

2-BUTOXYÉTHANOL

Aucun commentaire n'a été transmis sur les **sections ayant trait à l'environnement** de l'ébauche du rapport d'évaluation de 2-éthoxyéthanol préparé dans le cadre de la LCPE (LSIP).

Des commentaires sur les **sections ayant trait à la santé** du rapport d'évaluation du 2-butoxyéthanol, substance de la LSIP évaluée conformément à la LCPE, ont été obtenus de E. Berry (vice-président, Association canadienne des manufacturiers de spécialités chimiques, de R.J. Kiefer (directeur des Affaires scientifiques et internationales de l'Association canadienne des manufacturiers de spécialités chimiques) et de C.M Price (CHEMSTAR, au nom du groupe des éthers d'éthylèneglycol de l'American Chemistry Council). Bon nombre des commentaires formulés par ces personnes se sont avérés identiques.

Afin de garantir la transparence et le caractère justifiable des travaux tout en respectant les délais imposés à la réalisation des évaluations dans le cadre de la LCPE, il est demandé de communiquer hâtivement les données pertinentes et une date limite pour leur examen est fixée. Cela assure qu'elles fassent l'objet d'un examen approprié dans le contexte de la base de données complète qui est définie et d'une évaluation complète au moment des diverses étapes de l'examen interne et externe. Les données présentées après la date limite sont surtout examinées dans l'optique de la détermination de priorités pour la mise à jour des évaluations à l'étape stratégique de gestion par options et risques ou pour la réalisation ultérieure de réévaluations complètes.

COMMENTAIRES	RÉPONSES
Les conclusions formulées dans le rapport d'évaluation de la LSIP (LCPE) relativement aux risques pour la santé humaine liés à une exposition au 2-butoxyéthanol par utilisation de certains produits de consommation différent de celles présentées par d'autres organismes nationaux et internationaux.	Avant et pendant la préparation de l'évaluation des effets sur la santé conformément à la LCPE, le personnel de Santé Canada a effectué un examen formel (dans le cadre de programmes internationaux) et consulté, de façon informelle, ses vis-à-vis d'autres pays qui effectuaient ou avaient effectué un examen du 2-butoxyéthanol. Par ailleurs, l'évaluation de la LCPE porte sur des données qui n'étaient pas disponibles au moment de la complétion de plusieurs de ces autres évaluations (p. ex., l'examen biologique de deux ans du National Toxicology Program et d'autres données sur l'estimation de l'exposition dans un contexte national). En outre, les résultats de l'évaluation de la LCPE ne diffèrent pas vraiment des conclusions d'autres organismes car, son mandat étant différent, le processus d'examen et de rédaction définitive diffère aussi. Ainsi, aucun de ces autres examens ne traitaient de l'exposition de la population en général dans un

COMMENTAIRES	RÉPONSES
	<p>contexte national. Dans le cas des substances d'intérêt prioritaire, il est tenu compte de l'exposition dans tous les milieux de l'environnement général (y compris l'air à l'intérieur des bâtiments) dans le contexte de la réduction des plus importantes sources d'exposition des personnes. Il existe aussi plusieurs étapes d'examen externe des évaluations de la LCPE avant leur rédaction définitive.</p>
<p>Le rapport d'évaluation se fonde trop sur l'étude des milieux multiples réalisée par Conor <i>et al.</i> On laisse entendre qu'il existe beaucoup de données sur les concentrations de 2-butoxyéthanol et sur l'exposition à cette substance pendant son utilisation qui montrent que l'exposition humaine non professionnelle ne devrait pas être supérieure à 0,01 mg/m³.</p>	<p>Les données sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur des bâtiments, le principal milieu d'exposition de la population en général, sont peu nombreuses et aucune ne peut servir à une caractérisation quantitative adéquate des concentrations dans l'environnement résidentiel. Les limites de l'étude de Conor <i>et al.</i> et les incertitudes qui sont issues des résultats quantitatifs ont été et sont précisées tant dans l'ébauche que dans la version définitive du rapport d'évaluation. Étant donné ces restrictions, l'utilisation de ces données pour la caractérisation de l'exposition se limite à l'observation qualitative selon laquelle les concentrations dans l'air des résidences sont plus élevées que dans l'air extérieur et au fait que l'air intérieur est le principal milieu d'exposition de la population en général non exposée à des produits de consommation. Bien que l'examineur fasse état de données appréciables indiquant que l'exposition humaine non professionnelle n'excéderait pas 0,01 mg/m³, les descriptions de la plupart des études mentionnées à des fins de comparaison dans les commentaires n'autorisent pas un examen critique ou les méthodologies employées ne permettent pas une caractérisation quantitative. On ne trouve qu'une seule de ces études, pour laquelle tant le nombre d'échantillons que les rapports sont limités, où les concentrations dans le milieu résidentiel ont été déterminées, et elles s'avèrent semblables à celles de Conor <i>et al.</i> Le degré de fiabilité qu'autorisent la description ou la méthodologie des études mentionnées se reflète dans le rapport d'évaluation révisé.</p>
<p>La présentation des données sur les</p>	<p>Des précisions supplémentaires sur la nature de la</p>

COMMENTAIRES	RÉPONSES
concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur d'autres pays est trompeuse car on ne trouve que la gamme des valeurs dans le rapport d'évaluation.	communication de ces études de même que sur leurs limites et leurs résultats sont données dans la version révisée du rapport d'évaluation.
Les unités utilisées pour les études de Norback <i>et al.</i> (1995, 1996) sont inexactes.	Cela a été corrigé. L'erreur s'explique sans doute par le mode de conversion utilisé pour le traitement de texte.
Plusieurs commentaires ont trait aux estimations de l'exposition au 2-butoxyéthanol par l'utilisation de produits de consommation qui contiennent cette substance. (Des commentaires plus précis similaires sont présentés plus bas.)	Les estimations de l'exposition au 2-butoxyéthanol à partir de produits de consommation ont été révisées, après examen supplémentaire de données pertinentes. Ainsi, les estimations de l'exposition par l'entremise de produits de soins personnels ont été retirées. D'autres commentaires particuliers sont traités plus bas.
Il a été mentionné que la composition des produits de consommation testés par Cao (1999) pour Santé Canada n'était sans doute pas la même que celle des produits actuellement vendus au Canada pour usage personnel.	Les produits de consommation testés par Cao (1999) n'étaient pas destinés à un usage institutionnel ou commercial ou à servir en milieu de travail et ont été achetés dans des commerces de détail à Ottawa, en 1998 et 1999. Les concentrations de 2-butoxyéthanol qui y ont été mesurées sont conformes aux renseignements des commentaires. Des renseignements supplémentaires sur la présence de 2-butoxyéthanol dans des produits de consommation ont été recueillis, et continuent de l'être, dans le cadre de l'étape de la gestion des risques.
La quantité de produit placée dans la cellule pour les tests d'émissions réalisés par Cao (1999) était trop importante et non en rapport avec l'utilisation du produit.	Ces travaux avaient pour objectif de déterminer le taux d'émission de 2-butoxyéthanol à partir de produits se trouvant dans des conditions semblables; la masse du produit dans la cellule n'influe pas sur le taux d'émission de départ.
Les scénarios d'utilisation des produits pour l'estimation de l'exposition au 2-butoxyéthanol par l'entremise de produits de consommation ne sont pas réalistes. Ainsi, les calculs ne tiennent pas compte du fait que les produits de	Les scénarios utilisés sont normalisés et leur origine est indiquée dans le rapport d'évaluation. Bien que certains produits soient retirés de la surface, par essuyage, après leur application, le 2-butoxyéthanol continue d'être libéré à partir du chiffon ou de l'essuie-tout qui a servi à l'enlever et s'ajoute donc aux quantités déjà présentes dans l'air intérieur. De même, ces estimations ne

COMMENTAIRES	RÉPONSES
nettoyage sont enlevés de la surface après leur application.	tiennent pas compte de l'exposition supplémentaire au 2-butoxyéthanol découlant des éclaboussures au moment de l'application de certains produits, et qui contribue à l'exposition totale.
Les estimations de l'exposition au 2-butoxyéthanol par contact cutané avec des produits en renfermant devraient tenir compte des constantes de perméabilité.	Les estimations de l'exposition à partir de produits de consommation ont été révisées en tenant compte des constantes de perméabilité pour les produits en solution aqueuse.
Les modèles d'exposition utilisés pour l'évaluation prévoient des concentrations qui sont supérieures à la concentration de vapeur à saturation.	Ces estimations limites préliminaires avaient pour but de prévoir la concentration maximale possible dans l'air résultant de l'évaporation instantanée du 2-butoxyéthanol présent dans la quantité relativement importante de produit qui serait appliquée conformément au scénario normalisé d'utilisation. Le commentaire est cependant exact et les estimations de l'exposition présentées dans le rapport d'évaluation ont été précisées, et ces prévisions retirées.
Il a été mentionné que les faits relatifs au 2-butoxyéthanol portaient à croire qu'il n'était pas génotoxique, mais le rapport d'évaluation indique que les résultats des essais <i>in vitro</i> n'étaient pas probants.	Les résultats des études <i>in vitro</i> n'étaient pas cohérents car certaines études s'avéraient positives. Tel qu'indiqué dans le rapport d'évaluation, les données portent à croire que le 2-butoxyéthanol pourrait s'avérer très faiblement génotoxique <i>in vitro</i> . Il est aussi mentionné que la majorité des études pertinentes ne tenaient pas compte de l'activation métabolique, une limitation étant donné que les principaux effets toxiques de ce composé (effets hématologiques) sont sans doute attribuables à un métabolite plutôt qu'au composé d'origine.
Il a été mentionné qu'il n'était pas justifié de faire état des observations sur les effets hématologiques chez les humains, notamment l'étude de Haufroid <i>et al.</i> (1997).	De tels effets ont été observés dans plusieurs études de cas d'exposition accidentelle et, comme cela est mentionné dans le rapport d'évaluation, les variations notées dans l'étude de Haufroid <i>et al.</i> (1997) étaient faibles mais statistiquement significatives. En outre, ces études n'appuient que très peu l'existence d'une corrélation entre l'exposition au 2-butoxyéthanol et des effets hématologiques.

COMMENTAIRES	RÉPONSES
<p>Il a été proposé de ne pas déterminer une concentration tumorigène fondée sur l'incidence de carcinomes hépatocellulaires de l'essai d'exposition chronique chez des souris mâles, le NTP ne jugeant pas ces tumeurs liées à l'exposition au 2-butoxyéthanol.</p>	<p>Il est conclu, dans la version définitive du rapport d'étude du NTP, que ces tumeurs pourraient être liées à une exposition. Cette conclusion révisée, par rapport à l'ébauche antérieure du rapport, se fonde sur les commentaires obtenus pendant les travaux du Technical Reports Review Subcommittee.</p>
<p>Les conjectures relatives au mode d'action à l'origine de divers effets devraient être retirées.</p>	<p>L'évaluation de la prépondérance de la preuve pour les divers modes d'action possibles est un élément essentiel des évaluations de la LSIP. Le texte a été modifié pour faire état de l'insuffisance des données sur le mode d'induction de ces tumeurs.</p>
<p>Nous ne disposons pas de données portant à croire que la clairance rénale des métabolites soit liée à une plus grande sensibilité des souris femelles à l'induction de tumeurs du préestomac, ni de données indiquant que les aldéhydes " bien étudiés " provoquent des lésions semblables.</p>	<p>Texte supprimé dans le rapport d'évaluation.</p>
<p>De nouvelles études de toxicité portant sur le mode d'induction d'hémangiosarcomes hépatiques et sur la toxicocinétique chez des souris exposées au 2-butoxyéthanol ont été présentées.</p>	<p>Tel qu'indiqué plus haut, une date limite pour le choix des données pertinentes doit être imposée pour garantir la complétion de l'évaluation conformément au délai imposé par la loi et le maintien de l'intégrité de l'examen par les pairs. Par ailleurs, un examen préliminaire de ces études indique qu'elles n'influeraient pas sur les conclusions de l'évaluation des effets sur la santé.</p>
<p>Les modèles pharmacocinétiques physiologiques disponibles devraient être utilisés pour le calcul de la concentration admissible.</p>	<p>Ces modèles ont été utilisés pour le calcul de la concentration admissible dans la mesure où le nombre d'hypothèses non vérifiées à l'origine de leur incertitude le justifiait. Leur description a été traitée plus avant dans l'évaluation révisée. (Tel qu'indiqué dans le rapport d'évaluation, et à cause de cette limitation, l'application de ces modèles à des corrections</p>

COMMENTAIRES	RÉPONSES
	<p>interspécifiques se justifie surtout par leur validation mathématique; ils sont peu utiles pour la détermination des paramètres cinétiques.) L'ASC chez les animaux a été prévue à partir du modèle pharmacocinétique de Lee <i>et al.</i> (1998), car les ASC pour l'étude la plus importante n'ont été signalées que pour la période de postexposition. De même, la correction directe de l'ASC en fonction des modes au travail ou au repos chez l'humain a été comparée aux résultats du modèle pharmacocinétique appliqué aux humains de Corley <i>et al.</i> (1997).</p>
<p>Les lésions au préestomac ne devraient pas servir à l'obtention d'une concentration admissible car les humains ne possèdent pas cette structure et la voie d'exposition chez la souris pour l'étude la plus importante correspondait sans doute au toilettage de la fourrure imprégnée par la substance. En outre, l'EPA américaine (le seul autre organisme de réglementation à avoir publié une évaluation ultérieure à la publication des résultats de l'essai biologique de deux ans du NTP) n'a pas pris en compte ces lésions pour le calcul d'une dose ou d'une concentration de référence.</p>	<p>La pertinence pour les humains de ces effets observés au cours de nombreuses études chez la souris ne peut être rejetée à partir de ce raisonnement. L'examinateur n'a pas présenté de faits appuyant l'hypothèse de l'absorption par toilettage de la substance présente sur la fourrure. En réalité, les renseignements fournis appuient plutôt l'explication contraire. Les études supplémentaires effectuées par Green et Bennett montrent que le préestomac et l'estomac glandulaire des souris exposées par inhalation ou injection intraveineuse à du 2-butoxyéthanol radiomarqué présentaient des quantités semblables du marqueur, ce qui porte à croire que la substance ou ses métabolites sont transportés dans ces organes par la circulation, et non par le seul toilettage.</p> <p>L'EPA américaine n'a pas publié de justification explicite de son choix de ne pas tenir compte de ces lésions, qui apparaissent à tous les niveaux d'exposition des souris femelles, à titre d'élément essentiel pour l'élaboration d'une dose ou d'une concentration de référence.</p>
<p>Le volume cellulaire moyen aurait dû être utilisé comme valeur de référence hématologique pour l'obtention d'une concentration admissible.</p>	<p>Les examinateurs n'ont pas justifié le choix de la valeur de référence choisie et celle-ci n'est pas cohérente avec les valeurs choisies par d'autres et citées dans leurs remarques. Dans le cas de l'évaluation de la LCPE, des concentrations repères ont été déterminées pour diverses valeurs de référence hématologiques. La concentration admissible a été fondée sur la valeur la plus critique ainsi que sur celle pour laquelle des données pouvaient</p>

COMMENTAIRES	RÉPONSES
	être obtenues pour la comparaison des écarts entre espèces des valeurs toxicocinétiques et toxicodynamiques (à la base des facteurs de correction spécifiques à un composé utilisés en remplacement des valeurs par défaut, plus conservatrices).
Des concentrations repères ne devraient pas être obtenues pour la pigmentation des cellules de Kupffer, cet effet étant secondaire à l'hémolyse.	Des concentrations repères ont été obtenues pour ce paramètre de référence surtout à des fins de comparaison avec les valeurs de référence hématologiques primaires dans le but de déterminer si elles pourraient s'avérer un indicateur plus sensible des dommages hémolytiques. Comme la concentration admissible pour les effets hématologiques est fondée sur une augmentation de la moyenne des cellules de l'hémoglobine, cette concentration repère n'influe pas sur les résultats de l'évaluation.
Le modèle hybride ne devrait pas être utilisé pour la modélisation de valeurs de référence continues, comme les paramètres hématologiques, car il introduit une décision arbitraire et des hypothèses non valides.	Le modèle hybride est choisi car sa définition de la concentration repère est plus compatible avec celle des données discrètes (augmentation de 5 % du risque excédentaire). Déterminer une réponse négative à partir d'un percentile de la distribution témoin n'est pas plus arbitraire que d'utiliser une variation du pourcentage de la réponse moyenne, comme c'est le cas pour les méthodes classiques. L'hypothèse de normalité apparaît raisonnable et les avantages tirés de l'utilisation du modèle hybride compensent avantageusement l'incertitude accrue liée à cette hypothèse.
Les incidences des lésions de tous les degrés de gravité ne devraient pas avoir été réunies pour le calcul des concentrations repères pour l'hyperplasie du préestomac. Une lésion de gravité 1 ne devrait pas être considérée comme un effet dommageable. Il faudrait plutôt utiliser les incidences des cotes de gravité plus élevées (2 à 4).	Les concentrations repères calculées selon l'hypothèse que seuls les degrés de gravité 2 à 4 représentent un effet (les animaux présentant une lésion de degré 1 étant réunis aux témoins) ne s'écartent que d'un facteur inférieur à trois des concentrations repères présentées dans l'évaluation. Cette information a été et continue d'être présentée dans la partie 3.3.5 (Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine).
Un modèle par probits aurait dû	À des fins d'uniformité des évaluations des substances

COMMENTAIRES	RÉPONSES
<p>être utilisé pour le calcul d'une concentration repère fondée sur l'incidence des hyperplasies épithéliales du préestomac des souris femelles car il permet un meilleur ajustement de ces données.</p>	<p>d'intérêt prioritaire, les concentrations repères sont fondées sur le modèle pluriétage lorsque l'ajustement statistique et visuel des données est acceptable, comme c'est le cas pour le 2-butoxyéthanol.</p>
<p>Le facteur de correction spécifique au composé aurait dû être fondé sur les écarts interspécifiques des concentrations maximales du métabolite acide butoxyacétique plutôt que sur " l'aire sous la courbe " de ce métabolite.</p>	<p>Sauf la référence à Corley <i>et al.</i> (1994), où il est mentionné que l'un ou l'autre peut être utilisé en remplacement de la dose, l'utilisation des concentrations maximales n'est pas justifiée. Mais comme cela est mentionné dans le rapport d'évaluation, l'aire sous la courbe a été choisie car, selon les données disponibles, la durée d'exposition pourrait être un important déterminant des effets sur la santé du 2-butoxyéthanol. De plus, en l'absence de données orientant un choix particulier, l'utilisation de l'aire sous la courbe s'avère prudente.</p>
<p>En ce qui a trait à la caractérisation du risque, une concentration admissible fondée sur les effets sur la santé observés au moment d'une étude d'exposition chronique ne devrait pas être comparée à des niveaux d'exposition à court terme, comme c'est le cas pour les produits de consommation.</p>	<p>Cette incertitude a été et continue d'être traitée dans la partie 3.3.5 (Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine). Pour les raisons qui y sont présentées, l'exposition d'une partie de la population devrait être supérieure à celle estimée. En outre, des effets hématologiques semblables à ceux observés après une exposition chronique ont aussi été observés chez des animaux de laboratoire après des expositions aiguës ou de courte ou longue durée.</p>
<p>Les conclusions de l'évaluation semblent découler de l'application du " principe de précaution " et cela n'apparaît pas conforme au mandat législatif.</p>	<p>Tel que décrit dans la " Méthode employée pour l'évaluation des risques pour la santé que posent les substances d'intérêt prioritaire ", la prudence dont il est fait preuve pour l'évaluation des substances d'intérêt prioritaire dépend surtout de la portée des données dont on dispose, des valeurs par défaut de la protection de la santé étant adoptées en l'absence de données expérimentales pertinentes. En ce qui touche l'évaluation du 2-butoxyéthanol, l'affirmation qui est faite n'est pas compatible avec, notamment, la modification de la concentration admissible pour les effets hématologiques par un facteur de correction qui</p>

COMMENTAIRES	RÉPONSES
	est de beaucoup inférieur à la valeur par défaut, si l'on se fonde sur les données disponibles pertinentes pour la quantification de la variation interspécifique des valeurs toxicocinétiques et toxicodynamiques. Les limites des données influant sur le degré de prudence sont présentées dans la partie 3.3.5 (Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine).
Il a été proposé qu'un groupe d'examen par les pairs soit formé pour revoir l'évaluation de la LCPE.	L'ébauche de l'évaluation de la partie relative à la santé de la LCPE a fait l'objet d'un examen externe de la part de plusieurs experts de disciplines différentes, comme cela est décrit dans l'introduction du rapport d'évaluation.