

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

Rapport de suivi sur une substance de la LSIP1 pour laquelle il n'existait pas suffisamment de données permettant de déterminer si elle était « toxique » pour la santé humaine

Paraffines chlorées

Octobre 2003

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
LISTE DES TABLEAUX	3
PRÉFACE	5
SYNOPSIS	5
1.0 INTRODUCTION	7
2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE QUE POSENT LES PARAFFINES CHLORÉES, EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN AOÛT 1992 (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1993))	7
2.1 PARAFFINES CHLORÉES À CHAÎNE COURTE.....	8
2.2 PARAFFINES CHLORÉES À CHAÎNE MOYENNE.....	9
2.3 PARAFFINES CHLORÉES À CHAÎNE LONGUE	10
3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À L'ÉVALUATION DE LA LSIP1 (BASÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE AOÛT 1992 ET DÉCEMBRE 2000 (PCCM ET PCCL) OU FÉVRIER 2001 (PCCC)	11
3.1 PRODUCTION, IMPORTATION, UTILISATION ET REJET	11
3.2 EXPOSITION DE LA POPULATION	12
3.2.1 <i>Paraffines chlorées à chaîne courte</i>	12
3.2.2 <i>Paraffines chlorées à chaîne moyenne</i>	15
3.2.3 <i>Paraffines chlorées à chaîne longue</i>	15
3.3 CARACTÉRISATION DU DANGER ET ANALYSES DOSE-RÉPONSE	15
3.3.1 <i>Paraffines chlorées à chaîne courte</i>	16
3.3.1.1 Foie	16
3.3.1.2 Rein.....	17
3.3.1.3 Thyroïde.....	18
3.3.2 <i>Paraffines chlorées à chaîne moyenne</i>	19
3.3.3 <i>Paraffines chlorées à chaîne longue</i>	19
3.4 CARACTÉRISATION DU DANGER POUR LA SANTÉ HUMAINE ET CONCLUSIONS.....	19
3.4.1 <i>Paraffines chlorées à chaîne courte</i>	19
3.4.1.1 Caractérisation du danger.....	19
3.4.1.2 Caractérisation du risque.....	25
3.4.2 <i>Paraffines chlorées à chaîne moyenne</i>	26
3.4.3 <i>Paraffines chlorées à chaîne longue</i>	27
3.5 INCERTITUDES ET DEGRÉ DE CONFIANCE LIÉS À LA CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE.....	27
3.6 MESURES DE SUIVI	28
4.0 BIBLIOGRAPHIE	30
ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE — NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS EN VUE DE L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » POUR LA SANTÉ HUMAINE, AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE (1999)	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Concentrations de paraffines chlorées à chaînes courte, moyenne et longue dans les aliments	37
Tableau 2. Estimation de la valeur limite supérieure de l'apport quotidien moyen de paraffines chlorées à chaîne courte par la population du Canada.....	41
Tableau 3. Estimation de la valeur limite supérieure de l'apport quotidien moyen de paraffines chlorées à chaîne moyenne par la population du Canada	43
Tableau 4. Estimation de la valeur limite supérieure de l'apport quotidien moyen de paraffines chlorées à chaîne longue par la population du Canada.....	45

Liste des acronymes et abréviations

LCPE (1988)	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LCPE (1999)	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999</i>
CoA	coenzyme A
CYP	cytochrome P-450
ADN	acide désoxyribonucléique
ECNI	capture d'électrons/ionisation chimique négative
GC	chromatographie en phase gazeuse
HRGC	chromatographie en phase gazeuse à haute résolution
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
kg(m.c.)	kilogramme de masse corporelle
K _{oc}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
PCCL	paraffines chlorées à chaîne longue
CMENO	concentration minimale avec effet nocif observé
CMEO	concentration minimale avec effet observé
LRMS	spectrométrie de masse à basse résolution
PCCM	paraffines chlorées à chaîne moyenne
MS	spectrométrie de masse
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
NTP	<i>National Toxicology Program</i> (États-Unis)
PPAR α	récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes, isoforme α
LSIP1	première Liste des substances d'intérêt prioritaire
PCCC	paraffines chlorées à chaîne courte
T ₃	triiodothyronine
T ₄	thyroxine
DT ₀₅	dose tumorigène ₀₅ , c'est-à-dire dose entraînant une hausse de 5 % de l'incidence des tumeurs
DJA	dose journalière admissible
TSH	thyrotropine
UDP	uridine-diphosphate
UDPG	uridine-diphosphoglucose
UDPGGT	uridine-diphosphoglucose glucuronosyl-transférase
UDPGT	uridine-diphosphate glucuronosyl-transférase

PRÉFACE

Les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue sont deux substances très peu nombreuses de la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1), pour lesquelles les données ont été jugées insuffisantes, pour déterminer si elles étaient « toxiques » à la fois pour l'environnement, au sens des alinéas 11a) et 11b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1988* (LCPE 1988), et pour la santé humaine [alinéa 11c) de la LCPE (1988)]. Quant aux paraffines chlorées à chaîne courte, les données sur les effets sur l'environnement ont été jugées insuffisantes pour déterminer si elles étaient « toxiques » en vertu de l'alinéa 11b) de la LCPE (1988), mais ce groupe de substances a été considéré « toxique » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE (1988). Dans le cadre de la présente évaluation mise à jour sur les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue, des données plus récentes sur les effets des paraffines chlorées à chaîne courte sur la santé humaine sont également examinées.

L'analyse qui suit examine l'incidence des nouvelles données sur l'évaluation initiale faite en vertu de la LCPE (1988). Ces nouvelles données sont présentées séparément, selon qu'elles sont liées aux effets sur la santé ou sur l'environnement, mais des renvois sont indiqués lorsqu'il y a lieu. L'information utile à l'évaluation des effets sur l'environnement (c.-à-d. détermination du caractère « toxique » au sens des alinéas 64a) et 64b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* [LCPE (1999)]) est présentée d'abord, suivie des données utiles à l'évaluation des effets sur la santé humaine [c.-à-d. détermination du caractère « toxique » en vertu de l'alinéa 64c) de la LCPE (1999)].

SYNOPSIS

Les paraffines chlorées à chaîne courte (PCCC) sont importées au Canada pour être utilisées comme additifs dans les lubrifiants extrême-pression et comme plastifiants et ignifugeants. Les paraffines à chaînes moyenne et longue (PCCM et PCCL) sont produites, ou importées, au Canada à des fins similaires.

Les paraffines chlorées ont été inscrites sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1), établie en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1988* (LCPE 1988), afin d'en évaluer les risques potentiels pour l'environnement et la santé humaine. Cependant, comme le précisait le Rapport d'évaluation publié en 1993, les données utiles relevées avant août 1992 ont été jugées insuffisantes pour conclure si les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue étaient « toxiques » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE (1988). Les paraffines chlorées à chaîne courte ont cependant été jugées « toxiques » au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE (1988), cette conclusion s'appuyant principalement sur la cancérogénicité observée, les données examinées sur le mode d'action ne pouvant écarter la possibilité d'une interaction directe entre ces substances et le matériel génétique. Dans le cadre de la présente mise à jour de l'évaluation sur les paraffines chlorées à

chaînes moyenne et longue, des données plus récentes sur les effets des paraffines chlorées à chaîne courte sur la santé humaine sont également examinées.

Dans le cas des paraffines chlorées à chaîne courte, les données essentielles, utiles à l'estimation de l'exposition de la population en général du Canada, ainsi qu'à l'évaluation du poids de la preuve sur le mode d'induction de tumeurs précises, ont été recensées après la publication du rapport d'évaluation de la LSIP 1 mais avant février 2001; il convient toutefois de préciser que la plupart de ces données sont tirées de sommaires incomplets ou de résumés. Ces données semblent indiquer que plusieurs tumeurs, qui ont été observées lors des essais biologiques de cancérogénicité réalisés sur des rats et des souris exposés à des paraffines chlorées à chaîne courte, sont le résultat de modes d'action qui ne s'appliquent pas à l'humain (tumeurs rénales chez les rats mâles) ou auxquels les humains sont probablement moins sensibles (chez le rat, tumeurs hépatiques reliées à la prolifération des peroxyosomes et tumeurs de la thyroïde causées par une perturbation de l'axe hypophyso-thyroïdien). Il serait donc souhaitable d'obtenir d'autres comptes rendus sur les études publiées et de mener d'autres études sur le caractère réversible des lésions précurseurs en l'absence d'exposition continue. Cependant, les données déclarées sur le mode d'induction des tumeurs, combinées au poids de la preuve selon lequel les paraffines chlorées à chaîne courte ne sont pas génotoxiques, offrent malgré tout une base suffisante pour déterminer une dose journalière admissible (DJA) associée à des effets non cancérogènes qui protège contre l'apparition des tumeurs observées.

Les valeurs limites supérieures de l'apport quotidien de paraffines chlorées à chaîne courte se rapprochent de la DJA établie pour ces composés, ou la dépassent et, à la lumière des données dont on dispose, cette DJA assure également une protection contre les effets cancérogènes.

En conséquence, il est proposé qu'aucune raison ne justifie la révision de la conclusion établie à l'égard des paraffines chlorées à chaîne courte en vertu de la LSIP1, selon laquelle ces substances sont « toxiques » au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999*.

En ce qui a trait aux paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue, les données essentielles, utiles à l'estimation de l'exposition de la population en général du Canada et à l'évaluation des effets, ont été relevées après la publication du rapport d'évaluation de la LSIP1 et avant décembre 2000. Les valeurs limites supérieures de l'apport quotidien de paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue, estimées à partir de ces données semi-quantitatives, se situent dans le même ordre de grandeur que la DJA pour ces substances, ou la dépassent.

Il est donc proposé qu'il y a lieu de croire que les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue sont « toxiques » pour la santé humaine, au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999).

La collecte de données sur les concentrations de ces composés (paraffines chlorées à chaînes courte, moyenne et longue) au Canada continue d'être considérée comme hautement prioritaire.

1.0 INTRODUCTION

Une introduction commune, décrivant la façon dont a été préparée la mise à jour des Rapports d'évaluation des sept substances (y compris les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue) de la première Liste des substances d'intérêt prioritaire, pour lesquelles les données ont été jugées insuffisantes pour déterminer si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1988* (LCPE 1988), est affichée sur tous les sites Web où sont diffusés les Rapports d'évaluation¹.

L'annexe A du présent Rapport décrit la stratégie de recherche bibliographique qui a été utilisée pour relever les nouvelles données critiques (y compris sur l'activité commerciale au Canada, l'exposition chez les humains et les effets) sur les paraffines chlorées à chaînes courte, moyenne et longue. Seules les données utiles, acquises avant février 2001 (PCCC) et décembre 2000 (PCCM et PCCL), ont été prises en compte pour réévaluer si ces paraffines chlorées étaient « toxiques » au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999).

2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE QUE POSENT LES PARAFFINES CHLORÉES, EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN AOÛT 1992 (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1993))

Le Rapport d'évaluation de la LSIP1 porte sur les paraffines chlorées à chaînes courte (C₁₀₋₁₃), moyenne (C₁₄₋₁₇) et longue (C₁₈₋₂₈). Au moment de la publication de ce Rapport, les paraffines chlorées à chaînes courte, moyenne et longue étaient produites, ou importées, au Canada pour être utilisées comme plastifiants et ignifugeants, ainsi que comme additifs extrême-pression dans les huiles de lubrifiantes. Cependant, aucune donnée quantitative sur les quantités produites ou utilisées n'avait été relevée à l'époque.

Les données utiles étaient par ailleurs insuffisantes pour établir une estimation quantitative de l'exposition de la population en général du Canada aux paraffines chlorées. Les données relevées se limitaient en effet principalement à la non-détection des paraffines chlorées

¹ Voir « Introduction aux Rapports d'évaluation visant à réexaminer les substances de la LSIP1 pour lesquelles il n'existait pas suffisamment de données permettant de juger si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine (alinéa 11c) de la LCPE 1988; alinéa 64c) de la LCPE 1999) », sur le site Web suivant : <<http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/lcip1.htm>>.

dans les coquillages comestibles lors d'une enquête menée dans les provinces de l'Atlantique du Canada (Environnement Canada, 1989), ainsi qu'à des concentrations mesurées dans une gamme restreinte d'aliments au Royaume-Uni (Campbell et McConnell, 1980a) dont la validité n'a pu être confirmée. De même, la modélisation du devenir dans l'environnement (p. ex., par le modèle de fugacité, Mackay *et al.*, 1985) a été jugée inadéquate pour prévoir les taux dans l'environnement au Canada, étant donné le peu d'information sur la transformation de ces composés et leurs taux de rejet, la complexité de la composition de ces substances (les paraffines chlorées sont des mélanges de composés dont la chaîne est de longueur variable) et leur très haut coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{oe}$).

Par ailleurs, aucune étude épidémiologique sur des populations exposées à des paraffines chlorées n'a été recensée, les données sur les effets chez les humains se limitant à des études cliniques peu documentées sur les risques d'irritation ou de sensibilisation de la peau après une application cutanée (Dover Chemical Corporation, 1975; Howard *et al.*, 1975; English *et al.*, 1986).

Cependant, un essai biologique sur la carcinogenèse, comportant certaines limites mais non critiques et bien documenté, a clairement démontré la cancérrogénicité des paraffines chlorées à chaîne courte (C_{12} , teneur en chlore de 60 %) chez des souris B6C3F1 et des rats F344/N et, à la lumière de ces données, les paraffines chlorées à chaîne courte ont été jugées probablement cancérrogènes pour les humains. Les données examinées étaient cependant insuffisantes pour étayer un mode d'induction des tumeurs autre qu'une interaction directe avec le matériel génétique. En conséquence, les **paraffines chlorées à chaîne courte ont été considérées « toxiques » au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988**. Il a cependant été impossible d'estimer l'exposition de la population en général du Canada aux paraffines chlorées à chaîne courte et donc de comparer ce niveau d'exposition aux données quantitatives sur la cancérrogénicité de ces substances et de déterminer ainsi la priorité à accorder aux options visant à réduire l'exposition, dans le cadre de la stratégie de gestion des risques.

Enfin, malgré des données suffisantes pour calculer la dose journalière admissible (DJA) pour les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue (voir ci-après), il a été impossible de quantifier l'exposition de la population en général du Canada à l'un ou l'autre groupe de ces substances et donc de comparer les DJA calculées à l'apport quotidien estimé. Aussi, en raison essentiellement des lacunes des données pouvant servir à estimer l'exposition, **les données disponibles ont été jugées insuffisantes pour déterminer si les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue étaient « toxiques » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988**.

2.1 Paraffines chlorées à chaîne courte

L'essai biologique bien documenté, qui a clairement démontré le pouvoir cancérrogène des paraffines chlorées à chaîne courte (C_{12} , teneur en chlore de 60 %) chez des souris B6C3F1 et des rats F344/N, soulevait en outre la possibilité que la dose maximale admissible ait été dépassée chez les rats mâles et femelles (NTP, 1986a; Bucher *et al.*, 1987). Le Rapport

d'évaluation de la LSIP1 notait toutefois que l'incidence accrue de tumeurs chez les rats ne s'accompagnait d'aucune lésion histopathologique dans au moins un organe (en l'occurrence, la thyroïde). De plus, la mortalité chez les rats mâles exposés est survenue principalement après 80 semaines, alors que le taux global de survie chez les femelles exposées se comparait raisonnablement à celui des témoins.

Au moment de la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1, les données examinées sur le mode d'induction des tumeurs se limitaient aux résultats de deux études (dont une pour laquelle seul un résumé avait été publié), qui semblaient indiquer que les paraffines chlorées à chaîne courte pouvaient agir comme proliférateurs de peroxyosomes dans l'induction des adénomes hépatiques chez le rat cette allégation s'appuyant sur l'absence d'effets sur la synthèse d'ADN non programmée, mais la réponse positive observée sur la prolifération cellulaire après exposition des rats à des doses uniques de PCCC atteignant jusqu'à 2 000 mg/kg_(m.c.) (Elcombe *et al.*, 1989; Ashby *et al.*, 1990). Outre le fait que les données sur le mode d'induction des tumeurs observées étaient très limitées, le profil de formation des tumeurs durant l'essai biologique sur les PCCC mené par le *National Toxicology Program* (NTP) différait de celui des substances cancérigènes épigénétiques connues, en ce que des tumeurs avaient été observées à des sièges multiples, parfois en l'absence de lésions tissulaires. De plus, les paraffines chlorées à chaîne courte avaient provoqué des effets clastogènes et des transformations cellulaires dans des études *in vitro*, mais n'avaient eu aucun effet clastogène ou mutagène dans un nombre limité d'essais *in vivo*.

2.2 Paraffines chlorées à chaîne moyenne

Au moment de la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1, aucune donnée n'avait été relevée sur la toxicité chronique ou la cancérigénicité des paraffines chlorées à chaîne moyenne dans les études menées sur des animaux de laboratoire. Les essais *in vitro*, avec ou sans activation métabolique, n'avaient montré aucun effet mutagène et le seul essai *in vitro* sur la transformation des cellules s'était révélé négatif (Birtley *et al.*, 1980). Enfin, aucune augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques dans la moëlle osseuse n'avait été observée lors d'une étude *in vivo* sur l'administration par voie orale de paraffines chlorées à chaîne moyenne chez des rats; il convient cependant de souligner le caractère sommaire du compte rendu de cette dernière étude (Serrone *et al.*, 1987).

La concentration minimale avec effet observé, calculée lors des études à plus long terme sur les effets des paraffines chlorées à chaîne moyenne citées dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1, a été déterminée lors d'un essai biologique sur la reproduction, au cours duquel des rats ont été exposés à une de trois doses de PCCM (C₁₄₋₁₇; teneur en chlore de 52 %) incorporées dans les aliments; les rats y ont été exposés pendant 28 jours avant l'accouplement, durant l'accouplement et aussi, chez les femelles, de façon continue jusqu'au jour 21 suivant la mise bas. Les ratons y ont eux aussi été exposés, à partir du sevrage jusqu'à l'âge de 70 jours (IRDC, 1985). À une dose de 100 ppm incorporée aux aliments (à raison de 5,7 mg/kg(m.c.) par jour pour les mâles et de 7,2 mg/kg(m.c.) pour les femelles), une diminution du gain pondéral a été observée chez les ratons exposés au 21^e jour de l'allaitement, un effet qui s'est maintenu après le

sevrage mais qui s'est estompé chez les mâles. Aucun effet histopathologique n'a été observé à cette concentration. Les effets rapportés ont semblé attribuables à l'exposition par l'allaitement plutôt qu'à l'exposition *in utero*.

Les concentrations minimales avec effet observé, déterminées durant les études sur la toxicité subchronique citées dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1, étaient comparables à celles citées dans l'étude sur la reproduction. Ainsi, dans les trois études sur la toxicité subchronique au cours desquelles des paraffines chlorées à chaîne moyenne ont été administrées à des rats et à des chiens dans leur nourriture (Birtley *et al.*, 1980; Serrone *et al.*, 1987), les concentrations sans effet (nocif) observé (CSENO) ont varié de 10 à 13 mg/kg(m.c.) par jour; parmi les effets observés aux doses maximales suivantes, mentionnons une augmentation du poids de certains organes (foie et reins) et du taux sérique des enzymes hépatiques, ainsi qu'une prolifération du réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes.

La DJA (c.-à-d. la dose à laquelle une personne pourrait être exposée quotidiennement durant toute sa vie, sans subir d'effets nocifs), associée aux effets non néoplasiques, a donc été établie à 6 µg/kg(m.c.) par jour, cette dose étant basée sur la dose minimale de PCCM (concentration minimale avec effet observé [CMEO] = 5,7 mg/kg(m.c.) par jour) à laquelle des effets nocifs (diminution de la prise de poids chez les rats mâles au 21^e jour de la période d'allaitement, se poursuivant après le sevrage) ont été observés, dans le cadre d'une étude sur la reproduction des animaux au cours de laquelle un éventail suffisant de paramètres ont été évalués (IRDC, 1985). Cette dose a été divisée par un facteur d'incertitude de 1 000 (×10 pour la variation intraspécifique; ×10 pour la variation interspécifique; ×10 pour le manque de données sur la cancérogénicité et un facteur inférieur pour la toxicité chronique), mais aucun facteur d'incertitude n'a été inclus pour tenir compte du fait que l'on avait utilisé une CMEO plutôt qu'une CSENO, car les effets observés à cette concentration étaient mineurs.

2.3 Paraffines chlorées à chaîne longue

Bien que les données examinées au moment de la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1 étaient insuffisantes pour évaluer la cancérogénicité des paraffines chlorées à chaîne longue chez les humains, un essai biologique bien documenté sur la carcinogenèse de ces substances chez les rats et les souris n'a révélé aucune preuve de cancérogénicité chez des rats mâles F344/N; ce même essai a toutefois présenté des preuves équivoques de cancérogénicité chez des rats femelles F344/N et des souris femelles B6C3F1 et des preuves manifestes de cancérogénicité chez des souris mâles B6C3F1 (NTP, 1986b). Dans le cas des souris femelles, de 60 à 70 % des décès précoces dans chaque groupe ont été attribués à une infection utéro-ovarienne, un effet qui a pu réduire la sensibilité de l'étude de déceler un effet cancérogène. Les essais bactériens, avec et sans activation métabolique, n'ont démontré aucun effet mutagène associé aux paraffines chlorées à chaîne longue (Birtley *et al.*, 1980; NTP, 1986b), substances qui ont également réagi négativement lors d'un essai *in vitro* sur la transformation des cellules (ICI, 1982). Enfin, une étude *in vivo* – mais dont le rapport complet n'a pu être obtenu – n'a révélé aucune augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse des rats (Serrone *et al.*, 1987).

La dose minimale citée dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1, à laquelle des effets non néoplasiques ont été observés durant l'essai biologique à long terme sur l'exposition aux PCCL, était de 100 mg/kg(m.c.) par jour (NTP, 1986b; Bucher *et al.*, 1987). À cette dose, une inflammation lympho-histiocytaire diffuse du foie et des ganglions lymphatiques pancréatiques et mésentériques a été rapportée chez les rats femelles, avec congestion de la rate comme effet secondaire. La concentration minimale avec effet observé, lors des études sur la toxicité subchronique, a été de 100 mg/kg(m.c.) par jour, cette dose provoquant une augmentation du poids du foie, ainsi qu'une hépatite granulomateuse multifocale (caractérisée par des changements inflammatoires) et une nécrose chez les rats femelles (Serrone *et al.*, 1987).

Une DJA (c.-à-d. la dose à laquelle une personne pourrait être exposée quotidiennement pendant toute sa vie, sans subir d'effets nocifs) de 71 µg/kg(m.c.) par jour a donc été établie pour les effets non néoplasiques, cette valeur étant basée sur la dose minimale de PCCL (concentration minimale avec effet nocif observé [CMENO] = 100 mg/kg(m.c.) par jour) à laquelle des effets nocifs (c.-à-d. inflammation lympho-histiocytaire diffuse dans le foie et les ganglions lymphatiques pancréatiques et mésentériques des rats femelles) ont été observés lors d'un essai biologique sur la cancérogénicité, dans le cadre duquel un éventail suffisant de paramètres ont été évalués (NTP, 1986b; Bucher *et al.*, 1987). Cette dose a été divisée par un facteur d'incertitude de 1 000 (×10 pour la variation intraspécifique; ×10 pour la variation interspécifique; ×10 pour l'utilisation d'une CMENO plutôt qu'une CMSEO) et multipliée par 5/7 (pour convertir l'administration de la dose à une fréquence de 5 jours par semaine en une exposition quotidienne). Cependant, aucun autre facteur n'a été inclus pour tenir compte du caractère limité des données sur la cancérogénicité, car aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée dans l'organe cible chez les rats femelles, à la CMENO associée aux effets non néoplasiques.

3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À L'ÉVALUATION DE LA LSIP1 (BASÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE AOÛT 1992 ET DÉCEMBRE 2000 (PCCM et PCCL) OU FÉVRIER 2001 (PCCC)

3.1 Production, importation, utilisation et rejet

Aucun producteur canadien de paraffines chlorées à chaîne courte n'a été recensé et la majeure partie de ces paraffines qui sont utilisées au Canada sont importées des États-Unis (Camford Information Services, 2001).

Par contre, la société PCI Canada (anciennement ICI Canada) de Cornwall (Ontario) fabrique des paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue, dont la teneur en chlore peut atteindre jusqu'à 56 % (Camford Information Services, 2001). En 1997, 1998, 1999 et 2000, la capacité de production a atteint respectivement 5,0, 5,0, 8,5 et 8,5 kt, et 2,0, 2,0, 1,7 et 1,8 kt ont été importées. Les paraffines chlorées sont utilisées principalement comme plastifiants ou comme additifs dans les lubrifiants haute-pression.

3.2 Exposition de la population

La discussion qui suit se limite aux données relevées récemment, qui ont été jugées essentielles à la quantification de l'exposition de la population générale du Canada aux paraffines chlorées et, donc, à l'évaluation du caractère « toxique » de ces substances au sens de l'alinéa 64c) de la LCPE 1999. D'autres sources de données ont été recensées, mais elles ont été jugées non pertinentes à l'estimation de l'exposition au Canada – parmi celles-ci, mentionnons Peters *et al.* (2000), Borgen *et al.* (2000, 2002) et Lahaniatis *et al.* (2000).

Le degré de confiance dans les données sur les concentrations de paraffines chlorées mesurées dans divers milieux varie considérablement, selon la méthode d'analyse utilisée. Dans la mesure du possible, les estimations de l'apport ont été basées sur des analyses de fiabilité supérieure, réalisées par chromatographie en phase gazeuse à haute résolution (HRGC) couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution avec capture d'électrons et ionisation négative (ECNI-HRMS), car cette technique présente un pouvoir de résolution supérieur et une plus grande sélectivité. Cependant, de telles données n'ont pu être obtenues que pour la quantification des paraffines chlorées à chaîne courte dans le lait maternel (Tomy, 1997), le poisson (Muir *et al.*, 1999) et des milieux qui contribuent moins à l'exposition des humains, notamment l'air ambiant (Tomy, 1997), les eaux de surface (Tomy, 1997) et les sédiments (Muir *et al.*, 2001). Des valeurs substituts (en l'occurrence les concentrations dans les eaux de surface et les sédiments ou les limites de détection dans ces milieux) ont donc été utilisées comme concentrations respectives dans l'eau potable et le sol, pour déterminer l'apport total pour l'ensemble des paraffines chlorées.

De fait, les données sur les concentrations de paraffines chlorées dans les aliments sont extrêmement limitées. Ainsi, même si des données supplémentaires ont été acquises (voir le tableau 1) sur les concentrations de paraffines chlorées à chaînes courte, moyenne et longue mesurées dans les aliments au Royaume-Uni (Campbell et McConnell, 1980b) et citées dans une analyse précédente examinée dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1 (Campbell et McConnell, 1980a), ces données ne peuvent au mieux être qualifiées que de semi-quantitatives en raison des limites des méthodes d'analyse utilisées à l'époque. Ces concentrations ont en effet été déterminées par chromatographie d'adsorption liquide-solide – une technique qui a été essentiellement remplacée par des techniques de micro-analyse – et par examen visuel des taches se formant sur les plaques de l'appareil de chromatographie sur couche mince.

3.2.1 Paraffines chlorées à chaîne courte

Tomy (1997) a analysé des échantillons d'air prélevés chaque jour sur 24 heures, durant une période de quatre mois à l'été 1990 à Egbert (Ontario), une région rurale située au nord-ouest de Toronto, afin d'en déterminer la concentration en paraffines chlorées à chaîne courte (C_{10-13} ; teneur en chlore de 60 à 70 %) par HRGC/ECNI-HRMS (Muir *et al.*, 1999). Les concentrations mesurées ont varié de 65 à 924 pg/m^3 . L'auteur mentionne également une valeur sommaire de 543 pg/m^3 , sans préciser toutefois s'il s'agit d'une valeur moyenne ou médiane. Notons que

Egbert a aussi été qualifiée de région située à proximité d'une « zone industrialisée » (Muir *et al.*, 2000). Des concentrations plus faibles de paraffines chlorées à chaîne courte ont été rapportées ailleurs au Canada (Halsall *et al.*, 1998; Stern *et al.*, 1998; Bidleman *et al.*, 1999, 2000, 2001; Muir *et al.*, 2001).

Des concentrations de paraffines chlorées à chaîne courte (C₁₀₋₁₃; Cl à 52 %) variant de 11 à 17 µg/kg ont été mesurées dans le lait maternel humain au Canada (Tomy, 1997). Ces analyses ont été réalisées par HRGC/ECNI-HRMS, mais l'auteur ne fournit aucune autre précision².

Muir *et al.* (1999) ont analysé des échantillons de poisson entier pour en déterminer la teneur en paraffines chlorées à chaîne courte (C₁₀₋₁₃); ces analyses ont révélé des concentrations de 2 630 ng/g (poids humide) dans des carpes provenant du port de Hamilton, de 58,8 ng/g (poids humide) dans le touladi de Niagara-on-the-Lake et de 72,6 ng/g (poids humide) dans le touladi de Port Credit. La quantification a été faite par GC/ECNI-HRMS. Des concentrations plus faibles avaient été rapportées dans une étude précédente (Muir *et al.*, 1996).

Lors d'une étude sur un panier à provisions (KAN-DO Office et Pesticides Team, 1995)³ constitué de 234 aliments prêts à manger, représentant environ 5 000 types d'aliments présents dans le régime alimentaire des Américains, le produit Chlorowax 500C⁴ a été décelé une fois, dans du pain blanc enrichi, à une concentration de 0,13 µg/g. Les aliments ont été analysés par chromatographie en phase liquide ou gazeuse avec détecteurs d'ionisation à membrane sélective. Ces résultats ont été confirmés par une autre analyse non spécifiée.

Des concentrations de PCCC ont aussi été décelées dans le petit lard de certains mammifères marins, dont le phoque annelé, le béluga et le morse (Tomy *et al.*, 2000⁵; Bennie *et al.*, 2000⁶). Les échantillons avaient été prélevés d'animaux du Groenland, de l'Arctique canadien et du fleuve Saint-Laurent. Une concentration moyenne de 46 100 ng/g (n = 15) a été rapportée pour le béluga du fleuve et du golfe Saint-Laurent. Chez le phoque annelé provenant de l'île d'Ellesmere, les concentrations variaient de 370 à 770 ng/g. Pour leur part, Jansson *et al.* (1993) ont décelé la présence de PCCC dans le biote en Suède, y compris dans le poisson et des mammifères terrestres et marins. Ces analyses ont été faites par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

² Ces données, tirées d'une source secondaire, ont été rapportées au départ dans une thèse de doctorat.

³ Publiée sous forme d'un sommaire des résultats obtenus de 1982 à 1991.

⁴ La formule moléculaire générale du Chlorowax 500C est C₁₂H₁₉Cl₇, la teneur en chlore variant de 60 à 65 % (en poids) (IPCS, 1996).

⁵ Analyse par HRGC/ECNI-HRMS.

⁶ Analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à ionisation chimique négative à basse résolution.

Aucune donnée n'a été relevée sur les concentrations de paraffines chlorées à chaîne courte dans l'eau potable, au Canada ou ailleurs. La concentration maximale de PCCC (C₁₀₋₁₃; teneur en chlore de 50 à 70 %) dans la rivière Rouge, qui a été mesurée à un endroit situé loin des zones industrialisées, a été de 0,05 µg/L (Tomy, 1997)⁷. Ces analyses ont été faites par HRGC/ECNI-HRMS. Une concentration plus faible a également été rapportée dans les eaux de surface du lac Ontario (Muir *et al.*, 2001).

De même, aucune donnée n'a été relevée sur les concentrations de paraffines chlorées à chaîne courte dans le sol, au Canada ou ailleurs. Cependant, des concentrations variant de 5,9 à 290 ng/g (poids sec) ont été mesurées par HRGC/ECNI-HRMS dans des sédiments de surface prélevés de différents ports du lac Ontario (Muir *et al.*, 2001).

Le tableau 2 présente les estimations de la limite supérieure de l'apport de PCCC dans la population en général du Canada, ainsi que les hypothèses sur lesquelles s'appuient ces estimations. Dans chaque groupe d'âge de la population canadienne, l'apport estimé provient presque entièrement des aliments. La valeur de la limite supérieure, correspondant à l'ingestion par les bébés allaités, est de 1,7 µg/kg(m.c.) par jour, comparativement à 0,01 µg/kg(m.c.) par jour pour les bébés nourris avec des préparations pour nourrissons. Dans les autres groupes d'âge, l'apport varie de 5,1 µg/kg(m.c.) par jour, pour les adultes de plus de 60 ans, à 26,0 µg/kg(m.c.) par jour pour les bébés qui n'étaient plus nourris aux préparations (c.-à-d. ceux ayant commencé à manger des aliments solides⁸).

Les données canadiennes sur lesquelles s'appuient cette estimation incluent des valeurs de haute fiabilité déterminées chez le poisson (valeur mesurée chez la carpe entière par GC/ECNI-HRMS) et dans le lait maternel (méthode d'échantillonnage et d'analyse non spécifiée). L'apport estimé de PCCC provenant du poisson atteint jusqu'à 58 % de l'apport quotidien total. Dans le cas toutefois des produits laitiers, l'apport (qui correspond à 89,9 % de l'apport total chez les enfants non nourris avec des préparations pour nourrissons) a été déterminé au Royaume-Uni (1980) par des méthodes d'échantillonnage et d'analyse limitées, que l'on ne peut qualifier au mieux de semi-quantitatives. Les estimations sans doute les mieux représentatives de l'apport sont celles qui ont été calculées à partir de l'analyse des céréales, dans le cadre d'une étude américaine sur le panier à provisions réalisée de 1982 à 1991; il convient toutefois de préciser que l'ingestion de cet aliment forme moins de 0,1 % de l'apport estimatif total et que les méthodes d'analyse n'ont pas été précisées.

L'ingestion de paraffines chlorées à chaîne courte, chez un sous-groupe d'Inuits plus susceptibles d'être exposés à ces substances du fait que leur alimentation provient essentiellement de la pêche et de la chasse de subsistance (Kuhnlein, 1989; Kinloch *et al.*, 1992),

⁷ Ces données, extraites d'une source secondaire, ont été citées à l'origine dans une thèse de doctorat.

⁸ L'introduction des aliments solides commence vers l'âge de 4 mois chez environ 50 % des enfants et vers l'âge de 6 mois chez 90 % d'entre eux (SBSC, 1990).

a été estimée à partir des concentrations de PCCC mesurées dans le petit lard de mammifères marins au Canada (Tomy *et al.* 2000), ainsi que de données moins spécifiques (portant à la fois sur des PCCC et des PCCM) sur des mammifères terrestres et marins en Suède (Jansson *et al.*, 1993). L'apport pour un adulte inuit (1,47 µg/kg(m.c.) par jour), qui a été estimé à partir de ces données, se situe dans la fourchette des valeurs estimées précédemment pour la population en général (voir la documentation complémentaire).

3.2.2 Paraffines chlorées à chaîne moyenne

En 1993, des paraffines chlorées à chaîne moyenne ont été décelées (13 µg/L) par chromatographie en phase gazeuse à haute résolution (HRGC) couplée à la spectrométrie de masse à basse résolution (LRMS) dans l'effluent d'une usine de fabrication de paraffines chlorées du Canada, mais non dans les eaux de surface ou les sédiments (Metcalf-Smith *et al.*, 1995). Ces substances ont également été décelées dans trois échantillons de carpe provenant du port de Hamilton en 1996, analysés par GC/MS à basse résolution (concentration moyenne de 0,393 µg/g; fourchette variant de 0,276 à 0,563 µg/g) (Bennie *et al.*, 2000). De même, des PCCM ont été mesurées dans des échantillons homogénéisés (entiers) de 10 truites prélevés dans la portion ouest du lac Ontario en 1996 (moyenne de 1,23 µg/g; fourchette de 0,257 à 4,39 µg/g) (Bennie *et al.*, 2000).

Le tableau 3 présente les estimations de la limite supérieure de l'ingestion de PCCM, ainsi que les hypothèses sur lesquelles s'appuient ces données. Dans chaque groupe d'âge, l'ingestion est estimée essentiellement à partir des concentrations mesurées dans les aliments, elles-mêmes basées presque entièrement sur les données limitées publiées par Campbell et McConnell (1980a,b). L'apport estimé le plus élevé (25,5 µg/kg(m.c.) par jour) a été obtenu pour les bébés non nourris avec des préparations pour nourrissons.

3.2.3 Paraffines chlorées à chaîne longue

Le tableau 4 présente les estimations de la limite supérieure de l'apport total de PCCL, ainsi que les hypothèses à l'appui de ces estimations. Comme dans le cas des paraffines chlorées à chaînes courte et moyenne, l'apport estimé dans chaque groupe d'âge provient presque entièrement des aliments et, là encore, l'apport maximal (16,8 µg/kg(m.c.) par jour) a été obtenu pour les bébés non nourris avec des préparations pour nourrissons. Outre les limites mentionnées précédemment concernant les méthodes d'analyse, ces estimations sont d'autant plus limitées que, pour cinq des huit groupes d'aliments, elles sont basées sur la limite de détection (Campbell et McConnell, 1980a,b).

3.3 Caractérisation du danger et analyses dose-réponse

Un nombre limité d'études sur la toxicité des paraffines chlorées à chaîne courte ont été relevées durant la période qui a suivi la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1, la plupart d'entre elles ayant été menées dans le but d'expliquer le mode d'action cancérogène à l'origine des tumeurs observées dans le cadre de l'essai biologique mené par le NTP (1986a), c'est-à-dire

les tumeurs hépatiques chez les rats et les souris des deux sexes, les tumeurs rénales chez les rats mâles mais non chez les femelles, ainsi que les tumeurs de la thyroïde uniquement chez les rats et les souris femelles. Pour plusieurs de ces études plus récentes, toutefois, les résultats n'ont été publiés que sous forme de résumés ou de sommaires; c'est le cas notamment des études menées par Elcombe *et al.* (1994) (résumé), Elcombe *et al.* (2000) (sommaire) et Warnasuriya *et al.* (2000) (résumé). De fait, un compte rendu complet n'a été relevé que pour une seule des études utiles à la présente évaluation (Wyatt *et al.*, 1993). Enfin, même si des évaluations de la Commission européenne (2000), du *U.S. National Research Council* (U.S. NRC, 2000) et du *Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme* (NICNAS, 2001) semblent faire référence à des comptes rendus secondaires présentés dans d'autres études sur le mode d'apparition des tumeurs, ces autres études ne sont pas examinées ici, faute d'accessibilité ou de confirmation (Jackson, 2001).

Peu de données utiles à l'évaluation de la toxicité des paraffines chlorées à chaînes moyenne ou longue ont été relevées durant la période qui a suivi la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1. La présente analyse se limite donc aux données jugées essentielles à la caractérisation du danger ou aux analyses dose-réponse en regard des effets dans la population en général et, donc, à l'évaluation du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64c) de la LCPE 1999. D'autres sources de données non essentielles [DuPont (1995), Kato et Kenne (1996) et Warngard *et al.* (1996)] ont aussi été relevées, mais n'ont pas été incluses.

Vu l'absence de données toxicologiques récentes utiles à l'évaluation des aspects critiques, les analyses dose-réponse pour les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue, qui sont présentées ici, correspondent essentiellement aux études citées dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1 publié en vertu de la LCPE 1988.

3.3.1 Paraffines chlorées à chaîne courte

3.3.1.1 Foie

Une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire, une prolifération des peroxysomes ainsi qu'une augmentation de l'activité de la phase S dans les hépatocytes ont été observées chez des rats Fischer 344 auxquels avaient été administrées des paraffines chlorées à chaîne courte durant une période maximale de 90 jours (sans doute par gavage), à raison d'au plus 1 000 mg/kg(m.c.) par jour (Elcombe *et al.*, 1994; résumé). Les doses plus faibles administrées n'ont pas été précisées et aucune donnée, ni analyse, quantitative spécifique de la dose ou du sexe n'a été présentée.

Elcombe *et al.* (2000) ont administré par gavage du Chlorowax 500C (C₁₀₋₁₃; teneur en chlore de 58 %) incorporé à l'huile de maïs à des rats Fischer 344 mâles et femelles, pendant une période maximale de 90 jours, à raison de 0, 312 ou 625 mg/kg(m.c.) par jour. Chez les animaux des deux sexes, ils ont observé une augmentation du poids du foie, accompagnée d'une prolifération des peroxysomes (marquée par une augmentation de l'oxydation de la palmitoyl-coenzyme A [CoA] insensible au cyanure) et d'une élévation du taux de thyroxine (T₄)

uridine-diphosphoglucose-glucuronosyl-transférase (UDPGGT). (Ces effets étant probablement observés aux deux doses.) Par contre, ces effets n'ont pas été rapportés chez des cobayes Dunkin Hartley mâles à qui avaient été administrées des doses de 0, 500 ou 1 000 mg/kg(m.c.) par jour, pendant 14 jours consécutifs. Ce résumé ne fournit toutefois aucune précision sur le nombre d'animaux exposés, ni de données ou d'analyses quantitatives spécifiques de la dose ou du sexe.

Wyatt *et al.* (1993) ont exposé des groupes formés chacun de cinq rats mâles (souche Alpk:APfSD) à des doses quotidiennes de 0, 10, 50, 100, 250, 500 ou 1 000 mg/kg(m.c.) de deux paraffines chlorées à chaîne courte (Chlorowax 500C : C₁₀₋₁₃, à 58 % de chlore ou Cereclor 56L, C₁₀₋₁₃ : à 56 % de chlore) administrées par gavage pendant 14 jours. L'administration du Chlorowax à 58 % de chlore, à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg(m.c.) par jour, a entraîné une hausse sensible du poids relatif et absolu du foie, l'effet observé étant proportionnel à la dose administrée. Une hausse sensible de la β -oxydation des acides gras dans les peroxyosomes (notée par l'oxydation de la palmitoyl-CoA) a aussi été observée après l'administration d'une dose supérieure ou égale à 250 mg/kg(m.c.) par jour (dose-réponse irrégulière). Par contre, l'administration de PCCC à 56 % de chlore a eu des effets irréguliers sur l'augmentation du poids absolu du foie, tandis que le poids relatif s'est accru d'une manière proportionnelle à la dose administrée, en particulier au-delà de 50 mg/kg(m.c.) par jour. Seule la dose maximale a entraîné une hausse sensible de l'oxydation de la palmitoyl-CoA.

Chez les souris mâles (souche Alpk:APfCD-1) exposées dans des conditions similaires, le Chlorowax à 58 % de chlore a provoqué une hausse proportionnelle à la dose du poids relatif du foie et de l'oxydation de la palmitoyl-CoA, ces effets étant significatifs à une dose supérieure ou égale à 250 mg/kg(m.c.) par jour (Wyatt *et al.*, 1993). En ce qui concerne le Cereclor 56L à 56 % de chlore, l'administration de doses supérieures ou égales à 100 mg/kg(m.c.) par jour a entraîné une hausse sensible des poids relatif et absolu du foie, l'effet observé étant ici aussi proportionnel à la dose. De même, l'oxydation de la palmitoyl-CoA s'est accrue sensiblement (d'une manière reliée à la dose) à une dose supérieure ou égale à 250 mg/kg(m.c.) par jour.

La seule autre étude utile recensée est une étude *in vitro* au cours de laquelle les paraffines chlorées à chaîne courte ont inhibé la communication intercellulaire par jonction lacunaire, dans les cellules hépatiques du rat (Kato et Kenne, 1996; Warngard *et al.*, 1996).

3.3.1.2 Rein

Une augmentation des cellules éosinophiles dans les tubules proximaux (réaction évocatrice d'une surcharge de protéines, mais pas nécessairement de α_{2u} -globuline) et des foyers régénératifs de tubules basophiles, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la phase S dans les cellules des tubules proximaux, ont été observées chez les rats mâles, mais non chez les femelles, à qui une dose maximale de PCCC de 1 000 mg /kg(m.c.) par jour avait été administrée pendant une période maximale de 90 jours (les autres niveaux de dose n'ont pas été précisés) (Elcombe *et al.*, 1994). Ces observations ont été citées dans un résumé, sans aucune donnée quantitative, ni analyse statistique, à l'appui.

Elcombe *et al.* (2000) ont également étudié les effets sur les reins chez des rats F344 et des cobayes à qui des paraffines chlorées à chaîne courte ont été administrées pendant une période maximale de 90 jours, à raison de 0, 312 ou 625 mg/kg(m.c.) par jour. Chez les rats mâles seulement, ce traitement s'est accompagné d'une néphropathie chronique liée aux protéines et associée à une hyperplasie régénérative et à une augmentation de la synthèse de l'ADN (activité de la phase S), sans doute aux deux niveaux de dose, certaines données limitées laissant croire à une participation de la α_{2u} -globuline. Ces changements n'ont pas été observés chez le cobaye. Là encore, aucune donnée quantitative, ni analyse statistique, n'est venue étayer ce rapport sommaire.

Enfin, Warnasuriya *et al.* (2000) ont exposé des rats mâles et femelles par gavage à une dose quotidienne de 625 mg de PCCC (C₁₂; Cl à 60 %)/kg(m.c.), pendant 28 jours. Seuls les mâles ont présenté une augmentation du taux de α_{2u} -globuline et une prolifération des cellules dans les reins. Par ailleurs, des données portant sur des sujets particuliers ont indiqué une corrélation directe entre la prolifération cellulaire et la hausse du taux de α_{2u} -globuline. Cinq différentes isoformes isoélectriques de la α_{2u} -globuline ont été identifiées par la technique de buvardage de type western dans les reins des sujets mâles témoins, les cinq formes étant en hausse chez les mâles traités. Ces observations ont été rapportées dans un résumé, sans donnée quantitative, ni analyse statistique, à l'appui.

3.3.1.3 Thyroïde

Elcombe *et al.* (1994) ont constaté que l'exposition des rats à des paraffines chlorées à chaîne courte pendant 90 jours avait entraîné une augmentation de l'activité de la T₄-glucuronosyl-transférase, accompagnée d'une diminution du taux plasmatique de T₄ et d'une élévation du taux de thyrotropine (TSH). Ces auteurs ont également observé une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde, ainsi qu'une activité accrue de la phase S dans ces cellules. La dose maximale administrée a été de 1 000 mg/kg(m.c.) par jour, mais les autres niveaux de dose n'ont pas été indiqués. À nouveau, les résultats de cette étude ont été communiqués sous forme de résumé seulement, sans donnée quantitative, ni analyse statistique.

Chez les rats Fischer 344 mâles et femelles, exposés pendant une période maximale de 90 jours à des doses quotidiennes de 0, 312 ou 625 mg/kg(m.c.) administrées par gavage dans de l'huile de maïs, une diminution du taux plasmatique de T₄, une augmentation du taux plasmatique de TSH ainsi qu'une hypertrophie et hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde ont été observées chez les deux sexes, mais ces changements n'ont pas été rapportés chez les cobayes mâles (Elcombe *et al.*, 2000). Notons ici encore l'absence de données quantitatives et d'analyses statistiques dans ce résumé.

Par contre, l'administration par gavage d'une dose quotidienne de 6,8 mg/kg(m.c.) d'une paraffine du commerce (C₁₀₋₁₃; à 71 % de Cl) à des rats Sprague-Dawley femelles, pendant 14 jours, n'a eu aucun effet sur les taux hormonaux de T₄, ni sur l'activité enzymatique microsomale (Hallgren et Darnerud, 1998).

Chez des rats mâles (souche Alpk:APfSD) exposés par gavage pendant 14 jours à deux PCCC (Chlorowax 500C : C₁₀₋₁₃, à 58 % de Cl ou Cereclor 56L : C₁₀₋₁₃, à 56 % de Cl), et chez qui la fonction thyroïdienne n'a été évaluée que dans le groupe témoin et le groupe exposé à la dose maximale (1 000 mg/kg(m.c.) par jour), une réduction sensible des taux de T₄ libre et totale, ainsi qu'une augmentation marquée du taux de TSH et du pouvoir de glucuroconjugaison de la T₄ par les microsomes hépatiques, ont été notées chez les animaux exposés (Wyatt *et al.*, 1993), mais aucune variation des taux de triiodothyronine (T₃), libre ou totale, n'a été rapportée avec l'une ou l'autre paraffine. Enfin, une hausse sensible de l'activité de la glucuronosyl-transférase avec le p-nitrophénol n'a été observée que dans les microsomes des rats exposés à la paraffine contenant 58 % de chlore.

3.3.2 Paraffines chlorées à chaîne moyenne

Une étude sur la toxicité subchronique des paraffines chlorées à chaîne moyenne d'origine alimentaire chez le rat (Poon *et al.*, 1995) a été entreprise par Santé Canada, pour pallier les lacunes soulevées dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1 sur les paraffines chlorées (Gouvernement du Canada, 1993). Des rats Sprague-Dawley (10 par sexe, par groupe) ont été nourris pendant 13 semaines avec des aliments contenant 0, 5, 50, 500 ou 5 000 ppm de PCCM. Les niveaux de dose, qui ont été calculés par les auteurs en fonction de la consommation hebdomadaire, se sont établis respectivement à 0, 0,4, 3,6, 36 et 363 mg/kg(m.c.) par jour pour les mâles et à 0, 0,4, 4,2, 42 et 419 mg/kg(m.c.) par jour pour les femelles. Les analyses ont porté sur des paramètres biochimiques et hématologiques du sérum, l'activité des enzymes hépatiques et des enzymes urinaires, le poids des organes et l'histopathologie. De légers changements histologiques d'adaptation ont été décelés dans le foie des rats des deux sexes, aux deux doses maximales (CME0 = 36 mg/kg(m.c.) par jour), ainsi que dans la thyroïde des mâles exposés à une dose quotidienne supérieure ou égale à 36 mg/kg(m.c.) et des femelles exposées à une dose supérieure ou égale à 4,2 mg/kg(m.c.) (CSENO = 0,4 mg/kg(m.c.) par jour). Des changements minimes ont été rapportés dans les tubules proximaux rénaux des mâles à la dose maximale, ainsi que dans la substance médullaire interne du rein chez les femelles exposées aux deux doses les plus élevées.

3.3.3 Paraffines chlorées à chaîne longue

Aucune donnée déterminante, utile à l'évaluation de la toxicité des paraffines chlorées à chaîne longue, n'a été relevée depuis la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1.

3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine et conclusions

3.4.1 Paraffines chlorées à chaîne courte

3.4.1.1 Caractérisation du danger

Génotoxicité

Parmi les critères retenus pour évaluer le poids de la preuve concernant les présumés modes d'induction des tumeurs examinés ci-après, mentionnons le critère voulant que les paraffines chlorées à chaîne courte ne sont pas génotoxiques. Aucune donnée récente sur la génotoxicité n'a été relevée depuis la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1. Les données limitées citées dans ce rapport indiquaient que les PCCC avaient eu des effets clastogènes lors d'essais *in vitro*; par contre, aucun effet clastogène ou mutagène n'avait été observé dans un nombre limité d'essais *in vivo*.

En conséquence, à la lumière des données examinées, incluant deux autres études inédites citées dans un compte rendu et ne démontrant aucune augmentation du nombre de colonies en réversion dans cinq souches de *Salmonella*⁹, ni de colonies mutantes dans les cellules V79 de hamster chinois¹⁰, il a été conclu que « les paraffines chlorées à chaîne courte, en tant que groupe, ne sont pas mutagènes » (Commission européenne, 2000).

Foie

Selon certaines hypothèses, les paraffines chlorées à chaîne courte causent la formation de tumeurs chez les rongeurs, et cet effet serait dû à la prolifération des peroxysomes. Cette prolifération résulte de l'activation d'un récepteur nucléaire présent dans le foie des rongeurs, en l'occurrence l'isoforme α du récepteur activé par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR α). Le récepteur activé agit sur les éléments régulateurs de l'ADN et déclenche la transcription des gènes codant pour l'augmentation de l'activité des enzymes peroxysomales et la prolifération des cellules, phénomènes qui se traduisent par des changements morphologiques et biochimiques dans le foie. Parmi ces changements, mentionnons une augmentation du poids du foie causée par une hypertrophie et une hyperplasie des hépatocytes, une augmentation du nombre et de la taille des peroxysomes, une augmentation (jusqu'à 40 fois) de l'activité des enzymes peroxysomales (en particulier celles qui interviennent dans l'oxydation des acides gras des peroxysomes), ainsi qu'une induction de l'oxydation des acides gras dans les microsomes par la sous-famille CYP4A des isoenzymes du cytochrome P-450. Au nombre des critères minimums à réunir pour établir la prolifération des peroxysomes, mentionnons l'hépatomégalie, l'augmentation de la prolifération cellulaire et l'augmentation des taux d'oxydation de l'acyl-CoA oxydase et/ou de la palmitoyl-CoA dans le foie.

L'essai biologique, qui a été mené par le NTP (NTP, 1986a; Bucher *et al.*, 1987) et auquel il est fait référence dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1, fait état d'une augmentation

⁹ Étude citée comme suit par la Commission européenne (2000) : Unpublished Report 86, Hoechst AG, étude inédite, 88.0099, 1988.

¹⁰ Étude citée comme suit par la Commission européenne (2000) : Unpublished Report 92, Hoechst AG, étude inédite, 87.1719, 1987.

de l'incidence des tumeurs hépatiques bénignes chez les rats et les souris exposés à des doses quotidiennes de PCCC s'établissant respectivement à 312 et 625 mg/kg(m.c.) et à 125 et 250 mg/kg(m.c.), les mâles des deux espèces affichant une sensibilité nettement supérieure. Ce mode d'induction des tumeurs hépatiques par les PCCC est compatible avec celui d'autres hépatocancérogènes provoquant une prolifération des peroxysomes, notamment le phtalate de di(2-éthylhexyle).

Les données recensées sur le rôle de la prolifération des peroxysomes dans l'étiologie des effets et des tumeurs hépatiques associés aux PCCC se limitent à une seule étude dont le manuscrit a été publié (Wyatt *et al.*, 1993) et à deux études dont les résultats n'ont été publiés que sous forme de sommaire (Elcombe *et al.*, 2000) ou de résumé (Elcombe *et al.*, 1994). La hausse sensible (et proportionnelle à la dose administrée) du poids absolu et relatif du foie, qui a été accompagnée (à plus fortes doses) d'une augmentation de l'oxydation de la palmitoyl-CoA chez les rats mâles Alpk:APfSD et les souris Alpk:APfCD-1 exposés à deux paraffines chlorées à chaîne courte [Wyatt *et al.* (1993)], est compatible avec les observations rapportées chez les rats par Elcombe *et al.* (1994, 2000). Dans la mesure où l'étude plus récente et mieux documentée de Wyatt *et al.* (1993) – dans laquelle la relation dose-réponse est mieux caractérisée – peut être comparée aux études précédentes menées par Elcombe *et al.* (1994, 2000), mais pour lesquelles seuls des rapports sommaires sont présentés, les observations sur la relation dose-réponse associée à l'augmentation du poids du foie et de l'oxydation de la palmitoyl-CoA chez les rats sont également concordantes (augmentations du poids relatif du foie et de l'oxydation de la palmitoyl-CoA, respectivement significatives chez le rat à des doses quotidiennes ≥ 50 mg/kg(m.c.) et ≥ 250 mg/kg(m.c.), comparativement à des valeurs quotidiennes de 100 mg/kg(m.c.) et 250 mg/kg(m.c.) chez la souris).

Par conséquent, même si la caractérisation de la relation exposition-réponse dans l'essai biologique du NTP s'appuie uniquement sur deux niveaux de dose, les données recueillies à ce jour indiquent qu'il n'y a formation de tumeurs chez le rat et la souris qu'aux doses ayant provoqué une prolifération des peroxysomes et des effets morphologiques et biochimiques connexes dans les études à plus court terme (Wyatt *et al.*, 1993; Elcombe *et al.*, 1994, 2000).

Il aurait sans doute été possible de mieux étayer le poids de la preuve et d'obtenir ainsi une meilleure concordance, en examinant les différences entre les sexes au niveau de la prolifération des peroxysomes dans le cadre d'études mécanistes à plus court terme. Cet aspect n'a malheureusement pas été étudié dans l'étude bien documentée de Wyatt *et al.* (1993), où seuls des rats et des souris mâles ont été exposés. Qui plus est, le caractère limité des données déclarées dans Elcombe *et al.* (1994, 2000) rend impossible l'examen des données pertinentes dans ce contexte, si bien sûr de telles données ont été recueillies. Il aurait également été instructif d'évaluer le degré de rétablissement des sujets, étant donné que la prolifération des peroxysomes commence rapidement après l'administration d'un proliférateur, que la réponse maximale est atteinte en quelques semaines seulement et qu'elle n'est maintenue qu'en présence du proliférateur. Et, comme pour tout effet faisant intervenir un récepteur, le processus est réversible.

Même si aucun essai biologique n'a été mené sur la carcinogenèse des paraffines chlorées à chaîne courte sur des espèces autres que le rat et la souris, les variations interspécifiques dans la sensibilité à la prolifération des peroxysomes rapportées par Elcombe *et al.* (2000) sont compatibles avec celles observées avec d'autres proliférateurs de peroxysomes. De fait, les rats et les souris présentent une sensibilité unique aux effets morphologiques et biochimiques des proliférateurs de peroxysomes, tandis que la sensibilité du hamster syrien est intermédiaire. Ces observations sont compatibles avec les fortes variations interspécifiques dans l'expression du PPAR α .

Il serait utile d'obtenir d'autres comptes rendus sur des études pertinentes et d'examiner d'autres éléments de concordance, afin de mieux étayer le poids de la preuve invoqué à l'appui du présumé lien de causalité entre la prolifération des peroxysomes et les tumeurs du foie associées aux PCCC. Malgré les lacunes des données recensées, celles-ci portent fortement à croire que la prolifération des peroxysomes intervient dans l'étiologie des lésions et des tumeurs hépatiques associées à une exposition aux PCCC. Et bien qu'il serait souhaitable d'obtenir d'autres données pour étayer le rapport de causalité associé aux tumeurs du foie, on considère qu'une DJA établie en fonction des effets hépatiques observés chez les animaux de laboratoire assure une protection contre les effets cancérigènes.

Rein

Selon certaines hypothèses, les tumeurs rénales observées après l'exposition de rats mâles à des paraffines chlorées à chaîne courte sont des réactions spécifiques de l'espèce et du sexe, qui sont attribuables à une néphropathie associée à la α_{2u} -globuline et ne s'appliquent donc pas à l'humain. Ce mode d'induction des tumeurs rénales, qui est relativement bien caractérisé, repose en effet sur la liaison à la α_{2u} -globuline, une protéine qui n'est présente que chez les rats mâles. Cette liaison rend la protéine encore plus résistante à la dégradation protéolytique, ce qui en provoque l'accumulation dans les cellules des tubules proximaux des reins (réaction qui se manifeste par la présence de gouttelettes d'hyaline à l'examen histopathologique) et entraîne une nécrose cellulaire et, par la suite, une régénération cellulaire. Cette prolifération cellulaire donne lieu à une incidence faible, mais significative, de tumeurs des tubules rénaux.

Parmi les critères minimums devant être réunis pour associer la formation de tumeurs à une néphropathie due à la α_{2u} -globuline, mentionnons l'absence de génotoxicité et la présence des lésions et des tumeurs précurseurs spécifiques, uniquement chez les rats mâles. Par ailleurs, la confirmation de ces lésions précurseurs doit s'appuyer, non seulement sur des observations histopathologiques (comme une accumulation excessive de gouttelettes d'hyaline dans les cellules des tubules proximaux des reins), une cytotoxicité et une nécrose de cellules isolées de l'épithélium tubulaire, ainsi qu'une régénération cellulaire soutenue en présence d'une exposition continue, mais aussi sur la preuve explicite que la protéine qui s'accumule dans les cellules des tubules proximaux est bien la α_{2u} -globuline et la preuve de la réversibilité de la liaison de l'agent chimique ou du métabolite en cause à la α_{2u} -globuline (U.S. EPA, 1991; CIRC, 1999).

L'essai biologique mené par le NTP (NTP, 1986a; Bucher *et al.*, 1987), cité dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1, signale la présence d'adénomes dans les cellules tubulaires des rats mâles exposés aux deux doses (312 et 625 mg/kg(m.c.) par jour), la hausse n'étant toutefois significative ($p < 0,05$) qu'à la plus faible dose. La caractérisation de la relation exposition-réponse dans cet essai ne s'appuie donc que sur ces deux niveaux de dose.

En ce qui a trait au mode d'induction des tumeurs rénales chez les rats mâles exposés aux paraffines chlorées à chaîne courte, les données relevées se limitent à trois études dont les résultats ne sont rapportés que sous forme de sommaire ou de résumé (Elcombe *et al.*, 1994, 2000; Warnasuriya *et al.*, 2000). Elcombe *et al.* (1994, 2000) ont observé la présence de foyers régénératifs de tubules basophiles ainsi qu'une augmentation de l'activité de la phase S dans les cellules des tubules proximaux chez les rats mâles, mais non chez les femelles, observations que les auteurs qualifient de « preuve limitée » du rôle de la α_{2u} -globuline. Plus récemment, la présence de la α_{2u} -globuline a été confirmée par des techniques immunohistochimiques sur lesquelles on ne donne toutefois aucune précision (Warnasuriya *et al.*, 2000).

En raison de la caractérisation déficiente des données citées dans les résumés – même quant aux doses administrées – et faute de données quantitatives sur les effets et d'analyses non signalées, la documentation pouvant étayer la conclusion voulant que les tumeurs rénales ne se produisent qu'à des doses provoquant soit une néphropathie chronique associée aux protéines et accompagnée d'une hyperplasie régénérative et d'une augmentation de la synthèse de l'ADN (Elcombe *et al.*, 2000), soit une néphropathie associée à la α_{2u} -globuline, est très limitée (Warnasuriya *et al.*, 2000).

Enfin, bien que les données actuelles portent fortement à croire que les tumeurs rénales observées chez les rats mâles sont dues à la formation de gouttelettes d'hyaline – un phénomène spécifique du rat mâle et inexistant chez les humains – il serait clairement souhaitable d'obtenir d'autres comptes rendus publiés sur les études existantes, pour examiner le poids de la preuve sur le mode d'induction des tumeurs rénales. Cependant, même s'il serait souhaitable de recueillir d'autres données, on considère qu'une DJA établie à partir des effets rénaux observés chez les animaux de laboratoire assure une protection contre la cancérogénicité.

Thyroïde

Il existe une variété de composés non génotoxiques qui provoquent chez le rat la formation de tumeurs de la thyroïde, qui sont associées à une diminution des taux d'hormones thyroïdiennes en circulation imputable à une augmentation du métabolisme hépatique (en particulier les enzymes conjuguées de la phase II comme l'uridine-diphosphate (UDP), les glucuronosyl-transférases [UDPGT] et les glutathion-S-transférases) et à la clairance. Ces composés provoquent une glucuronoconjugaison des hormones thyroïdiennes dans le foie et une augmentation de l'excrétion biliaire des hormones conjuguées, ce qui a pour effet d'abaisser les taux de T₃ et T₄ en circulation. Cette hypothyroïdie entraîne à son tour une hausse des taux de TSH et cause une hyperplasie soutenue des cellules folliculaires de la thyroïde, ce qui donne lieu à la formation de tumeurs.

Bien que la physiologie de base et les mécanismes de rétroaction de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien soient similaires, sur le plan qualitatif, chez toutes les espèces, certaines différences quantitatives font que les rongeurs sont plus sensibles que les humains au cancer de la thyroïde causé uniquement par un dérèglement hypophysio-thyroïdien (U.S. EPA, 1998). Parmi ces différences, mentionnons l'absence chez le rat d'une thyroglobuline de haute affinité (Dohler *et al.*, 1979) qui a sans doute une incidence sur le renouvellement de l'hormone. La vitesse de renouvellement de la T₄ étant plus rapide, l'activité de l'axe hypophysio-thyroïdien est plus élevée chez le rat que chez les humains, ce qui concorde avec la plus grande sensibilité aux néoplasies de la glande thyroïde.

Parmi les critères minimums devant être réunis pour établir que ce mode d'action est à la base de la formation des tumeurs, mentionnons des données prouvant un grossissement de la thyroïde et des changements hormonaux (ces derniers incluant une diminution des taux sériques de T₄ et T₃ et une augmentation des taux de TSH dans les jours ou les semaines suivant l'exposition). Le grossissement de la thyroïde est confirmé par des mesures montrant une augmentation du poids absolu ou relatif de la thyroïde, des paramètres histologiques indiquant une hypertrophie et une hyperplasie cellulaires, la détermination morphométrique d'une altération des composantes cellulaires de la thyroïde, ainsi que des changements dans la prolifération des cellules folliculaires, détectés par marquage de l'ADN ou les indices mitotiques (U.S. EPA, 1998).

L'essai biologique du NTP (NTP, 1986a; Bucher *et al.*, 1987), qui est cité dans le Rapport d'évaluation de la LSIP1, fait état d'une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes (combinés) dans les cellules folliculaires uniquement chez les rats femelles, à des doses de 312 et 625 mg/kg(m.c.) par jour, et chez les souris femelles (250 mg/kg(m.c.) par jour).

Les données recensés, utiles à l'évaluation du poids de la preuve sur l'induction des tumeurs de la thyroïde chez les rats exposés à des paraffines chlorées à chaîne courte, se limitent à une seule étude dont le manuscrit a été publié (Wyatt *et al.*, 1993) et à deux études pour lesquelles on ne possède qu'un rapport sommaire (Elcombe *et al.*, 2000) ou un résumé (Elcombe *et al.*, 1994). Dans le cas de la première étude (publication du rapport complet), les effets sur la

thyroïde n'ont été examinés que dans le groupe témoin et le groupe exposé à la dose maximale, cette dose maximale [1 000 mg/kg(m.c.) par jour] étant nettement supérieure aux doses ayant provoqué des tumeurs de la thyroïde dans l'essai biologique du NTP (312 et 625 mg/kg(m.c.) par jour). Qui plus est, le rapport sommaire et le résumé ne fournissent aucune donnée quantitative sur les effets ni d'analyse. Elcombe *et al.* (2000), par exemple, notent seulement que des rats Fischer 344 mâles et femelles ont été exposés pendant une période maximale de 90 jours à des doses quotidiennes de 0, 312 ou 625 mg/kg(m.c.) administrées par gavage dans de l'huile de maïs et qu'il y a eu « diminution du taux plasmatique de thyroxine, augmentation de la concentration plasmatique de TSH et hypertrophie et hyperplasie des cellules folliculaires chez les deux sexes ». Il s'agit donc de données extrêmement limitées pour étayer la relation dose-réponse entre l'induction des tumeurs de la thyroïde et les effets précurseurs dans des études à court terme, comme le grossissement de la thyroïde et les changements hormonaux. Dans la seule autre étude pour laquelle on possède un compte rendu complet (Hallgren et Darnerud, 1998), le niveau de dose ne provoquant aucun effet sur les taux de T₄ ou l'activité enzymatique microsomale est bien inférieur à la dose administrée lors de l'essai biologique du NTP; ces dernières données n'apportent donc rien de plus à la présente analyse.

En conséquence, même si les données obtenues des études menées par Elcombe *et al.* (1994, 2000) et Wyatt *et al.* (1993) satisfont en partie aux critères selon lesquels l'induction des tumeurs résulte d'une perturbation thyroïdienne, ces données sont insuffisantes pour servir de base à l'analyse de la relation dose-réponse et à l'établissement d'un lien avec les tumeurs de la thyroïde. Autre lacune, le rétablissement des sujets en l'absence d'exposition continue n'a pas été examiné. Par conséquent, compte tenu de ces lacunes, tant au niveau des données relevées que des analyses dose-réponse, de nombreuses incertitudes persistent quant au lien entre les tumeurs de la thyroïde observées et le dérèglement de l'axe hypophyso-thyroïdien, un effet auquel les rongeurs sont plus sensibles que les humains.

3.4.1.2 Caractérisation du risque

Quoique limitées, les données recensées, utiles à l'évaluation du poids de la preuve sur les présumés modes d'induction des tumeurs du foie, des reins et de la thyroïde associées à une exposition aux paraffines chlorées à chaîne courte, laissent néanmoins croire que les doses admissibles qui protègent contre les effets précurseurs non néoplasiques protégeront sans doute également contre le cancer. Cependant, en raison principalement de l'analyse limitée de certains aspects, notamment du rétablissement des sujets, ainsi que du peu de documentation sur les études pertinentes, cette conclusion comporte toujours une grande incertitude, en particulier dans le cas des tumeurs de la thyroïde. Eu égard à ce fait, les effets néoplasiques et non néoplasiques seront examinés ici.

Le PISC (1996) a établi la DJA de paraffines chlorées à chaîne courte, associée à des effets non néoplasiques, à 100 µg/kg(m.c.) par jour, cette dose étant basée sur la concentration minimale sans effet observé (CMSEO) – soit 10 mg/kg(m.c.) par jour – rapportée lors d'une étude de 13 semaines sur des rats (IRDC, 1984). La dose maximale suivante (100 mg/kg(m.c.) par jour) dans l'étude critique a été associée à une augmentation du poids du foie et des reins,

ainsi qu'à une hypertrophie du foie et de la thyroïde. Dans l'étude menée par le PISC (1996), un facteur d'incertitude de 100 a été utilisé pour calculer la DJA, afin de tenir compte de la variation interspécifique ($\times 10$) et de la variation intraspécifique ($\times 10$). Bien que le risque de progression des lésions après une exposition à plus long terme n'ait pas été explicitement pris en compte dans le calcul de la DJA, cette lacune est atténuée en partie par l'écart relativement grand (10 fois) entre la CSEO et la CMEO calculées dans l'étude critique et la gravité minimale des effets observés à la dose maximale suivante; malgré tout, il semble qu'il y aurait lieu d'envisager une valeur légèrement moindre pour la DJA.

En procédant par modélisation multiphasique des tumeurs présentant l'incidence la plus forte (les adénomes ou carcinomes [combinés] hépatocellulaires chez les souris mâles) lors de l'essai de carcinogénèse des paraffines chlorées à chaîne courte, le PISC (1996) a également estimé que la dose associée à une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs (c.-à-d. la dose tumorigène₀₅ [DT₀₅]) était de 11 mg/kg(m.c.) par jour (amortie en fonction de la période d'administration).

L'estimation de la valeur limite supérieure de l'exposition pour le groupe d'âge le plus exposé aux paraffines chlorées à chaîne courte (soit 26 µg/kg(m.c.) par jour) se situe dans les limites de la DJA calculée par l'PISC (1996) laquelle, comme nous l'avons indiqué précédemment, devait peut-être être abaissée afin de tenir compte du risque de progression des lésions dans les études à plus long terme.

La marge entre, d'une part, l'estimation de la valeur limite supérieure de l'exposition pour le groupe d'âge le plus exposé aux paraffines chlorées à chaîne courte et, d'autre part, la dose tumorigène (DT₀₅) (soit 440) est elle aussi jugée inadéquate, compte tenu des incertitudes associées au mode d'induction des tumeurs.

En conséquence, il est proposé que rien ne justifie la révision de la conclusion formulée dans le Rapport de la LSIP1, selon laquelle les paraffines chlorées à chaîne courte sont « toxiques » au sens de l'alinéa 11c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1988)* et de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*.

3.4.2 Paraffines chlorées à chaîne moyenne

La DJA calculée à partir de la CSENO (0,4 mg/kg(m.c.) par jour), déterminée lors de la plus récente étude sur la toxicité subchronique menée par Santé Canada (Poon *et al.*, 1995), se compare à celle établie à partir du Rapport d'évaluation de la LSIP1 (6 µg/kg(m.c.) par jour).

Plusieurs estimations hautement incertaines de l'apport journalier total de paraffines chlorées à chaîne moyenne provenant de l'eau potable, des aliments et du sol, pour la population en général du Canada, dépassent la DJA (6 µg/kg(m.c.) par jour) associée à des effets non néoplasiques. De fait, l'apport journalier total de paraffines chlorées à chaîne moyenne, pour les

bébés nourris sans préparation pour nourrissons (soit 25,5 µg/kg(m.c.) par jour), dépasse la DJA de quatre fois.

En conséquence, à la lumière des données limitées examinées, il y a lieu de croire que les paraffines chlorées à chaîne moyenne sont « toxiques » pour la santé humaine au sens de l’alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l’environnement (1999)*.

3.4.3 Paraffines chlorées à chaîne longue

Aucune des estimations hautement incertaines de la valeur limite de l’apport quotidien total de paraffines chlorées à chaîne longue, provenant de l’eau potable, des aliments et du sol, pour la population en général du Canada, ne dépasse la DJA (71 µg/kg(m.c.) par jour) associée aux effets non néoplasiques. Dans le cas toutefois des bébés non nourris avec des préparations pour nourrissons, l’apport journalier total de PCCL (16,8 µg/kg(m.c.) par jour) se situe dans le même ordre de grandeur que la DJA.

En conséquence, à la lumière des données limitées examinées, il y a lieu de croire que les paraffines chlorées à chaîne longue sont « toxiques » pour la santé humaine au sens de l’alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l’environnement (1999)*.

3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

Les estimations des valeurs limites de l’exposition à l’ensemble des paraffines chlorées présentent un faible degré de confiance. En effet, les estimations de l’apport pour la plupart des groupes d’âge formant l’ensemble de la population du Canada sont basées presque entièrement sur un échantillonnage limité d’aliments au Royaume-Uni, dont les résultats ont été publiés en 1980. Or la méthode d’analyse utilisée à l’époque est aujourd’hui jugée inadéquate en regard des normes actuelles et ces données ne peuvent donc au mieux être considérées que comme semi-quantitatives. Par ailleurs, les concentrations déclarées portent à la fois sur les paraffines chlorées à chaînes courte et moyenne et, pour cette raison, l’apport propre à chaque groupe de paraffines chlorées (à chaînes courte, moyenne et longue) a été surestimé.

Les estimations de l’apport de paraffines chlorées à chaîne courte sont basées en partie sur les résultats d’enquêtes plus récentes utilisant des méthodes d’analyse plus fiables (c.-à-d. quantification par GC/ECNI-HRMS). Des concentrations de paraffines chlorées à chaîne courte ont été déterminées, par spectrométrie de masse à haute résolution, dans l’air ambiant, l’eau et des échantillons de carpes prélevés du port de Hamilton (il convient de noter que, même si l’apport provenant du poisson représente de 38 à 58 % de l’apport estimatif total de PCCC, le poisson ne compose au plus que 4 % de l’apport quotidien total d’aliments dans les six groupes d’âge).

Il est cependant impossible de déterminer dans quelle mesure l'exposition qui a été déterminée par les méthodes d'analyse antérieures, sans doute moins sélectives, a été surestimée, étant donné l'absence de données comparables. De plus, les résultats obtenus pour les mêmes échantillons, analysés par deux techniques différentes (spectrométrie de masse à basse et à haute résolution), ne sont pas concordants, les taux de PCCC déterminés par spectrométrie de masse à haute résolution étant parfois inférieurs à ceux analysés par spectrométrie de masse à basse résolution, notamment dans les échantillons de lard de baleine (Bennie *et al.*, 2000; Tomy *et al.*, 2000) et de truite (Muir *et al.*, 1999; Bennie *et al.*, 2000) où la différence est de un à deux ordres de grandeur inférieurs, alors qu'ils sont légèrement supérieurs dans l'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution (échantillons de carpe – Muir *et al.*, 1999; Bennie *et al.*, 2000).

Les estimations de la limite supérieure de l'exposition aux paraffines chlorées à chaîne moyenne présentent un degré de confiance minimal, car elles sont basées en grande partie sur les concentrations détectées dans un nombre limité d'aliments au Royaume-Uni, publiées en 1980. Des données plus récentes, quoique limitées, sur les concentrations mesurées dans la truite par spectrométrie de masse à basse résolution ont été incluses dans le calcul des estimations de la limite supérieure.

Les estimations de la limite supérieure de l'exposition aux paraffines chlorées à chaîne longue présentent elles aussi un degré minimal de confiance. Ces estimations sont basées exclusivement sur les concentrations mesurées dans un nombre limité d'aliments au Royaume-Uni, elles aussi publiées en 1980. Qui plus est, pour cinq des huit groupes d'aliments, l'apport quotidien a été déterminé à partir des limites de détection.

La base de données des études toxicologiques ayant servi de fondement à l'évaluation du poids de la preuve sur le mode d'induction des tumeurs causées par les paraffines chlorées à chaîne courte présente elle aussi un faible niveau de confiance, car un seul rapport complet a été relevé (Wyatt *et al.*, 1993) et qu'il a été impossible de trouver des comptes rendus sur des manuscrits inédits examinés dans des évaluations précédentes. De fait, le présumé rôle de la prolifération des peroxyosomes dans l'induction des tumeurs du foie chez les rats et les souris s'appuie essentiellement sur les résultats d'une seule étude pleinement documentée.

Enfin, la base de données sur les études toxicologiques à partir desquelles a été déterminée la DJA pour les paraffinées chlorées à chaîne moyenne présente un degré de confiance modéré, vu l'absence d'études sur la toxicité chronique ou la cancérogénicité. La base de données sur les paraffines chlorées à chaîne longue est plus complète et comprend notamment un essai biologique bien documenté sur la cancérogénicité chez les rats et les souris.

3.6 Mesures de suivi

Il faudrait recueillir des données présentant un plus haut degré de confiance sur les concentrations, notamment de paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue, auxquelles la population en général est exposée dans l'environnement, en particulier par les aliments. Les

données limitées à l'heure actuelle laissent croire que les paraffines chlorées à chaînes moyenne et longue sont toxiques, mais d'autres données devront être recueillies afin de conclure si ces composés peuvent être considérés « toxiques » en vertu de la LCPE 1999. Cependant, en l'absence d'autres données utiles, il est proposé que les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent ces substances « toxiques » au sens de la LCPE 1999.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Ashby, J., P. Lefevre et C. Elcombe. 1990. « Cell replication and unscheduled DNA synthesis (UDS) activity of low molecular weight chlorinated paraffins in the rat liver *in vivo* », *Mutagenesis* 5: 515-518.

Bennie, D.T., C.A. Sullivan et R.L. Maguire. 2000. « Occurrence of chlorinated paraffins in beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence River and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and carp (*Cyprinus carpio*) from Lake Ontario », *Water Qual. Res. J. Can.* 35(2): 263-281.

Bidleman, T., D. Muir et G. Stern. 1999. « New persistent chemicals in the Arctic environment ». In: S. Kalhok (éd.). *Synopsis of research conducted under the 1998–99 Northern Contaminants Program*, Affaires indiennes et du Nord Canada, Ottawa (Ontario), p. 17-25 [cité dans Affaires indiennes et du Nord Canada, 2003].

Bidleman, T., M. Alae et G. Stern. 2000. « New persistent chemicals in the Arctic environment ». In: S. Kalhok (éd.). *Synopsis of research conducted under the 1999–2000 Northern Contaminants Program*, Affaires indiennes et du Nord Canada, Ottawa (Ontario), p. 87-93 (QS-8602-000-EF-A1) [cité dans Affaires indiennes et du Nord Canada, 2003].

Bidleman, T., M. Alae et G. Stern. 2001. « New persistent chemicals in the Arctic environment ». In: S. Kalhok (éd.). *Sommaire des projets menés dans le cadre du Programme de lutte contre les contaminants dans le Nord en 2000-2001*, Affaires indiennes et du Nord Canada, Ottawa (Ontario) [cité dans Affaires indiennes et du Nord Canada, 2003].

Birtley, R.D.N., D.M. Conning, J.W. Daniel, D.M. Ferguson, E. Longstaff et A.A.B. Swan. 1980. « The toxicological effects of chlorinated paraffins in mammals », *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54: 514-525.

Borgen, A., M. Schlabach et H. Gundersen. 2000. « Polychlorinated alkanes in Arctic air ». In: M.S. Denison (éd.). *Dioxin 2000. 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)*, Monterey (Californie), 13-17 août 2000, *Organohalogen Compd.* 47: 272-274.

Borgen, A., M. Schlabach, R. Kallenborn, G. Christensen et T. Skotvold. 2002. « Polychlorinated alkanes in ambient air from Bear Island ». In: *Dioxin 2002. 22nd International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)*, Barcelone (Espagne), *Organohalogen Compd.* 59: 303-306.

Bucher, J.R., R.H. Alison, C.A. Montgomery, J. Huff, J.K. Haseman, D. Farnell, R. Thompson et J.D. Prejean. 1987. « Comparative toxicity and carcinogenicity of two chlorinated paraffins in F344/N rats and B6C3F1 mice », *Fundam. Appl. Toxicol.* 9: 454-468.

Camford Information Services. 2001. « Chlorinated paraffins », *CPI Product Profile*, Toronto (Ontario), 2 p.

Campbell, I. et G. McConnell. 1980a. « Chlorinated paraffins and the environment. 1. Environmental occurrence », *Environ. Sci. Technol.* 14(10): 1209-1214.

Campbell, I. et G. McConnell. 1980b. Versions plus complètes des tableaux I, II et IV-VI décrivant le dosage des paraffines chlorées dans des échantillons prélevés post-mortem dans des organes et des tissus humains; figures 4-6 illustrant l'emplacement des points d'échantillonnage; et annexe présentant une liste des substances n'influant pas sur la méthode d'analyse. Business Operations, Books and Journals Division, American Chemical Society, Washington (D.C.).

Dohler, K., C. Wong et A. von zur Muhlen. 1979. « The rat as a model for the study of drug effects on thyroid function: consideration of methodological problems », *Pharmacol. Ther.* 5: 305-318.

Dover Chemical Corporation. 1975. « Oral toxicity of Chlorez 700 », Dover (Ohio), 2 p. (*Technical Information Report 530*).

DuPont (DuPont Specialty Chemicals). 1995. « Human skin irritation test — five subjects ». Présentation d'essais à l'Office of Prevention and Pesticides and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency, par le Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine (Document EPA/OTS n° 8696000221S; microfiche du NTIS n° NTIS/OTS0572882).

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada*, Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario) (inédit).

Elcombe, C., S. Watson, A. Soames et J. Foster. 1989. « Hepatic effects of chlorinated paraffins ». In: *Proceedings of the 5th International Congress on Toxicology*, Brighton (résumé n° 327).

Elcombe, C., S. Watson, I. Wyatt et J. Foster. 1994. « Chlorinated paraffins (CP): Mechanisms of carcinogenesis », *Toxicologist* 14(1): 276 (résumé n° 1056).

Elcombe, C., G. Warnasuriya et J. Foster. 2000. « Chlorinated paraffins: mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis ». In: M.S. Denison (éd.). *Dioxin 2000. 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)*, Monterey (Californie), 13-17 août 2000, *Organohalogen Compd.* 47: 143-146.

English, J., I. Floulds, I. White et R. Rycroft. 1986. « Allergic contact dermatitis from an epoxy compound in a cutting oil », *Br. J. Dermatol.* 115(suppl. 30): 33 (résumé).

Environnement Canada. 1989. *Analysis of shellfish for organic and inorganic contaminants*. Préparé par Zenon Environmental Inc. pour la Direction de la conservation et de la protection, Environnement Canada, Dartmouth (Nouvelle-Écosse).

Commission européenne. 2000. « European Union risk assessment report, vol. 4. Alkanes, C₁₀₋₁₃, chloro », Centre commun de recherche, Institut pour la santé et la protection des consommateurs, Bureau européen des produits chimiques, Commission européenne (ISBN 92-828-8451-1).

Gouvernement du Canada. 1993. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation, Paraffines chlorées*, ministère des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ontario), 32 p.

Hallgren, S. et P. Darnerud. 1998. « Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) on thyroid hormone levels and enzyme activities in rats ». In: N. Johansson, Å. Bergman, D. Broman, H. Håkansson, B. Jansson, E. Klasson Wehler, L. Poellinger et B. Wahlström (éd.). Dioxin '98. 18th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, Stockholm (Suède), 17-21 août 1998, *Organohalogen Compd.* 35: 391-394.

Halsall, C., R. Bailey, G. Stern, L. Barrie, P. Fellin, D. Muir, B. Rosenberg, F. Rovinsky, E. Kononov et B. Pastukhov. 1998. « Multi-year observations of organohalogen pesticides in the Arctic atmosphere », *Environ. Pollut.* 102: 51-62 [cité dans Affaires indiennes et du Nord Canada, 2003].

Howard, P., J. Santodonato et J. Saxena. 1975. *Investigation of selected potential environmental contaminants: Chlorinated paraffins*, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.). 109 p. (EPA-560/2-75-007; rapports NTIS PB-248634 et PB-243075).

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1999. « Consensus report. Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis », IARC Sc. Publ. 147: 1-14.

ICI (Imperial Chemical Industries Ltd.). 1982. *Cell transformation test for potential carcinogenicity of chlorinated paraffin (70% chlorination of long chain length n-paraffins)*, Macclesfield (Cheshire), (Angleterre).

Affaires indiennes et du Nord Canada. 2003. *Canadian Arctic contaminants assessment report II. Sources, occurrence, trends and pathways in the physical environment*, Programme de lutte contre les contaminants dans le Nord, Affaires indiennes et du Nord Canada, Ottawa (Ontario).

PISC (Programme international sur la sécurité chimique). 1996. « Chlorinated paraffins », Organisation mondiale de la santé, Genève, 181 p. (*Critères d'hygiène de l'environnement* n° 181).

IRDC (International Research and Development Corporation). 1984. « 13-week oral (gavage) toxicity study in rats with combined excretion, tissue level and elimination studies; determination of excretion, tissue level and elimination after single oral (gavage) administration to rats. Chlorinated paraffin: 58% chlorination of short chain length n-paraffins; ¹⁴C labeled CP », Mattawan (Michigan), 350 p. (rapport n° 438-029/022) [cité dans PISC, 1996].

IRDC (International Research and Development Corporation). 1985. « Reproduction range-finding study in rats with chlorinated paraffin: 52% chlorination of intermediate chain length n-paraffin ». Études menées pour le compte du Working Party of the Chlorinated Paraffin Manufacturers Toxicology Testing Consortium (rapport n° 438-049).

ISI (Institute for Scientific Information). 2003. Base de données *Current Contents* (consultée le 28 juillet 2003), Philadelphie (Pennsylvanie).

Jackson, K. 2001. Communication personnelle. Note de service concernant l'article de C. Elcombe, de K. Jackson, bibliothèque du Centre d'hygiène du milieu, à G. Long, Division des substances existantes, Santé Canada, Ottawa (Ontario), le 4 avril 2001.

Jansson, B., R. Andersson, L. Asplund, K. Litzen, K. Nylund, U. Sellstrom, U. Uvemo, C. Wahlberg, U. Wideqvist, T. Odsjo et M. Olsson. 1993. « Chlorinated and brominated persistent organic compounds in biological samples from the environment », *Environ. Toxicol. Chem.* 12(7): 1163-1174.

KAN-DO Office and Pesticides Team. 1995. « Accumulated pesticide and industrial chemical findings from a ten-year study of ready-to-eat foods », *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.* 78(3): 614-631.

Kato, Y. et K. Kenne. 1996. « Inhibition of cell-cell communication by commercial chlorinated paraffins in rat liver epithelial IAR 20 cells », *Pharmacol. Toxicol.* 79(1): 23-28.

Kinloch, D., H. Kuhnlein et D. Muir. 1992. « Inuit foods and diet: a preliminary assessment of benefits and risks », *Sci. Total Environ.* 122(1/2): 247-278.

Kuhnlein, H. 1989. « Nutritional and toxicological components of Inuit diets in Broughton Island, Northwest Territories », octobre 1989. Rapport sous contrat préparé pour E. Berthelet, sous-ministre adjoint, ministère de la Santé, Yellowknife (Territoires du Nord-Ouest).

Lahaniatis, M., M. Coelhan et H. Parlar. 2000. « Clean-up and quantification of short and medium chain polychlorinated n-alkanes in fish, fish oil and fish feed ». In: M.S. Denison (éd.). *Dioxin 2000. 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)*, Monterey (Californie), 13-17 août 2000, *Organohalogen Compd.* 47: 276-279.

Mackay, D., S. Paterson, B. Cheung et W. Neely. 1985. « Evaluating the environmental behavior of chemicals with a Level III fugacity model », *Chemosphere* 14: 335-374.

Metcalf-Smith, J.L., R.J. Maguire, S.P. Batchelor et D.T. Bennie. 1995. *Occurrence of chlorinated paraffins in the St. Lawrence River near a manufacturing plant in Cornwall, Ontario*. Direction de la protection des écosystèmes aquatiques, Institut national de recherche sur les eaux, Environnement Canada, Burlington (Ontario) (Monographie de l'INRE n° 95-62).

Muir, D.C.G., G.T. Tomy, G.A. Stern et A.T. Fisk. 1996. *Preliminary report on concentrations of chlorinated n-paraffins in sediment and fish from the Detroit River*. Rapport sous contrat préparé pour le compte de la U.S. Environmental Protection Agency par l'Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba) (U.S. EPA OTS Document n° FYI-OTS-0496-1268; microfiche n° NTIS/OTS0001268).

Muir, D., R. Wilkinson, C. Teixeira, D. Bennie, M. Whittle, G. Tomy et G. Stern. 1999. « Polychlorinated (C10–C13)-alkanes in the Great Lakes ». In: P. Mocarelli (éd.). Dioxin '99. 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs), Venise (Italie) 12-17 septembre 1999, *Organohalogen Compd.* 43: 93-96.

Muir, D., G. Stern et G. Tomy. 2000. « Chlorinated paraffins ». In: J. Paasivirta (éd.). *The handbook of environmental chemistry. Vol. 3, Part K. New types of persistent halogenated compounds*, Springer-Verlag, New York (N.Y.), p. 203-236.

Muir, D., D. Bennie, C. Teixeira, A. Fisk, G. Tomy, G. Stern et M. Whittle. 2001. « Short chain chlorinated paraffins: are they persistent and bioaccumulative? » In: R. Lipnick, B. Jansson, D. Mackay et M. Patreas (éd.). *Persistent, bioaccumulative and toxic substances*, vol. 2, ACS Books, Washington (D.C.), p. 184-202.

SBSC (ministère de la Santé et du Bien-être social du Canada). 1990. *L'allaitement maternel au Canada : pratiques et tendances*, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (Ontario) [cité dans DHM, 1998].

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). 2001. « Short chain chlorinated paraffins (SCCPs) », Department of Health and Ageing, Government of Australia (*Priority Existing Chemical Assessment Report n° 16*) (<<http://www.nicnas.gov.au/publications/CAR/PEC/PEC16/PEC16index.htm>>).

NTP (National Toxicology Program). 1986a. « NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated paraffins (C₁₂, 60% chlorine) (CAS No. 63449-39-8) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies) », National Institutes of Health, Research Triangle Park (Caroline du Nord) (NTP TR 308; NIH publication n° 86-2564).

NTP (National Toxicology Program). 1986b. « NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated paraffins (C₂₃, 43% chlorine) (CAS No. 63449-39-8) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies) », National Institutes of Health, Research Triangle Park, (Caroline du Nord) (NTP TR 305; NIH publication n° 86-2561).

Peters, A., G. Tomy, K. Jones, P. Coleman et G. Stern. 2000. « Occurrence of C₁₀–C₁₃ polychlorinated n-alkanes in the atmosphere of the United Kingdom », *Atmos. Environ.* 34(19): 3085-3090 [cité dans ISI, 2003].

Poon, R., P. Lecavalier, P. Chan, C. Viau, H. Hakansson, I. Chu et V.E. Valli. 1995. « Subchronic toxicity of a medium-chain chlorinated paraffin in the rat », *J. Appl. Toxicol.* 15(6): 455-463.

Serrone, D.M., R.D.N. Birtley, W. Weigand et R. Millischer. 1987. « Toxicology of chlorinated paraffins », *Food Chem. Toxicol.* 25(7): 553-562.

Stern, G., G. Tomy, D. Muir, J. Westmore, E. Dewailly et E. Rosenberg. 1998. *Polychlorinated n-alkanes in aquatic biota and human milk*. Présenté à la 45^e Conférence annuelle de la American Society for Mass Spectrometry and Allied Topics, mai, Palm Springs (Californie) [cité dans Muir *et al.*, 2000].

Tomy, G. 1997. *The mass spectrometric characterization of polychlorinated n-alkanes and the methodology for their analysis in the environment*, thèse de doctorat, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba) [cité dans Tomy *et al.*, 1998].

Tomy, G. et G. Stern. 1999. « Analysis of C₁₄–C₁₇ polychloro-n-alkanes in environmental matrixes by accelerated solvent extraction–high-resolution gas chromatography/electron capture negative ion high-resolution mass spectrometry », *Anal. Chem.* 71(21): 4860-4865.

Tomy, G. et G. Stern. 2000. « Simultaneous quantitation of short and medium chain polychlorinated n-alkanes in environmental samples by HRGC/ECNI-HRMS ». In: M.S. Denison (éd.). *Dioxin 2000. 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)*, Monterey (Californie), 13-17 août 2000, *Organohalogen Compd.* 47: 280-283.

Tomy, G., A. Fisk, J. Westmore et D. Muir. 1998. « Environmental chemistry and toxicology of polychlorinated n-alkanes », *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 158: 53-128.

Tomy, G., D. Muir, G. Stern et J. Westmore. 2000. « Levels of C₁₀–C₁₃ polychloro-n-alkanes in marine mammals from the Arctic and the St. Lawrence River estuary », *Environ. Sci. Technol.* 34(9): 1615-1619.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1991. « Alpha-2u-globulin: association with chemically-induced renal toxicity and neoplasia in the male rat ». Préparé dans le cadre du Risk Assessment Forum (EPA/625/3-91/019A).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1998. « Assessment of thyroid follicular cell tumors », *Risk Assessment Forum* (EPA/630/R-97/002).

U.S. NRC (National Research Council). 2000. « Chlorinated paraffins ». In: *Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals*. Board on Environmental Studies and Toxicology, Committee on Toxicology, Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, National Academy Press, Washington (D.C.), p. 440-491.

Warnasuriya, G., J. Foster, B. Elcombe et C. Elcombe. 2000. « Mechanisms of nephrocarcinogenicity of a short chain chlorinated paraffin », *Toxicol. Sci.* 54(1): 270 (résumé n° 1266).

Warngard, L., Y. Bager, Y. Kato, K. Kenne et U.G. Ahlborg. 1996. « Mechanistical studies of the inhibition of intercellular communication by organochlorine compounds », *Arch. Toxicol.* 18(suppl.): 149-159.

Wyatt, I., C.T. Coutts et C.R. Elcombe. 1993. « The effect of chlorinated paraffins on hepatic enzymes and thyroid hormones », *Toxicology* 77(1/2): 81-90.

Tableau 1. Concentrations de paraffines chlorées à chaînes courte, moyenne et longue dans les aliments

Groupe d'aliments	Concentration utilisée pour représenter le groupe d'aliments	
	Paraffines chlorées à chaînes courte et moyenne	Paraffines chlorées à chaîne longue
Produits laitiers	0,3 µg/g moyenne de 13 échantillons de produits laitiers prélevés au R.-U. C ₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)	0,19 µg/g 1 échantillon de fromage prélevé au R.-U. C ₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)
Matières grasses	0,15 µg/g moyenne de 6 échantillons d'huiles végétales et de leurs dérivés C ₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)	0,05 µg/g limite de détection lors de l'analyse de un échantillon de saindoux prélevé au R.-U. C ₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)
Fruits	0,025 µg/g moyenne de 16 échantillons de fruits et légumes prélevés au R.-U. C ₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)	0,025 µg/g Un échantillon de pêche prélevé au R.-U. C ₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)
Légumes	0,025 µg/g moyenne de 16 échantillons de fruits et légumes prélevés au R.-U. C ₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)	0,025 µg/g Un échantillon de croustilles prélevé au R.-U. C ₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)
Produits céréaliers	PCCC 0,13 µg/g un rapport faisant état d'une concentration de « Chlorowax 500C » dans du pain blanc enrichi analysé dans le cadre d'une étude sur le panier à provisions menée par la U.S. Food and Drug Administration (KAN-DO Office and Pesticides Team, 1995); formule moléculaire générale : C ₁₂ H ₁₉ Cl ₇ , avec teneur en chlore de 60 à 65 % (p/p) (PISC, 1996)	0,05 µg/g limite de détection lors des analyses de flocons de maïs au R.-U. C ₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)

Groupe d'aliments	Concentration utilisée pour représenter le groupe d'aliments	
	Paraffines chlorées à chaînes courte et moyenne	Paraffines chlorées à chaîne longue
	<p>PCCC/PCCM</p> <p>0,05 µg/g</p> <p>limite de détection dans l'analyse de un échantillon de flocons de maïs au R.-U. C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)</p>	
Viande et volaille	<p>0,099 µg/g</p> <p>Un échantillon de bacon prélevé au R.-U. C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)</p>	<p>0,05 µg/g</p> <p>limite de détection lors de l'analyse de un échantillon chacun de foie de bœuf et de bœuf au R.-U. C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)</p>
Poisson	<p><i>Nota</i> : Les données citées par Campbell et McConnell (1980b) portent à la fois sur les PCCC et les PCCM. Les données sur le poisson relevées dans Bennie <i>et al.</i> (2000), Muir <i>et al.</i> (1999) et Tomy et Stern (1999) sont présentées séparément.</p>	aucune donnée relevée
	<p>PCCC</p> <p>2,630 µg/g (poids humide); analyse d'échantillons entiers de carpe du port de Hamilton; C_{10-C13} (Muir <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>0,0588 µg/g; touladi; Niagara-on-the-Lake (Muir <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>0,0726 µg/g; touladi, Port Credit (Muir <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>0,502 µg/g; carpe (n = 3) (Bennie <i>et al.</i>, 2000)</p> <p>1,47 µg/g; truite (n = 10) (Bennie <i>et al.</i>, 2000)</p> <p>1,8 µg/g (estimation); perche, rivière Detroit (Tomy et Stern, 2000)</p>	

Groupe d'aliments	Concentration utilisée pour représenter le groupe d'aliments	
	Paraffines chlorées à chaînes courte et moyenne	Paraffines chlorées à chaîne longue
	<p>PCCM</p> <p>1,23 µg/g; moyenne de 10 échantillons de truite entière provenant de l'ouest du lac Ontario (Bennie <i>et al.</i>, 2000)</p> <p>0,393 µg/g; carpe (n = 3) (Bennie <i>et al.</i>, 2000)</p> <p>82 ng/g dans la perche; 904 ng/g dans le poisson-chat (Tomy et Stern, 1999)</p> <p>0,008 µg/g (estimation); perche, rivière Detroit (Tomy et Stern, 2000)</p>	
Oeufs	aucune donnée relevée	aucune donnée relevée
Aliments essentielle ment à base de sucre	<p>0,025µg/g</p> <p>Un échantillon de confiture de fraise au R.-U. C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)</p>	<p>0,05 µg/g</p> <p>limite de détection dans un échantillon de confiture de fraise au R.-U. C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)</p>
Aliments mélangés	Aucune donnée relevée	Aucune donnée relevée
Noix et graines	Aucune donnée relevée	Aucune donnée relevée
Boissons gazeuses, alcool, café, thé	<p>0,05 µg/g</p> <p>limite de détection lors d'analyses de boissons au R.-U. (Campbell et McConnell, 1980a)</p>	<p>0,05 µg/g</p> <p>limite de détection lors de l'analyse de un échantillon chacun de bière et de thé au R.-U. C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)</p>

Tableau 2. Estimation de la valeur limite supérieure de l'apport quotidien moyen de paraffines chlorées à chaîne courte par la population du Canada

Voie d'exposition	Apport estimatif (µg/kg.m.c.) par jour de paraffines chlorées à chaîne courte par différents groupes d'âge							
	0-6 mois ¹			0,5-4 ans ⁵	5-11 ans ⁶	12-19 ans ⁷	20-59 ans ⁸	60+ ans ⁹
	allaitement naturel ²	avec préparation pour nourrissons ³	sans préparation pour nourrissons ⁴					
Air ambiant ¹⁰	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Air intérieur ¹¹	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Eau potable ¹²	1,7	0,005	0,001	0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Aliments ¹³			25,96	24,26	16,44	9,02	7,18	5,14
Sol ¹⁴	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Apport total¹⁵	1,7	0,01	25,97	24,26	16,44	9,02	7,18	5,14

- ¹ Basé sur un poids de 7,5 kg et une respiration de 2,1 m³ par jour (21 heures à l'intérieur; 3 heures à l'extérieur) (DHM, 1998).
- ² Concentrations de PCCC (C₁₀₋₁₃; 52 % Cl) variant de 11 à 17 µg/kg dans le lait maternel au Canada (Tomy, 1997); aucune autre donnée relevée. Ces données, citées dans une source secondaire, ont été rapportées à l'origine dans une thèse de doctorat. Apport basé sur une consommation présumée de 0,75 kg de lait maternel par jour (DHM, 1998).
- ³ Pour les bébés nourris avec des préparations pour nourrissons, l'apport provenant de l'eau est identique à l'apport des aliments. Basé sur une consommation quotidienne présumée de 0,8 L de préparation pour nourrissons (DHM, 1998).
- ⁴ Basé sur une consommation présumée de 0,2 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ⁵ Basé sur un poids de 15,5 kg, une respiration de 9,3 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) et une consommation de 0,2 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ⁶ Basé sur un poids de 31,0 kg, une respiration de 14,5 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) et une consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ⁷ Basé sur un poids de 59,4 kg, une respiration de 15,8 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) et une consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ⁸ Basé sur un poids de 70,9 kg, une respiration de 16,2 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) et une consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ⁹ Basé sur un poids de 72,0 kg, une respiration de 14,3 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) et une consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ¹⁰ La concentration maximale de C₁₀-C₁₃ (60 à 70 % de chlore), mesurée dans des échantillons d'air en phase gazeuse prélevés chaque jour pendant 4 mois, à l'été 1990, à Egbert, un site rural situé au nord-ouest de Toronto, a été de 924 pg/m³ (Muir *et al.*, 1999).
- ¹¹ Aucune concentration de PCCC dans l'air intérieur, au Canada ou ailleurs, n'a été relevée. L'apport a été déterminé à partir de la concentration mesurée dans l'air ambiant (Muir *et al.*, 1999).
- ¹² Aucune concentration de PCCC dans l'eau potable n'a été relevée. La concentration maximale de PCCC (C₁₀₋₁₃; teneur en chlore de 50 à 70 %), mesurée dans la rivière Rouge à un endroit éloigné des zones industrielles, a été de 0,05 µg/L (Tomy, 1997).
- ¹³ Les estimations de l'apport provenant des aliments sont basées sur les concentrations mesurées dans des aliments choisis pour représenter les différents groupes d'aliments servant à calculer l'exposition aux substances inscrites sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire (DHM, 1998), soit :

Produits laitiers : 0,3 µg/g; moyenne de 13 échantillons de produits laitiers prélevés au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Matières grasses : 0,15 µg/g; moyenne de 6 échantillons d'huiles végétales et de leurs dérivés; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Fruits : 0,025 µg/g; moyenne de 16 échantillons de fruits et légumes prélevés au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Légumes : 0,025 µg/g; moyenne de 16 échantillons de fruits et légumes prélevés au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Produits céréaliers : 0,13 µg/g; concentration de Chlorowax 500C mesurée dans du pain blanc enrichi, lors d'une enquête sur le panier à provisions réalisée par la U.S. Food and Drug Administration (KAN-DO Office and Pesticides Team, 1995); la formule moléculaire générale est C₁₂H₁₉Cl₇, avec teneur en chlore de 60 à 65 % (p/p) (PISC, 1996)

Viande et volaille : 0,099 µg/g; un échantillon de bacon prélevé au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)

Poisson : 2,630 µg/g (poids humide); analyse d'échantillons entiers de carpe du port de Hamilton; C₁₀-C₁₃ (Muir *et al.*, 1999)

Oeufs : aucune donnée relevée.

Aliments essentiellement à base de sucre : 0,025 µg/g; un échantillon de confiture de fraise prélevé au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)

Aliments mélangés : aucune donnée relevée.

Noix et graines : aucune donnée relevée.

Boissons gazeuses, alcool, café, thé : 0,05 µg/g; limite de détection dans des analyses de boissons au R.-U. (Campbell et McConnell, 1980a)

Quantités d'aliments consommées sur une base quotidienne, par chaque groupe d'âge, selon Santé Canada (DHM, 1998).

¹⁴ Aucune donnée n'a été relevée sur les concentrations de paraffines chlorées à chaîne courte dans le sol au Canada. La concentration maximale mesurée dans les sédiments de surface dans des ports du lac Ontario a été de 290 ng/g (poids sec) (Muir *et al.*, 2001).

¹⁵ L'apport spécifique du milieu et l'apport total ont été calculés à l'aide d'un tableur Microsoft Excel. Seuls les chiffres significatifs sont présentés, ce qui explique que les totaux puissent sembler erronés.

Tableau 3. Estimation de la valeur limite supérieure de l'apport quotidien moyen de paraffines chlorées à chaîne moyenne par la population du Canada

Voie d'exposition	Apport estimatif (µg/kg(m.c.) par jour) de paraffines chlorées à chaîne moyenne par différents groupes d'âge						
	0-6 mois ¹		6 mois-4 ans ⁴	5-11 ans ⁵	12-19 ans ⁶	20-59 ans ⁷	60+ ans ⁸
	avec préparation pour nourrissons ²	sans préparation pour nourrissons ³					
Air ambiant ⁹	–	–	–	–	–	–	–
Air intérieur ¹⁰	–	–	–	–	–	–	–
Eau potable ¹¹	0,05	0,01	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Aliments ¹²		25,48	18,48	11,64	6,3	4,69	3,47
Sol ¹³	0,01	0,01	0,02	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Apport total¹⁴	0,07	25,51	18,51	11,65	6,3	4,69	3,47

- ¹ Basé sur un poids de 7,5 kg et une respiration de 2,1 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) (DHM, 1998).
- ² Pour les bébés nourris avec des préparations pour nourrissons, l'apport provenant de l'eau est identique à l'apport des aliments. Basé sur une consommation quotidienne présumée de 0,8 L de préparation pour nourrissons. Aucune donnée n'a été relevée sur les concentrations de PCCM dans les préparations pour nourrissons au Canada.
- ³ Basé sur une consommation présumée de 0,2 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments déterminée par Santé Canada (DHM, 1998).
- ⁴ Basé sur un poids de 15,5 kg, une respiration de 9,3 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 100 mg de sol par jour et la consommation de 0,2 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁵ Basé sur un poids de 31,0 kg, une respiration de 14,5 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 65 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁶ Basé sur un poids de 59,4 kg, une respiration de 15,8 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 30 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁷ Basé sur un poids de 70,9 kg, une respiration de 16,2 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 30 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁸ Basé sur un poids de 72,0 kg, une respiration de 14,3 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 30 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁹ Aucune concentration de PCCM dans l'air ambiant au Canada ou ailleurs n'a été relevée.
- ¹⁰ Aucune concentration de PCCM dans l'air intérieur au Canada ou ailleurs n'a été relevée.
- ¹¹ Aucune concentration de PCCM dans l'eau potable au Canada n'a été recensée. L'apport est basé sur la limite de détection (0,5 µg/L) déterminée lors d'une enquête sur l'eau potable dans des réservoirs au R.-U. (Campbell et McConnell, 1980a).
- ¹² Les estimations de l'apport provenant des aliments sont basées sur les concentrations mesurées dans des aliments choisis pour représenter les différents groupes d'aliments utilisés pour calculer l'exposition aux substances inscrites sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire (DHM, 1998), soit :

Produits laitiers : 0,3 µg/g; moyenne de 13 échantillons de produits laitiers prélevés au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Matières grasses : 0,15 µg/g; moyenne de 6 échantillons d'huiles végétales et de leurs dérivés; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Fruits : 0,025 µg/g; moyenne de 16 échantillons de fruits et légumes prélevés au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Légumes : 0,025 µg/g; moyenne de 16 échantillons de fruits et légumes prélevés au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980a)

Produits céréaliers : 0,05 µg/g; limite de détection dans des analyses de flocons de maïs au R.-U (Campbell et McConnell, 1980 b).

Viande et volaille : 0,099 µg/g; un échantillon de bacon prélevé au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)

Poisson : 1,23 µg/g (poids humide); moyenne de 10 échantillons de truite entière provenant de l'ouest du lac Ontario (Bennie *et al.*, 2000)

Oeufs : aucune donnée relevée.

Aliments essentiellement à base de sucre : 0,025 µg/g; un échantillon de confiture de fraise prélevé au R.-U.; C₁₀₋₂₀ (PCCC et PCCM) (Campbell et McConnell, 1980b)

Aliments mélangés : aucune donnée relevée.

Noix et graines : aucune donnée relevée.

Boissons gazeuses, alcool, café, thé : 0,05 µg/g; limite de détection dans des analyses de boissons au R.-U. (Campbell et McConnell, 1980a)

Quantités d'aliments consommées sur une base quotidienne, par chaque groupe d'âge, selon Santé Canada (DHM, 1998).

¹³ La valeur utilisée pour calculer l'apport provenant du sol correspond à la limite de quantification (3,5 µg/g) établie lors d'une étude sur des sédiments prélevés du fleuve Saint-Laurent (Metcalf-Smith *et al.*, 1995).

¹⁴ L'apport spécifique du milieu et l'apport total ont été calculés à l'aide d'un tableur Microsoft Excel. Seuls les chiffres significatifs sont présentés, ce qui explique que les totaux puissent sembler erronés.

Tableau 4. Estimation de la valeur limite supérieure de l'apport quotidien moyen de paraffines chlorées à chaîne longue par la population du Canada

Voie d'exposition	Apport estimatif (µg/kg(m.c.) par jour) de paraffines chlorées à chaîne longue, par les différents groupes d'âge						
	0-6 mois ¹		6 mois-4 ans ⁴	5-11 ans ⁵	12-19 ans ⁶	20-59 ans ⁷	60+ ans ⁸
	avec préparation pour nourrissons ²	sans préparation pour nourrissons ³					
Air ambiant ⁹	–	–	–	–	–	–	–
Air intérieur ¹⁰	–	–	–	–	–	–	–
Eau potable ¹¹	0,05	0,01	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Aliments ¹²		16,81	9,66	5,61	3,04	2,12	1,73
Sol ¹³	0,01	0,01	0,02	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Apport total¹⁴	0,07	16,83	9,69	5,63	3,04	2,12	1,73

- ¹ Basé sur un poids de 7,5 kg et une respiration de 2,1 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur) (DHM, 1998).
- ² Pour les bébés nourris aux préparations pour nourrissons, l'apport provenant de l'eau correspond à l'apport des aliments. Estimations basées sur une consommation quotidienne de 0,8 L de préparation pour nourrissons. Aucune donnée n'a été relevée sur les concentrations de PCCL dans les préparations pour nourrissons au Canada.
- ³ Basé sur une consommation de 0,2 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁴ Basé sur un poids de 15,5 kg, une respiration de 9,3 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 100 mg de sol par jour et la consommation de 0,2 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁵ Basé sur un poids de 31,0 kg, une respiration de 14,5 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 65 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁶ Basé sur un poids de 59,4 kg, une respiration de 15,8 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 30 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁷ Basé sur un poids de 70,9 kg, une respiration de 16,2 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 30 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁸ Basé sur un poids de 72,0 kg, une respiration de 14,3 m³ par jour (21 heures à l'intérieur, 3 heures à l'extérieur), l'ingestion de 30 mg de sol par jour et la consommation de 0,4 L d'eau par jour. Selon la consommation des différents groupes d'aliments citée dans DHM (1998).
- ⁹ Aucune concentration de PCCL dans l'air ambiant, au Canada ou ailleurs, n'a été relevée.
- ¹⁰ Aucune concentration de PCCL dans l'air intérieur, au Canada ou ailleurs, n'a été relevée.
- ¹¹ Aucune concentration de PCCL dans l'eau potable au Canada n'a été relevée. L'apport est basé sur la limite de détection (0,5 µg/L) calculée lors d'une enquête sur l'eau potable dans des réservoirs du R.-U. (Campbell et McConnell, 1980a).
- ¹² Les estimations de l'apport provenant des aliments sont basées sur les concentrations mesurées dans des aliments choisis pour représenter les groupes d'aliments servant à calculer l'exposition aux substances de la Liste des substances d'intérêt prioritaire (DHM, 1998), soit :

Produits laitiers : 0,19 µg/g; un échantillon de fromage prélevé au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)

Matières grasses : 0,05 µg/g; limite de détection lors de l'analyse de un échantillon de saindoux au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)

Fruits : 0,025 µg/g; un échantillon de pêche prélevé au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)

Légumes : 0,025 µg/g; un échantillon de croustilles prélevé au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980a)

Produits céréaliers : 0,05 µg/g; limite de détection lors d'analyses de flocons de maïs au R.-U. (Campbell et McConnell, 1980b)

Viande et volaille : 0,05 µg/g; limite de détection lors de l'analyse de un échantillon chacun de foie de bœuf et de boeuf au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)

Poisson : aucune donnée relevée.

Oeufs : aucune donnée relevée.

Aliments essentiellement à base de sucre : 0,05 µg/g; limite de détection dans l'analyse de un échantillon de confiture de fraise prélevé au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)

Aliments mélangés : aucune donnée relevée.

Noix et graines : aucune donnée relevée.

Boissons gazeuses, alcool, café, thé : 0,05 µg/g; limite de détection dans l'analyse de un échantillon chacun de bière et de thé au R.-U.; C₂₀₋₃₀ (Campbell et McConnell, 1980b)

Quantités d'aliments consommées sur une base quotidienne, par chaque groupe d'âge, selon Santé Canada (DHM, 1998).

¹³ La valeur utilisée pour calculer l'apport provenant du sol est la concentration maximale (3,2 µg/g) mesurée lors de l'analyse de sédiments au R.-U. (Campbell et McConnell, 1980a).

¹⁴ L'apport spécifique du milieu et l'apport total ont été calculés à l'aide d'un tableur Microsoft Excel. Seuls les chiffres significatifs sont présentés, ce qui explique que les totaux puissent sembler erronés.

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE — NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS EN VUE DE L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » POUR LA SANTÉ HUMAINE, AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE (1999)

Une recherche bibliographique complète (PCCC, jusqu'en février 2001; PCCM et PCCL, jusqu'en septembre 2000) des données de surveillance au Canada (ou ailleurs) et des études toxicologiques menées sur les animaux et les humains a été effectuée, afin de relever de nouvelles données utiles à l'évaluation du risque pour la santé humaine en vertu de l'alinéa 64c) de la LCPE (1999). À cette fin, une recherche a été effectuée dans les bases de données suivantes : CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Library of Medicine), Current Contents (Institute for Scientific Information), DART (Development and Reproductive Toxicology, Environmental Teratology Information Centre), GENE-TOX (Genetic Toxicology, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine), IRIS (Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency), Medline (U.S. National Library of Medicine; 1994-2000), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1994-2000) et Toxline Plus — y compris BIOSIS (Biological Abstracts), CA (Chemical Abstracts, Chemical Abstracts Service), CIS (CIS Abstracts, International Labour Office), CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects, National Institutes of Health), DART, EPIDEM (Epidemiology Information System, Toxicology Information Response Centre), FEDRIP (Federal Research in Progress, National Technical Information Service), HMTC (HMTC Abstracts Bulletin, Hazardous Material Technical Centre), IPA (International Pharmaceutical Abstracts, American Society of Hospital Pharmacists), NTIS (Government Reports Announcements and Index, National Technical Information Service), PESTAB (Pesticide Abstracts, U.S. Environmental Protection Agency), PPBIB (Poisonous Plants Bibliography), RISKLINE (Swedish National Chemicals Inspectorate), TOXBIB (Medline, National Library of Medicine) et TSCATS (Toxic Substances Control Act Test Submissions – présentations d'essais à la U.S. Environmental Protection Agency). Une recherche a aussi été faite sur les sites Web suivants (jusqu'en décembre 2000) : Centers for Disease Control and Prevention (U.S. Department of Health and Human Services), Santé Canada, Inventaire national des rejets de polluants, U.S. Consumer Product Safety Commission, U.S. Environmental Protection Agency et U.S. Food and Drug Administration.