b>
Décolorant pour cheveux	Décolorant pour cheveux	Fréquence d'exposition : 10 fois/an Quantité appliquée : 200 g
Colorant capillaire	Colorant capillaire	Fréquence d'exposition : 10 fois/an Quantité appliquée : 100 g
Produits à permanentes	Produits à permanentes	Fréquence d'exposition : 4 fois/an Quantité appliquée : 80 g

<sup>1</sup>Tous les scénarios sont basés sur l'hypothèse que le premier tiers de l'exposition (application instantanée; contact cutané direct avec le produit) est par voie cutanée et qu'il y a absorption cutanée de 100 % du produit après son utilisation.

## Annexe 2 : Résumé des données relatives aux effets de la NVP sur la santé (NVP)

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet <sup>1</sup> /Résultats
<i>Essais sur des animaux de laboratoire et in vitro</i>	
Toxicité aiguë	<p><b>CL<sub>50</sub> minimale par inhalation (4 heures)</b> = 3 070 mg/m<sup>3</sup> (667 ppm) chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (BASF, 1979b).</p> <p>[Autres études sur l'exposition aiguë par inhalation : Burnette, 1978.]</p> <p><b>DL<sub>50</sub> minimale par voie orale</b> = 834-1 314 mg/kg p.c. chez des rats CFY, 2/sexe/groupe (HRC, 1978b).</p> <p><b>Autre DL<sub>50</sub> minimale par voie orale</b> = 940 mg/kg p.c. chez des souris Swiss, 10/sexe/groupe (Schwach et Hofer, 1978).</p> <p>[Autres études de toxicité aiguë par voie orale : BASF, 1953; 1955; 1963a; b; 1964; Burnette, 1978; Kvasov, 1972]</p> <p><b>LD<sub>50</sub> minimale par voie cutanée</b> = 560 mg/kg p.c. chez des lapins, 5/groupe, exposés à 200, 375, 800, 1 000 ou 2 000 mg/kg p.c. de NVP sur peau intacte. À ≥375 mg/kg p.c., la mortalité a été observée dans 5 jours de dosage; à ≥1 000 mg/kg p.c., 100 % de mortalité (FDRL, 1975; Burnette, 1978).</p> <p><b>DSENO pour une autre étude sur l'exposition aiguë par voie cutanée</b> = 400 mg/kg p.c. chez des lapins exposés à 400 mg/kg p.c. (Kerobit non dilué, stabilisé à 10 ppm) en occlusion pendant 24 heures. Aucune mortalité, ni irritation locale ou anomalies apparentes à l'autopsie; une légère apathie est le seul signe de toxicité observé (BASF, 1979c).</p> <p>[Autres études sur l'exposition aiguë par voie cutanée : BASF, 1996; HRC, 1978a]</p>
Toxicité à court terme causée par une exposition répétée	<p><b>CMENO minimale par inhalation</b> = 23 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) d'après une rhinite catarrhale-purulente dans les fosses nasales, une atrophie de l'épithélium olfactif nasal ainsi qu'une hyperplasie des cellules glandulaires submuqueuses et de l'épithélium respiratoire nasal chez des souris C57BL, 10/sexe/groupe, exposées à 0, 23, 69 ou 207 mg/m<sup>3</sup>, 6 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 4 semaines. On a observé une toxicité au foie et une dysprotéïnémie au niveau de dosage suivant. Les signes apparents de toxicité diminuaient au fur et à mesure que l'étude évoluait (BASF, 1988e; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b).</p> <p><b>CMENO minimale par inhalation</b> = 23 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) d'après une nécrobiose centrolobulaire du foie et une atrophie focale de l'épithélium olfactif (1 rat mâle) chez des rats F344, 10/sexe/groupe, exposés à 0, 23, 69 ou 207 mg/m<sup>3</sup>, 6 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 4 semaines. On a observé une toxicité au foie, une dysprotéïnémie et une anémie au niveau de dosage suivant. (BASF, 1988d; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b).</p> <p>[Autre étude sur l'exposition par inhalation : BASF, 1988b; c; FDRL, 1976]</p> <p><b>DMENO minimale par voie orale</b> = 5 mg/kg p.c. par jour, mesurée d'après la baisse de consommation d'eau liée à la dose et la réduction de gain de poids corporel chez des rats Wistar femelles, (5/sexe/dose), exposées à des doses de 0, 5,5, 11 ou 21 mg/kg p.c. par jour (0, 50, 100 ou 200 ppm) dans de l'eau potable, 7 jours/semaine, pendant 21 jours. La dose réelle ingérée était cependant de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg p.c. par jour, selon l'EURAR (2003). On a observé, pour une même dose, une dysprotéïnémie (chez les femelles), une baisse de la glycémie et une augmentation de la créatine liée à la dose (chez les mâles) (BASF, 1986c; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b).</p> <p>[Autres études sur l'exposition orale décrites dans : BASF, 1986c; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b.]</p> <p>Aucune étude de toxicité par voie cutanée n'a été recensée.</p>

Toxicité subchronique	<p><b>CMENO minimale par inhalation</b> = 23 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) d'après une inflammation de la fosse nasale, une atrophie de l'épithélium olfactif ainsi qu'une hyperplasie des cellules basales de l'épithélium respiratoire et olfactif, et une dysprotéinémie, chez des rats Sprague Dawley, 10/sexe/groupe, exposés à des vapeurs de 0, 4,6, 23, 69, 207 ou 553mg/m<sup>3</sup>, 6 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 3 mois. On a observé, au niveau de dosage suivant, une augmentation du poids du foie, des éléments d'altération cellulaire dans le foie et une anémie (BASF, 1986a; b; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b).</p> <p>[Autres études sur l'exposition par inhalation recensées chez les hamsters : BASF, 1987d; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b, et chez rats et les souris, à une exposition de 6 mois : Klimisch <i>et al.</i>, 1997b.]</p> <p><b>DMENO minimale par voie orale</b> = 4,1-8,3 mg/kg p.c. par jour (l'écart est causé par une diminution de la dose réelle à la fin de l'étude) d'après une dysprotéinémie et une baisse des niveaux de protéines, de globulines et, chez les femelles, d'albumine totales, chez des rats Wistar, 10/sexe/groupe, exposés à 0, 0,5, 1,3, 3,6 ou 8,3 mg/kg p.c. par jour (0, 5, 12, 30 ou 75 ppm) dans de l'eau potable, pendant 3 mois. Aucun autre changement structurel, brut ou microscopique, lié au traitement, n'a été observé pour de nombreux organes, y compris le foie et les organes reproducteurs (BASF, 1986d; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b).</p> <p><b>Autre DMENO par voie orale</b> = 40 mg/kg p.c. par jour d'après une augmentation de la consommation d'eau, de l'activité de la <math>\gamma</math>-glutamyltransférase (importante uniquement chez les femelles) et du poids relatif du foie (chez les femelles) chez des rats Wistar, 5/sexe/groupe, exposés par gavage à 0, 40, 60 ou 100 mg/kg p.c. par jour, 5 jours/semaine, pendant 3 mois. On a observé, au niveau de dosage suivant, une augmentation importante de la numération plaquettaire et du poids du foie des mâles. Aucune dysprotéinémie n'a été observée, à aucun dosage (BASF, 1986c; Klimisch <i>et al.</i>, 1997b).</p> <p>Aucune étude de toxicité par voie cutanée n'a été recensée.</p>
Toxicité chronique et cancérogénicité	<p><b>Étude par inhalation chez les rats</b> : Des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (60/sexe/dose et 70/sexe pour les témoins) ont été exposés à des concentrations de 0, 23, 46 ou 92 mg/m<sup>3</sup> (0, 5, 10 ou 20 ppm) (vapeur stabilisée par 3 ppm de Kerobit) pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 24 mois. Les résultats déclarés sont survenus chez les animaux qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude [mâles (39, 38, 30, 34) femelles (29, 25, 26, 26)] et chez ceux qui sont morts prématurément.</p> <p><b>Changements néoplasiques</b> : carcinomes hépatocellulaires [mâles (1, 6, 5, 17**) femelles (1, 3, 6, 26**)]; adénomes des fosses nasales [mâles (0, 8, 9, 10*) femelles (0, 2, 8, 12*)] et adénocarcinomes [mâles (0, 0, 4, 6**) femelles (0, 0, 0, 4*)]; carcinomes squameux du larynx [mâles (0, 0, 0, 4) femelles (0, 0, 0, 4)]; * p&lt;0,001, ** p&lt;0,0001. La plupart des adénomes des fosses nasales étaient situés dans la partie antérieure du nez (source : épithélium respiratoire ou glandes sous-muqueuses dans les zones bordées par l'épithélium respiratoire) alors que les adénocarcinomes se trouvaient dans les zones bordées par l'épithélium olfactif et montraient peu de différences (source : épithélium respiratoire ou glandes sous-muqueuses).</p> <p><b>CMENO non néoplasique</b> = 23 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) d'après une augmentation liée à la dose des anisocytoses des érythrocytes chez les femelles, augmentation de la toxicité dans le foie (diminution de l'infiltration des lymphoïdes chez les mâles, hyperplasie focale des hépatocytes, éléments éosinophiles et éléments de spongieuse hépatique), augmentation de toxicité dans les fosses nasales (métaplasie focale de l'épithélium respiratoire en épithélium pavimenteux simple dans les cloisons et les parois latérales, inflammation, atrophie de l'épithélium olfactif, incidence liée à la dose de l'hyperplasie des cellules caliciformes, et hyperplasie focale minimale à marquée des glandes sous-muqueuses) et augmentation de l'inflammation mucopurulente focale du larynx (liée à la dose chez les femelles). En plus de ces effets, une infiltration graisseuse centrolobulaire dans le foie (mâles) et une hyperplasie focale de l'épithélium minimale à modérée dans le larynx ont été observés au niveau de dosage suivant (BASF, 1992a; Klimisch <i>et al.</i>, 1997a).</p>

	<p><b>Autre étude par inhalation chez les rats :</b> Des rats Sprague-Dawley (15/groupe) ont été exposés à 0 ou 207 mg/m<sup>3</sup> (0 ou 45 ppm) (sous forme de vapeur, non stabilisé), 6 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 3 mois, suivie par une période de rétablissement de 21 mois. Les examens ont été limités au foie. Six rats traités et 4 rats témoins ont survécu à la fin de l'étude.</p> <p><b>Changements néoplasiques</b> ont été observés seulement chez les rats traités : 2 sur 6 avaient des nodules néoplasiques bénins et 2 sur 6 avaient des carcinomes hépatocellulaires. Les cellules prélevées chez 3 des 4 rats ayant des tumeurs contenaient de hauts niveaux de glycogène.</p> <p><b>Changements non néoplasiques :</b> augmentation de l'activité de la <math>\gamma</math>-glutamyltransférase dans le foie et diminution des niveaux de glutathion, grossissement des cellules du foie (trouble, hydropique, vacuolaire, hypertrophie) et éléments de prolifération cellulaire avec accumulation de glycogène (BASF, 1987d; Klimisch <i>et al.</i>, 1997a).</p> <p>Aucune étude sur la toxicité chronique et la cancérogénicité par voie orale ou cutanée n'a été recensée.</p>
Toxicité pour la reproduction	Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction par inhalation, par voie orale ou cutanée n'a été recensée.
Toxicité pour le développement	<p><b>CMENO pour la toxicité pour le développement = 92 mg/m<sup>3</sup></b> d'après une diminution du poids fœtal (9 % de moins que les témoins) et un retard développemental (ossification supraoccipitale incomplète [6,3, 11,5, 11,8, 22,4; valeurs historiques (VH) 4,0-9,7] ou de l'hyoïde [0,7, 1,4, 0,6, 5,8 (contrôle historique (CH) 0-0,8)] et côtes ondulées [0,8, 4,2, 4,2, 15,4 (VH 1,4-5,5)]) chez les rats femelles Wistar accouplées, 25/groupe, exposées à 0, 4,6, 23 or 92 mg/m<sup>3</sup> (0, 1, 5 ou 20 ppm, respectivement) de vapeurs par exposition de tout l'organisme, 6 heures/jour pendant les jours 6 à 19 de la gestation (BASF, 2001).</p> <p><b>CMENO pour la toxicité maternelle = 23 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm)</b> d'après une réduction liée au traitement du poids corporel maternel net (poids corporel final au jour 20, moins poids de l'utérus non ouvert, moins poids corporel au jour 6) au niveau de dosage suivant (les poids dépassaient ceux déclarés à des concentrations d'exposition comparables dans des études sur l'exposition par inhalation à dose répétée chez des rates non enceintes).</p> <p>[Aucune autre étude de toxicité par inhalation n'a été recensée]</p> <p>Aucune étude sur la toxicité pour le développement après exposition par voie orale ou cutanée n'a été recensée.</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p><b>Lésions chromosomiques (micronoyaux) dans la moelle osseuse</b></p> <p><b>Résultats négatifs :</b> Des souris NMRI (5/sexe/groupe; 5 animaux témoins positifs) ont été exposées par voie orale par gavage à des doses de 0, 150, 300 ou 600 mg/kg p.c. (BASF, 1993).</p> <p><b>Fixation d'ADN dans le foie</b></p> <p><b>Résultats négatifs :</b> chez 3 souris CD mâles, injections intrapéritonéales uniques ou répétées pendant 5 jours consécutifs de 150 ou 300 mg/kg de N-vinyl[<math>\alpha,\beta</math>-<sup>14</sup>C]-2-pyrrolidone (marqueur pour le groupe au vinyl) ou de N-vinyl-2-pyrrolidone[5-<sup>14</sup>C] (marqueur cyclique) en solution aqueuse. La NVP et ses métabolites ne se sont pas fixés à l'ADN, l'ARN ou aux protéines du foie (IRI, 1985)</p> <p><b>Mutation génique (mutation létale récessive associée au sexe)</b></p> <p><b>Résultats négatifs :</b> chez le <i>Drosophila melanogaster</i> mâle (mouches des fruits), administration par injection à des concentrations toxiques. Aucune concentration n'est recensée et aucun détail sur les conditions expérimentales n'est fourni (Knaap <i>et al.</i>, 1985).</p>

Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p><b>Essais sur les bactéries :</b>  <b>Test d'Ames (mutagénicité)</b>  <b>Résultats négatifs :</b> <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 (10, 100, 1 000 ou 10 000 µg dans le DMSO/plaque), avec et sans activation de la fraction S9 dérivée du foie (HRC, 1978a).  <b>Résultats négatifs :</b> <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 (3,15, 10, 31,5, 100, 315, 1 000 ou 3 000 µg/plaque), avec et sans activation de la fraction S9 dérivée du foie (BASF, 1978a).  <b>Résultats négatifs :</b> <i>Salmonella typhimurium</i>, souche TA 98 (jusqu'à 3 mg/plaque) avec S9 et inhibiteur d'époxyde hydrolase et dépléteur de glutathion 1,1,1-trichloro-propène-2,3-oxyde (BASF, 1978a).  <b>Résultats négatifs :</b> <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535 avec et sans activation de la fraction S9 dérivée du foie (Simmon et Baden, 1980).  <b>Résultats négatifs :</b> <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100 (système fermé, concentrations toxiques) avec et sans activation de la fraction S9 dérivée du foie, aucun détail fourni sur les conditions expérimentales (Knaap <i>et al.</i>, 1985).</p> <p><b>Test des fluctuations (mutagénicité)</b>  <b>Résultats négatifs :</b> <i>Klebsiella pneumoniae</i>, avec et sans activation, très peu de détails sur les conditions expérimentales (Knaap <i>et al.</i>, 1985).</p> <p><b>Essais sur des cellules de mammifères :</b>  <b>Mutagénicité dans les cellules de lymphomes chez la souris</b>  <b>Résultats négatifs :</b> dans des cellules de lymphomes de souris L5178Y (TK+/-), 0,39 à 10 µL/mL pendant 4 heures, avec et sans activation de la fraction S9 dérivée du foie (Litton Bionetics, 1980a).  <b>Résultats négatifs :</b> dans des cellules de lymphomes de souris L5178Y (locus HPRT et TK), jusqu'à 5 µL/mL (concentrations toxiques) avec et sans activation métabolique (Knaap <i>et al.</i>, 1985).</p> <p><b>Aberrations chromosomiques</b>  <b>Résultats négatifs :</b> dans des lymphocytes humains circulants exposés à 0, 20, 40 ou 60 µg/mL sans activation métabolique, ou à 0, 300, 600 ou 900 µg/ml avec activation de la fraction S9 (BASF, 1987c).</p> <p><b>Échange de chromatides sœurs</b>  <b>Résultats positifs (légère augmentation) :</b> dans des lymphocytes humains en culture et des lymphocytes humains circulants isolés exposés à 0,1, 1,0, 10,4, 104 ou 520 µg/mL sans activation. Aucun détails déclarés, étude mal documentée (Norppa et Tursi, 1984).</p> <p><b>Synthèse de l'ADN non programmée</b>  <b>Résultats négatifs :</b> dans des hépatocytes de rats primaires exposés à 0,30, 0,59, 1,19, 2,36, 4,73 ou 9,45 mg/mL pendant 1 heure, suivie d'un marquage pendant 3 heures; la dose de 18,93 mg/mL était létale (Litton Bionetics, 1980b).</p> <p><b>Essai de transformation cellulaire</b>  <b>Résultats négatifs :</b> dans des cellules BALB/3T3 exposées à 0,1, 1,0, 10,4, 104 ou 520 µg/mL sans activation (Litton Bionetics, 1980c).</p>
Irritation	<p><b>Irritation cutanée</b>  <b>Irritation :</b> chez les lapins après exposition des oreilles (BASF, 1953)  <b>Légère à aucune irritation :</b> chez les lapins (BASF, 1963a; b; 1978b; 1979c).</p> <p><b>Irritation oculaire</b>  <b>Irritation :</b> chez les lapins (test de Draize et dans deux courtes études) (BASF, 1963a; b; 1978b; Burnette, 1978).</p>

Sensibilisation	<b>Aucune sensibilisation</b> : chez 20 cochons d'Inde femelles (10 non traitées), test de Buehler (BASF, 1996).
<b>Études sur les humains</b>	<b>Doses ou concentrations minimales avec effet/Résultats</b>
Études épidémiologiques	<p><b>Étude transversale sur la mortalité</b> de travailleurs à la production d'une usine de fabrication allemande; examens médicaux complets sur 94 travailleurs (représentant 96 % de la main-d'œuvre affectée à l'exploitation de NVP, moyenne de 12,7 ans à travailler à l'usine) desquels 89 ont aussi participé au programme de biosurveillance. Témoins : 95 provenant du service de production d'ammoniac (où les matériaux de traitement sont manipulés dans des systèmes totalement fermés et l'installation est à aire ouverte). Les niveaux réels d'exposition ne sont pas clairs et l'exposition possible à d'autres produits chimiques n'a pas été indiquée. Exposition au travail : 59 échantillons de surveillance de la qualité de l'air (personnel et général) prélevés de 1980 à 1990 : plus de 80 % des échantillons contenaient une quantité inférieure ou égale à 0,45 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) de NVP et 5 échantillons contenaient plus de 0,68 mg/m<sup>3</sup> (0,15 ppm) de NVP. Les données de biosurveillance ont indiqué que trois personnes avaient une concentration sérique inférieure ou égale à 0,3 mg/L de NVP (limite de détection = 0,1 mg/L). Aucun signe de maladie liée à l'exposition n'a été observé (aucune tumeur dans les voies respiratoires supérieures et aucun résultat de laboratoire suggérant des effets subcliniques sur les organes cibles). Toutefois, des respirateurs à l'air ont été fournis aux travailleurs pendant les opérations susceptibles d'être une source d'exposition, et les sources de données sur l'hygiène fournies dans le rapport étaient mal définies (Zober <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>Aucune autre étude n'a été recensée.</p>

<sup>1</sup> CL<sub>50</sub>, concentration létale médiane; DL<sub>50</sub>, dose létale médiane; CMENO, concentration minimale avec effet nocif observé; DMENO, concentration minimale avec effet nocif observé