



Ébauche d'évaluation préalable

Groupe des amines aromatiques

Numéros de registre du Chemical Abstracts Service

86-30-6

90-30-2

95-55-6

101-14-4

101-96-2

121-69-7

122-39-4

63449-68-3

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Août 2020

Sommaire

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de huit des 15 substances désignées collectivement sous le nom de Groupe des amines aromatiques, dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. La 4,4'-méthylènebis[2-chloroaniline] (NE CAS¹ 101-14-4), désignée par l'acronyme MB2CA, avait été incluse dans le sous-groupe des amines aromatiques du groupe de substances azoïques aromatiques et à base de benzidine. Toutefois, elle en a été retirée et mise dans le groupe des amines aromatiques afin de mieux aligner son évaluation avec d'autres activités internationales d'évaluation. Ces huit substances ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE ou en raison d'autres préoccupations relatives à la santé humaine. Grâce à d'autres approches, il a été déterminé que sept de ces quinze substances étaient peu préoccupantes, et les décisions à leur sujet sont fournies dans des rapports distincts^{2,3}. En conséquence, la présente évaluation préalable porte sur les huit substances énumérées dans le tableau ci-dessous, et ces huit substances seront ci-après dénommées collectivement « groupe des amines aromatiques ». Nous donnons dans le tableau ci-dessous pour chacune de ces substances, le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (NE CAS), le nom sur la *Liste intérieure* (LI) et le nom commun et/ou un acronyme.

Substances du Groupe des amines aromatiques

NE CAS	Nom sur la LI	Nom commun / abréviation
86-30-6	Nitrosodianiline	N-Nitroso-N-phénylaniline (NNNPA)
90-30-2	N-1-Naphtylaniline	N-(Naphtalène-1-yl)aniline (NN1A)

¹ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux besoins législatifs ou si elle est nécessaire à des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

² Les conclusions pour les substances portant les n°s CAS 793-24-8, 3081-14-9 et 5285-60-9 sont données dans le document intitulé Évaluation préalable substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances.

³ Les conclusions pour les substances portant les n°s CAS 91-66-7, 95-54-5, 134-09-8 et 13680-35-8 sont données dans le document intitulé Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée.

NE CAS	Nom sur la LI	Nom commun / abréviation
95-55-6 ^a	2-Aminophénol	2-Aminophénol (2AP)
101-14-4	4,4'-Méthylènebis(2-chloroaniline)	4,4'-Méthylènebis(2-chloroaniline) (MB2CA)
101-96-2	N,N'-Di-sec-butyl-p-phénylènediamine	N',N'-Di(butane-2-yl)benzène-1,4-diamine (DBBDA)
121-69-7	N,N-Diméthylaniline	N,N-Diméthylaniline (DMA)
122-39-4	Dianiline	N-Phénylaniline (NPA)
63449-68-3	Anthranilate de 2-naphtyle	2-Aminobenzoate de naphthalène-2-yle (AB2N)

^a Cette substance n'a pas été identifiée en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE, mais est visée par la présente évaluation, car elle est considérée d'intérêt prioritaire en raison d'autres préoccupations pour la santé humaine.

Les substances du groupe des amines aromatiques ne sont pas présentes naturellement dans l'environnement, à l'exception de la N-phénylaniline, qui peut être présente naturellement dans certains aliments.

D'après les renseignements soumis lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, la NNNPA (< 100 kg), la DMA (< 100 kg) et la NPA (1000 à 10 000 kg) ont été produites au Canada en 2008, tandis que la DBBDA (1000 à 10 000 kg) y a été produite en 2011. Les importations canadiennes de MB2CA déclarées en 2000 étaient comprises entre 100 000 et 1 000 000 kg. En 2008, les quantités importées totales déclarées au Canada étaient de 1000 à 10 000 kg pour la NNNPA, de moins de 100 kg pour le 2AP, de 10 000 à 100 000 kg pour la DMA et de 159 800 à 698 100 kg pour la NPA. En 2011, les quantités importées déclarées au Canada allaient de 100 000 à 1 000 000 kg pour la NPA et étaient de 41 176 kg pour la DBBDA. Au cours de la même année, il n'y a eu aucune quantité d'AB2N produite ou importée au Canada en quantité supérieure au seuil de déclaration de 100 kg. Ces substances sont utilisées dans diverses applications au Canada, dont dans des adhésifs et des produits d'étanchéité, des lubrifiants et graisses, des munitions, des matériaux en matière plastique ou en caoutchouc, et dans les secteurs de l'automobile, de l'aéronautique et du transport. Elles peuvent également être utilisées dans des additifs indirects, des matériaux d'emballage alimentaire, des colorants capillaires et des produits antiparasitaires.

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des amines aromatiques ont été caractérisés à l'aide de la Classification du risque écologique (CRE) des substances organiques, une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition, avec une pondération des éléments de preuve. Les profils de danger sont basés principalement sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, au seuil de toxicité interne dérivé du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition comprennent la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport sur de grandes distances. Une matrice du risque est utilisée pour attribuer à ces substances un niveau de préoccupation potentielle faible, modéré ou élevé, en fonction de leurs profils de danger et d'exposition. D'après les résultats de la CRE, il est improbable que

les substances du groupe des amines aromatiques aient des effets nocifs sur l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la DMA, la NPA et l'AB2N présentent un faible risque d'effets nocifs sur l'environnement. Il est conclu que les huit substances du groupe des amines aromatiques ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64a) ou 64b) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Pour ce qui est de l'évaluation des effets sur la santé humaine, chaque substance a été évaluée individuellement. La NNNPA a été classée comme substance probablement cancérigène pour les humains par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. L'organe cible pour les effets cancérigènes et non cancérigènes est la vessie. L'exposition à la NNNPA est également associée à des effets sur le développement. La population générale du Canada peut être exposée à la NNNPA lors de l'utilisation de produits disponibles pour les consommateurs, principalement en raison de sa présence dans l'encre de marqueurs pour enfants et comme contaminant dans des textiles comme les vêtements. La comparaison des niveaux potentiels d'exposition de la population générale à la NNNPA due à l'utilisation quotidienne ou intermittente de textiles ou de marqueurs pour enfants et des niveaux d'effet critique a conduit à calculer des marges d'exposition jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition, tant pour les effets cancérigènes que non cancérigènes.

Les effets critiques sur la santé de la NN1A comprennent des effets sur le système hématologique, les reins, la rate et le foie. La population générale du Canada peut être exposée à la NN1A lors de l'utilisation de graisses et lubrifiants (p. ex. des huiles pour moteur et les liquides pour transmission). Les marges d'exposition entre les niveaux d'exposition estimés et les niveaux d'effet critique pour la NN1A sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Le 2AP a été classé comme mutagène de catégorie 2 par l'Union européenne. Parmi d'autres effets critiques sur la santé identifiés pour le 2AP, mentionnons des effets sur les reins et le foie, ainsi qu'une diminution du poids corporel et une augmentation du poids de la thyroïde. Au Canada, l'exposition de la population générale au 2AP est principalement due à l'utilisation de colorants capillaires. Les marges d'exposition entre les niveaux d'exposition estimés et les niveaux d'effet critique pour le 2AP sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

La MB2CA est classée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 1 des cancérigènes présentant des mécanismes d'action génotoxique

manifestes. D'autres effets sur la santé qui sont préoccupants comprennent les effets sur le foie. La population générale du Canada ne devrait pas être exposée à la MB2CA. Cependant, les personnes vivant à proximité d'installations qui rejettent de la MB2CA dans l'environnement, principalement dans l'air, peuvent être exposées à de faibles niveaux de MB2CA. La valeur estimée du risque de cancer pour la durée de la vie attribuée à la MB2CA n'est pas préoccupante pour la santé des personnes vivant à proximité d'installations utilisant la MB2CA à des fins de traitement et de production.

Les effets critiques de la DBBDA sur la santé sont des effets sur le foie et les globules rouges. L'exposition de la population générale canadienne à la DBBDA peut se produire lors de l'utilisation de certaines graisses et de certains lubrifiants (p. ex. certaines huiles pour moteur pour taille-bordure). Cependant, il est improbable que les effets critiques sur la santé mentionnés dans la base de données sur les effets sur la santé se produisent après une exposition cutanée peu fréquente (c.-à-d. 1 ou 2 fois par an) à la DBBDA due à l'utilisation d'huile pour moteur de taille-bordure.

La DMA est classée par l'Union européenne dans la catégorie 2 des substances cancérigènes (cancérigène présumé pour les humains). D'autres effets critiques sur la santé ont été observés, sur la rate et les globules rouges. L'exposition de la population générale du Canada à la DMA a lieu lors de l'utilisation de certains produits pour automobile disponibles pour les consommateurs (dont un adhésif à deux composants, un mastic de finition pour carrosserie et un apprêt pour peinture en aérosol). Les marges d'exposition entre les niveaux d'exposition estimés et les niveaux d'effet critique pour la DMA sont jugées potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Les effets critiques sur la santé de la NPA sont des effets sur les globules rouges, les reins, la rate et le foie. L'exposition de la population générale du Canada à la NPA peut être due aux milieux de l'environnement, aux aliments, ainsi qu'à l'utilisation de certaines huiles pour moteur de taille-bordure et scie à chaîne. Une comparaison des niveaux estimés d'exposition à la NPA et des niveaux d'effet critique a conduit à calculer des marges d'exposition jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Des renseignements limités sur les effets préoccupants de l'AB2N pour la santé ont été identifiés, et une approche basée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) a été suivie. L'exposition à l'AB2N due à son utilisation potentielle comme agent d'aromatisant alimentaire (aucune autre exposition identifiée) a été estimée inférieure à la valeur du SPT attribuée à l'AB2N. Par conséquent, l'AB2N est jugé peu préoccupant pour la santé humaine aux niveaux d'exposition actuels.

D'après les renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que la DMA satisfait aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car elle pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Toutefois, la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la NPA et l'AB2N ne satisfont pas à aucun des critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Il est proposé de conclure que la DMA satisfait à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE et que la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la NPA et l'AB2N ne satisfont à aucun de ces critères.

Il est proposé de conclure que la DMA satisfait aux critères de persistance, mais pas à ceux de bioaccumulation du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE.

Table des matières

Résumé	Error! Bookmark not defined.
1. Introduction	1
2. Identité des substances	4
3. Propriétés physiques et chimiques	5
4. Sources et utilisations	7
5. Devenir et comportement dans l'environnement	9
5.1 Persistance dans l'environnement	9
5.2 Potentiel de bioaccumulation	9
6. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.....	10
7. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	13
7.1 NNNPA (n° CAS 86-30-6)	13
7.2 NN1A (n° CAS 90-30-2)	24
7.3 2AP (n° CAS 95-55-6)	28
7.4 MB2CA (n° CAS 101-14-4)	35
7.5 DBBDA (n° CAS 101-96-2)	41
7.6 DMA (n° CAS 121-69-7)	46
7.7 NPA (n° CAS 122-39-4)	53
7.8 AB2N (n° CAS 63449-68-3)	60
7. Conclusion.....	62
Références.....	64
Annexe A. Estimations des concentrations dans l'air autour d'installations- sources ponctuelles et absorption journalière pour divers groupes d'âge de la population générale du Canada	77
Annexe B. Paramètres utilisés pour estimer l'exposition humaine due à l'utilisation de produits.....	81
Annexe C : Calcul de l'absorption journalière moyenne pendant la durée de vie	89

Liste des tableaux

Tableau 1-1. Substances du groupe des amines aromatiques étudiées en suivant d'autres approches	1
Tableau 2-1. Identité des substances.....	4
Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques expérimentales ou modélisées des substances du groupe des amines aromatiques	5
Tableau 3-2. Propriétés physiques et chimiques expérimentale ou modélisées des substances du groupe des amines aromatiques	6
Tableau 4-1. Résumé des renseignements sur la production et l'importation au Canada des substances du groupe des amines aromatiques, soumis lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE.....	7

Tableau 4-2. Résumé des utilisations canadiennes des substances du groupe des amines aromatiques (d'après les renseignements soumis lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE)	8
Tableau 4-3. Autres utilisations au Canada de certaines substances du groupe des amines aromatiques	8
Tableau 6-1. Résultats de la classification du risque posé à l'environnement par les huit substances du groupe des amines aromatiques	11
Tableau 7-1. Expositions estimées à la NNNPA dues aux textiles.....	15
Tableau 7-2. Exposition estimée à la NNNPA due aux marqueurs	16
Tableau 7-3. Estimations pertinentes de l'exposition, du facteur de pente pour le cancer et du risque de cancer dû à la NNNPA.....	20
Tableau 7-4. Estimations pertinentes de l'exposition aiguë/par événement et valeurs de danger non cancérogène, et marges d'exposition pour la détermination du risque.....	21
Tableau 7-5. Sources d'incertitude de la caractérisation du risque	23
Tableau 7-6. Sources d'incertitude de la caractérisation du risque	28
Tableau 7-7. Estimation de l'exposition par voie cutanée au 2AP due aux colorants capillaires	30
Tableau 7-8. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour le 2AP, marges d'exposition pour la détermination du risque	34
Tableau 7-9. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque.....	34
Tableau 7-10. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque.....	41
Tableau 7-11. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque.....	45
Tableau 7-12. Estimation de l'exposition par voie cutanée et par inhalation à la DMA due à l'utilisation de produits pour automobile.....	46
Tableau 7-13. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour la DMA, marges d'exposition pour la détermination du risque	52
Tableau 7-14. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque.....	52
Tableau 7-15. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour la NPA, marges d'exposition pour la détermination du risque	59
Tableau 7-16. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque.....	60
Tableau 7-17. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque.....	62

1. Introduction

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE) (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à l'évaluation préalable de huit des 15 substances désignées collectivement sous le nom de « groupe des amines aromatiques » dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques, afin de déterminer si ces substances présentent ou peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Les substances de ce groupe ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE ou suscitent d'autres préoccupations ayant trait à la santé humaine (ECCC, SC [modifiée 2017]).

Les sept autres substances (dont les n^{os} CAS⁴ sont indiqués dans le Tableau 1-1 ci-dessous) ont été examinées au moyen du document sur l'Approche scientifique de la Classification du risque écologique (CRE) des substances organiques (ECCC 2016a) et soit du document sur l'Approche scientifique fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (Santé Canada 2016), soit du document sur l'Approche utilisée pour l'Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée (ECCC, SC 2018a). Ces substances ne seront donc plus étudiées dans le présent rapport. Les conclusions proposées pour ces sept substances sont présentées dans le document intitulé *Évaluation préalable substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances* (ECCC, SC, 2018b) et dans l'Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée (ECCC, SC, 2018a).

Tableau 1-1. Substances du groupe des amines aromatiques étudiées en suivant d'autres approches

N° CAS	Nom sur la <i>Liste intérieure des substances</i> (LIS)	Approche utilisée pour évaluer la substance	Référence
91-66-7	N,N-Diéthylaniline	CRE/évaluation préalable rapide	ECCC et SC 2018a

⁴ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux besoins législatifs ou si elle est nécessaire à des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

N° CAS	Nom sur la <i>Liste intérieure des substances (LIS)</i>	Approche utilisée pour évaluer la substance	Référence
95-54-5	o-Phénylènediamine	CRE/évaluation préalable rapide	ECCC et SC 2018a
134-09-8	Anthranilate de menthyle	CRE/évaluation préalable rapide	ECCC et SC 2018a
793-24-8	N-1,3-Diméthylbutyl-N'-phényl-p-phénylènediamine	CRE/SPT	ECCC et SC 2018b
3081-14-9	N,N'-Bis(1,4-diméthylpentyl)-p-phénylènediamine	CRE/SPT	ECCC et SC 2018b
5285-60-9	4,4'-Méthylènebis(N-sec-butylaniline)	CRE/SPT	ECCC et SC 2018b
13680-35-8	4,4'-Méthylènebis[2,6-diéthylaniline]	CRE/évaluation préalable rapide	ECCC et SC 2018a

Les huit substances visées par la présente évaluation préalable sont ci-après dénommées collectivement « groupe des amines aromatiques ».

Un Rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour l'évaluation préalable ayant trait à la santé de la 4,4'-méthylènebis[2-chloroaniline] ou MB2CA (n° CAS : 101-14-4) a été publié sur le site Web de Santé Canada en 2005 (Santé Canada 2005). La MB2CA a subséquemment été identifiée d'intérêt prioritaire pour une évaluation et incluse dans le sous-groupe des amines aromatiques du groupe des substances azoïques aromatiques et à base de benzidine (ECCC, SC 2016). Toutefois, elle en a été retirée pour mieux aligner son évaluation avec d'autres activités internationales d'évaluation de cette substance.

Les risques posés à l'environnement par les substances du Groupe des amines aromatiques ont été caractérisés en suivant l'approche de CRE (ECCC 2016a). La CRE décrit le danger d'une substance à l'aide de paramètres clés, dont le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, la biodisponibilité, ainsi que l'activité chimique et biologique. Elle tient compte de l'exposition possible des organismes dans les milieux aquatiques et terrestres en se basant sur des facteurs comme les vitesses d'émission potentielles, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance dans l'atmosphère. Les divers éléments de preuve sont combinés pour identifier les substances qui nécessitent une évaluation plus poussée de leur potentiel d'effets nocifs sur l'environnement ou ayant une faible probabilité de tels effets.

Quelques-unes des substances du groupe des amines aromatiques ont fait l'objet d'examen au niveau international, dans le cadre du Programme d'évaluation coopérative des produits chimiques de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), et des SIDS (Screening Information Data Sets)

et SIAR (SIDS Initial Assessment Report) sont disponibles. Ces évaluations sont soumises à un examen rigoureux (évaluation par des pairs) et à des processus d'approbation par diverses autorités gouvernementales de par le monde. Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada participent activement à ces processus et considèrent que ces évaluations sont fiables. Nous avons utilisé SIAR de l'OCDE (2013) pour éclairer la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation préalable. De plus, les effets sur la santé de certaines des substances de ce groupe ont été évalués dans le cadre du Programme des monographies du CIRC, de l'Integrated Risk Information System (IRIS) de l'EPA, du programme Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTV) de l'EPA, par le Comité d'évaluation des risques de l'Agence européenne des produits chimiques, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) (JECFA 2006a, 2006b, 2006c). Nous avons aussi utilisé ces évaluations pour éclairer la caractérisation des effets sur la santé dans la présente évaluation préalable.

Pour la présente ébauche d'évaluation préalable, nous avons tenu compte de renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et les expositions, y compris des renseignements supplémentaires soumis par des parties intéressées. Des données pertinentes ont été identifiées jusqu'en février 2019. Des recherches bibliographiques ciblées ont été réalisées jusqu'en mai 2019. Nous avons utilisé des données empiriques tirées d'études clés ainsi que certains résultats de modélisation pour tirer nos conclusions. Quand ils étaient pertinents, nous avons tenu compte de renseignements présentés dans des évaluations faites par d'autres juridictions. Bien que des commentaires externes aient été pris en compte, Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada demeurent responsables du contenu final et des conclusions de la présente ébauche d'évaluation préalable.

La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* travaillant à Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada, elle intègre des intrants d'autres programmes de ces deux ministères. Les parties de la présente évaluation préalable portant sur la santé humaine ont fait l'objet d'examens ou de consultations externes. Des commentaires sur les parties techniques portant sur la santé humaine ont été reçus de scientifiques sélectionnés par Risk Sciences International, dont T. Schupp (Université des sciences appliquées de Münster, Allemagne) et B.J. Brüscheiler (Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, Suisse). La partie de l'évaluation portant sur l'environnement est basé sur le document de CRE (publié le 30 juillet 2016), lequel a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de commentaires du public de 60 jours.

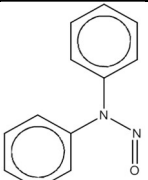
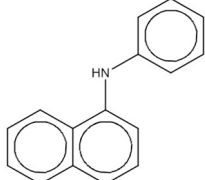
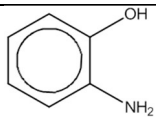
La présente ébauche d'évaluation préalable est centrée sur des renseignements critiques pour déterminer si ces substances satisfont aux critères de l'article 64 de la LCPE. Pour ce faire, nous avons examiné des renseignements scientifiques et suivi une

approche basées sur le poids de la preuve et le principe de précaution⁵. Dans le présent rapport, nous présentons les renseignements critiques et éléments pris en compte à partir desquels nous avons tiré nos conclusions.

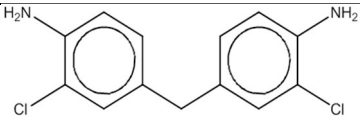
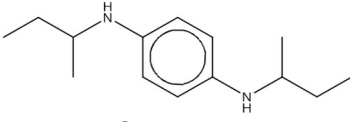
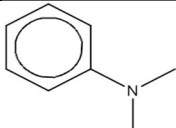
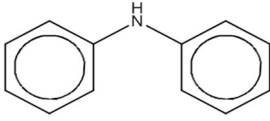
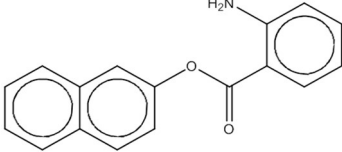
2. Identité des substances

Nous donnons dans le tableau 2-1, le n° CAS, le nom sur la LIS, le nom commun et l'acronyme de chacune des substances du groupe des amines aromatiques.

Tableau 2-1. Identité des substances

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun) acronyme	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
86-30-6	Nitrosodianiline (<i>N</i> -nitroso- <i>N</i> -phénylaniline) NNNPA	 C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	198,23
90-30-2	<i>N</i> -1-Naphtylaniline (<i>N</i> -Naphtalène-1-yl)aniline NN1A	 C ₁₆ H ₁₃ N	219,29
95-55-6	2-Aminophénol (2AP)	 C ₆ H ₇ NO	109,13

⁵ La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE est basée sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, ceci comprend, sans toutefois s'y limiter, les expositions par l'air ambiant et intérieur, l'eau potable, les aliments et l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie aux termes de la LCPE n'est pas pertinente pour une évaluation en fonction des critères de danger prévus dans le *Règlement sur les produits dangereux*, lequel fait partie du cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses au travail et vise les produits dangereux destinés à être utilisés au travail, ni n'empêche une telle évaluation. De même, une conclusion s'appuyant sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas la prise de mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun) acronyme	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
101-14-4	p,p'-Méthylènebis[2-chloroaniline] (4,4'-Méthylènebis[2-chloroaniline]) MB2CA	 C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂	267
101-96-2	N,N'-Di-sec-butyl-p-phénylènediamine (N',N'-Di(butane-2-yl)benzène-1,4-diamine) DBBDA	 C ₁₄ H ₂₄ N ₂	215,92
121-69-7	N,N-Diméthylaniline (N,N-Diméthylaniline) DMA	 C ₈ H ₁₁ N	121,18
122-39-4	Dianiline (N-Phénylaniline) NPA	 C ₁₂ H ₁₁ N	169,23
63449-68-3	Anthranilate de 2-naphtyle (2-Aminobenzoate de naphthalène-2-yle) AB2N	 C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	263,3

3. Propriétés physiques et chimiques

Nous donnons dans les Tableau 3-1 et 3-2 un résumé des propriétés physiques et chimiques, expérimentale ou modélisées, des substances du groupe des amines aromatiques. D'autres propriétés physiques et chimiques sont présentées dans ECCC (2016b).

Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques expérimentales ou modélisées des substances du groupe des amines aromatiques

Propriété	NNNPA	NN1A	2AP	MB2CA
État physique	Solide ^b	Solide ^b	Solide ^b	Solide ^b
Point de fusion (°C)	66,5 ^a (modélisé)	62 ^a (modélisé)	174 ^a (modélisé)	110 ^a (modélisé)
Pression de vapeur (Pa)	13,3 ^a	1,11E-3 ^a	1,27 ^a	3,81E-05 ^a

Propriété	NNPA	NN1A	2AP	MB2CA
	à 25 °C (modélisée)	à 25 °C (modélisée)	à 25 °C (modélisée)	à 25 °C (modélisée)
Constante de Henry (Pa·m³/mol)	0,123 ^a à 25 °C (modélisée)	0,010 ^a à 25 °C (modélisée)	2,006E-05 ^c (modélisée)	4,114E-06 ^a à 25 °C (modélisée)
Solubilité dans l'eau (mg/L)	35 ^a à 25 °C (modélisée)	60 ^a à 25 °C (expérimentale)	2,00E+04 ^a à 25 °C (expérimentale)	13,9 ^a à 24 °C (expérimentale)
log K_{oe} (sans dimension)	3,13 ^a (modélisé)	4,2 ^a (expérimental)	0,62 ^a (expérimental)	3,91 ^a (expérimental)
log K_{co} (sans dimension)	3,08 ^b (non précisé)	3,66 ^b (modélisé)	1,95 ^b (modélisé)	3,75 ^b (modélisé)

Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau; K_{co} = coefficient de partage carbone organique – eau.

^a ChemIDplus 2018.

^b PubChem 2018.

Tableau 3-2. Propriétés physiques et chimiques expérimentales ou modélisées des substances du Groupe des amines aromatiques

Propriété	DBBDA	Diméthylaniline	Dianiline	AB2N
État physique	Liquide ^b	Liquide ^b	Solide ^b	Solide ^c
Point de fusion (°C)	18 ^a (modélisé)	2,5 ^a (modélisé)	52,9 ^a (expérimental)	118 ^c (modélisé)
Pression de vapeur (Pa)	0,21 ^a à 25 °C (modélisée)	93,3 ^c à 25 °C (expérimentale)	8,93E-02 ^a à 25 °C (non spécifié)	3,24E-04 ^a à 25 °C (modélisé)
Constante de Henry (Pa·m³/mol)	1,80E-03 ^a à 25 °C (modélisée)	5,76 ^c à 25 °C (modélisée)	2,73E-01 ^a à 25 °C (modélisée)	4,49E-05 ^b à 25 °C (modélisée)
Solubilité dans l'eau (mg/L)	95,8 ^a à 25 °C (modélisée)	1450 ^a à 25 °C (expérimentale)	53 ^a à 20 °C (expérimentale)	2,23 ^a à 25 °C (modélisée)
log K_{oe} (sans dimension)	3,50 ^a (modélisé)	2,31 ^a (expérimental)	3,5 ^a (expérimental)	4,66 ^a (modélisé)
log K_{co} (sans dimension)	2,03 ^a (modélisé)	2,26 ^b (modélisé)	3,3 ^b (modélisé)	3,72 ^c (modélisé)

Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau; K_{co} = coefficient de partage carbone organique – eau.

^a ChemIDplus 2018.

^b PubChem 2018

^c ChemSpider 2018.

4. Sources et utilisations

Toutes les substances du Groupe des amines aromatiques ont été visées par des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2001a, 2009, 2013). Nous présentons dans le Tableau 4-1 un résumé des renseignements déclarés sur les quantités totales des substances du groupe des amines aromatiques produites et importées.

Tableau 4-1. Résumé des renseignements sur la production et l'importation au Canada des substances du groupe des amines aromatiques, soumis lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE

Nom commun ou abréviation	Quantité produite totale ^a (kg)	Importations totales ^a (kg)	Année de déclaration	Référence de l'enquête
NNNPA	< 100	1000 – 10 000 kg	2008	Environnement Canada 2009
NN1A	ND	100 000 – 1 000 000	2011	Environnement Canada 2013
2AP	ND	< 100 kg	2008	Environnement Canada 2009
MB2CA	ND	100 000 – 1 000 000	2000	Environnement Canada 2001b
DBBDA	1 000 – 10 000	41 176	2011	Environnement Canada 2013
DMA	< 100	10 000 – 100 000	2008	Environnement Canada 2009
NPA	1 000 – 10 000	159 800 – 698 100	2008	Environnement Canada 2009
AB2N	ND	ND	2011	Environnement Canada 2013

Abréviation : ND = aucune valeur déclarée au-delà du seuil de déclaration de 100 kg (pour la mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure des substances*).

^a Les valeurs proviennent des quantités déclarées lors des enquêtes réalisées en vertu de l'article 71 de la LCPE. Voir les enquêtes pour ce qui est des inclusions ou des exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

Au Canada, les substances du groupe des amines aromatiques sont utilisées dans diverses applications pour des produits de consommation et commerciaux et des matériaux. Nous donnons dans le Tableau 4-2 un résumé des principales utilisations de six des substances du groupe des amines aromatiques, d'après les renseignements soumis lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2009, 2013). Aucune utilisation n'a été rapportée au Canada pour l'AB2N en 2011. En 2000, la MB2CA a été rapportée utilisée comme agent de vulcanisation pour des prépolymères de polyuréthane moulables, ainsi que dans des peintures et comme catalyseur (Environnement Canada 2001b). D'après le ministère de l'Environnement, de la Protection de la nature et des Parcs de l'Ontario (MEPNPO 2019), environ 84 000 et 70 000 kg de MB2CA ont été utilisés en Ontario

respectivement en 2011 et 2012. Les données de l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) de 2017 indiquent que la MB2CA a été rejetée par deux entreprises au Canada, indiquant que la substance y a été utilisée à des fins de traitement et de production (INRP 2018). D'autres utilisations au Canada ont été identifiées pour quelques-unes des substances du groupe des amines aromatiques. Elles sont présentées dans le Tableau 4-3.

Tableau 4-2. Résumé des utilisations au Canada des substances du groupe des amines aromatiques (d'après les renseignements soumis lors d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE)

Principales utilisations ^a	NNPA	NN1A	2AP	DBBDA	DMA	NPA
Adhésifs et produits d'étanchéité	N	N	N	N	O	O
Automobiles, aéronefs, transport	N	O	N	O	O	O
Carburants et produits connexes, mélanges ou articles manufacturés	N	N	N	O	N	N
Lubrifiants et graisses	N	O	N	O	N	O
Instruments médicaux	N	N	O	N	N	O
Munitions	O	N	N	N	N	O
Peintures et revêtements	N	N	N	N	O	N
Matériaux en matière plastique et caoutchouc qui autrement ne figurent pas dans le présent tableau	N	N	N	N	O	O
Jouets et équipements de terrains de jeux et de sports	N	N	N	N	N	O
Autres ^b	N	O	N	O	N	N

Abréviations : N = non, utilisation non déclarée pour cette substance; O = oui, utilisation déclarée pour cette substance.

^a Renseignements non confidentiels sur les utilisations déclarées dans le cadre des enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2001b, 2009, 2013). Voir l'enquête pour ce qui est des inclusions ou des exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

^b La ligne Autres désigne des utilisations mineures et/ou celles qui ne peuvent être divulguées à la suite de demandes de confidentialité.

Tableau 4-3. Autres utilisations au Canada de certaines substances du groupe des amines aromatiques

Utilisation	NN1A	2AP	DMA	NPA	AB2N
Additifs indirects ^a	O	N	N	O	N
Matériaux d'emballage alimentaire ^a	N	N	O	N	N
Présence possible dans les cosmétiques devant être déclarée en vertu du <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^b	N	O	N	N	N
Principe actif ou formulant dans des produits antiparasitaires homologués ^c	N	N	N	O (actif)	O (formulant)

Abréviations : O = oui, utilisation déclarée pour cette substance; N = non, utilisation non déclarée pour cette substance.

^a Communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, février 2017 et septembre 2018; non référencé.

^b Communication personnelle, courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, août 2016 et septembre 2018; non référencé.

^c Communication personnelle, courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada, octobre 2018; non référencé.

La NN1A et la NPA peuvent être utilisées dans les lubrifiants employés dans les établissements de transformation des aliments, sans contact avec les aliments. La DMA peut également être utilisée comme composant dans les réservoirs en fibres de verre destinés à contenir de l'eau dans les établissements de transformation des aliments, avec un risque potentiel de contact direct avec les aliments et une exposition négligeable (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, février 2017 et septembre 2018; non référencé). La NPA est un ingrédient actif de produits antiparasitaires et est utilisée comme régulateur de la croissance des plantes dans cinq produits utilisés sur les pommes comme traitement pour réduire l'échaudure pendant le stockage (communication personnelle, courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, octobre 2018; non référencé; Santé Canada 2017a).

À l'échelle mondiale, la NNNPA est utilisée comme retardateur de vulcanisation pour la production de pneus en caoutchouc (ATSDR 2017a). Le Département of Ecology de l'état de Washington a aussi détecté sa présence dans divers produits destinés aux enfants de 12 ans et moins, dont des produits d'artisanat, des jouets et des jeux, des bijoux, de la literie pour bébés et enfants, des vêtements ainsi que des chaussures (Ecology 2018). De la NNNPA a été identifiée comme sous-produit de désinfection à base de nitrosamine dans l'eau potable au Canada et aux États-Unis (Zhao et al. 2006).

5. Devenir et comportement dans l'environnement

5.1 Persistance dans l'environnement

Selon les modèles utilisés pour la CRE (ECCC 2016b), le 2AP et l'AB2N ne devraient pas persister dans l'eau, l'air, les sédiments ou le sol.

Selon les modèles utilisés pour la CRE (ECCC 2016b), la NNNPA, la NN1A, la MB2CA, la DBBDA, la DMA et la NPA devraient persister dans l'eau, les sédiments et le sol, mais pas dans l'air.

5.2 Potentiel de bioaccumulation

Étant donné leurs faibles K_{oe} et leurs faibles facteurs de bioconcentration (ECCC 2016b), la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la DMA, la NPA et l'AB2N ne devraient pas être bioaccumulées de façon notable par les organismes.

6. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des amines aromatiques ont été caractérisés en suivant l'approche de Classification du risque écologique des substances organiques (CRE) (ECCC 2016a). La CRE est une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition, avec une pondération de plusieurs éléments de preuve pour déterminer le classement. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de pouvoir distinguer les substances présentant un pouvoir faible ou élevé et un potentiel d'exposition faible ou élevé dans divers milieux. Cette approche permet de réduire l'incertitude globale associée à la caractérisation des risques, contrairement à une approche basée sur un seul paramètre mesuré dans un seul milieu (p. ex., CL_{50}). Dans les paragraphes suivants, nous résumons cette approche, qui est décrite en détail dans le document d'ECCC (2016a).

Les données sur les propriétés physico-chimiques, le devenir (demi-vie chimique dans divers milieux et biotes, coefficients de partition, bioconcentration dans les poissons), l'écotoxicité aiguë chez le poisson et les quantités importées ou produites au Canada ont été tirées de la littérature scientifique, de bases de données empiriques (p. ex., boîte à outils QSAR de l'OCDE 2017) et de réponses aux enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE. Elles ont aussi été obtenues au moyen de modèles de type QSAR (relation quantitative structure-activité), de devenir du bilan massique ou de bioaccumulation. Ces données ont été utilisées comme intrants dans d'autres modèles de bilan massique ou pour compléter les profils de danger et d'exposition des substances.

Les profils de danger étaient basés principalement sur des paramètres ayant trait au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne basés sur les réseaux trophiques, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les profils d'exposition étaient également basés sur plusieurs paramètres, dont la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Les profils de risque et d'exposition ont été comparés aux critères de décision afin de classer les potentiels de danger et d'exposition de chaque substance organique comme faible, modéré ou élevé. D'autres règles ont été appliquées (p. ex., constance de la classification, marge d'exposition) pour mieux définir les classifications préliminaires du danger et de l'exposition.

Une matrice de risque a été utilisée pour assigner à chaque substance un risque faible, moyen ou élevé, basé sur la classification de son danger et de son exposition. Les classifications du risque au moyen de la CRE ont été vérifiées en suivant une approche en deux étapes. La première étape consistait à ajuster les résultats de la classification

du risque de moyen/élevé à faible pour les substances dont la vitesse d'émission était estimée faible dans l'eau après le traitement des eaux usées, indiquant un faible potentiel d'exposition. La deuxième étape consistait à revoir les résultats d'une classification de risque faible à l'aide de scénarios de risque relativement prudents, d'échelle locale (c.-à-d. dans la zone à proximité du point de rejet), conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si la classification du risque potentiel devrait être accrue.

La CRE est basée sur une approche pondérée afin de réduire au minimum tout potentiel de surclassification ou de sous-classification du danger et de l'exposition, et donc du risque subséquent. Les approches équilibrées suivies pour traiter des incertitudes sont décrites en grand détail dans un document d'ECCC (2016a). Nous décrivons ci-après deux des domaines d'incertitude les plus importants. Toute erreur dans les valeurs empiriques ou modélisées de toxicité aiguë peut affecter la classification du danger, notamment dans le cas des mesures basées sur des concentrations résiduelles dans les tissus (mode d'action toxique), dont bon nombre sont des valeurs prédites au moyen de modèles QSAR (boîte à outils QSAR de l'OCDE 2016). Toutefois, l'impact d'une telle erreur est atténué par le fait que toute surestimation de la létalité médiane générera une valeur prudente (protectrice) de la valeur utilisée lors de l'analyse des résidus corporels critiques. L'erreur due à une sous-estimation de la toxicité aiguë sera atténuée par le recours à d'autres paramètres de danger, tels que le profilage structural du mode d'action, la réactivité et/ou l'affinité de liaison à l'œstrogène. Les changements ou les erreurs touchant les quantités chimiques pourraient mener à un classement différent de l'exposition, car les classements de l'exposition et du risque sont très sensibles à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les classements obtenus au moyen de la CRE représentent donc l'exposition et le risque au Canada, compte tenu des quantités utilisées actuellement estimées, mais pourraient ne pas rendre compte de tendances futures.

Les données critiques et les éléments pris en compte pour développer les profils spécifiques aux substances du groupe des amines aromatiques, ainsi que les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans ECCC (2016b).

Les classifications du danger et de l'exposition pour les huit substances du groupe des amines aromatiques sont résumées dans le Tableau 6-1.

Tableau 6-1. Résultats de la classification du risque posé à l'environnement par les huit substances du groupe des amines aromatiques

Acronyme de la substance	Classification du danger selon la CRE	Classification de l'exposition selon la CRE	Classification du risque selon la CRE
NNNPA	Faible	Faible	Faible
NN1A	Modéré	Élevé	Modéré
2AP	Élevé	Faible	Faible
MB2CA	Élevé	Faible	Modéré

Acronyme de la substance	Classification du danger selon la CRE	Classification de l'exposition selon la CRE	Classification du risque selon la CRE
DBBDA	Modéré	Modéré	Modéré
DMA	Faible	Faible	Faible
NPA	Modéré	Faible	Faible
AB2N	Faible	Faible	Faible

Étant donné les classements de faible danger et de faible exposition obtenus avec la CRE, la NNNPA, la DMA et l'AB2N ont été classés comme présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est donc improbable que ces substances soient préoccupantes pour l'environnement au Canada.

D'après les renseignements pris en compte pour la CRE, la NN1A a été classée comme présentant un potentiel d'exposition élevé, basé sur sa grande persistance et les grandes quantités importées annuellement d'après les renseignements soumis lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). La NN1A a été classée comme présentant un danger modéré, basé sur son potentiel d'effets nocifs sur les réseaux trophiques aquatiques étant donné son potentiel de bioaccumulation. La NN1A a été classée comme présentant un potentiel modéré de risque pour l'environnement. Étant donné sa classification globale de potentiel modéré de risque pour l'environnement, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada. La NN1A étant actuellement utilisée en grande quantité au Canada, il est improbable que les variations des profils d'utilisation entraînent une augmentation significative des risques pour l'environnement. Les effets potentiels et la façon dont ils peuvent se manifester dans l'environnement n'ont pas été étudiés plus en profondeur.

D'après les renseignements pris en compte pour la CRE, le 2AP a été classé comme présentant un faible potentiel d'exposition. Il a été classé comme ayant un potentiel élevé de danger, basé sur l'accord entre le mode d'action réactif et le rapport de toxicité élevé, les deux suggérant que cette substance est probablement très toxique. Le 2AP a été classé comme substance présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Cependant, la classification du risque a été abaissée à faible potentiel de risque pour l'environnement à la suite de la correction effectuée en fonction des quantités actuelles utilisées (voir la section 7.1.1 du document sur l'approche de la CRE [ECCC 2016a]). Les effets potentiels et la façon dont ils pourraient se manifester dans l'environnement n'ont pas été étudiés plus en profondeur étant donné la faible exposition à ces substances. Au vu des profils actuels d'utilisation, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

D'après les renseignements prise en compte pour la CRE, la MB2CA a été classée comme ayant un faible potentiel d'exposition. La MB2CA a été classée comme ayant un potentiel de danger élevé, basé sur des alertes structurales mises en évidence par la boîte à outils de l'OCDE, qui a identifié cette substance comme un liant potentiel des récepteurs endocriniens. La MB2CA a été classée comme ayant un potentiel modéré

de risque pour l'environnement. Ses effets potentiels et leur manifestation dans l'environnement n'ont pas été étudiés davantage en raison de la faible exposition. Compte tenu des profils d'utilisation actuels, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

D'après les renseignements pris en compte pour la CRE, la DBBDA a été classée comme ayant un potentiel modéré d'exposition, basé sur sa longue persistance et des quantités modérées importées annuellement d'après les renseignements soumis lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada 2013). La DBBDA a été classée comme présentant un danger modéré, basé sur son potentiel à provoquer des effets nocifs dans les réseaux trophiques aquatiques compte tenu de son potentiel modéré de bioaccumulation. La DBBDA a été classée comme présentant un risque modéré pour l'environnement. Compte tenu de sa classification globale de potentiel modéré de risque pour l'environnement, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada. D'après les profils d'utilisation actuels, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

D'après les renseignements pris en compte pour la CRE, la NPA a été classée comme présentant un faible potentiel d'exposition. La NPA a été classée comme présentant un potentiel de danger modéré en raison de son potentiel modéré à provoquer des effets nocifs dans les réseaux trophiques aquatiques compte tenu de son potentiel modéré de bioaccumulation. La NPA a été classée comme substance présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. D'après les profils d'utilisation actuels, il est peu probable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

7. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

7.1 NNNPA (n° CAS 86-30-6)

7.1.1 Évaluation de l'exposition

7.1.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

La NNNPA a été identifiée comme sous-produit de la désinfection de l'eau potable lorsque des désinfectants (chlore, chloramines, etc.) réagissent avec les substances naturellement présentes dans l'eau (Zhao et al. 2006). La concentration de NNNPA a été mesurée dans 8 systèmes d'eau potable au Canada et aux États-Unis. Elle a été détectée (limite de détection de la méthode (LD) de 0,04 ng/L) dans 4 de ces 8 systèmes, à des concentrations dans le réseau de distribution allant de 0,1 à 1,0 ng/L. Les concentrations de NNNPA dans l'influent et l'effluent de ces usines étaient inférieures à la limite de dosage de la méthode (LQ) de 0,12 ng/L (Qian et al. 2015). Pour une autre étude canadienne, la présence de nitrosamines a été recherchée dans quatre endroits d'un réseau de distribution d'eau potable, les concentrations de

NNNPA allaient de la non-détection (LD de 0,1 ng/L) à 1,86 ng/L (Zhao et al. 2006). La concentration maximale de NNNPA mesurée dans ce réseau de distribution d'eau potable (1,86 ng/L) a été utilisée pour calculer les absorptions journalières estimées pour la population générale du Canada.

Le modèle ChemCAN (2003), un modèle de fugacité de niveau III, a été utilisé pour calculer les concentrations environnementales potentielles de NNNPA dans l'air et le sol au Canada en utilisant les limites supérieures des gammes de quantités produites et importées du Tableau 4-1 (c.-à-d. 10 100 kg). Les concentrations estimées dans l'air et le sol étaient respectivement de 0,0288 ng/m³ et 0,105 ng/g, et ont été utilisées pour calculer les absorptions journalières estimées de NNNPA pour la population générale du Canada.

La NNNPA a été détectée dans des viandes transformées vendues au Canada, à des concentrations inférieures à la limite de dosage (LQ) de 1,24 µg/kg (Scheeren et al. 2015). Aucune autre étude faisant état de concentrations de NNNPA dans les aliments vendus au Canada ou ailleurs n'a été identifiée. La LQ rapportée dans cet article a été utilisée de manière prudente pour calculer l'absorption journalière estimée de NNNPA due au régime alimentaire de la population générale, en assumant que cette concentration est présente dans toutes les viandes froides et les viandes en conserve vendues au Canada. Les estimations quantitatives de l'exposition ont été calculées en utilisant les données du tableau de la consommation des aliments 2.2 de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) (Santé Canada 2015b).

L'exposition estimée à la NNNPA pour la population générale du Canada due aux milieux de l'environnement et aux aliments, à partir des renseignements susmentionnés, a conduit à calculer une absorption journalière totale jugée négligeable (c.-à-d. < 2,5 ng/kg pc/j).

7.1.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

Aucune utilisation de NNNPA par des consommateurs n'a été identifiée au Canada. Cependant, dans le cadre de la *Children's Product Safety Act* de l'état de Washington, la NNNPA a été détectée dans 80 produits destinés aux enfants de 12 ans et moins, dont des produits d'artisanat, des bavoirs, des jouets et jeux, des bijoux, de la literie, des vêtements et chaussures (Ecology 2018). La présence de NNNPA dans ces produits était principalement sous forme de contaminant, mais aussi en tant qu'antioxydant, colorant/pigment/teinture/encre et qu'additif de production (Ecology 2018). La NNNPA a été identifiée comme contaminant dans des vêtements pour enfants par le Department of Ecology de l'état de Washington (WSDE) (Ecology 2018), à des concentrations inférieures à 100 ppm. La NNNPA est répertoriée comme composant dans des encres/teintures/pigments, des métaux (y compris des alliages), des polymères ou textiles synthétiques utilisés dans des vêtements (Ecology 2018). D'après les renseignements obtenus du WSDE, de tels produits peuvent être présents sur le marché canadien. L'exposition potentielle par voie cutanée ou par voie orale due aux textiles contenant de la NNNPA a été estimée en utilisant des

combinaisons/maillots comme scénario d'exposition sentinelle. Il a été assumé que les vêtements destinés à des enfants plus âgés ou à des adultes pourraient également contenir de la NNNPA sous forme de contaminant, et une exposition par voie cutanée a donc été prise en compte pour tous les groupes d'âge (voir le Tableau 7-1). Des détails sur l'approche suivie pour estimer les expositions sont donnés à l'annexe B.

Tableau 7-1. Expositions estimées à la NNNPA dues aux textiles

Scénario d'exposition	Concentration maximale (mg/kg) ^a	Exposition aiguë ^b estimée (mg/kg pc/événement)	Exposition journalière estimée (mg/kg pc/j)
Textiles, corps entier – 0 à 5 mois (voie cutanée)	100	$5,56 \times 10^{-4}$	$5,56 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 6 à 11 mois (voie cutanée)	100	$4,95 \times 10^{-4}$	$4,95 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 1 an (voie cutanée)	100	$4,82 \times 10^{-4}$	$4,82 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 2 à 3 ans (voie cutanée)	100	$4,33 \times 10^{-4}$	$4,33 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 4 à 8 ans (voie cutanée)	100	$3,87 \times 10^{-4}$	$3,87 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 9 à 13 ans (voie cutanée)	100	$3,19 \times 10^{-4}$	$3,19 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 14 à 18 ans (voie cutanée)	100	$2,77 \times 10^{-4}$	$2,77 \times 10^{-5}$
Textiles, corps entier – 19 ans et plus (voie cutanée)	100	$2,53 \times 10^{-4}$	$2,53 \times 10^{-5}$
Mise à la bouche d'objets en textile – 0 à 5 mois (exp. orale)	100	Sans objet	$3,17 \times 10^{-7}$
Mise à la bouche d'objets en textile – 6 à 11 mois (exp. orale)	100	Sans objet	$2,20 \times 10^{-7}$
Mise à la bouche d'objets en textile – 1 an (exp. orale)	100	Sans objet	$1,82 \times 10^{-7}$
Mise à la bouche d'objets en textile – 2 à 3 ans (exp. orale)	100	Sans objet	$1,33 \times 10^{-7}$

^a Ecology 2018.

^b Le scénario d'exposition aiguë fait référence à une exposition à des vêtements neufs non lavés.

Le WSDE a identifié la NNNPA comme composant d'encre/pigments/teintures ayant une fonction chimique de coloration/pigment/teinture/encre utilisés dans des ardoises à dessin/accessoires de jouets (Ecology 2018), à des concentrations égales ou supérieures à 1000 ppm, mais inférieures à 5000 ppm. D'après ces renseignements, il a été assumé que la NNNPA est probablement un composant des encres de marqueurs pour enfants. L'exposition potentielle à la NNNPA par voies cutanée ou orale due à l'utilisation de marqueurs a été sélectionnée comme scénario d'exposition sentinelle

(voir le Tableau 7-2). Voir l'annexe B pour plus de détails sur le calcul de ces estimations.

Tableau 7-2. Exposition estimée à la NNNPA due aux marqueurs

Scénario d'exposition	Gamme de concentrations (% p/p) ^a	Exposition aiguë (mg/kg pc)	Exposition journalière (mg/kg pc/j)
Marqueurs – 1 an (voie orale/cutanée)	0,1 – 0,5	0,0045 – 0,023	$2,3 \times 10^{-4}$ – $1,1 \times 10^{-3}$
Marqueurs – 2 à 3 ans (voie orale/cutanée)	0,1 – 0,5	0,0033 – 0,017	$1,7 \times 10^{-4}$ – $8,3 \times 10^{-4}$
Marqueurs – 4 à 8 ans (voie orale/cutanée)	0,1 – 0,5	0,0022 – 0,01	$1,1 \times 10^{-4}$ – $5,4 \times 10^{-4}$
Marqueurs – 9 à 13 ans (voie orale/cutanée)	0,1 – 0,5	0,0012 – 0,0060	$6,0 \times 10^{-5}$ – $3,0 \times 10^{-4}$
Marqueurs – 14 à 18 ans (voie orale/cutanée)	0,1 – 0,5	0,0008 – 0,0040	$4,0 \times 10^{-5}$ – $2,0 \times 10^{-4}$
Marqueurs – 19 ans et plus (voie orale/cutanée)	0,1 – 0,5	0,00068 – 0,0034	$3,4 \times 10^{-5}$ – $1,7 \times 10^{-4}$

^a Ecology, 2018.

La NNNPA est également utilisée pour la production de pneus en caoutchouc (ATSDR 2017a). Les pneus recyclés peuvent être utilisés comme remplissage ou revêtement sur des terrains de sport, des centres sportifs et des terrains de jeu au Canada (AR 2017, Cantin 2009). Une étude a été menée dans l'état de New York afin d'évaluer le rejet potentiel dans l'air ou le lixiviat de substances chimiques présentes dans des échantillons de caoutchouc en miettes (New York State Department of Environmental Conservation 2009). La NNNPA a été incluse dans les tests sur le lixiviat (en utilisant la procédure de lixiviation par précipitations simulée) et a été détectée dans les 31 échantillons de lixiviat, à des concentrations moyennes allant de 3,3 à 3,6 µg/L (New York State Department of Environmental Conservation 2009). Lors d'une autre étude réalisée aux États-Unis, une concentration de 7 ppb (7 µg/L) de NNNPA a été mesurée dans le lixiviat de terrains (eaux souterraines collectées dans une tranchée de pneus déchiquetés; aucun autre renseignement disponible) (CIWMB 2007). D'après ces renseignements, l'exposition potentielle à la NNNPA due au caoutchouc en miettes au Canada, y compris l'exposition due à du gazon artificiel ou à l'utilisation de produits contenant du caoutchouc en miettes, est jugée minime.

7.1.1.3 Renseignements sur la biosurveillance

Aucune donnée de biosurveillance n'a été trouvée au Canada. La NNNPA a été mesurée dans l'urine de sujets sains (55 fumeurs et 57 non-fumeurs) et de 73 patients souffrant d'infections des voies urinaires à Taïwan. Chez les non-fumeurs en bonne santé, les concentrations atteignaient 0,28 ng/mL (moyenne = 0,04 ng/mL). Chez les fumeurs en bonne santé, les concentrations allaient de 0,001 à 0,20 ng/mL (moyenne = 0,03 ng/mL). Chez les patients souffrant d'infection des voies urinaires, elles allaient de 0,005 à 0,11 ng/mL (moyenne = 0,04 ng/mL) (Hu et al. 2016).

7.1.2 Évaluation des effets sur la santé

La NNNPA a été examinée par le CIRC (1982), par l'Integrated Risk Information System (IRIS) de l'EPA (1987, mis à jour en 2002), lors de l'évaluation du Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTV) de l'EPA (EPA 2007), par l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1993, addendum en 2010, mis à jour en 2017a) et par le ministère de la santé du gouvernement australien (AGDH) (2017a). Le CIRC a déterminé que « la NNNPA est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'humain » (groupe 3) compte tenu des preuves limitées chez des animaux de laboratoire et de l'absence d'évaluation chez les humains (CIRC 1982). Le programme IRIS de l'EPA a estimé que la NNNPA est « une substance probablement cancérogène pour l'humain » (groupe B2). Ces examens au niveau international ont été utilisés pour éclairer l'évaluation des effets de la NNNPA sur la santé. Une recherche bibliographique pour la période allant de l'année précédant l'examen par l'AGDH (2017a) jusqu'à février 2019 a été réalisée, et des études critiques de la NNNPA menées après les examens susmentionnés ont également été prises en compte pour la présente évaluation.

7.1.2.1 Toxicité à dose répétée

Des rates F344 (10 par dose et durée d'administration) ont reçu de la NNNPA dans leurs aliments à raison de 0, 250, 1000, 2000, 3000 ou 4000 ppm (équivalant à 0, 15, 60, 123, 183 ou 251 mg/kg pc/j) pendant jusqu'à 13 semaines (une autopsie planifiée a été réalisée après 5 jours et 2, 4 et 13 semaines). Une augmentation liée à la dose et à la durée de la fréquence et de la gravité des changements histopathologiques a été observée, dont une infiltration de cellules mixtes et une hyperplasie diffuse de la vessie. Les effets se sont produits pendant la 4^{ème} semaine d'exposition chez le groupe ayant reçu la dose de 123 mg/kg pc/j et pendant la 2^{ème} semaine chez le groupe ayant reçu la dose de 183 mg/kg pc/j. Une augmentation significative du poids absolu et du poids relatif de la vessie a été rapportée chez les deux groupes ayant reçu la dose la plus élevée (Dodd et al. 2013). Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 60 mg/kg pc/j a été établie sur la base d'effets histopathologiques observés à 123 mg/kg pc/j (ATSDR 2017a).

Une étude de la toxicité de la NNNPA par voie cutanée chez la souris a été identifiée (Iversen 1980, citée dans ATSDR 2017a), mais l'importance des résultats ne peut être déterminée en raison de la conception de l'étude et des données limitées rapportées.

Une étude d'évaluation préalable combinée à court terme de la toxicité pour la reproduction/développement et à dose répétée a été réalisée avec des rats par voie orale (gavage). Des rats Sprague-Dawley (SD) (10/sexe/dose) ont reçu la substance testée contenant de la NNNPA à raison de 0, 15, 50 ou 150 mg/kg pc/j pendant 2 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et, pour les femelles, pendant toute la gestation et jusqu'au 13^e jour post-partum. Une DSENO de 50 mg/kg pc/j a été établie, basée sur des observations microscopiques de la vessie (hyperplasie et nécrose de cellules individuelles de l'urothélium) chez les mâles et les femelles, ainsi que sur des observations microscopiques (thrombose et hypertrophie de l'oreillette cardiaque) chez une femelle à la dose testée maximale (ECHA c2007-2019a).

7.1.2.2 Toxicité pour la reproduction et le développement

Lors de l'étude d'évaluation préalable susmentionnée, une DSENO de 150 mg/kg pc/j a été établie pour la toxicité pour la reproduction, basée sur l'absence d'effets nocifs sur la performance de reproduction. Une DSENO de 15 mg/kg pc/j a aussi été établie pour la toxicité pour le développement en l'absence de toxicité maternelle, basée sur une fréquence accrue de la réduction des naissances vivantes et de la viabilité et une fréquence accrue de signes cliniques (pâleur généralisée, aspect bleuté, froideur au toucher, dyspnée, aspect émacié, absence de lait dans l'estomac et/ou hématome sur l'abdomen) dans un nombre croissant de portées aux doses suivantes par rapport aux témoins (ECHA c2007-2019a).

7.1.2.3 Génotoxicité

Il existe de nombreuses études sur les effets génotoxiques de la NNNPA, mais leurs résultats étaient mitigés (ATSDR 2017a). La NNNPA a donné des résultats négatifs lors de la plupart des tests de mutation génétique bactérienne (Ames, préincubation) et lors de tests de mutation génétique sur des lymphomes de souris, des embryons de rat et des cellules V79 de hamsters chinois (CIRC 1982, ATSDR 1993). En ce qui concerne sa clastogénicité, des résultats non concluants ont été rapportés pour des aberrations chromosomiques (fibroblastes de hamsters chinois et cellules de Don) et des résultats négatifs ont été rapportés pour l'induction de micronoyaux (cellules d'ovaires de hamsters chinois) (ATSDR 2017a). Les tests pour déterminer les dommages à l'ADN de cellules de rongeurs et d'humains ont donné des résultats en majorité positifs. Des résultats mitigés (positifs et négatifs) ont été rapportés pour les échanges de chromatides sœurs (ECS). Dans les tests indicateurs de dommages à l'ADN (essai de recombinaison, essai de mort différentielle), la NNNPA a donné des résultats surtout négatifs avec des souches bactériennes (ATSDR 2017a).

En ce qui concerne les tests *in vivo*, les tests de dommages à l'ADN, d'inhibition de la synthèse de l'ADN, de formation de micronoyaux et de morphologie anormale des

spermatozoïdes ont donné des résultats négatifs après exposition de souris et de rats à la NNNPA (ATSDR 2017a). Un résultat négatif a également été obtenu lors d'un test ponctuel des ailes et d'un test de mutation létale récessive liée au sexe sur *Drosophila melanogaster* (CIRC 1982, ATSDR 2017a).

7.1.2.4 Cancérogénicité

Lors d'une étude de toxicité chronique, des rats F344/N mâles et femelles (50/groupe) ont reçu de la NNNPA dans leurs aliments à raison de 0, 1000 ou 4000 ppm (équivalant à 0, 50 ou 200 mg/kg pc/j) pendant 100 semaines. Une mortalité a été observée chez 30 % des femelles à la dose maximale. Une diminution du poids corporel liée à la dose par rapport aux témoins et une augmentation de l'hyperplasie épithéliale de la vessie liée à la dose ont été rapportées chez tous les groupes traités. Les carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie ont été observés chez les groupes de rats des deux sexes exposés à la dose élevée (16/45, $p = 0,001$ chez les mâles; 40/49, $p < 0,001$ chez les femelles). Une augmentation liée à la dose des fibromes du système tégumentaire (c.-à-d. la zone sous-cutanée et la peau) a été observée chez les rats mâles (témoins 1/20, dose faible 1/50, dose élevée 10/50, $p = 0,003$). Une fréquence plus élevée d'opacité de la cornée a été constatée chez les mâles (15/50) exposés à la dose élevée et chez les femelles (16/50) exposées à la dose faible, par rapport aux témoins. Toutefois, selon l'auteur de l'étude, l'opacité observée n'était pas liée au traitement (NCI 1979). Une DMENO de 50 mg/kg pc/j a été établie pour la diminution du poids corporel liée à la dose et l'augmentation de l'hyperplasie épithéliale de la vessie (ATSDR 2017a).

Étant donné l'incertitude du mode d'action menant à l'hyperplasie prénéoplasique observée lors de cette étude, une approche par défaut, à savoir une réponse linéaire sans seuil, a été adoptée par le programme PPRTV de l'EPA (EPA 2007). Un facteur de pente pour le cancer buccal de $4,9 \text{ E-}3 \text{ (mg/kg pc/j)}^{-1}$, calculé par le système IRIS (EPA 2002), basé sur les carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie observés lors de cette étude, a été jugé acceptable par le programme PPRTV de l'EPA (EPA 2007) et a été utilisé pour prendre en compte le risque de cancer et d'hyperplasie.

Des effets sur la vessie ont également été observés chez les souris à des doses plus élevées. Lors d'une étude de toxicité chronique par voie alimentaire avec des souris B6C3F1 (50/groupe), les mâles ont reçu de la NNNPA à raison de 0, 1300 ou 2600 mg/kg pc/j pendant 101 semaines et les femelles des doses de 0, 301 ou 711 mg/kg pc/j pendant 98 semaines. Jusqu'à 38 % des femelles ayant reçu la dose élevée sont mortes, tandis que le taux de survie des mâles n'était pas affecté de façon significative. Chez les groupes ayant reçu la dose faible, une réduction d'environ 40 % du poids corporel chez les femelles et de 15 % chez les mâles a été rapportée (aucune information sur le changement du poids corporel n'a été rapportée pour les groupes ayant reçu la dose élevée dans ATSDR 2017a). Une augmentation liée à la dose de la fréquence de l'inflammation des sous-muqueuses de la vessie a été jugée significative pour tous les groupes traités, tandis que l'hyperplasie épithéliale de la muqueuse de la

vessie n'était significative que chez les groupes ayant reçu la dose élevée (Cardy et al. 1979, citée dans ATSDR 2017a).

7.1.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

L'exposition de la population générale du Canada à la NNNPA due aux milieux de l'environnement ou aux aliments devrait être négligeable. Les Canadiens peuvent être exposés à la NNNPA lors de l'utilisation de produits disponibles pour les consommateurs, principalement en raison de sa présence dans des marqueurs pour enfants et comme contaminant dans des textiles, p. ex. des vêtements. Dans les Tableau 7-3 et Tableau 7-4, nous indiquons les niveaux d'exposition et de danger pertinents, ainsi que le risque de cancer résultant et les marges d'exposition (ME).

La NNNPA est classée par l'EPA comme cancérigène du groupe B2. Des études indiquent que l'effet le plus manifeste de l'exposition à la NNNPA par voie orale est la formation de lésions de la vessie chez les rats, qui se transforment en carcinomes lorsque la dose et la durée de l'exposition augmentent. Des lésions préneoplasiques de la vessie sont apparues après deux semaines d'exposition à la NNNPA. Des carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie se sont formés chez les rats après une exposition prolongée.

Un facteur de pente pour le cancer buccal (FP) de $4,9 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg pc/j)}^{-1}$ pour les carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie, établi par l'EPA (IRIS 1993), a été utilisé pour faire des estimations quantitatives du risque de cancer dû à la NNNPA pour la population canadienne. Les absorptions journalières moyennes de NNNPA pendant la durée de vie dues à l'utilisation de marqueurs pour enfants ou aux textiles ont été calculées pour une gamme de concentrations (voir l'annexe C).

Tableau 7-3. Estimations pertinentes de l'exposition, du facteur de pente pour le cancer et du risque de cancer dû à la NNNPA

Scénario d'exposition	Absorption journalière moyenne pendant la durée de vie (mg/kg pc/j)	Niveau d'effet critique (mg/kg pc/j) ⁻¹	Paramètre d'effet critique pour la santé	Valeur du risque de cancer ^{a, b}
Marqueurs (voie orale/cutanée)	$2,3 \times 10^{-4}$	FP = $4,9 \times 10^{-3}$	Carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie	$1,1 \times 10^{-6}$
Textiles, corps entier (voie cutanée)	$2,8 \times 10^{-5}$	FP = $4,9 \times 10^{-3}$	Carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie	$1,4 \times 10^{-7}$
Mise à la bouche d'objets en	$9,0 \times 10^{-8}$	FP = $4,9 \times 10^{-3}$	Carcinomes à cellules	$4,4 \times 10^{-10}$

Scénario d'exposition	Absorption journalière moyenne pendant la durée de vie (mg/kg pc/j)	Niveau d'effet critique (mg/kg pc/j) ⁻¹	Paramètre d'effet critique pour la santé	Valeur du risque de cancer ^{a, b}
textile (voie orale)			transitionnelles de la vessie	

^a Le risque de cancer a été déterminé en multipliant le facteur de pente (FP) par voie orale par l'absorption journalière moyenne sur toute la durée de la vie.

^b L'absorption journalière moyenne pour la durée de la vie est basée sur la concentration la plus élevée trouvée dans les marqueurs (5000 ppm) (voir l'annexe C).

Les valeurs de risque de cancer dû à une exposition potentielle à des marqueurs pour enfants ou à des textiles contenant de la NNNPA (voir le tableau 7-3) n'ont pas été jugées préoccupantes pour la santé humaine.

Pour estimer les risques autres que le cancer, des effets sur le développement et l'histopathologie dus à une exposition à court terme et chronique à la NNNPA ont été identifiés. Pour caractériser le risque chez les personnes en âge de procréer (considéré être de 9 ans et plus), nous avons utilisé une DSENO de 15 mg/kg pc/j pour le développement tirée d'une évaluation préalable combinée de la toxicité pour le développement et la reproduction par voie orale (gavage) et à dose répétée chez des rats adultes ayant donné des portées plus nombreuses avec une réduction des naissances vivantes et de la viabilité observée aux doses plus élevées (50, 100 mg/kg pc/j) par rapport aux témoins. Pour les scénarios avec les enfants pour lesquels les estimations de l'exposition sont les plus élevées, un effet critique qui ne tient pas compte de la reproduction a été jugé plus approprié pour caractériser les risques. Une DSENO de 50 mg/kg pc/j a été établie, basée sur des lésions histopathologiques de la vessie et du cœur constatées à 150 mg/kg pc/j chez des rats mâles et femelles lors d'une évaluation préalable combinée par voie orale de la toxicité pour le développement et la reproduction et à dose répétée (pour les nourrissons, les tout-petits et les enfants de 8 ans et moins).

Tableau 7-4. Estimations pertinentes de l'exposition aiguë/par événement et valeurs de danger non cancérigène, et marges d'exposition pour la détermination du risque

Scénario d'exposition	Exposition maximale (groupe d'âge)	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Marqueurs (voie orale/cutanée, par événement)	0,0045 – 0,023 mg/kg pc/événement (1 an) ^a	DSENO = 50 mg/kg pc/j	Hyperplasie de la vessie et nécrose de cellules individuelles (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles),	2,2 x 10 ³ – 1,1 x 10 ⁴

Scénario d'exposition	Exposition maximale (groupe d'âge)	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
			13 jours post-partum (femelles))	
Marqueurs (voie orale/cutanée, par événement)	0,0008 – 0,0040 mg/kg pc/événement (14 à 18 ans) ^b	DSENO = 15 mg/kg pc/j	Diminution des naissances vivantes, réduction de la viabilité chez les ratons (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles), 13 jours post-partum (femelles))	$3,8 \times 10^3$ – $1,9 \times 10^4$
Textiles, corps entier (exposition aiguë, voie cutanée)	$5,56 \times 10^{-4}$ mg/kg pc/événement (0 à 5 mois) ^a	DSENO = 50 mg/kg pc/j	Hyperplasie de la vessie et nécrose de cellules individuelles (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles), 13 jours post-partum (femelles))	9×10^4
Textiles, corps entier (exposition aiguë, voie cutanée)	$2,77 \times 10^{-4}$ mg/kg pc/événement (14 à 18 ans) ^b	DSENO = 15 mg/kg pc/j	Diminution des naissances vivantes, réduction de la viabilité chez les ratons (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles), 13 jours post-partum (femelles))	$5,4 \times 10^4$
Textiles, corps entier (exposition chronique, voie cutanée)	$2,53 \times 10^{-5}$ à $5,56 \times 10^{-5}$ mg/kg pc/j (0 à 5 mois) ^a	DSENO = 50 mg/kg pc/j	Hyperplasie de la vessie et nécrose de cellules individuelles (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles), 13 jours post-partum (femelles))	$9,0 \times 10^5$ – $2,0 \times 10^6$

Scénario d'exposition	Exposition maximale (groupe d'âge)	Niveau d'effet critique	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Textiles, corps entier (exposition chronique, voie cutanée)	$2,77 \times 10^{-5}$ mg/kg pc/j (14 à 18 ans) ^b	DSENO = 15 mg/kg pc/j	Diminution des naissances vivantes, réduction de la viabilité chez les ratons (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles), 13 jours post-partum (femelles))	$5,4 \times 10^5$
Mise à la bouche d'objets en textile (voie orale)	$3,17 \times 10^{-7}$ mg/kg pc/j (0 à 5 mois)	DSENO = 50 mg/kg pc/j	Hyperplasie de la vessie et nécrose de cellules individuelles (rat; voie orale (gavage); pré-accouplement, accouplement, gestation (femelles), 13 jours post-partum (femelles))	$> 1,6 \times 10^8$

^a Représente les estimations maximales de l'exposition des enfants (non en âge de procréation)

^b Représente les estimations maximales de l'exposition des adultes (en âge de procréation)

Les ME calculées associées à un contact quotidien ou occasionnel par voie cutanée ou orale avec des textiles et des marqueurs pour enfants contenant de la NNNPA, pour ce qui est des effets sur la santé non cancérogènes, ont été jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Bien que l'exposition de la population générale à la NNNPA ne soit pas préoccupante aux niveaux actuels, cette substance présente un effet préoccupant sur la santé en raison de sa cancérogénicité. Par conséquent, elle pourrait devenir préoccupante pour la santé humaine si l'exposition venait à augmenter.

7.1.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-5. Sources d'incertitude de la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Les données de surveillance environnementale de la NNNPA étaient limitées, et il a fallu utiliser des concentrations modélisées pour l'air et le sol.	+/-
Nous avons trouvé des données expérimentales limitées sur les rejets de NNNPA à partir de caoutchouc en miettes.	+/-

Source clé d'incertitude	Impact
Nous n'avons pas trouvé de données sur l'absorption cutanée de la NNNPA, et nous avons donc jugé qu'elle était équivalente à l'absorption par voie orale.	+
Il n'existe pas d'études fiables sur l'exposition chronique ou subchronique des animaux par voie cutanée.	+/-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; – = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.2 NN1A (n° CAS 90-30-2)

7.2.1 Évaluation de l'exposition

7.2.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

Aucune donnée empirique sur les concentrations de NN1A dans l'air, l'eau ou le sol au Canada ou ailleurs n'a été identifiée. Par conséquent, nous avons utilisé ChemCAN (2003), un modèle de fugacité de niveau III, pour calculer les concentrations environnementales potentielles de NN1A au Canada en utilisant les limites supérieures de la gamme des volumes importés du Tableau 4-1 (c.-à-d. 1 000 000 kg). Les concentrations estimées dans l'air, l'eau et le sol étaient respectivement de 0,211 ng/m³, 30,3 ng/L et 12,7 ng/g, ce qui se traduit par des absorptions journalières négligeables (c.-à-d. < 2,5 ng/kg pc/j) de NN1A pour la population générale du Canada.

L'exposition de la population générale du Canada à la NN1A due aux milieux de l'environnement devrait être négligeable. Aucune donnée sur la présence de NN1A dans des aliments n'a été identifiée au Canada ou ailleurs. L'exposition à cette substance due aux aliments est improbable et n'a pas été prise en compte dans la suite de la présente évaluation.

7.2.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

Les produits disponibles pour les consommateurs qui contiennent de la NN1A sont principalement des graisses et des lubrifiants (comme des fluides pour transmission) (Environnement Canada 2013, HSDB 1983-), avec des concentrations de NN1A allant de 0,01 à 3 % (Environnement Canada 2013, FS 2013a, 2013b, 2007). La NN1A appartient à une sous-classe d'antioxydants aminés utilisés pour prévenir la dégradation des matériaux auxquels ils sont ajoutés (ECCC, SC 2017). La principale voie d'exposition à la NN1A due aux produits disponibles pour les consommateurs devrait être la voie cutanée à la suite d'un contact direct avec la peau.

L'utilisation d'un lubrifiant destiné au bricolage a été définie comme scénario d'exposition sentinelle. Une gamme d'expositions cutanées dues à l'utilisation d'un lubrifiant contenant de la NN1A a été estimée à 0,00026-0,077 mg/kg pc/événement

pour des concentrations de 0,01 à 3 % (Environnement Canada 2013, FS 2013a, 2013b, 2007). Les paramètres utilisés pour le modèle sont décrits à l'annexe B.

7.2.2 Évaluation des effets sur la santé

La NN1A a fait l'objet d'un examen dans le cadre du Programme international sur la sécurité des substances chimiques de l'Organisation mondiale de la santé (IPCS 1998). Cet examen a été utilisé pour éclairer l'évaluation des effets de la NN1A sur la santé. Nous avons fait une recherche bibliographique couvrant la période allant de l'année précédant l'examen de l'IPCS (1998) à février 2019. Les études critiques de la NN1A réalisées après la période de la recherche susmentionnée ont également été prises en compte pour la présente évaluation. L'AGDH (2018) a également effectué une évaluation IMAP de niveau I d'un groupe de substances chimiques, dont la NN1A.

Des études toxicologiques sur la NN1A non identifiées dans le domaine public ont été citées dans le dossier REACH pour cette substance (ECHA c2007- 2018).

7.2.2.1 Toxicité à dose répétée

Des rats Sprague-Dawley (5 sexe/dose) ont reçu de la NN1A par gavage à raison de 0, 4, 20, 100 ou 500 mg/kg pc/j pendant 28 jours, période suivie d'une période de récupération de 14 jours. Une diminution significative du nombre de globules rouges, de concentration de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire ainsi qu'une augmentation significative du nombre de réticulocytes ont été observées chez les deux sexes dans les groupes ayant reçu la dose élevée. Il a également été rapporté chez les groupes ayant reçu la dose élevée, une augmentation des taux d'azote uréique et de sodium dans le sang chez les rats mâles, une augmentation des taux sériques de protéine globale, d'albumine et de calcium, ainsi qu'une augmentation du rapport albumine/globuline chez les rates. Une augmentation du poids relatif du foie chez les femelles ayant reçu 100 mg/kg pc/j et une augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les mâles et les femelles ayant reçu 500 mg/kg pc/j ont été observées. Chez les femelles ayant reçu la dose la plus élevée, une augmentation du poids absolu et relatif de la rate et une augmentation du poids absolu des reins ont été constatées. Une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et une hématoïèse extramédullaire de la rate ont été observées chez les deux sexes dans les groupes ayant reçu 100 et 500 mg/kg pc/j. Une dilatation des tubules rénaux et une nécrose papillaire ont été observées dans les groupes ayant reçu la dose maximale chez les deux sexes. Une DSENO de 20 mg/kg pc/j a été établie, basée sur une augmentation du poids relatif du foie chez les femelles et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et une hématoïèse extramédullaire splénique chez les deux sexes à la dose de 100 mg/kg pc/j (Tanabe et al. 2017).

Lors d'une autre étude par voie orale, des rats Wistar mâles et femelles (15/sexe/groupe) ont reçu de la NN1A par gavage à raison de 0, 5, 25 et 125 mg/kg pc/j pendant 90 jours. Le neuro-comportement a été évalué, en plus d'effets systémiques. Des signes de toxicité systémique ont été rapportés, p. ex. une

dégénérescence/régénération des tubules proximaux rénaux et une néphropathie chronique chez les mâles ayant reçu les doses moyenne et élevée, ainsi qu'une augmentation du poids absolu et relatif du foie et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les mâles ayant reçu la dose moyenne et chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée (gravité accrue de l'exposition à la dose élevée). Une hématopoïèse extramédullaire dans la rate des femelles ayant reçu la dose élevée a également été observée. Une anémie régénérative a été rapportée chez les mâles et femelles ayant reçu la dose élevée par les auteurs, mais aucune donnée de fréquence n'a été fournie pour ce qui est des paramètres hématologiques. Aucun effet neurocomportemental n'a été rapporté. Une DSENO pour les effets systémiques de 5 mg/kg pc/j chez les rats mâles a été établie d'après les effets observés aux doses plus élevées (ECHA c2007-2018).

7.2.2.2 Toxicité pour la reproduction et le développement

Lors d'une étude de toxicité pour la reproduction/développement réalisée du 6 juillet 2010 au 7 juillet 2011 par l'Institut national des sciences de la santé du Japon (NIH 2011), des rats SD mâles et femelles ont reçu de la NN1A dans leurs aliments à raison de 0, 4, 20 et 100 mg/kg pc/j pendant 14 jours avant l'accouplement, la période d'accouplement et 42 jours au total pour les mâles, et entre les jours de gestation (JG) 0 et 20 et jusqu'au jour 4 de la période de sevrage pour les femelles. Une hypertrophie des hépatocytes centraux a été observée chez les deux sexes dans les groupes ayant reçu la dose élevée. Une hématopoïèse accrue et une pigmentation brunâtre de la rate ont été observées chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Une augmentation significative du poids relatif du foie a été observée chez les femelles ayant reçu la dose élevée, tandis qu'une augmentation significative du poids absolu et relatif du foie et de la rate a été observée chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Une DSENO de 20 mg/kg pc/j a été établie d'après les effets sur la santé des parents (NIH 2011).

Lors d'une étude de toxicité prénatale soumise à l'ECHA (c2007-2018), des rates Wistar gravides ont reçu par gavage, entre les JG 6 et 9, de la NN1A à raison de 0, 15, 50 et 150 mg/kg pc/j. Une diminution de la prise de poids corporel et une augmentation de l'anémie régénérative ont été observées chez les mères ayant reçu la dose élevée. Des variations individuelles de certains éléments de la colonne vertébrale et des côtes ont été observées chez les petits exposés à la dose élevée, à une fréquence hors de la gamme des données historiques pour les témoins. Les auteurs ont jugé que ces variations de la colonne vertébrale et des côtes des petits exposés à la dose élevée étaient des effets significatifs sur la santé maternelle, mais non un effet nocif. Une DSENO de 50 mg/kg pc/j a été établie d'après les effets sur la santé des mères (ECHA c2007-2018).

7.2.2.3 Génotoxicité

L'IPCS (1998) a déterminé que la NN1A ne semble pas génotoxique. Lors d'une étude *in vitro*, la NN1A n'avait pas induit d'aberrations chromosomiques dans les

cellules de mammifères ni provoqué de réaction mutagène dans les cellules de bactéries ou de lymphomes de souris (L5178Y) lors de tests effectués en présence ou en absence d'activation métabolique. En présence d'activation métabolique, la NN1A donnait des résultats marginalement positifs lors de tests d'échange de chromatides sœurs avec des cellules d'ovaires de hamsters chinois. Un test de synthèse non programmée d'ADN avec des cellules pulmonaires humaines a donné des résultats positifs avec la NN1A, non dépendants de la concentration. *In vivo*, la NN1A a donné des résultats négatifs lors d'un test de létalité dominante effectué sur des souris mâles avec des doses jusqu'à 500 mg de NN1A pendant 5 jours (IPCS 1998, NIH 2011).

7.2.2.4 Étude de toxicité chronique

Lors d'une étude ancienne de toxicité chronique par voie orale, aucune tumeur de la vessie n'a été observée (le seul organe examiné) chez des chiens (n = 3, témoins non indiqués) auxquels on avait administré de la NN1A par voie orale à raison de 290 mg/kg pc/j, 5 jours par semaine pendant une période allant jusqu'à 3,5 ans (DuPont 1945, citée dans IPCS 1998).

Pour une étude de toxicité chronique par voie cutanée, une dose d'environ 0,75 mg/kg pc de NN1A (dissoute dans 50 µL de toluène) a été appliquée sur la peau de souris C3H mâles (site non indiqué) deux fois par semaine pendant 80 semaines. Une pigmentation, une fibrose, une formation de cicatrices et une hyperkératose ont été observées sur la peau. Aucune augmentation de la fréquence de tumeurs cutanées n'a été observée. Les examens histopathologiques n'ont été effectués que sur la peau (Mobil Oil Corp 1985, cité dans IPCS 1998).

7.2.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

L'exposition de la population générale du Canada à la NN1A due aux milieux de l'environnement devrait être négligeable, celle due aux aliments est improbable. Les Canadiens peuvent être exposés à la NN1A lors de l'utilisation de lubrifiants et graisses, dont des fluides pour transmission.

La NN1A ne semble pas génotoxique. Les études de toxicité chronique de la NN1A sont limitées. Les études de cancérogénicité réalisées avec l'isomère de la NN1A n'ont mis en évidence de cancérogénicité (IPCS 1998).

Il n'existe pas d'étude fiable de la toxicité cutanée de la NN1A. Par conséquent, les niveaux d'effet critique sur la santé tirés d'études à court terme par voie orale ont été utilisés pour calculer les marges d'exposition associées aux utilisations peu fréquentes de produits contenant de la NN1A, en faisant l'hypothèse d'une absorption cutanée de 100 %. Nous avons tenu compte d'une étude de toxicité pour le développement, pour laquelle une DSENO maternelle de 50 mg/kg pc/j avait été établie, basée sur une diminution du poids corporel et une augmentation de l'anémie régénérative à 150 mg/kg pc/j chez les mères (rates, voie orale, JG 6 à 19, étude de toxicité pour le développement). Cependant, la portée de l'examen systémique était limitée. Une DSENO de 20 mg/kg pc/j, basée sur des effets hépatiques chez les femelles, d'après

une étude à court terme par voie orale chez les rats, a été utilisée pour caractériser le risque d'exposition cutanée à la NN1A dû à l'utilisation de graisses et de lubrifiants dans des produits de bricolage. Une comparaison du niveau d'exposition maximal par événement de 0,077 mg/kg pc avec la DSENO de 20 mg/kg pc/j a conduit à calculer une marge d'exposition (ME) de 260.

Les ME calculées associées à l'utilisation de graisses et lubrifiants dans des produits de bricolage, y compris des fluides pour transmission, sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

7.2.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-6. Sources d'incertitude de la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Aucune donnée de surveillance environnementale de la NN1A n'était disponible, et il a fallu utiliser des concentrations modélisées dans l'air, l'eau et le sol.	+/-
Il n'y avait pas de donnée sur l'absorption cutanée de la NN1A, et on a jugé qu'elle était équivalente à l'absorption par voie orale.	+
Il n'existe aucune étude fiable de toxicité à court terme ou subchronique par voie cutanée chez les animaux.	+/-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; - = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.3 2AP (n° CAS 95-55-6)

7.3.1 Évaluation de l'exposition

7.3.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

Aucune donnée n'a été trouvée sur la présence de 2AP dans les milieux de l'environnement ou les aliments, au Canada ou ailleurs. Étant donné que le 2AP n'est ni produit ni importé au Canada en quantités supérieures à 100 kg (voir la section 4.0), et compte tenu de ses propriétés physiques et chimiques, l'exposition à cette substance due aux milieux de l'environnement ou aux aliments est improbable et n'a pas été prise en compte pour la présente évaluation.

7.3.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

D'après les déclarations soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, le 2AP est utilisé dans les colorants capillaires temporaires et permanents au Canada, à des concentrations allant de 0,1 à 10,5 % (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada

au BERSE de Santé Canada, septembre 2018; non référencé). L'estimation de l'exposition par voie cutanée et par inhalation a été faite à l'aide de ConsExpo Web (2016). L'exposition estimée par inhalation a été jugée insignifiante par rapport à celle par voie cutanée. Par conséquent, seules les estimations de l'exposition par voie cutanée sont présentées (voir le Tableau 7-7). L'annexe B présente plus de détails sur les paramètres utilisés.

Des études d'absorption cutanée limitées ont été identifiées pour le 2AP. C'est pourquoi un facteur d'absorption cutanée de 15 % a été incorporé dans le calcul des estimations de l'exposition par voie cutanée, basé sur plusieurs éléments de preuve décrits ci-après.

L'absorption percutanée de formulations de colorant capillaire contenant 0,8 % de 2AP radiomarké (concentration de 0,32 % sur le cuir chevelu après mélange avec du peroxyde d'hydrogène) a fait l'objet d'une étude *in vivo* avec des rats sans poil (Rougier et Dupuis 1985, citée dans SCCS 2010). Des cheveux humains ont été ajoutés à certains rats avant le traitement avec la teinture pour cheveux. La peau a été passée au shampoing et rincée après 30 minutes d'exposition sur le dos des animaux. Quatre-vingt-seize heures après le traitement, les rats ont été sacrifiés et la radioactivité de l'épiderme (sans la couche cornée), du derme, de la carcasse, de l'urine et des excréments a été mesurée. La pénétration cutanée allait de 2,91 à 4,24 µg/cm² selon les conditions testées (Rougier et Dupuis 1985, citée dans SCCS 2010). Cette étude n'a plus été prise en compte étant donné des limites rapportées dans SCCS 2010. Lors d'une étude *in vitro* avec de l'épiderme de sein humain, une formulation de colorant capillaire contenant 2 % de 2AP a été mélangé avec 20 % de peroxyde d'hydrogène, conduisant à une concentration finale de 1 %. La formulation a été appliquée sur les membranes de dermatome en présence ou en l'absence de cheveux humains. Après 30 minutes, les substances appliquées ont été rincées. La pénétration du 2AP a ensuite été observée pendant une période de 4 heures, et la quantité de 2AP dans le liquide récepteur a été mesurée à la fin de la période d'exposition. En l'absence de cheveux, 0,24 et 0,04 % du 2AP appliqué ont été mesurés dans la chambre de réception (dans deux expériences séparées). En présence de cheveux humains, 0,105 et 0,04 % du 2AP ont été mesurés (dans deux expériences distinctes) (Cottin et al. 1989, citée dans SCCS 2010).

Cette étude n'a plus été prise en compte par la suite en raison de limites identifiées par le SCCS.

L'absorption cutanée du 4-aminophénol, un isomère du 2AP, a également été étudiée. Le 4-aminophénol est également utilisé dans les colorants capillaires à des concentrations similaires à celles du 2AP. Une étude *in vivo* et deux études *in vitro* chez les humains ont été trouvées, et elles faisaient état respectivement d'absorptions cutanées de 13, 7,84 et 6 % (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie 1995, Bristol-Myers Squibb Worldwide Beauty Care Research and Development 1997, University of Newcastle upon Tyne 1999 citée dans SCCS 2011). Une étude *in vivo* et une étude *in vitro* chez le rat ont été trouvées, pour lesquelles des absorptions cutanées

respectives de 0,08 à 0,27 % et de 10 % ont été rapportées (Hofer et al. 1984, University of Newcastle upon Tyne 1999 citée dans SCCS 2011). En se basant sur les renseignements tirés de ces différentes études, et étant donné que le 2AP a une solubilité dans l'eau inférieure à celle du 4-aminophénol, il est improbable que l'absorption cutanée du 2AP dépasse 15 %.

Tableau 7-7. Estimation de l'exposition par voie cutanée au 2AP due aux colorants capillaires

Scénario d'exposition	Gamme de concentrations ^a	Estimation de l'exposition par voie cutanée ^{b, c} (mg/kg pc/événement)
Colorant capillaire temporaire – 4 à 8 ans	0,1 – 1 %	0,0044 – 0,044
Colorant capillaire temporaire – 19 ans et plus	0,1 – 1 %	0,0014 – 0,014
Colorant capillaire permanent – 14 à 18 ans	0,1 – 1 %	0,016 – 0,16
Colorant capillaire permanent – 19 ans et plus	0,1 – 1 %	0,013 – 0,13
Colorant capillaire permanent en poudre – 14 à 18 ans	10,5 % ^d	0,17
Colorant capillaire permanent en poudre – 19 ans et plus	10,5 % ^d	0,14

^a Communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, septembre 2018 (non référencé).

^b L'exposition estimée par inhalation était insignifiante par rapport à l'exposition par voie cutanée. Par conséquent, seules les valeurs de l'exposition par voie cutanée sont présentées.

^c Un facteur d'absorption cutanée de 15 % a été appliqué.

^d Le colorant capillaire en poudre est dilué avec de l'eau avant l'application. La concentration de 10,5 % est diluée à environ 1,1 % (voir l'annexe B).

7.3.2 Évaluation des effets sur la santé

Le 2AP a fait l'objet d'un examen par le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (SCCS) de la Commission européenne en 2010 (SCCS 2010) et par l'EPA des États-Unis en 2016. Il a été classé comme substance mutagène de catégorie 2 (Muta Cat 2) conformément au Règlement (EC) n° 1272/2008 de l'Union européenne (UE 2008). Les examens effectués par l'EPA (2016a) et le SCCS ont été utilisés pour éclairer l'évaluation des effets du 2AP sur la santé. Une recherche bibliographique couvrant la période allant de l'année précédant l'examen de l'EPA en 2016 à février 2019 a été faite, et les études critiques sur le 2AP réalisées après la période susmentionnée ont également été prises en compte pour la présente évaluation.

7.3.2.1 Toxicité à dose répétée

Études de toxicité par voie orale

Pour une étude limitée à court terme, des rats mâles (5/groupe) ont reçu des aliments contenant 0, 83 ou 586 mg/kg pc/j de 2AP pendant 12 jours. Les effets observés dans le groupe ayant reçu la dose élevée comprenaient une morphologie anormale des globules rouges et une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Les changements histopathologiques comprenaient une hyperkératose de la partie non glandulaire de l'estomac, une congestion et une hypocellularité de la rate (Eastman Kodak 1992, citée dans EPA 2016a).

Lors d'une étude à court terme (OCDE TG 407), des rats SD des deux sexes (10/sexe/groupe) ont reçu du 2AP par gavage à raison de 0, 2, 5 ou 15 mg/kg pc/j pendant 30 jours. Une réduction du gain de poids corporel a été observée chez les mâles ayant reçu la dose élevée, ainsi que chez toutes les femelles traitées. Une augmentation significative du poids relatif de la thyroïde a été rapportée chez les femelles ayant reçu la dose élevée. Une DSENO de 5 mg/kg pc/j a été établie par les auteurs de l'étude, bien que cet effet ait été considéré douteux par le SCCS (2010) en raison de l'absence de preuves histopathologiques.

Lors d'une autre étude de 30 jours (OCDE TG 407), des rats SD (10/sexe/groupe) ont reçu du 2AP par gavage à raison de 0, 20, 80 ou 320 mg/kg pc/j pendant 30 jours. Une vacuolisation accrue de l'urothélium de la vessie chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses faibles et moyennes et une augmentation des lésions tubulaires rénales chez les mâles ayant reçu des doses moyennes et élevées ont été rapportées. Une augmentation des protéines urinaires et du poids relatif des reins et du foie a été rapportée chez les deux sexes du groupe exposé à la dose élevée. Aucune DSENO n'a été établie (SCCS 2010).

Pour une étude limitée de 90 jours, des rats SD mâles et femelles (10/groupe) ont reçu par voie orale du 2AP à raison de 0 ou 50 mg/kg pc/j sous forme de solution à 1 % dans du propane-1,2-diol. Aucun effet sur le poids corporel, les paramètres hématologiques ou biochimiques lié à l'exposition n'a été observé. L'examen histopathologique a montré des lésions broncho-pulmonaires. Toutefois, l'association entre cet effet et l'exposition au 2AP n'a pas pu être confirmée (SCCS 2010).

Études de toxicité par voie cutanée

L'application topique d'une formulation de colorant capillaire contenant 0,15 % de 2AP dans du peroxyde d'hydrogène sur la peau de lapins néo-zélandais blancs deux fois par semaine pendant 13 semaines à une dose de 1 mL/kg pc n'a eu aucun effet lié au traitement (SCCS 2010).

7.3.2.2 Toxicité pour la reproduction et le développement

Études de toxicité par voie orale

La tératogénicité du 2AP chez des rates SD gravides a été testée. Après une exposition au 2AP à des doses de 0, 20, 70, 250 mg/kg pc/j par gavage pendant les JG 6 à 15, une urine de couleur brune a été rapportée chez toutes les mères traitées, 24 heures après la première administration. Dans le groupe exposé à la dose élevée, une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée chez les mères. Une diminution du poids corporel moyen et un léger retard d'ossification ont été constatés chez les fœtus. Deux fœtus de la même portée ont présenté une anophtalmie bilatérale (absence des deux yeux) dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Le SCCS a considéré les anomalies chez les fœtus comme des effets sur la santé liés à la toxicité maternelle. Une DSENO de 70 mg/kg pc/j a été établie pour les effets sur la santé de la mère et du fœtus (SCCS 2010).

Études de toxicité par voie cutanée

Pour une étude sur 2 générations de la toxicité par voie cutanée (OCDE TG 416), 0,5 mL d'une formulation de colorant capillaire contenant 0,15 % de 2AP a été appliqué sur la peau coupée de rats Charles River (groupe de 20 rats/dose), deux fois par semaine pendant la croissance, l'accouplement, la gestation et la lactation jusqu'au sevrage, et ce pour toutes les générations (F0 à F2). Les parents F0 se sont accouplés deux fois et les descendants sélectionnés du second accouplement sont devenus les parents F1. Les parents F1 se sont accouplés deux fois et les descendants sélectionnés du second accouplement sont devenus les parents F2. Les parents F2 se sont accouplés 3 fois, produisant ainsi les portées F3a, F3b et F3c. Aucun changement systémique lié à la substance n'a été observé tant chez les parents que chez les petits (Burnett et Goldenthal 1988, citée dans EPA 2016a).

7.3.2.3 Génotoxicité

Lors de tests *in vitro*, le 2AP a induit une mutation génétique dans la souche TA100 avec ou sans activation métabolique. Il a également fortement inhibé la synthèse répliquative de l'ADN dans des cellules V79 de hamsters chinois et a induit des échanges de chromatides sœurs (ECS) dans des fibroblastes et des lymphocytes humains (AGDH 2016, SCCS 2010).

Lors de tests *in vivo*, le traitement intrapéritonéal au 2AP a entraîné la formation de micronoyaux, mais sans ECS dans la moelle osseuse chez des hamsters chinois. Chez des souris Swiss, une seule injection intrapéritonéale de 2AP n'a induit aucune augmentation significative de la formation de micronoyaux ni d'aberration chromosomique dans les cellules de la moelle osseuse. En outre, le 2AP n'a pas induit de synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes de rats mâles après leur administration par gavage de 400 ou 2000 mg/kg pc de la substance, et examen après 4 ou 12 heures d'exposition. De plus, le 2AP ne s'est pas avéré mutagène lors

d'un test de létalité récessive liée au sexe avec *Drosophila melanogaster* (SCCS 2010, AGDH 2016).

7.3.2.4 Cancérogénicité

Sur la base d'études limitées réalisées avec des rats (0,117 % dans les aliments, pendant 9 mois) et des souris (0,15 %, par voie cutanée, 21 mois), le SCCS (2010) et l'EPA (2016a) ont indiqué qu'il n'y a pas suffisamment d'information pour conclure quant à la cancérogénicité du 2AP.

7.3.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Le milieu de l'environnement et les aliments ne devraient pas entraîner d'exposition de la population générale 2AP. Au Canada, l'exposition de la population générale au 2AP est principalement due à l'utilisation de colorants capillaires.

Le 2AP est un mutagène de catégorie 2. Les données disponibles indiquent qu'il peut causer des dommages à l'ADN et induire une faible mutagénicité *in vitro*. Cependant, aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études limitées de toxicité chronique. Les effets critiques identifiés suite à une exposition par voie orale de courte durée au 2AP comprennent des effets sur les reins et le foie, ainsi que la modification du poids corporel et de la thyroïde.

Étant donné que des études limitées sur la toxicité par voie cutanée étaient disponibles, les valeurs estimées de l'exposition par voie cutanée ont été comparées au niveau d'effet critique sur la santé tiré d'une étude par voie orale. Une DSENO de 70 mg/kg pc/j a été établie pour les effets sur la santé maternelle et fœtale (diminution du poids corporel moyen des mères, léger retard d'ossification et anophtalmie bilatérale observés à 250 mg/kg p.c./j) et a été utilisée pour l'estimation des risques.

Nous donnons dans le Tableau 7-8 les valeurs de l'exposition et les niveaux d'effet critique sur la santé, ainsi que les marges d'exposition (ME) en résultant, pour la caractérisation des risques liés au 2AP. Il a été assumé que l'utilisation de colorants capillaires entraîne une exposition par voie cutanée et par inhalation. Les valeurs d'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été combinées, étant donné l'absence d'études sur les effets sur la santé selon les différentes voies. Toutefois, la principale voie d'exposition devrait être par la voie cutanée.

Tableau 7-8. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour le 2AP, marges d'exposition pour la détermination du risque

Scénario d'exposition	Exposition systémique ^a	Niveau d'effet critique (mg/kg pc/j)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Colorant capillaire temporaire (voie cutanée ^b) (par événement)	0,0014 – 0,044 mg/kg pc/événement	DSENO = 70	Diminution du poids corporel moyen des mères, à 250 mg/kg pc/j (rates, JG 6-15, voie orale)	1600 – 50 000
Colorant capillaire permanent (voie cutanée ^b) (par événement)	0,013 – 0,16 mg/kg pc/j	DSENO = 70	Diminution du poids corporel moyen des mères à 250 mg/kg pc/j (rates, JG 6-15, voie orale)	438 – 5385
Colorant capillaire permanent en poudre (voie cutanée ^b) (par événement)	0,14 – 0,17 mg/kg pc/événement	DSENO = 70	Diminution du poids corporel moyen des mères, à 250 mg/kg pc/j (rates, JG 6-15, voie orale)	412 – 500

^a La gamme couvre l'exposition à toutes les concentrations pour tous les groupes d'âge pertinents. Une valeur d'absorption cutanée de 15 % a été appliquée.

^b L'exposition estimée par inhalation était insignifiante en comparaison de celle par voie cutanée. Par conséquent, seules les valeurs de l'exposition par voie cutanée sont présentées.

Les ME entre les effets critiques sur la santé et l'exposition estimée due à l'utilisation de colorants capillaires (temporaires, permanents, et permanents en poudre) contenant du 2AP sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Bien que l'exposition de la population générale au 2AP ne soit pas préoccupante aux niveaux actuels d'exposition, cette substance a un effet préoccupant sur la santé, en raison de sa mutagénicité et pourrait donc devenir préoccupante si le niveau d'exposition venait à augmenter.

7.3.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-9. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Données limitées sur l'absorption cutanée du 2AP. Par conséquent, un facteur basé sur les données disponibles a été utilisé.	+/-

Source clé d'incertitude	Impact
Il n'y avait pas de données de surveillance environnementale pour le 2AP, et des concentrations modélisées ont donc été utilisées pour l'air, l'eau et le sol.	+/-
Il n'existe pas d'étude adéquate de toxicité chronique chez les animaux pour l'exposition par voie orale ou cutanée, ou par inhalation.	+/-
Il n'existait que des données limitées sur la cancérogénicité du 2AP.	+/-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; – = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; + / – = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.4 MB2CA (n° CAS 101-14-4)

7.4.1 Évaluation de l'exposition

7.4.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

Nous n'avons pas trouvé de concentrations mesurées de MB2CA dans les milieux de l'environnement au Canada. Les données sur les concentrations environnementales de MB2CA aux États-Unis concernent principalement des endroits situés dans des installations qui produisaient autrefois de la MB2CA ou à proximité de tels endroits. La MB2CA n'est pas produite actuellement aux États-Unis et ces données concernent des échantillons prélevés il y a de nombreuses années (ATSDR 2017b). En dehors de l'Amérique du Nord, la MB2CA a été détectée, mais non dosée, dans la rivière Sumida au Japon (Fishbein 1984, citée dans ATSDR 1994). Les données sur les concentrations mesurées dans d'autres pays ne sont pas pertinentes pour le Canada, car elles concernent des endroits où la MB2CA est produite, alors que la MB2CA ne l'est pas au Canada.

La MB2CA peut être rejetée dans l'air à partir de sources ponctuelles telles que les installations de production et de traitement (MEPNPO 2019, ATSDR 2017b). Le rejet direct dans le sol et l'eau est improbable, sauf suite à un dépôt depuis l'atmosphère à proximité d'installations de traitement ou suite à un déversement accidentel (OCDE 2013). Si elle est rejetée dans l'eau, la MB2CA devrait se répartir dans le sol et les sédiments plutôt que de rester dans l'eau, étant donné sa solubilité relativement faible dans l'eau (13,9 mg/L), son log K_{oc} estimé à 3,75 et la présence de groupes amines qui ont une affinité pour la matière organique du sol (ATSDR 2017b, HSDB 2012).

Bien qu'elle ne soit pas produite au Canada, la MB2CA peut être présente dans des zones proches d'installations de traitement (MEPNPO 2019, INRP 2018). La MB2CA a été déclarée à l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP) par des installations de fabrication de produits en plastique et en caoutchouc (INRP 2018). Les rejets totaux sur place variaient de 2,5 à 4 kg de 2013 à 2017 (INRP 2018, MEPNPO 2019). Les rejets sur place devraient se produire dans l'atmosphère (cheminées ou sources ponctuelles) d'après les renseignements déclarés à l'INRP au cours des années

précédentes (2003-2013) et les données du Toxic Releases Inventory (TRI) aux États-Unis, selon lequel la MB2CA est rejetée dans l'atmosphère par les installations de fabrication et de traitement (EPA 2019). Aucun rejet dans les eaux de surface ni dans le sol n'a été rapporté (INRP 2018). Par conséquent, les concentrations dans l'air ambiant autour des installations qui utilisent de la MB2CA ont été estimées à l'aide du modèle SCREEN 3 (SCREEN 3 1996). Les résultats du modèle de dispersion atmosphérique de niveau 1, basés sur la distance aux sources de rejet, montrent qu'à 100 m (distance approximative entre l'installation et une zone résidentielle), les concentrations quotidiennes et annuelles dues aux rejets dans l'air ambiant par les procédés de production et de traitement étaient respectivement d'environ $4,95 \times 10^{-5}$ et $2,47 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les paramètres utilisés pour ce modèle sont décrits à l'annexe A (tableau A-1). Les estimations de l'absorption journalière et annuelle de MB2CA ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) sont données respectivement dans les tableaux A-2 et A-3 de l'annexe A.

La MB2CA se fixe sur les racines des plantes cultivées dans un sol contaminé par la MB2CA, et les pénètre (ATSDR 2017b). Aucune donnée sur la présence de la MB2CA dans des aliments au Canada ou ailleurs n'a été trouvée. Étant donné que la MB2CA n'est pas produite au Canada et qu'il n'existe aucune preuve de la présence de sols contaminés par la MB2CA au Canada, l'exposition à cette substance due aux aliments ne devrait pas avoir lieu.

7.4.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

La MB2CA est principalement utilisée comme agent de durcissement et est incorporée dans les matrices stables de polymères durcis. Bien que des traces de MB2CA n'ayant pas réagi puissent être présentes dans des produits, l'ECHA notait dans un rapport que pendant le processus de moulage à chaud, la MB2CA réagit rapidement avec le prépolymère et est consommée par le processus, ne laissant pratiquement aucune MB2CA résiduelle dans le produit entièrement durci (ECHA 2016). Sa masse moléculaire élevée et sa faible volatilité semblent indiquer que le taux de migration de toute la MB2CA n'ayant pas réagi vers la surface du polymère ou susceptible d'être en contact avec le consommateur devrait être minime. L'Agence de protection de l'environnement du Danemark a analysé plusieurs produits de consommation, y compris des textiles tissés, des colorants pour textiles, des colorants pour verre et porcelaine, ainsi que des jouets et des produits pour enfants en mousse de matière plastique, pour mesurer les concentrations de MB2CA (APE du Danemark 2003, 2005, 2006). La MB2CA n'a été détectée au-dessus de la limite de détection dans aucun de ces produits (LD de 0,5 mg/kg pour les textiles tissés, 30 mg/kg pour les colorants pour les textiles, le verre et la porcelaine et 5 mg/kg pour les jouets pour enfants en mousse de matière plastique) (APE du Danemark 2003, 2005, 2006). D'après ces renseignements, l'exposition à la MB2CA due à l'utilisation de produits disponibles pour les consommateurs ne devrait pas avoir lieu.

7.4.2 Évaluation des effets sur la santé

La MB2CA a fait l'objet d'examens par l'EPA des États-Unis (2006), le CIRC (1993, 2010, 2012), l'OCDE (SIAP 2013), le National Toxicology Program (NTP 2016), l'ATSDR (1994, 2017b), le Comité scientifique des limites d'exposition professionnelle (CSLEP) de la Commission européenne (CSLEP 2013) et le Comité d'évaluation des risques (CER) de l'ECHA (ECHA 2017). Ces examens ont servi de base pour la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation. Nous avons effectué une recherche bibliographique couvrant la période allant d'un an avant l'examen fait par le CER de l'ECHA (2017) à février 2019, et les nouveaux renseignements pertinents sont inclus dans la présente évaluation.

Le CIRC (2012) a classé la MB2CA dans le groupe 1 (substances cancérigènes pour les humains), en raison de preuves insuffisantes chez les humains, de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves solides du mécanisme d'action génotoxique pour la cancérigénicité de la MB2CA. Cette classification a été réaffirmée par l'ECHA en 2017. Le Conseil européen (Règlement 1272/2008) a déterminé que la MB2CA est une substance cancérigène de catégorie 1B (pouvant causer le cancer) sans limite de concentration spécifique (ECHA 2017). La MB2CA est classée comme « raisonnablement susceptible d'être cancérigène pour les humains » par le NTP (2016).

7.4.2.1 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les effets de la MB2CA sur la reproduction et le développement ont été étudiés dans le cadre d'une évaluation préalable combinée de la toxicité pour la reproduction et le développement et à dose répétée chez le rat. Des groupes de rats SD (12/sexe/dose) ont reçu de la MB2CA à raison de 0, 0,4, 2, 10 et 50 mg/kg pc/j par gavage pendant 42 jours pour les mâles et de 14 jours avant l'accouplement au quatrième jour de lactation (42 à 52 jours) pour les femelles. Une diminution significative du poids corporel des mères en fin de gestation et une prolongation significative du nombre de jours de l'appariement et l'accouplement ont été observées chez les mères du groupe ayant reçu 50 mg/kg pc/j. L'exposition à la MB2CA n'a pas affecté d'autres paramètres de reproduction ou de développement. Sur la base de l'augmentation du nombre de jours entre l'appariement et l'accouplement et de la modification du poids corporel chez les mères, l'OCDE (2013) a établi une DSENO parentale de 10 mg/kg pc/j pour cette étude.

7.4.2.2 Génotoxicité

La génotoxicité de la MB2CA a été largement évaluée au moyen de systèmes *in vivo* et *in vitro*. Les données obtenues indiquent que la MB2CA et ses métabolites sont mutagènes et pouvaient induire la formation d'adduits à l'ADN, des dommages à l'ADN et la transformation cellulaire (CIRC 2012).

La MB2CA et son métabolite n-hydroxylé sont mutagènes chez les souches TA98 et TA100 de *Salmonella typhimurium* en présence et en l'absence d'activation

métabolique (Santé Canada 2010). La MB2CA a également induit des mutations dans les cellules lymphoblastoïdes humaines, a stimulé l'induction de prophages chez *Escherichia coli* et a provoqué une aneuploidie chez *Saccharomyces cerevisiae*. Elle a induit une synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes de souris en culture, a induit une transformation dans plusieurs cultures de cellules de mammifères et a provoqué un échange de chromatides sœurs dans des lymphocytes de rats traités avec la MB2CA *in vivo*, ainsi que dans des cultures *in vitro* de cellules d'ovaires de hamsters chinois. Il a été montré que la MB2CA interagissait avec l'ADN pour former des adduits dans les cellules urothéliales et induire l'échange de chromatides sœurs et la formation de micronoyaux dans les cellules urothéliales et les lymphocytes de travailleurs exposés (CIRC 2012).

Il existe de solides preuves mécanistes indiquant que la cancérrogénicité de la MB2CA met en jeu un mécanisme d'action génotoxique, dont l'activation métabolique, la formation d'adduits à l'ADN et l'induction d'effets mutagènes et clastogènes (CIRC 2012).

7.4.2.3 Cancérrogénicité

7.4.2.3.1 Études sur les humains

Lors d'une étude menée en 1971 auprès de 203 travailleurs exposés, ou qui l'avaient été auparavant, à la MB2CA par voie cutanée et par inhalation, aucune preuve d'anomalie des voies urinaires (cytologie des sédiments urinaires) ni aucun risque de cancer de quelque type que ce soit n'a été identifié, par rapport à 31 sujets qui n'avaient jamais été exposés (Linch et al. 1971, citée dans ATSDR 2017b). Ces résultats diffèrent de ceux obtenus lors d'enquêtes sur la cytologie de la vessie menées aux États-Unis et à Taiwan, qui avaient révélé des cas de cancer de la vessie chez des travailleurs exposés, ainsi que dans des cas d'accident du travail associés à une exposition à la MB2CA (Ward et al. 1988, 1990, Mason et Vogler 1990, Chen et al. 2005). Cependant, la causalité entre l'exposition à la MB2CA et la fréquence de cancer de la vessie n'a pu être déterminée en raison des limites de ces études (CIRC 2012). Dans une cohorte de 308 travailleurs masculins travaillant à la production d'élastomères de polyuréthane à l'aide de MB2CA au Royaume-Uni (employés depuis au moins 12 mois), il a été enregistré un décès par cancer de la vessie (par rapport au nombre prévu de 0,18) et 2 cas de cancer de la vessie (par rapport au nombre prévu de 0,61) pour la période 1979-2007, les valeurs prévues étant basées sur des taux nationaux (Dost et al. 2009). Les données limitées sur la cancérrogénicité pour l'homme n'ont pas permis d'établir un lien causal convaincant entre les tumeurs de la vessie et l'exposition à la MB2CA (ECHA 2017).

7.4.2.3.2 Études sur les animaux

La cancérrogénicité de la MB2CA a été étudiée chez la souris, le rat et le chien par voie orale. La MB2CA a induit des tumeurs de la vessie chez le chien, des tumeurs du foie chez le rat et la souris et des hémangiosarcomes, des tumeurs du poumon, des tumeurs de la glande de Zymbal et des tumeurs des glandes mammaires chez le rat.

Les études critiques utilisées par les autorités étrangères pour établir les diverses valeurs de référence sont examinées ci-dessous.

Pour une étude qui a le mieux caractérisé la relation dose-réponse, des rats Charles River CD mâles (50 à 100 par groupe) ont reçu de la MB2CA dans leurs aliments pendant 18 mois, suivis d'une période d'observation de 32 semaines. Les rats ont été exposés à la MB2CA grâce à des aliments à teneur en protéines adéquate (27 % de protéines), à raison de 0, 250, 500 ou 1000 ppm (correspondant à 0, 12,5, 25 ou 50 mg/kg pc/j) ou à des aliments déficients en protéines (8 % de protéines), à raison de 0, 125, 250 ou 500 ppm (correspondant à 0, 6,25 12,5 ou 25 mg/kg pc/j). La dose a été corrigée par l'EPA (2006) à 9,4, 18,8 et 37,5 mg/kg pc/j pour représenter une exposition pour la durée de la vie. Une augmentation significative de la fréquence des tumeurs pulmonaires a été observée chez tous les groupes traités (dans les groupes ayant reçu un régime alimentaire adéquat en protéines, de 1, 23, 37 et 70 % respectivement pour le groupe témoin et les groupes ayant reçu les doses faible, moyenne et élevée; dans les groupes ayant reçu un régime alimentaire pauvre en protéines, de 0, 6, 15 et 26 % respectivement pour le groupe témoin et les groupes ayant reçu les doses faible, moyenne et élevée). À 500 ppm (25 mg/kg pc/j), une augmentation significative de la mortalité a été observée, et le poids corporel a nettement diminué dans les deux groupes. La fréquence d'adénocarcinomes mammaires, d'hémangiosarcomes et de carcinomes hépatocellulaires (à ≥ 25 mg/kg pc/j) et de carcinomes de la glande de Zymbal (à $\geq 12,5$ mg/kg pc/j) a également été rapportée, et la fréquence était significative à la dose la plus élevée (50 mg/kg pc/j). Aucune lésion non néoplasique, aucune modification du poids des organes et aucun signe clinique n'ont été rapportés (Kommineni et al. 1979 citée dans ECHA 2017, ATSDR 2017b). En se basant sur l'augmentation significative de la fréquence des tumeurs pulmonaires chez tous les rats traités lors de l'étude sur la durée de la vie, le CER de l'ECHA (2017) a calculé les doses journalières responsables de l'induction 25 % des tumeurs (T25) dans la population générale due à une exposition à la MB2CA pendant la durée de la vie. Les valeurs T25 établies à partir de la dose la plus faible de 9,4 mg/kg pc/j pour les tumeurs pulmonaires, par voie orale et par inhalation, sont de 2,65 mg/kg pc/j et 4,6 mg/m³, respectivement (ECHA 2017). L'EPA (2006) avait réalisé une évaluation quantitative supplémentaire du risque de cancer pour estimer la probabilité qu'une personne développe un cancer à la suite d'une exposition à la MB2CA. L'estimation du risque unitaire par voie orale de 0,10 (mg/kg pc/j)⁻¹ a été établie en se basant sur la fréquence combinée des tumeurs pulmonaires (adénomes, adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes) chez les rats mâles, tirée d'une étude de 18 mois.

Pour une étude de toxicité chronique chez le chien, 6 femelles Beagle (âgées de 1 an) ont reçu de la MB2CA à raison de 0 ou 10 mg/kg pc/j par capsule, 3 jours par semaine pendant 6 semaines, puis 5 jours par semaine par la suite, pendant une période pouvant aller jusqu'à 9 ans. Un chien est mort après 3,4 ans de traitement, en raison d'une infection qui n'était pas liée au traitement à la MB2CA. L'histopathologie a révélé une hyperplasie hépatique nodulaire et une perturbation de la structure du foie chez 3 des 5 chiens traités, mais pas chez les témoins. Une augmentation statistiquement

significative de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique chez les chiens traités a également indiqué des lésions hépatiques. La cytologie des sédiments urinaires a révélé des anomalies suggérant une néoplasie du système génito-urinaire chez les chiens après 7 ans de traitement. Quatre des 5 chiens traités ont développé des carcinomes à cellules transitoires de la vessie, et un a développé un carcinome à cellules transitoires et un adénocarcinome de l'urètre ($p < 0,025$, Stula et al. 1977 cité dans ECHA 2017, ATSDR 2017b). Le foie a été considéré comme l'organe cible le plus sensible aux effets sur la santé non cancérogènes induits par l'exposition par voie orale à la MB2CA. Une DMENO de 10 mg/kg pc/j a été établie, basée sur les effets hépatiques (EPA 2006, ATSDR 2017b). Une fréquence accrue de tumeurs vasculaires et de tumeurs de la vessie, des poumons et du foie a également été signalée chez les souris et les rats dans d'autres études de toxicité chronique par voie alimentaire ou par voie sous-cutanée. Toutefois, les doses respectives entraînant des effets, établies d'après ces études, sont plus élevées que les DMENO établies par Kommineni et al. (1979) ou Stula et al. (1977). Les détails de ces études n'ont donc pas été examinés plus pour la présente évaluation.

De plus, l'examen des données montre que la durée intermédiaire d'exposition (3 mois) à la MB2CA pouvait induire une dégénérescence et/ou une dysplasie du foie, de l'estomac, de l'intestin, des reins et de la vessie chez la souris à des doses plus élevées (≥ 50 mg/kg pc/j par l'eau potable; ≥ 100 mg/kg pc/j par voie cutanée) (Chen et al. 2014 cité dans ATSDR 2017b).

7.4.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Il est improbable que la population générale du Canada soit exposée à la MB2CA, à l'exception des populations vivant à proximité d'installations utilisant de la MB2CA à des fins de traitement et de production. Dans un tel cas, ces personnes peuvent y être exposées en raison de rejets dans l'air.

La MB2CA est un cancérogène pour plusieurs organes, dont la cancérogénicité est fortement démontrée par un mécanisme d'action génotoxique. Elle induit des tumeurs de la vessie chez le chien, des tumeurs du foie chez le rat et la souris, et des hémangiosarcomes, des tumeurs des poumons, des tumeurs de la glande de Zymbal et des tumeurs des glandes mammaires chez le rat. Un facteur de pente pour le cancer buccal de $0,10$ (mg/kg pc/j)⁻¹, basé sur la fréquence combinée des tumeurs du poumon (adénomes, adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes) chez les rats mâles et calculé par l'EPA (2006) a été utilisé pour faire des estimations quantitatives du risque de cancer dû à la MB2CA pour la population canadienne.

La dose journalière moyenne de MB2CA sur toute la durée de la vie (DJMDV) à laquelle les populations vivant à proximité d'installations où de la MB2CA est utilisée à des fins de traitement et de production pourrait être exposée a été établie en utilisant les absorptions indiquées dans le tableau A-3 de l'annexe A. La DJMDV a été établie à $6,3 \times 10^{-9}$ mg/kg pc/j (voir l'annexe C). L'EPA a recommandé l'utilisation de facteurs d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) lorsqu'on utilise le facteur de pente pour le

cancer buccal établi pour la MB2CA afin de déterminer le risque de cancer chez les jeunes enfants. Par conséquent, les FAFA recommandés par l'EPA (2005) ont été pris en compte et adaptés aux groupes d'âge de Santé Canada (voir le tableau C-4 de l'annexe C). Ces facteurs ont été ensuite appliqués au calcul du risque de cancer pour chaque groupe d'âge (voir l'annexe C). Le risque de cancer au cours de la vie qui en résulte, calculé en utilisant un facteur de pente pour le cancer de $0,10 \text{ (mg/kg pc/j)}^{-1}$ et en appliquant les FAFA appropriés aux estimations de l'exposition est de $3,0 \times 10^{-8}$. Cette valeur du risque de cancer pour la durée de la vie n'est pas préoccupante pour la santé des personnes vivant à proximité d'installations où de la MB2CA est utilisée à des fins de traitement et de production.

Pour ce qui est des effets non néoplasiques, une DMENO de 10 mg/kg pc/j , d'après les effets hépatiques identifiés lors d'une étude de 9 ans sur la toxicité par voie orale chez le chien. Une comparaison de l'absorption journalière estimée la plus élevée de $3,6 \times 10^{-8} \text{ mg/kg pc/j}$ pour les enfants de 1 an (voir l'annexe A, tableau A-1) et de la DMENO de 10 mg/kg pc/j conduit à calculer une ME de $2,78 \times 10^8$, jugée adéquate pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Bien que l'exposition de la population générale à la MB2CA ne soit pas préoccupante aux niveaux actuels, cette substance est considérée avoir un effet préoccupant pour la santé en raison de sa cancérogénicité. Par conséquent, elle pourrait devenir préoccupante pour la santé humaine si l'exposition venait à augmenter.

7.4.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-10. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Nous n'avons trouvé aucune donnée de surveillance environnementale pour la MB2CA.	+/-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; - = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.5 DBBDA (n° CAS 101-96-2)

7.5.1 Évaluation de l'exposition

7.5.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

Nous n'avons trouvé aucune donnée empirique sur la présence de DBBDA dans l'air, l'eau ou le sol au Canada, ni ailleurs. Par conséquent, le modèle ChemCAN (2003) a été utilisé pour calculer les concentrations environnementales potentielles de DBBDA au Canada en utilisant la limite supérieure des quantités importées et produites du

Tableau 4-1 (c.-à-d. 51 176 kg). Les concentrations estimées de DBBDA dans l'air, l'eau et le sol étaient respectivement de 0,0332 ng/m³, 8,17 ng/L et 0,638 ng/g, conduisant à des absorptions journalières négligeables (c.-à-d. < 2,5 ng/kg pc/j) pour la population générale du Canada. L'exposition de la population générale du Canada à la DBBDA due aux milieux de l'environnement devrait être négligeable.

Rien n'indique que la DBBDA soit présente dans des aliments. L'exposition à cette substance due à des aliments est improbable et n'est donc pas prise en compte pour la présente évaluation.

7.5.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

Les produits disponibles pour les consommateurs qui contiennent de la DBBDA sont principalement des huiles pour moteur de taille-bordure, avec des concentrations allant de 0,10 à 2 % (Environnement Canada 2013, FS 2013c, 2005, 2015a). La principale voie d'exposition à la DBBDA due à l'utilisation d'huile pour moteur de taille-bordure devrait être la voie cutanée.

L'exposition par voie cutanée à la DBBDA due à un changement de l'huile pour moteur de taille-bordure par l'utilisateur a été estimée dans la gamme de $2,29 \times 10^{-3}$ à $4,58 \times 10^{-2}$ mg/kg pc par événement. Les paramètres utilisés pour le modèle sont décrits à l'annexe B.

7.5.2 Évaluation des effets sur la santé

Il n'existe aucun examen national ou international de la DBBDA. Nous avons utilisé les données sur la toxicité de la DBBDA soumises à l'ECHA (ECHA c2007-2019b) pour éclairer l'évaluation du danger. Nous avons effectué une recherche bibliographique couvrant la période allant jusqu'à février 2019. Nous avons tenu compte des études critiques sur la DBBDA pour la présente évaluation.

Plusieurs études sur la toxicité de la DBBDA, qui ne sont pas autrement identifiées dans le domaine public, ont été citées d'après le dossier REACH pour cette substance (ECHA c2007-2019b).

7.5.2.1 Toxicité à dose répétée

Des rats Wistar des deux sexes (5/groupe) ont reçu de la DBBDA à raison de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg pc/j par gavage pendant 28 jours. Une augmentation du poids absolu et relatif du foie a été observée chez les deux sexes du groupe ayant reçu la dose élevée, ainsi qu'une augmentation du poids relatif des reins chez les femelles. Des augmentations, liées au traitement, de la fréquence et de la gravité des modifications histopathologiques hépatocellulaires du foie, comme un aspect homogène du cytoplasme dans les hépatocytes périportaux, ont été observées chez les deux sexes des groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Une augmentation significative de l'activité de la gamma-glutamyltransférase plasmatique et une

augmentation des concentrations de protéines totales, de bilirubine, de cholestérol et de calcium ont été observées chez les femelles ayant reçu la dose élevée. Enfin, une augmentation de la fréquence des zones alopéciques focales a été rapportée chez les animaux du même groupe de doses. Une DSENO de 3 mg/kg pc/j a été établie, basée sur les changements histopathologiques hépatocellulaires (ECHA c2007-2019b).

Pour une autre étude à court terme, des rats SD sevrés des deux sexes (10/sexe/groupe) ont reçu de la DBBDA à raison de 0, 10, 25, 50 ou 100 mg/kg pc/j par gavage pendant 28 jours. À toutes les doses, une augmentation du taux d'enzymes hépatiques liée au traitement a été observée, indiquant des effets hépatotoxiques de la substance testée. Des niveaux élevés de de transaminase glutamique oxaloacétique sériques (également appelée aspartate transaminase, ou AST), de transaminase glutamique pyruvique sérique (également appelée alanine transaminase, ou ALT) et de gamma glutamyltranspeptidase (GGTP) ont été rapportés chez les groupes ayant reçu la dose élevée. En outre, une augmentation de l'AST et de l'ALT a été observée chez les mâles traités à raison de 50 mg/kg pc/j et chez les mâles et femelles traités avec 10 et 25 mg/kg pc/j. Une augmentation de la GGTP a également été observée chez les femelles traitées avec 50 mg/kg pc/j. Il y a eu une augmentation significative du poids absolu et relatif du foie des animaux des deux sexes, dans tous les groupes à l'exception des groupes ayant reçu la dose la plus faible. Un examen microscopique a révélé une dégénérescence et une nécrose hépatocellulaire périportale chez les deux sexes à toutes les doses. Une diminution des paramètres érythropoïétiques a été rapportée chez les deux sexes, dans les groupes ayant reçu la dose élevée. Il n'a pas été possible d'établir une DSENO pour cette étude. Une DMENO de 10 mg/kg pc/j, basée sur l'augmentation liée au traitement des taux d'enzymes hépatiques et des lésions hépatocellulaires (Monsanto 1984).

Lors d'une étude limitée par voie cutanée, une dose de 0 ou 90 mg/kg pc/j de DBBDA a été appliquée sur la peau rasée du dos de rats mâles (3/groupe, souche non indiquée), 5 jours par semaine pendant 2 semaines, des effets irritants et une ulcération de la peau ont été observés chez les rats traités (ECHA c2007-2019b).

7.5.2.2 Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude soumise à l'ECHA (2019b), des groupes de rats Wistar Han mâles et femelles ont reçu par voie orale 0, 10, 30 ou 60 mg/kg pc/j de DBBDA par gavage (dans du propane-1,2-diol). Les rats mâles et femelles ont reçu une dose journalière pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement, et les femelles pendant la gestation et jusqu'au 14^e jour post-partum, pour des durées de traitement de 29 jours pour les mâles et d'environ 50 à 54 jours pour les femelles. Les taux d'hormone thyroïdienne (T4) chez les rats mâles ont diminué (28 %) d'une manière statistiquement significative à la dose de 60 mg/kg pc/j. Les taux de T4 chez les rats mâles ayant reçu les doses faible et moyenne ont également diminué, mais se situaient dans les limites des données observées par le passé chez les témoins. Aucun effet sur les hormones thyroïdiennes n'a été observé chez les rates après leur exposition à la DBBDA. Des effets hépatiques, dont une augmentation significative du poids absolu

du foie chez les rats mâles à la dose moyenne et chez les rats mâles et femelles à la dose élevée, une augmentation du poids relatif du foie chez les rats mâles (24 % et 37 %, respectivement) et les rates (15 % et 27 %, respectivement), aux doses moyenne et élevée, et une fréquence accrue d'effets histopathologiques (hypertrophie hépatocellulaire diffuse ou périportale) chez les rats mâles à la dose moyenne et les rats mâles et femelles à la dose élevée ont été observées, par comparaison aux témoins. En outre, un rat mâle ayant reçu la dose élevée a été sacrifié *in extremis* le 21^e jour, les effets hépatiques (nécrose hépatocellulaire périportale) étant considérés comme la cible pour le traitement avec la DBBDA. Le rapporteur de l'étude a considéré que cette mort était liée au traitement. Des observations cliniques (posture voûtée, râles, diarrhée, horripilation) et une perte de poids corporel (16 % en une semaine) ont aussi été observées. Aucun effet sur la reproduction ni sur le développement n'a été observé après le traitement à la DBBDA. En se basant sur la mortalité observée à 60 mg/kg pc/j chez un rat mâle, une DSENO de 30 mg/kg pc/j a été établie (ECHA c2007-2019b).

Pour une étude sur la toxicité pour le développement (tératogénicité), de la DBBDA a été administrée à des rates Wistar Han gravides par gavage oral à raison de 0, 10, 30 ou 60 mg/kg pc/j du JG 6 au JG 20, après quoi une césarienne a été pratiquée. Une diminution significative de poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée chez le groupe ayant reçu la dose élevée au 9^e jour post-coït, suivie d'une récupération. Le poids relatif moyen du foie était respectivement supérieur d'environ 23 et 37 % à celui de témoins concomitants aux doses de 30 et 60 mg/kg. À 60 mg/kg, le nombre moyen de fœtus viables était nettement inférieur à celui des témoins concomitants (9,3 contre 11,4). Un nombre accru de résorptions précoces a été signalé chez deux femelles ayant reçu la dose élevée, ce qui a été considéré comme un effet secondaire des effets sur les mères. Une DSENO maternelle de 30 mg/kg pc/j (d'après le poids des organes et le rapport poids des organes/poids corporel) a été établie. Une DSENO pour le développement d'au moins 60 mg/kg pc/j (modifications du poids corporel des fœtus et des petits et modifications de la taille et du poids des portées) en présence d'une toxicité maternelle a été établie (ECHA c2007-2019b).

7.5.2.3 Génotoxicité

Des tests *in vitro* ont indiqué que la DBBDA n'était pas mutagène en présence ou en l'absence d'activation métabolique chez les souches TA97, TA98, TA100 ou TA1535 de *S. typhimurium*, et qu'elle n'induisait pas d'aberrations chromosomiques ni de réponse mutagène dans la lignée cellulaire V79 de hamsters chinois. Aucune étude de génotoxicité *in vivo* de la DBBDA n'a été trouvée dans le dossier REACH (ECHA c2007-2019b).

7.5.2.4 Cancérogénicité

Il n'existe aucune étude sur la toxicité chronique de la DBBDA.

7.5.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

L'exposition de la population générale du Canada à la DBBDA due aux milieux de l'environnement est jugée négligeable, et l'exposition à cette substance due aux aliments est improbable. Les Canadiens peuvent être exposés à la DBBDA lors d'un changement de l'huile pour moteur de taille-bordure.

La DBBDA n'est pas mutagène, ni chez des bactéries ni chez des lignées cellulaires de mammifères. Les cibles principales après une exposition répétée à la DBBDA par voie alimentaire sont le foie et les globules rouges. Après une exposition par voie orale de courte durée (c.-à-d. 28 jours) à la DBBDA, une augmentation liée au traitement des niveaux d'enzymes hépatiques, une fréquence et une sévérité accrues de changements histopathologiques hépatocellulaires et une altération des paramètres des globules rouges ont eu lieu.

L'exposition cutanée lors d'un changement de l'huile pour moteur de taille-bordure a été estimée, conduisant à une gamme de doses d'exposition par événement de 2,29E-06 à 4,58E-05 mg/kg pc. Nous n'avons trouvé aucune étude adéquate sur les effets cutanés systémiques chez des mammifères suite à un profil d'exposition semblable qui permettrait de calculer une ME pour un tel scénario d'exposition. Cependant, un certain nombre d'études à court terme ont été prises en compte. Une DSENO de 3 mg/kg pc/j, basée sur des changements histopathologiques hépatocellulaires, a été établie à partir d'une étude par gavage de 28 jours chez le rat, et une DMENO de 10 mg/kg pc/j a été établie d'après l'augmentation des niveaux d'enzymes hépatiques et des lésions hépatocellulaires liés au traitement selon une autre étude par gavage de 28 jours chez le rat. Lors d'une étude limitée sur la toxicité par voie cutanée, des effets irritants et une ulcération de la peau ont été observés chez des rats ayant été exposés pendant 2 semaines à la DBBDA sur la peau. Il est improbable que les effets observés lors de ces études à court terme se produisent après une exposition cutanée peu fréquente (c.-à-d. 1 à 2 fois par an) à la DBBDA due à l'utilisation d'une huile pour moteur de taille-bordure.

Par conséquent, une exposition peu fréquente par voie cutanée à de petites quantités de DBBDA due à un changement de l'huile pour moteur de taille-bordure n'est pas jugée dangereuse pour la santé humaine.

7.5.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-11. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Aucune donnée de surveillance environnementale pour la DBBDA n'a été trouvée.	+/-
Il n'existe pas d'étude fiable à court terme avec des animaux pour l'exposition par voie cutanée.	-

Source clé d'incertitude	Impact
Il n'existe aucune étude sur la toxicité pour la reproduction ou le développement.	-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; - = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; + / - = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.6 DMA (n° CAS 121-69-7)

7.6.1 Évaluation de l'exposition

7.6.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

De la *N,N*-diméthylaniline (DMA) a été détectée dans le lac Ontario en 1986 (aucune autre donnée trouvée) (CIRC 1993). Aucun autre renseignement sur la présence de DMA dans l'environnement n'a été trouvé. Par conséquent, nous avons utilisé le modèle ChemCAN (2003) pour calculer les concentrations environnementales potentielles de DMA au Canada, en utilisant la limite supérieure des quantités importées et produites rapportées dans le Tableau 4-1 (c.-à-d. 100 100 kg). Les concentrations estimées dans l'air, l'eau et le sol étaient respectivement de 0,0366 ng/m³, 14,2 ng/L et 0,882 ng/g, se traduisant par des absorptions journalières négligeables (c.-à-d. < 2,5 ng/kg pc/j) de DMA pour la population générale du Canada.

De la DMA peut être utilisée comme composant dans les réservoirs en fibres de verre destinés à contenir de l'eau utilisée dans des établissements de transformation des aliments, avec potentiel de contact direct avec les aliments. L'exposition estimée par voie alimentaire de la population générale à la DMA due à cette utilisation est négligeable (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, février 2017; non référencé).

L'exposition de la population générale du Canada à la DMA due aux milieux de l'environnement et aux aliments devrait être négligeable.

7.6.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

De la DMA a été identifiée dans trois produits pour automobile disponibles pour les consommateurs au Canada, à des concentrations allant de 0,1 à 5 % (FSS 2015b, 2017, 2019). L'exposition à la DMA due à l'utilisation de ces produits devrait avoir lieu par voie cutanée et par inhalation. Les expositions par voie cutanée et par inhalation ont été estimées à l'aide de ConsExpo Web (2016) et sont présentées dans le Tableau 7-12. Voir l'annexe B pour plus de détails sur les paramètres utilisés.

Tableau 7-12. Estimation de l'exposition par voie cutanée et par inhalation à la DMA due à l'utilisation de produits pour automobile

Scénario d'exposition	Gamme de concentration	Exposition par inhalation estimée (mg/kg pc/événement)	Exposition cutanée estimée (mg/kg pc/événement)	Exposition totale (mg/kg pc/événement)
Colle à 2 composants (petit projet) ^a	2,5 %	0,031	0,034	0,065
Colle à 2 composants (gros projet) ^d	2,5 %	0,33	0,34	0,67
Mastic de finition (petit projet) ^{a, c}	1 %	0,0086	0,030	0,039
Mastic de finition (gros projet) ^{c, d}	1 %	0,16	0,030	0,19
Apprêt pour peinture (pulvérisation)	1 %	0,23 ^c	0,21 ^e	0,44

^a Valeur par défaut de ConsExpo.

^b Il est assumé que tout le flacon d'adhésif est utilisé (FSS 2019).

^c Les estimations de l'exposition pour le mélange et le chargement n'ont pas eu d'incidence sur l'exposition finale.

^d Il est assumé, d'après un jugement professionnel, que la moitié de la boîte de mastic de finition est utilisée (FSS 2015b).

^e Les estimations comprennent à la fois l'exposition lors du mélange et du chargement (0,0068 mg/kg pc) et l'exposition lors de l'application (0,2 mg/kg pc).

7.6.2 Évaluation des effets sur la santé

La DMA a fait l'objet d'un examen par le CIRC en 1993, qui l'a jugée « non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'humain » (groupe 3). Toutefois, le Règlement (CE) (UE 2008) de l'Union européenne n° 1272/2008 l'a considérée comme cancérogène de catégorie 2. La DMA a également fait l'objet d'un examen dans le cadre du programme IRIS de l'EPA en 1987 et en 2002, et dans le cadre du programme PPRTV de l'EPA en 2016. Ces examens ont été utilisés pour éclairer l'évaluation des effets sur la santé de la DMA. Nous avons fait une recherche bibliographique couvrant la période allant de l'année précédant l'examen fait pour le programme PPRTV de l'EPA (2016b) à février 2019. Les études critiques de la DMA réalisées après les examens susmentionnés ont également été prises en compte pour la présente évaluation.

7.6.2.1 Toxicité à dose répétée

Études de la toxicité par voie orale

Dans le cadre de l'étude sur la cancérogénicité de la DMA (NTP 1989), une étude préliminaire a été réalisée pour laquelle des groupes de rats et de souris ont été exposés à 0, 94, 188, 375, 750 ou 1 500 mg/kg pc/j de DMA par gavage pendant 14 jours. Aucune analyse du poids des organes, de l'hématologie, de la chimie clinique ou de l'urine n'a été faite. Un examen histologique a été effectué chez les animaux des groupes ayant reçu 94 et 375 mg/kg pc/j (3 mâles, 3 femelles). Une mortalité élevée a été rapportée chez les rats et les souris ayant reçu 750 et 1 500 mg/kg pc/j, tandis que le poids corporel des rats mâles ayant reçu 375 mg/kg pc/j (15 %) et des rats mâles restants ayant reçu 750 mg/kg pc/j (47 %) avait diminué par rapport à celui des témoins. Une incidence de splénomégalie dose-dépendante a été rapportée chez des rats et des souris ayant reçu des doses de 188 mg/kg pc/j ou plus. De plus, une hématopoïèse extramédullaire et une hémossidérine accrue ont été observées chez des rats et des souris mâles et femelles ayant reçu 375 mg/kg pc/j (NTP 1989). Une DSENO de 94 mg/kg pc/j a été établie, basée sur la splénomégalie observée aux doses plus élevées (EPA 2016b).

Dans le cadre d'une série de tests réalisés en 1979, des groupes de rats mâles (5/dose) ont reçu 0, 10 ou 100 mg/kg pc/j de DMA par gavage 13 fois en 17 jours. Les auteurs ont rapporté une hypertrophie, une augmentation du poids absolu et une congestion de la rate, en plus de modifications de la morphologie des globules rouges à 100 mg/kg pc/j. D'autres effets hématologiques, dont de légères diminutions des niveaux d'érythrocytes, d'hématocrite et d'hémoglobine, ont également été rapportés à 100 mg/kg pc/j. La méthémoglobine ne figurait pas parmi les paramètres hématologiques mesurés. Aucun effet n'a été rapporté chez des animaux ayant reçu 10 mg/kg pc/j (Eastman Kodak 1995). Une DSENO ajustée de 7,7 mg/kg pc/j a été établie, basée sur le nombre de jours d'administration de la dose (13/17 jours) et une DSENO de 10 mg/kg pc/j a été établie d'après les effets observés sur la rate à 100 mg/kg pc/j (EPA 2016b).

Lors d'une étude ultérieure, 500 mg/kg pc de DMA ont été administré par gavage à trois rats. Les taux de méthémoglobine dans le sang ont été évalués deux et quatre heures après l'administration. Des niveaux de méthémoglobine de 34 et 41,7 % ont été respectivement rapportés deux et quatre heures après l'administration, comparativement à des ceux de témoins négatifs de 1,1 et 0,4 %. Ces niveaux étaient similaires à ceux observés pour le 1,3-dinitrobenzène, un témoin positif (37,2 % et 33,8 % respectivement) (Eastman Kodak 1995).

Des groupes de rats F344 et de souris B6C3F1 (10/sexe/groupe) ont reçu de la DMA par gavage à raison de 0, 31,25, 62,5, 125, 250 ou 500 mg/kg pc/j pendant 13 semaines. Une diminution du gain de poids corporel a été observée chez les rats mâles à 250 mg/kg pc/j ou plus. L'examen neurocomportemental a révélé une diminution de l'activité motrice chez tous les mâles traités et chez les femelles traitées

avec une dose de 125 mg/kg pc/j ou plus. Une augmentation dose-dépendante de la fréquence et de la gravité de l'hypertrophie de la rate ainsi qu'une hémossidérose et de l'hématopoïèse spléniques ont été observées chez les souris et les rats ayant reçu 31,25 mg/kg pc/j ou plus. L'hémossidérose a été observée dans le foie, les testicules et les reins des rats et des souris traités avec 125 mg/kg pc/j ou plus (Abdo et al. 1990, citée dans CIRC 1993). Une DMENO de 31,25 mg/kg pc/j a été estimée, basée sur des effets nocifs sur la rate. Aucune DSENO n'a été établie (EPA 1987, AGDH 2017b).

Études de toxicité par voie cutanée

De la DMA non diluée, à 6 ou 0,03 g/L (équivalant à 7,4 ou 0,02 mg/kg) (EPA 2016b) a été appliquée sur la peau rasée de lapins néo-zélandais (2/sexe/dose) pendant 24 heures dans des conditions d'occlusion. Les chercheurs ont évalué la viabilité, la toxicité clinique, le poids corporel, l'hématologie (hémoglobine, méthémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes) et la pathologie globale des lapins. Une augmentation des niveaux de méthémoglobine chez les lapins mâles et femelles ayant reçu de la DMA non diluée a été rapportée (respectivement 4,6 et 8,3 fois plus élevé après l'exposition) par rapport aux valeurs de référence avant le traitement. Bien que les niveaux de méthémoglobine aient été plus faibles cinq jours après l'exposition, ils étaient encore plus élevés (2,2 et 3,3 fois chez les lapins mâles et femelles, respectivement) par rapport aux niveaux de base. Aucun effet sur l'hémoglobine, l'hématocrite ou le nombre d'érythrocytes n'a été rapporté. Aucun résultat hématologique ou pathologique brut n'a été rapporté pour les lapins ayant reçu 0,02 ou 4 mg/kg de DMA (BioDynamics 1982). Une DSENO de 4 mg/kg pc/j a été établie, basée sur des effets observés pour la DMA non diluée.

Études de toxicité par inhalation

Une étude de toxicité subchronique par inhalation chez le rat (100 jours) a été identifiée par l'EPA (2016b), pour laquelle une CSENO de 0,0055 mg/m³ a été établie, basée sur des effets hématologiques, la chimie clinique et les observations histologiques dans le foie, la rate, le cerveau et les poumons à 0,3 mg/m³. Cependant, l'EPA n'a pas jugé fiable l'étude originale en raison de la mauvaise présentation des méthodes et des résultats (EPA 2016b).

7.6.2.2 Toxicité pour la reproduction et le développement

Pour un test limité de toxicité pour le développement, des souris CD-1 gravides (50/dose) ont reçu de la DMA par gavage à raison de 0 ou 365 mg/kg pc/j entre les JG 7 et 14. Aucun effet significatif sur la santé n'a été observé chez les mères ou les petits (CIRC 1993). Aucune étude de toxicité de la DMA pour la reproduction n'a été trouvée.

7.6.2.3 Génotoxicité

La DMA n'a pas induit de mutation génique dans les souches TA98, TA100, TA1535 ou TA1537 de *S. typhimurium* en présence ou en l'absence d'activation métabolique (CIRC 1993, AGDH 2017b). Des résultats négatifs ont également été obtenus lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) réalisé sur des hépatocytes primaires de rats (CIRC 1993). Cependant, en présence d'un système métabolique, la DMA a induit une mutation génique dans les cellules L5178Y de lymphome de souris, a provoqué la formation de micronoyaux dans les cellules de poumons de hamsters chinois et a induit des aberrations chromosomiques et un ECS dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO) (CIRC 1993, AGDH 2017b).

Lors d'études *in vivo* chez le rat et la souris, la DMA a augmenté les taux d'élution de l'ADN dans les cellules du foie après administration intrapéritonéale, mais pas après une administration par gavage (AGDH 2017b).

7.6.2.4 Cancérogénicité

Pour une étude de toxicité chronique, des rats F344/N (50/sexe/groupe) ont reçu par gavage de la DMA à raison de 0, 3 ou 30 mg/kg pc/j pendant deux ans. La fréquence d'hémossidérose et d'hématopoïèse splénique était supérieure à 85 % dans tous les groupes traités. Toutefois, la gravité de ces effets n'était significativement plus élevée que dans les groupes ayant reçu la dose la plus élevée. La fibrose et la métamorphose graisseuse de la rate chez les mâles et l'inflammation focale chronique du foie chez les femelles ont augmenté de manière significative chez le groupe ayant reçu la dose élevée. L'augmentation statistiquement significative des tumeurs spléniques chez les rats mâles exposés à la dose élevée dépasse les valeurs obtenues chez les témoins par le passé (0/50, 0/50, 3/50 chez les témoins, les rats ayant reçu une dose faible et les rats ayant reçu une dose élevée, respectivement; d'après des analyses des sarcomes ou des sarcomes/ostéosarcomes combinés, $p = 0,01$). Ce résultat a été considéré par le NTP (1989) comme un signe de cancérogénicité liée au traitement. Une DMENO de 3 mg/kg pc/j pour les observations d'effets non néoplasiques a été établie, basée sur la gravité accrue de l'hémossidérose splénique chez les rats mâles et femelles. Aucune DSENO n'a été établie. Un facteur de pente provisoire pour le cancer buccal de $2,7 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg pc/j)}^{-1}$ pour les tumeurs spléniques a été calculé dans le cadre du programme PPRTV de l'EPA (2016b).

Lors d'une étude de cancérogénicité, des groupes de souris B6C3F1 (50/sexe/groupe) ont reçu de la DMA à raison de 0, 15 ou 30 mg/kg pc/j par gavage pendant deux ans. La fréquence légèrement accrue de papillomes épidermoïdes du préestomac chez les femelles exposées à la dose élevée ($p = 0,042$; 2/50, 2/50 et 8/50 chez les témoins, respectivement à la faible dose et à la forte dose) a été considérée comme un « signe équivoque d'activité cancérogène » par le NTP (1989). Le mode d'action de la cancérogénicité induite par la DMA n'est pas clair. Les études disponibles sur la DMA apportent des preuves sur certains événements clés menant à la formation de tumeurs dans la rate, des événements génotoxiques ou non génotoxiques étant plausibles (EPA 2016b).

7.6.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

L'exposition de la population générale du Canada à la DMA due aux milieux de l'environnement et aux aliments devrait être négligeable. Les Canadiens peuvent être exposés à la DMA lors de l'utilisation de produits pour automobile disponibles pour les consommateurs.

La DMA a été classée par l'Union européenne comme cancérogène de catégorie 2 (UE 2008) et par l'EPA, dans le cadre du programme PPRTV, comme « présentant des signes suggérant un potentiel cancérogène » (EPA 2016b). La DMA a donné des résultats mixtes pour la génotoxicité *in vitro*, des résultats positifs ont été observés lors de plusieurs études sur la clastogénicité chez des cellules de mammifères avec activation métabolique, alors que des résultats négatifs ont été rapportés pour la mutagénicité bactérienne et les dommages à l'ADN. Bien qu'aucun mode d'action n'ait été mis en évidence pour la DMA (EPA 2016b), les données semblent indiquer que l'administration par voie orale à des rats, considérés comme une espèce plus sensible, entraîne des lésions de la rate. De plus, ces lésions semblent devenir néoplasiques quand la dose et de la durée d'exposition augmentent. Étant donné que l'exposition due aux milieux de l'environnement et aux aliments devrait être négligeable et en raison des profils d'utilisation intermittente des produits identifiés, le risque de cancer dû à la DMA n'a pas été caractérisé.

Pour ce qui est de l'estimation du risque associé à des paramètres non cancérogènes, nous avons utilisé une DSENO ajustée de 7,7 mg/kg pc/j, basée sur une congestion splénique et une augmentation du poids de la rate à 100 mg/kg pc/j observées lors d'une étude de toxicité par voie orale à court terme chez le rat. Des niveaux de méthémoglobine plus élevés après exposition et après 5 jours de récupération, par rapport aux niveaux observés avant le traitement, ont été observés chez des lapins mâles et femelles exposés par voie cutanée à de la DMA non diluée pendant 24 heures. Aucun autre paramètre hématologique n'était affecté. Une DSENO de 4 mg/kg pc/j a été estimée, basée sur la réponse de la méthémoglobine au traitement à la DMA non diluée. Les résultats de cette étude par voie cutanée sont considérés corroborer ceux observés lors de l'étude par voie orale, la méthémoglobine n'ayant pas été mesurée dans le cadre de l'évaluation hématologique. Ces effets sur les érythrocytes et la rate ont été observés chez plusieurs espèces, les effets sur la rate ayant été jugés nocifs lors d'études de toxicité chronique par voie orale chez le rat et la souris. Il est à noter que les niveaux d'effet diminuent avec la durée de l'exposition.

Nous donnons dans le Tableau 7-13 les valeurs d'exposition et les niveaux d'effet critique pertinents pour la santé, ainsi que les marges d'exposition (ME) qui en résultent pour la caractérisation du risque posé par la DMA. Il a été assumé que l'utilisation de produits pour automobile entraîne une exposition par voie cutanée et par inhalation. Les valeurs d'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été combinées, étant donné l'absence d'études sur les effets sur la santé selon des voies précises.

Tableau 7-13. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour la DMA, et marges d'exposition pour la détermination du risque

Scénario d'exposition	Exposition systémique	Niveau d'effet critique (mg/kg pc/j)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Colle à 2 composants	0,065 – 0,67 mg/kg pc/événement (petit projet – gros projet)	DSENO = 7,7	Congestion splénique et augmentation du poids de la rate (rat; voie orale – gavage; administration de 13 doses pendant 17 jours)	11 – 118
Mastic de finition	0,039 – 0,19 mg/kg pc/événement (petit projet – gros projet)	DSENO = 7,7	Congestion splénique et augmentation du poids de la rate (rat; voie orale – gavage; administration de 13 doses pendant 17 jours)	41 – 197
Apprêt pour peinture à pulvériser	0,44 mg/kg pc/événement	DSENO = 7,7	Congestion splénique et augmentation du poids de la rate (rat; voie orale – gavage; administration de 13 doses pendant 17 jours)	18

Les ME calculées associées au contact occasionnel par voie cutanée et par inhalation avec de la DMA présente dans des produits pour automobile, pour des effets non cancérogènes sur la santé, sont considérées potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

7.6.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-14. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Données de surveillance environnementale limitées pour la DMA.	+/-
Les études sur la toxicité pour le développement sont limitées et il n'y a aucune étude de toxicité pour la reproduction disponible.	-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; – = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.7 NPA (n° CAS 122-39-4)

7.7.1 Évaluation de l'exposition

7.7.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

Nous n'avons trouvé aucune donnée empirique sur la NPA dans l'air, l'eau ou le sol au Canada, ni ailleurs. Par conséquent, nous avons utilisé ChemCAN (2003) pour calculer les concentrations environnementales potentielles de NPA au Canada en utilisant les limites supérieures des données sur les quantités importées et produites du Tableau 4-1 (c.-à-d. 708 100 kg). Les concentrations estimées dans l'air, l'eau et le sol étaient respectivement de 0,262 ng/m³, 47,9 ng/L et 7,1 ng/g. Les absorptions journalières estimées de NPA pour la population générale du Canada dues aux milieux de l'environnement allaient de 1,92 x 10⁻⁵ µg/kg pc/j pour les nourrissons allaités au sein à 6,30 x 10⁻³ µg/kg pc/j pour les nourrissons nourris au lait maternisé (voir l'annexe A, tableau A-2).

La NPA a été détectée en tant que substance volatile présente naturellement dans divers produits alimentaires (oignons, sarrasin, céleri, fromage, poulet, agrumes, palourdes, graines de coriandre, fenugrec, kiwi, mélisse, pommes de terre, huile d'herbe douce, thé, etc.) (Nijssen et al. 1963-2018). Des données quantitatives n'étaient disponibles que pour les oignons (23 ppm), le fromage (0,06 ppm) et le thé (0-1,5 ppm). Nous les avons utilisés pour estimer l'exposition potentielle de la population générale du Canada due aux aliments. En se basant sur sa présence naturelle dans des aliments, l'exposition à la NPA devrait représenter une contribution négligeable à l'exposition par voie alimentaire globale. En tant que produit antiparasitaire homologué pour le traitement post-récolte des pommes entreposées, l'exposition à la NPA due aux aliments n'est pas préoccupante dans les conditions d'utilisation actuelles (c.-à-d. produits anti-roussissement pour les pommes) (Santé Canada 2017a; communication personnelle, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, 5 décembre 2018 au 5 février 2019; non référencé).

7.7.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

Les utilisations de la NPA indiquées dans le Tableau 4-2, comme celles dans des jouets, des équipements de terrain de jeu et de sport, des adhésifs et produits d'étanchéité, des matériaux en matière plastique et en caoutchouc, des revêtements intérieurs et des chambres à air pour pneu, devraient être limitées à des applications industrielles (c.-à-d. comme stabilisateurs et/ou antioxydants pendant la production et le stockage des polymères pour empêcher toute scission indésirable de la chaîne polymère), qui n'entraîneraient pas d'exposition de la population générale du Canada (Environnement Canada 2009).

Les produits disponibles pour les consommateurs qui contiennent de la NPA sont des huiles pour moteur (FSS 2009, 2010, 2010b), des fluides pour transmission (FSS 2011, 2015) et des filtres à huile longue durée (FSS 2014). L'exposition à la NPA due à l'utilisation de ces produits devrait se faire principalement par voie cutanée. Un scénario

d'exposition sentinelle par voie cutanée a été développé pour les huiles pour moteur de scie à chaîne et de taille-bordure, avec une concentration de NPA allant de 0,1 à 1,5 % (FSS 2009, 2010, 2010b).

Une gamme d'exposition par voie cutanée à la NPA lors d'un changement d'huile pour moteur de scie à chaîne et de taille-bordure par un particulier a été estimée à 0,087-1,30 mg/kg pc par événement. Les paramètres utilisés pour ce modèle sont décrits à l'annexe B.

7.7.2 Évaluation des effets sur la santé

La NPA a fait l'objet d'examens par l'EPA (1998, 2005 et 2011a), la Commission européenne (CE 2008), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA 2012) et l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada (Santé Canada 2017a). Ces examens ont été utilisés pour éclairer l'évaluation des effets de la NPA sur la santé. Nous avons fait une recherche bibliographique couvrant la période allant de l'année précédant l'examen par Santé Canada (2017) à février 2019. Pour la présente évaluation, nous avons également tenu compte des études critiques sur la NPA réalisées après les examens susmentionnés.

7.7.2.1 Toxicité à dose répétée

Les effets sur la santé induits par la NPA ont été étudiés dans le cadre d'études de toxicité par voie orale de 90 jours avec des rats, des souris et des chiens, et d'une étude d'un an avec des chiens. Les effets sur la rate et les globules rouges ont été retenus comme effets cibles lorsque la NPA était administrée par voie orale chez les trois espèces animales. Il a aussi été montré que la NPA interfère avec la fonction hépatique normale chez le rat et le chien.

Études de toxicité par voie orale

Des souris CD-1 des deux sexes dérivées de souris Swiss (15/groupe) ont reçu de la NPA dans leurs aliments à raison de 0, 10, 525, 2625 ou 5250 ppm pendant 90 jours (équivalant à des doses de 0, 1,7, 94, 444 et 926 mg/kg pc/j pour les mâles et de 0, 2,1, 107, 555 et 1101 mg/kg pc/j pour les femelles). Une augmentation statistiquement significative de la fréquence de l'hémোসidérose et de la congestion splénique a été observée chez les femelles à la dose de 107 mg/kg pc/j et chez les mâles à la dose de 444 mg/kg pc/j. Une augmentation liée à la dose de la fréquence et de la gravité des lésions de la rate et de l'hématopoïèse extramédullaire dans le foie a aussi été observée. Une altération liée à la dose des paramètres des globules rouges et une augmentation liée à la dose du poids du foie et de la rate étaient statistiquement significatives chez les deux groupes ayant reçu la dose la plus élevée par rapport aux témoins. Une augmentation du poids absolu des reins (mâles seulement à 926 mg/kg pc/j) et du poids relatif des reins (femelles seulement à 1101 mg/kg pc/j) a été observée, ainsi qu'une diminution du poids des ovaires chez les souris femelles

à 107 mg/kg pc/j. Une DSENO de 2,1 mg/kg pc/j a été établie pour les souris femelles, basée sur une augmentation statistiquement significative de la fréquence de la congestion et de l'hémossidérose splénique (Botta 1992 citée dans EC 2008 et EPA 2011a).

Des rats SD (10/groupe) ont reçu de la NPA dans leurs aliments à raison de 0, 150, 1500, 7500 ou 15 000 ppm pendant 90 jours (équivalant à des doses de 0, 9,6, 96, 550 et 1200 mg/kg pc/j pour les mâles et de 0, 12, 110, 650 et 1300 mg/kg pc/j pour les femelles). Une diminution significative du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine a été observée chez les deux groupes ayant reçu les doses les plus élevées, par rapport aux témoins. Les valeurs pour l'hématocrite étaient significativement inférieures à celles des témoins chez les femelles des trois groupes ayant reçu les doses les plus élevées. Chez les mâles, l'augmentation liée à la dose du poids absolu et relatif du foie et de la rate et du poids relatif des reins et des testicules est devenue significative aux deux doses les plus élevées. Une augmentation liée à la dose du poids absolu et relatif du foie a aussi été observée chez les femelles traitées. L'examen histopathologique a révélé une augmentation de la fréquence de l'hématopoïèse et de la pigmentation dans le foie, de l'hématopoïèse, de l'hémossidérose et de la congestion dans la rate, ainsi que des reins pigmentés dans les deux groupes de rats des deux sexes ayant reçu les deux doses les plus élevées. Par conséquent, une DSENO de 12 mg/kg pc/j a été établie pour les rates, basée sur une diminution significative de l'hématocrite et des effets sur les globules rouges, du poids des organes et des changements histopathologiques chez les deux sexes aux doses les plus élevées de NPA (Krohmer 1992a citée dans EC 2008).

Des chiens Beagle (4/sexe/groupe) ont reçu de la NPA dans des capsules de gélatine à raison de 0, 10, 25 ou 100 mg/kg pc/j pendant 52 semaines. L'examen hématologique a révélé une diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Une diminution plus faible de ces paramètres a été constatée chez les femelles. L'augmentation liée à la dose de la numération plaquettaire chez les mâles et de la concentration moyenne de bilirubine totale (chez les deux sexes) était statistiquement significative chez les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Une augmentation statistiquement significative de la concentration moyenne de cholestérol a été observée uniquement chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée. La concentration d'azote uréique dans le sang a diminué chez les femelles dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Une augmentation liée à la dose du poids absolu du foie chez les mâles n'était significative que chez le groupe ayant reçu la dose élevée. Aucune modification histopathologique liée au traitement n'a été constatée. Une DSENO de 10 mg/kg pc/j a été établie par le CE (2008), basée sur des paramètres de chimie clinique modifiés chez les chiens des deux sexes (étude non publiée, Botta 1994c cité dans CE 2008, Botta 1994a cité dans EPA 2011a).

Études de toxicité par voie cutanée

Des lapins néo-zélandais blancs (5/sexe/groupe) ont reçu une dose répétée de NPA sur la peau coupée (sur environ 10 % de la surface du corps), à raison de 0, 100, 500 ou 1000 mg/kg pc/j, 6 heures par jour pendant 21 jours en conditions occlusives. Une DSENO de 100 mg/kg pc/j pour des effets systémiques a été établie, basée sur une augmentation liée à la dose de la fréquence des foyers rouge foncé dans l'estomac chez les mâles et les femelles exposés aux doses moyenne et élevée (Siglin 1992 cité dans CE 2008).

Pour une étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours, des rats SD ont été traités avec de la NPA à raison de 0, 500 ou 2000 mg/kg pc/j, 5 jours par semaine. Tous les animaux traités ont présenté une hyperplasie cutanée sur le site d'application. Une DSENO de 500 mg/kg pc/j pour la toxicité systémique a été établie, basée sur une augmentation du poids relatif des reins chez les mâles ayant reçu la dose élevée (Mobil Oil Corp 1994 cité dans CE 2008).

Étant donné que les foyers rouge foncé observés dans l'estomac lors de l'étude de 21 jours chez le lapin n'ont pas été observés chez les rats à la même dose lors d'une étude à plus long terme (90 jours), le Comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux (SCHER) de la Commission européenne a retenu une DSENO de 500 mg/kg pc/j pour les effets sur le poids des reins, d'après l'étude de 90 jours chez les rats, afin de caractériser le risque d'exposition cutanée à la NPA (SCHER 2008). Dans une récente ébauche d'évaluation préalable des risques pour la santé humaine de l'EPA, il a également été tenu compte des résultats relatifs à l'estomac de l'étude de 21 jours sur le lapin réalisée par Siglin (1992), non liés au traitement à la NPA, car les foyers n'ont pas été observés dans d'autres études, espèces ou voies d'exposition (EPA 2018).

7.7.2.2 Toxicité pour la reproduction et le développement

Des rates SD gravides (25/groupe) ont reçu de la NPA par gavage à raison de 0, 10, 50 ou 100 mg/kg pc/j des JG 6 à 15. Une augmentation du poids, de la taille et de la pigmentation de la rate a été observée chez les mères traitées à la dose élevée. Aucun effet sur le développement n'a été observé à quelque dose que ce soit (DSENO maternelle = 50 mg/kg pc/j; étude non publiée de Rodwell 1992, cité dans EPA 2011). Une étude similaire menée avec des lapines gravides n'a donné lieu à aucun effet lié à la dose à des doses par voie orale allant jusqu'à 300 mg/kg pc/j, exception faite d'une teinte verdâtre de l'urine chez tous les animaux traités (Edwards et al. 1983 cité dans CE 2008, Edwards et al. 1983b cité dans EPA 2011a).

Pour une étude sur 2 générations, des rats SD (28/groupe) ont reçu de la NPA dans leurs aliments à raison de 0, 500, 1500 ou 5000 ppm (équivalant à des doses de 0, 40, 115 ou 399 mg/kg pc/j pour les mâles et de 0, 46, 131 ou 448 mg/kg pc/j pour les femelles). Une hypertrophie, une congestion et une hémossidérose dans la rate ont été observées, ainsi qu'une hypertrophie hépatocytaire et une pigmentation des reins, du foie et de la rate chez les rats parents exposés à aux doses moyenne et élevée. Une diminution de la taille des portées a été observée chez les générations F1 et F2 des

groupes exposés à la dose élevée, mais cet effet n'était significatif que pour les portées de la génération F2. De plus, une diminution significative du poids corporel des petits de la génération F2 pendant la lactation a été observée chez les groupes exposés à la dose moyenne et à la dose élevée. Des DSENO de 40 mg/kg pc/j pour les parents et pour le développement ont été établies pour les effets pathologiques et histologiques dans la rate, le foie et les reins, ainsi que pour les effets sur le poids des petits. Une DSENO pour la reproduction de 115 mg/kg pc/j pour les rats mâles a été établie, basée sur la diminution de la taille des portées (étude non publiée de Rodwell 1993, cité dans EPA 2011a).

7.7.2.3 Génotoxicité

La NPA n'a pas induit de synthèse non programmée de l'ADN, de rupture de brin unique d'ADN, d'échange de chromatides sœurs (ECS) ni de formation de micronoyaux dans des systèmes *in vitro*. Elle n'était pas mutagène pour diverses souches de *S. typhimurium* ou d'*E. coli* (EPA 2011). Bien que Santovito et al. (2012) aient signalé un potentiel de formation de micronoyaux dans les cellules humaines, il est en général improbable que la NPA soit mutagène ou génotoxique dans les systèmes testés (EPA 2011a).

Les études sur la génotoxicité *in vivo* indiquent que la NPA n'a pas induit d'aberration chromosomique ni de formation de micronoyaux chez les rats après une exposition par voie orale ou cutanée. De plus, la NPA n'a pas induit d'ECS ni de formation de micronoyaux chez des souris après administration d'une dose par voie orale ou intrapéritonéale (CE 2008).

7.7.2.4 Cancérogénicité

L'exposition chronique à la NPA par voie orale n'a pas induit de tumeurs liées au traitement chez les animaux. Les organes cibles de l'exposition chronique à la NPA sont le système hématologique, le foie, la rate et les reins (Santé Canada 2017a; EPA 2011a). La DSENO la plus faible de 2,5 mg/kg pc/j établie d'après une étude de deux ans sur des chiens, basée sur un retard de croissance et des altérations du poids des organes, a été utilisée par Santé Canada (Santé Canada 2017a) pour calculer une absorption journalière admissible pour l'exposition par voie alimentaire à la NPA présente dans des produits antiparasitaires.

Pour une étude de toxicité chronique, des chiens Beagle (2/sexe/groupe) ont reçu de la NPA à raison de 0, 0,01, 0,1 ou 1,0 % (équivalant à 0, 2,5, 25 et 250 mg/kg pc/j) dans leurs aliments pendant 2 ans. Après une année d'exposition, les groupes exposés à des doses moyenne et élevée ont présenté un retard de croissance marqué et des modifications liées à la dose des paramètres des globules rouges. À la fin de l'étude, les groupes ayant reçu la dose élevée ont présenté des lésions hépatiques modérées lors d'un test de la fonction hépatique et une diminution modérée de la résistance des érythrocytes à l'hypotonie. Une augmentation du poids du foie ainsi que des modifications graisseuses périlobulaires, une augmentation de la teneur en lipides, une hémosidérose de la rate, des reins et de la moelle osseuse ainsi qu'une légère

augmentation du poids des reins ont été constatées dans les groupes ayant reçu la dose élevée. Une DSENO de 2,5 mg/kg pc/j a été établie, basée sur un retard de croissance et des modifications des paramètres des globules rouges à 25 mg/kg pc/j, une augmentation du poids du foie et des reins et des modifications histopathologiques à 250 mg/kg pc/j (Thomas et al. 1967b cité dans UE 2008, Thomas et al. 1967a cité dans EPA 2011a). Des effets similaires sur la santé ont été observés chez les souris à des doses plus élevées (≥ 370 mg/kg pc/j) après une exposition chronique par voie alimentaire (78 semaines) (Botta 1994c cité dans EPA 2011a).

Des rats albinos (20/sexe/groupe) ont reçu de la NPA à raison de 0, 0,001, 0,01, 0,1, 0,5 ou 1 % dans leur alimentation (équivalant à 0, 0,5, 5, 50, 250 et 500 mg/kg pc/j), pendant 2 ans. Un retard de croissance important, accompagné d'une réduction de la consommation alimentaire, a été observé chez les groupes des deux sexes ayant reçu la dose la plus élevée. Une légère réduction du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes ainsi qu'une augmentation du nombre de normoblastes circulants (précurseurs des globules rouges) ont été observées chez les groupes ayant reçu la dose de 500 mg/kg pc/j. Les rats des groupes ayant reçu les doses de 50 et 250 mg/kg pc/j ont présenté des signes de dilatation des tubules rénaux, et de néphrite interstitielle chronique (les effets n'ont pas été décrits pour les groupes ayant reçu les doses les plus élevées). L'EPA n'a pas établi de DSENO en raison du rapport limité des résultats de l'étude (EPA 2011a). De plus, les lésions rénales rapportées ont été considérées par les auteurs comme n'étant pas des effets liés au traitement (DeEds, version abrégée de 1963 citée dans CE 2008, DeEds 1963b cité dans EPA 2011a).

Des effets similaires sur la santé, comme l'altération des paramètres hématologiques et des changements histopathologiques au niveau de la rate, du foie et des reins, ont également été rapportés lors d'autres études sur la toxicité chronique par voie orale, mais à des doses beaucoup plus élevées, et n'ont donc pas été prises en compte pour la présente évaluation.

Nous n'avons trouvé aucune étude sur la toxicité chronique par inhalation ou voie cutanée. Certaines études sur l'exposition en milieu professionnel étaient disponibles. Cependant, elles étaient limitées ne faisant pas la distinction entre les effets de l'exposition à un certain nombre de produits chimiques différents utilisés dans l'industrie (EPA 2011a).

7.7.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

L'exposition de la population générale du Canada à la NPA peut être due aux milieux de l'environnement et aux aliments en raison de son utilisation comme agent anti-roussissement sur les pommes et, dans une moindre mesure, de sa présence naturelle dans certains produits alimentaires. Les Canadiens peuvent également être exposés à la NPA en raison de l'utilisation d'huiles pour moteur de scie à chaîne et de taille-bordure à essence.

Il est improbable que la NPA soit mutagène ou génotoxique, et elle ne devrait pas être cancérigène. Les études sur la toxicité pour la reproduction et le développement indiquent que les effets observés de la NPA sur la reproduction et le développement induits par le traitement se produisent à des concentrations qui provoquent des effets sur la santé des parents. Les principaux organes cibles, après une exposition alimentaire à court et à long terme à la NPA, sont le système sanguin, les reins, la rate et le foie. La DSENO la plus faible pour l'exposition chronique a été établie à 2,5 mg/kg pc/j, basée sur une étude de 2 ans. Une DSENO de 500 mg/kg pc/j, d'après une étude à court terme sur la peau, basée sur l'augmentation du poids des reins chez des animaux de laboratoire à la dose testée suivante, a été considérée comme le paramètre le plus pertinent pour évaluer le risque d'une exposition à court terme à la NPA par voie cutanée.

Nous donnons dans le Tableau 7-15 les valeurs de l'exposition et du danger pertinentes, ainsi que les ME résultantes pour la détermination du risque posé par la NPA.

Tableau 7-15. Valeurs pertinentes de l'exposition et du danger pour la NPA, marges d'exposition pour la détermination du risque

Scénario d'exposition	Exposition systémique (groupe d'âge)	Niveau d'effet critique (mg/kg p.c./j)	Paramètre d'effet critique pour la santé	ME
Milieu de l'environnement (dose journalière)	$6,30 \times 10^{-6}$ mg/kg pc/j (nourrissons nourris au lait maternisé)	DSENO = 2,5 mg/kg pc/j	Retard de la croissance et anémie à 25 mg/kg pc/j (étude de toxicité par voie orale sur 2 ans chez le chien)	> 397 000
Changement de l'huile pour moteur de scie à chaîne et de taille-bordure à essence par un particulier (par événement)	0,087 à 1,30 mg/kg pc (adultes)	DSENO = 500 mg/kg pc/j	Augmentation relative du poids des reins chez les mâles à 2000 mg/kg pc/j (étude de toxicité par voie cutanée sur 90 jours chez le rat)	> 385

Les ME calculées associées aux milieux de l'environnement et à l'utilisation occasionnelle d'une huile pour moteur de scie à chaîne et de taille-bordure à essence contenant de la NPA sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. De plus, d'après une analyse réalisée par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, l'exposition potentielle par voie alimentaire, due à l'utilisation de NPA dans des produits antiparasitaires ne devrait pas être préoccupante (Santé Canada 2017a).

7.7.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-16. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Données de surveillance environnementale limitées pour la NPA.	+/-
Incertitude sur la présence naturelle ou non de NPA dans certains aliments.	+/-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; – = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7.8 AB2N (n° CAS 63449-68-3)

7.8.1 Évaluation de l'exposition

7.8.1.1 Milieux de l'environnement et aliments

Nous n'avons trouvé aucune donnée sur la présence de l'AB2N dans les milieux de l'environnement au Canada, ni ailleurs. Cette substance n'est ni produite ni importée au Canada en quantités supérieures à 100 kg (voir la section 4.0) et, compte tenu de ses propriétés physiques et chimiques, il ne devrait pas y avoir d'exposition à cette substance due aux milieux de l'environnement.

L'AB2N peut être utilisé comme agent aromatisant dans des produits de boulangerie, de la gomme à mâcher, des produits laitiers congelés, des gélatines et poudings, des boissons non alcoolisées et des bonbons durs ou mous (Burdock 2010).

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a évalué un groupe de 19 dérivés d'anthranilate, dont l'AB2N, utilisés comme agents aromatisants dans des aliments (JECFA 2006b). Dans le cadre de cette évaluation, le Comité a estimé que l'absorption par personne de l'AB2N due à son utilisation comme agent aromatisant dans des aliments est de 2 µg/j pour la population des États-Unis, en suivant une approche de maximisation de l'absorption journalière établie d'après les quantités produites annuellement déclarées par l'industrie alimentaire lors d'enquêtes sur les quantités (Lucas et al. 1999, NAS 1982 citée dans JECFA 2006b). L'absorption estimée par personne dans les pays européens est de 1,3 µg/personne/j (EFSA 2011). En l'absence de données sur l'utilisation réelle, le cas échéant, de l'AB2N comme agent aromatisant dans les aliments vendus au Canada, l'estimation établie par le JECFA pour la population des États-Unis est une estimation acceptable de l'absorption des Canadiens due à utilisation dans des aliments.

7.8.1.2 Produits disponibles pour les consommateurs

L'AB2N n'a été détecté dans aucun produit disponible pour les consommateurs au Canada.

7.8.2 Évaluation des effets sur la santé

La sécurité de l'AB2N utilisé comme agent aromatisant dans des aliments a été précédemment examinée par le JECFA (OMS 2006a) et l'EFSA (2008, 2011) dans le cadre d'un examen du groupe des dérivés du 2-aminobenzoate, en faisant l'hypothèse que les substances de ce groupe devraient avoir un certain comportement métabolique et biologique en commun. Nous avons effectué une recherche bibliographique couvrant la période allant de l'année précédant l'examen de l'EFSA (2011) à février 2019, mais n'avons trouvé aucune étude sur la toxicité de l'AB2N. Les renseignements pertinents sur des dérivés du 2-aminobenzoate obtenus lors de l'examen susmentionné fait par le JECFA ont été utilisés pour éclairer la présente évaluation des effets de l'AB2N sur la santé.

En tant qu'ester de l'acide 2-aminobenzoïque, l'AB2N devrait être facilement absorbé, sous forme inchangée ou hydrolysée. Une fois absorbés, les esters inchangés sont hydrolysés dans le foie pour former leurs alcools et acides carboxyliques correspondants (acide 2-aminobenzoïque, acide *N*-méthyl-2-aminobenzoïque, acide *N*-éthyl-2-aminobenzoïque ou acide *N,N*-diméthyl-2-aminobenzoïque). Ces dérivés d'acide 2-aminobenzoïque sont ensuite rapidement excrétés dans l'urine (OMS 2006a). Selon l'OMS (2006a), tous les aromatisants alimentaires de ce groupe devraient être métabolisés en produits inoffensifs.

Les DL₅₀ disponibles pour les dérivés du 2-aminobenzoate indiquent que leur toxicité aiguë par voie orale est faible (OMS 2006b).

Les renseignements limités sur 10 substances du groupe des dérivés du 2-aminobenzoate indiquent que les aromatisants alimentaires de ce groupe ne présentent aucun potentiel génotoxique significatif (OMS 2006b).

Nous n'avons trouvé aucune étude sur la cancérogénicité des substances du groupe des dérivés du 2-aminobenzoate. Les renseignements sur l'acide 2-aminobenzoïque, un analogue des dérivés du 2-aminobenzoate, ont été examinés par l'OMS (2006b), et le Comité a déterminé que cette substance n'est pas cancérogène.

7.8.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Pour l'AB2N, il n'y avait pas de données empiriques sur le danger spécifique à cette substance chimique. L'exposition à raison de 0,03 µg/kg pc/j à l'AB2N, calculée par le JECFA pour la population des États-Unis, est jugée appropriée pour l'exposition moyenne possible de la population canadienne au cours de la durée de vie d'une personne due à son utilisation comme aromatisant alimentaire. Compte tenu du

manque d'information sur le danger et les faibles estimations de l'exposition, l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) a été jugée pertinente et a été par conséquent adoptée (Santé Canada 2016). Une valeur de SPT de 0,0015 mg/kg pc/j a été assignée en se basant sur la structure chimique de l'AB2N qui en fait une substance de classe III selon Cramer (Boîte à outils QSAR de l'OCDE 2016) et compte tenu de sa génotoxicité négative globale. Par conséquent, l'exposition étant inférieure au SPT, l'AB2N n'a pas été jugé préoccupant pour la santé humaine aux niveaux d'exposition actuels.

7.8.4 Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

Les sources clés d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 7-17. Sources d'incertitude pour la caractérisation du risque

Source clé d'incertitude	Impact
Il n'existe aucune donnée empirique sur le danger de l'AB2N.	+/-

+ = incertitude quant au potentiel de surestimation de l'exposition ou des risques; – = incertitude quant au potentiel de sous-estimation du risque d'exposition; +/- = potentiel inconnu de surestimation ou de sous-estimation des risques.

7. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, le risque posé à l'environnement par la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la DMA, la NPA et l'AB2N est faible. Il est conclu que les huit substances du groupe des amines aromatiques ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64a) ou 64b) de la LCPE, car ces substances ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que la DMA satisfait aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car elle pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est conclu que la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la NPA et l'AB2N ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car ces substances ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Par conséquent, il est conclu que la DMA satisfait à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE, alors que la NNNPA, la NN1A, le 2AP, la MB2CA, la DBBDA, la NPA et l'AB2N ne satisfont à aucun de ces critères.

Il est également conclu que la DMA satisfait aux critères de persistance, mais pas à ceux de bioaccumulation, du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE.

Références

Abdo K.M., Jokinen M.P. et Hiles R.; 1990; Subchronic (13 week) toxicity studies of *N,N*-DMA administered to Fischer 344 rats and B6C3F1 mice; *J. Toxicol. Environ. Health*, 29(91), p. 77-88 (disponible en anglais seulement).

ACD/Percepta [prediction module]; c1997-2012; Toronto (ON), Advanced Chemistry Development Inc. (disponible en anglais seulement).

[AGDH] ministère de la santé du gouvernement de l'Australie; 2016; Phenol, 2-amino-: Human health tier II assessment CAS Number: 95-55-6; Sydney (AU) : Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[AGDH] ministère de la santé du gouvernement de l'Australie; 2017a; Human Health Tier II Assessment for Benzenamine, *N*-nitroso-*N*-phenyl- CAS RN 86-30-6; Inventory Multi-Tiered Assessment and Periodization (IMAP); National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[AGDH] ministère de la santé du gouvernement de l'Australie; 2017b; Human Health Tier II Assessment for Benzenamine, *N,N*-dimethyl- CAS RN 121-69-7; Inventory Multi-Tiered Assessment and Periodization (IMAP); National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[AGDH] ministère de la santé du gouvernement de l'Australie; 2018; Tier I Human Health Assessments [mis à jour le 29 juillet 2018; consulté en novembre 2018] (disponible en anglais seulement).

[APE du Danemark] Agence de protection de l'environnement du Danemark; 2003; Survey of chemical compounds in textile fabrics – Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 23 [PDF] [consulté en mai 2019] (disponible en anglais seulement).

[APE du Danemark] Agence de protection de l'environnement du Danemark; 2005; Survey of Chemical Substances in Textile Colorants – Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 58 [PDF] [consulté le 1^{er} mai 2019] (disponible en anglais seulement).

[APE du Danemark] Agence de protection de l'environnement du Danemark; 2006; Survey, Migration and Health Evaluation of Chemical Substances in Toys and Childcare Products Produced from Foam and Plastic – Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 70 [PDF] [consulté le 1^{er} mai 2019] (disponible en anglais seulement).

[AR] Alberta Recycling; 2017; Progress report 2017; Edmonton (AB) : AR (disponible en anglais seulement).

Ashby J., Basketter D.A., Paton D. et Kimber I.; 1995; Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay; *Toxicology*, 103(3), p. 177-94 (disponible en anglais seulement).

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1993; Toxicological Profile for *N*-nitrosodiphenylamine [PDF]; U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, GA [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1994; Toxicological Profile for 4,4-Methylenbis(2-chloroaniline) MB2CA [PDF] [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2010; Addendum to the Toxicological Profile for N-nitrosodiphenylamine [PDF]; U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, GA [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2017a; Toxicological Profile for N-nitrosodiphenylamine [PDF]; U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, GA [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2017b; Toxicological Profile for 4, 4-Methylenbis(2-chloroaniline) MB2CA [PDF] [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

Batterman S., Chunrong J. et Hatzivasilis G.; 2007; Migration of volatile organic compounds from attached garages to residences: A major exposure source; *Environ. Res.*, 104, p. 224-240 (disponible en anglais seulement).

[BfR] Institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques; 2007; Introduction to the problems surrounding garment textiles; BfR Information No. 018/2007, 1^{er} juin 2007; disponible sur demande (non disponible en français).

BioDynamics; 1982; An acute toxicity study in rabbits of three concentrations of topically-administered n,n-DMA, with cover letter dated 09/21/95 (TSCATS/443299); Philadelphia, PA: EKF Atochem North America Incorporated [PDF] [consulté le 17 avril 2019] (disponible en anglais seulement).

Botta J.A. Jr.; 1992; 90 Day subchronic toxicity evaluation of diphenylamine in the mouse; T.P.S. Inc., Mt Vernon, IN; rapport non publié n° 426E001-034-91 [cité dans EPA 2011a] (disponible en anglais seulement).

Botta J.A. Jr.; 1994a; One year chronic study of diphenylamine in dogs; T.P.S. Inc., Mt Vernon, IN; rapport non publié n° 426B-502-044-91 [cité dans EPA 2011a] (disponible en anglais seulement).

Botta J.A. Jr.; 1994b; 24 Month combined oncogenicity/toxicity evaluation of diphenylamine in rats; T.P.S. Inc., Mt. Vernon, IN; rapport non publié n° 426D-102-048-91. 627618 [cité dans EPA 2011a] (disponible en anglais seulement).

Botta J.A. Jr.; 1994c; 18 Month oncogenicity evaluation of diphenylamine in the mouse; T.P.S. Inc., Mt Vernon, IN; rapport non publié n° 426H-002-646-91. 627611 [cité dans EPA 2011a] (disponible en anglais seulement).

Bremmer H.F., Prud'homme de Lodder L.C.H., van Engelen J.G.M.; 2006; Cosmetics Fact Sheet; RIVM report 320104001/2006 (disponible en anglais seulement).

Burdock G.A.; 2010; Fenaroli's handbook of flavor ingredients. 6th ed; Orlando (FL): Burdock Group (disponible en anglais seulement).

Canada; 1978; Règlement sur les aliments et drogues. C.R.C., ch. 870.

Canada; 1999; Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) (L.C. 1999, ch. 33), *Gazette*

du Canada, Partie III, vol. 22, n° 3.

Cantin S.; 2009; Les pneus hors d'usage [PDF]; Information Sheet; Recyc-Quebec [consulté le 13 août 2018].

CASE Ultra [QSAR software for modeling and predicting toxicity of chemicals]; 2018; ver. 1.7.0.5; Beachwood (OH): MultiCASE Inc. [accès restreint] (disponible en anglais seulement).

[CE] Commission européenne; 2008; European Union risk assessment report: Diphenylamine CAS-No.: 122-39-4 [PDF]; Luxembourg, Office des publications officielles des Communautés européennes [consulté le 19 juill. 2018] (disponible en anglais seulement).

ChemCAN [level III fugacity model of 24 regions of Canada]; 2003; Version 6.00; Peterborough (ON), Université Trent, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry (disponible en anglais seulement).

Chen H.I., Liou S.H., Loh C.H., Uang S.N., Yu Y.C. et Shih T.S.; 2005; Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan; *Urology*, 66, p. 305-310 [cité dans ECHA 2017] (disponible en anglais seulement).

CIR Expert Panel; 1988; Final Report of the Safety Assessment of *p*-Aminophenol, *m*-Aminophenol, and *o*-Aminophenol; *J. Am. Coll. Toxicol.*, 7(3), p. 279-333 (disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1993; 4,4'-Methylene bis(2-chloroaniline) (MOCA); *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum.*, 57, p. 271-303 (disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1982; Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations [PDF]; *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum.*, 27 (disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987; Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1-42 [PDF]; *Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum.*, Suppl. 7 (disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2010; 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) [PDF]; *Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum.*, 99, p. 325-360 (disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2012; 4,4'-Methylenebis(2-chlorobenzamine); *Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum.*, 100F, p. 73-80 (disponible en anglais seulement).

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2017; Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–118 [cité dans ATSDR 2017] (disponible en anglais seulement).

[CIWMB] California Integrated Waste Management Board; 2007; Evaluation of Health Effects of Recycled Waste Tires in Playground and Track Products [consulté en décembre 2018] (disponible en anglais seulement).

[ConsExpo Web] Consumer Exposure Web Model; 2016; Bilthoven (Pays-Bas) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement] (disponible en anglais seulement).

Curry P, Kramer G, Newhook R, Sitwell J, Somers D, Tracy B, Oostdam JV. 1993. Reference values for Canadian populations. Prepared by the Environmental Health Directorate Working Group on reference values. Health Canada. 1988 (unpublished) (updated in 1993). (disponible en anglais seulement).

Dodd D.E., Pluta L.J., Sochaski M.A., Funk K.A. et Thomas R.S.; 2013; Subchronic urinary bladder toxicity evaluation of *N*-Nitrosodiphenylamine in Fischer 344 rats; *J. Appl. Toxicol.*, 33(5), p. 383-389 (disponible en anglais seulement).

Dost A., Straughan J.K. et Sorahan T.; 2009; Cancer incidence and exposure to 4,4'-methylenebis-ortho-chloroaniline (MB2CA); *Occup. Med.*, 59, p. 402-405 (disponible en anglais seulement).

Eastman Kodak; 1995; Basic toxicity of *N,N*-DMA, with cover letter dated 09/08/95 [TSCA Submission] (TSCATS/4432441); Rochester, NY [PDF] [consulté le 17 avril 2019] (disponible en anglais seulement).

[EC] Environnement Canada; 2012; Données recueillies en vertu de l'article 71 (LCPE (1999)) et conformément à l'avis publié « Avis concernant certaines substances de la *Liste intérieure* », *Gazette du Canada*, vol. 146, n° 48; Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada, Programme des substances existantes.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016a; Document sur l'approche scientifique : Classification du risque écologique des substances organiques; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016b; Données utilisées pour créer des profils de danger et d'exposition propres à une substance et classer le risque selon la Classification du risque écologique des substances organiques, Gatineau (QC); disponible sur demande à : eccc.substances.eccc@canada.ca.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2015; Identification des priorités d'évaluation des risques : résultats de l'examen de 2015; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2016; Amines aromatiques du groupe des substances azoïques aromatiques et à base de benzidine; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; [modifié le 12 mars 2017]; Catégorisation; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2017; Évaluation préalable des *N*-phénylanilines substituées; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2018a; Évaluation préalable rapide des substances pour lesquelles l'exposition de la population générale est limitée; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2018b; Évaluation préalable substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT); Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; 2016; Chemical Safety Report on 4,4'-methylenebis[2-chloroaniline] (MOCA, MB2CA), EC Number: 202-918-9, CAS Number: 101-14-4 [PDF] [consulté le 12 avril 2019] (disponible en anglais seulement).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; 2017; Committee for Risk Assessment RAC Opinion on 4,4'-methylene-bis-[2-chloroaniline] (MOCA) [PDF], EC number: 202-918-9 CAS number: 101-14-4 [PDF]; ECHA/RAC/A77-O-0000001412-86-147/F, adopté le 29 mai 2017 [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; c2007-2018a; Registered substances database : search results for CAS RN 90-30-2 [database]; Helsinki (Finlande) : ECHA [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; c2007-2019a; Registered substances database : search results for CAS RN 86-30-6; Helsinki (Finlande) : ECHA [mis à jour le 7 mars 2019; consulté le 7 mars 2019] (disponible en anglais seulement).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; c2007-2019b; Registered substances database : search results for CAS RN 101-96-2; Helsinki (Finlande) : ECHA [mis à jour le 25 mars 2019; consulté le 25 mars 2019] (disponible en anglais seulement).

[Ecology] Department of Ecology de l'État de Washington; 2012-2018 [base de données]; Search results for CAS RN [86-30-6]; Lacey (WA): Department of Ecology State of Washington [consulté en août 2018] (disponible en anglais seulement).

[EFSA] Autorité européenne pour la sécurité des aliments; 2008; Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with food on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 84: Consideration of Anthranilate derivatives evaluated by JECFA (65th meeting) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000) [PDF]; adopté le 1^{er} avril 2008; EFSA-Q-2008-068 [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EFSA] Autorité européenne pour la sécurité des aliments; 2011; Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 96 (FGE.96): Consideration of 88 flavouring substances considered by EFSA for which EU production volumes / anticipated production volumes have been submitted on request by DG SANCO1, Addendum to FGE. 51, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 71, 73, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85 and 87; EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) [PDF] [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EFSA] Autorité européenne pour la sécurité des aliments; 2012; Conclusion on pesticide peer review. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diphenylamine [pdf]; [EFSA] Autorité européenne pour la sécurité des aliments (EFSA), Parme, Italie; EFSA J. 2012, 10(1), p. 2486 [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

eHow; 2018; How to change oil in a Craftsman 4-cycle Lawn trimmer [Internet] [consulté le 22 novembre 2018] (disponible en anglais seulement).

Environnement Canada; 2001a; Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999); Avis concernant certaines substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) [PDF]; *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 135, n° 46, p. 4194-4211.

Environnement Canada; 2001b; Données pour certaines substances recueillies en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, article 71 : *Avis concernant certaines substances*

inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS); Données préparées par : Environnement Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada; 2009; Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu du de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure*; Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes.

Environnement Canada; 2013; Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu du de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure*; Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes.

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 1992. Screening procedures for estimating the air quality impact of stationary sources, revised. Washington, DC, USA (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 1986a; Standard Scenarios for Estimating Exposure to Chemical Substances during Use of Consumer Products, Volume I; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances: Washington, DC, USA (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 1986b; Standard Scenarios for Estimating Exposure to Chemical Substances during Use of Consumer Products, Volume II; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances: Washington, DC, USA (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 1987; Health and Environmental Effects Profile for *N,N*-DMA [PDF]; EPA/600/x-87/052; Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati (OH) [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 1998; EPA Registration Eligibility Decision (RED) diphenylamine [PDF]; EPA738-R-97-010 [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2000; *N,N*-DMA 121-69-7 Hazard Summary. Summary created in April 1992, updated in January 2000 [PDF]. [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2002; *N*-nitrosodiphenylamine; CASRN 86-30-6 [PDF]; Integrated Risk Information System (IRIS) chemical assessment summary; Washington (DC): US EPA, National Center for Environmental Assessment (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2005; Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens [PDF]; Washington (DC): US EPA [consulté en mars 2019] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2006; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline) (CASRN 101-14-4) [PDF]; [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2007; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for *N*-Nitrosodiphenylamine (CASRN 86-30-6) [PDF]; [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2011a; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Diphenylamine (CASRN 122-39-4) [PDF]; [consulté le 16 juin 2018]; (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2011; Chapter 6: Inhalation Rates, Exposure Factors Handbook, 2011 Edition (Final); U.S. Environmental Protection Agency: Washington (DC): US EPA. EPA/600/R-09/052F (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2012; Standard operating procedures for residential exposure assessments [PDF]; Washington (DC): US EPA, Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2016a; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for *o*-Aminophenol (CASRN 95-55-6) [PDF]; [consulté le 8 novembre 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2016b; Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for *N,N*-DMA (CASRN 121-69-7) [PDF]; [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2018; Diphenylamine – Registration Review Draft Human Health Risk Assessment [PDF]; [consulté le 18 avril 2019] (disponible en anglais seulement).

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2019; TRI Explorer: 2017 Updated Dataset (released April 2019) [Internet database]; <https://www.epa.gov/triexplorer> (disponible en anglais seulement).

[ETAD] Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers; 1983; Final report on extractability of dyestuffs from textiles; Bâle (Suisse) : ETAD, projet n° A 4007 (disponible en anglais seulement).

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2005; Poulan Weedeater Synthetic 2-Cycle Engine Oil with Fuel Additive [PDF]; Spectrum Lubricants Corporation.

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2007; Transmission Lubricant [PDF]; Chrysler Canada Inc. (disponible en anglais seulement)

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2009; Briggs Heavy Duty Lawnmower Oil Sae 30 [PDF]; Olympic Oil Ltd., IL (États-Unis). (disponible en anglais seulement)

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2010a; NEXTGEN MAXLIFE HIGH MILEAGE 5W-20 MOTOR OIL; Ashland Company (disponible en anglais seulement).

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2010b; NEXTGEN MAXLIFE HIGH MILEAGE 10W-40 MOTOR OIL; Ashland Company (disponible en anglais seulement).

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2011; AMSOIL Synthetic Multi-Vehicle Automatic Transmission Fluid (ATF); AMSOIL INC. (disponible en anglais seulement)

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2013a; Sil-Glyde Grease [PDF]; AGS Company.

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2013b; [Sil-Glyde Lubricant \[PDF\]](#); AGS Company. (disponible en anglais seulement)

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2015; [MOBIL ATF D/M](#); ExxonMobil Corporation.

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2015a; [Poulan Weedeater 40:1 2-Stroke Oil \[PDF\]](#); Husqvarna Group. (disponible en anglais seulement)

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2015b; [5-160 Power Grip Bodyfiller \[PDF\]](#); Automotive Art (disponible en anglais seulement).

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2014; [Fram High Mileage Oil Filters \[PDF\]](#); 1 FRAM Group Operations LLC. (disponible en anglais seulement)

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2017; [Super Build 4:1 \[PDF\]](#); Evercoat (disponible en anglais seulement).

[FSS] Fiche signalétique de sécurité; 2019; [Fusor 110b, 111b Metal Bonding ADH pt A \[PDF\]](#); LORD Corporation (disponible en anglais seulement).

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [database]; 1983- ; Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [mis à jour le 16 septembre 2004; consulté le 26 juillet 2004] (disponible en anglais seulement).

[HSDB]; 2012; 4,4'-Methylenebis(2-chloraniline); Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD: National Library of Medicine, National Toxicology Information Program [revu le 13 septembre 2012; consulté le 20 avril 2019] (disponible en anglais seulement).

Hu C.W., Shih Y.M., Liu H.H. et Chiang Y.C.; 2016; Elevated urinary levels of carcinogenic *N*-nitrosamines in patients with urinary tract infections measured by isotope dilution online SPE LC–MS/MS; *J. Hazard Mater.*, 310, p. 207-16 (disponible en anglais seulement).

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants; 2-18; [Recherche des données INRP \[base de données Internet\]](#); Gatineau (QC), Environnement et Changement climatique Canada [mis à jour le 13 septembre 2018; consulté en avril 2019].

[IPCS] International Programme on Chemical Safety; 1998; Concise International Chemical Assessment Document 9, *N*-PHENYL-1-NAPHTHYLAMINE; Genève, Organisation mondiale de la Santé, Programme international sur la sécurité des substances chimiques [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[IRIS] Integrated Risk Information System; 1993; [N-Nitrosodiphenylamine \(CAS RN 86-30-6\) \[PDF\]](#); Environmental Protection Agency des États-Unis [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[IUCLID] The International Uniform Chemical Information Database; 2000; Dataset on 2-aminophenol (CAS No.95-55-6); Commission européenne, le 19 février 2000 [cité dans AGDH 2016] (disponible en anglais seulement).

[Leadscope Model Applier \[prediction module\]](#); 2018; ver. 2.3; Columbus (OH): Leadscope Inc. [accès restreint] (disponible en anglais seulement).

Lucas C.D., Putnam J.M. et Hallagan J.B.; 1999; 1995 Poundage and Technical Effects Update Survey; Washington DC, Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States (disponible en anglais seulement).

Mason T.J. et Vogler W.J.; 1990; Bladder cancer screening at the DuPont Chambers Works: A new initiative; *J. Occup. Med.*, 32(9), p. 874-877 [cité dans ATSDR 2017] (disponible en anglais seulement).

McGregor D.; 1994; The genetic toxicology of *N*-nitrosodiphenylamine; *Mutat. Res.*, 317, p. 195-211 (disponible en anglais seulement).

[MEPPO] Ministère de l'Environnement, de la Protection de la nature et des Parcs de l'Ontario; 2019; Status of Tier 1 and Tier 2 chemicals in the Great Lakes basin under the Canada-Ontario Agreement [Internet]; gouvernement de l'Ontario [mis à jour le 22 mars 2019; consulté en avril 2019] (texte intégral disponible en anglais seulement).

Monsanto; 1984; Initial submission: 28-day oral gavage toxicity study with *N,N'*-di-sec-butyl-p-phenylenediamine (Santoflex 44 antioxidant) in rats with cover dated 080792; Monsanto Company, 800 N Lindbergh Boulevard St Louis, Missouri, 63167; Données rapportées en 1984, soumises en 1992 [ne contient pas de renseignements commerciaux confidentiels] [OTS0545434] (disponible en anglais seulement).

[NAS] National Academy of Sciences; 1982; Evaluating the Safety of Food Chemicals; Washington D.C. (disponible en anglais seulement).

[NCI] National Cancer Institute; 1979; Bioassay of *N*-nitrosodiphenylamine for possible carcinogenicity; Technical Report Series No. 164 (NCI-CG-TR-164); Department of Health, Education, and Welfare des États-Unis (disponible en anglais seulement).

New York State Department of Environmental Conservation; 2009; An assessment of chemical leaching, releases to air and temperature at crumb-rubber infilled synthetic turf fields [PDF]; [consulté le 28 janvier 2019] (disponible en anglais seulement).

[NIH] National Institute of Health Sciences of Japan; 2011; Final report, oral reproductive toxicity [PDF]; Test number R-1058 [consulté le 19 juillet 2018] (non disponible en français).

Nijssen L.M., van Ingen-Visscher C.A. et Donders J.J.H., éditeurs; 1963-2018; VCF Volatile Compounds in Food online database [database]; version 16.6.1; Zeist (Pays-Bas) : Triskelion B.V. [mis à jour en novembre 2016; consulté en avril 2017] (non disponible en français).

[NTP] National Toxicology Program; 1989; Toxicology and Carcinogenesis Studies of *N,N*-DMA (CAS No. 121-69-7) in F344/*N* Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies); TR No. 360; Department of Health and Human Services des États-Unis, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[NTP] National Toxicology Program; 2016; 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) CAS No. 101-14-4 [PDF]; Report on Carcinogens, Fourteenth Edition. CASRN Index in MS Excel; Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; 2004; Emission scenario document on lubricants and lubricant additives [PDF]; Paris (France) : OCDE, Direction de l'Environnement (Series on Emission Scenario Documents No. 10; Report No.: ENV/JM/MONO(2004)21, JT00174617) [consulté le 15 nov. 2018] (disponible en anglais seulement).

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; 2009; Emission scenario document on coating industry (paints, lacquers and varnishes) [PDF]; Paris (France) : OCDE, Direction de l'Environnement (Series on Emission Scenario Documents No. 22; Report No.: ENV/JM/MONO(2009)24, JT03267833) (disponible en anglais seulement).

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; 2013; SIDS Initial Assessment Profile. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline), CAS No. 101-14-4 [PDF]; CoCAM 5, 15 au 17 octobre 2013 [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; Boîte à outils QSAR [outil de lecture croisée]; 2016; ver. 3.3.2; Paris (France) : OCDE, Laboratoire de chimie mathématique (disponible en anglais seulement).

[OMS] Organisation mondiale de la Santé; 2006a; Evaluation of certain food additives. Sixty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [PDF]; WHO Technical Report Series, no. 934; Genève, 7-16 juin 2006 [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[OMS] Organisation mondiale de la Santé; 2006b; Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series: 56 [PDF]; préparé par le Sixty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA); Organisation mondiale de la Santé, Genève [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[OMS] Organisation mondiale de la Santé; 2006c; Safety evaluation of certain food additives: Aliphatic secondary alcohols, ketones and related esters. Genève (CH); Organisation mondiale de la Santé, International Programme on Chemical Safety. (WHO Food Additive Series 50); préparé par le sixty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (disponible en anglais seulement).

Qian Y., Wu M., Wang W., Chen B., Zheng H., Krasner S.W., Hrudey S.E. et Li X.; 2015; Determination of 14 nitrosamines at nanogram per liter levels in drinking water; *Anal. Chem.*, 87, p. 1330-1336 (disponible en anglais seulement).

Ramirez-Martinez A., Granda-Torres P., Wesolek N., Ficheux A.S. et Roudot A.C.; 2016; Exposure of hairdressers to the main cosmetics used in hairdressing salons in France: A preliminary study; *Arch. Environ. Occup. Health*, 71(5), p. 247-258 (disponible en anglais seulement).

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]; 2007a; Do-it-yourself products fact sheet: to assess the risks for the consumer [PDF]; Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM, rapport n° 320104007/2007 [consulté en avril 2019] (disponible en anglais seulement).

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]; 2007b; Paint products fact sheet: to assess the risks for the consumer: updated version for ConsExpo 4 [PDF]; Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM, rapport n° 320104008/2007 [consulté en avril 2019] (disponible en anglais seulement).

Santé Canada; 1998; Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada; rapport non publié; Ottawa (ON), gouvernement du Canada (disponible en anglais seulement).

Santé Canada; 2005; Rapport sur l'état des connaissances scientifiques: *N,N,N',N'*-Tétraméthyl-4,4'-méthylènedianiline [TMMD], N° CAS : 101-14-4; Ottawa (ON), Santé Canada, 11 p. [cité dans OCDE 2013].

Santé Canada; 2013; Document d'orientation provisoire sur l'évaluation des risques pour la santé humaine associés à une exposition de courte durée aux substances cancérigènes présentes dans les sites contaminés [PDF]; Ottawa (ON), Santé Canada.

Santé Canada; 2015a; Environmental Assessment Unit Drinking Water Spreadsheets [format Excel]; Ottawa (ON), Santé Canada (disponible en anglais seulement).

Santé Canada; 2015b; Tableau de la consommation des aliments fondé sur l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 2.2, Nutrition (2004) réalisé par Statistique Canada, fichier partagé, Ottawa.

Santé Canada; 2016; Document sur l'approche scientifique – Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

Santé Canada; 2017a; Examen spécial de la diphenylamine et de ses préparations commerciales connexes : Projet de décision aux fins de consultation, Note de réévaluation REV2017-25, le 29 septembre 2017.

Santé Canada; 2017b; Tableau de consommation d'eau tiré de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de Statistique Canada, cycle 2.2, Nutrition (2004), fichier partagé; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

Santé Canada; 2018a; Ébauche de fiche d'information sur les valeurs par défaut pour l'absorption dans le lait maternel et les préparations pour nourrissons; rapport non publié; Ottawa (ON), gouvernement du Canada.

Santé Canada; 2018b; Draft background document on total body surface area; rapport non publié; Ottawa (ON), gouvernement du Canada (disponible en anglais seulement).

Santovito A., Cervella P. et Delperio M.; 2012; Micronucleus frequency in human lymphocytes after exposure to diphenylamine in vitro; *Mutat. Res.*, 747, p. 135-137 (disponible en anglais seulement).

[SCCS] Scientific Committee on Consumer Safety; 2010; Opinion on o-Aminophenol COLIPA No. A14. Adopted at its 7th plenary meeting of 22 June 2010 [PDF]; [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[SCCS] Scientific Committee on Consumer Safety; 2011; Opinion on p-Aminophenol COLIPA No. A16. Adopted at its 13th plenary meeting of 13-14 December 2011 [PDF]; [consulté le 27 décembre 2018] (disponible en anglais seulement).

[SCHER] Scientific Committee on Health and Environmental Risks; 2008; Risk assessment report on Diphenylamine Human Health Part CAS No.: 122-39-4 EINECS No.: 204-539-4 [PDF]; [consulté en janvier 2017] (disponible en anglais seulement).

[SCOEL] Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; 2013; Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline) [MOCA] [PDF]; SCOEL/SUM/174 June 2010/Annex March 2013; SCOEL Recommendation on MOCA; Emploi, affaires sociales et inclusion, Commission européenne [consulté le 19 juillet 2018] (disponible en anglais seulement).

[SCREEN3] Screening Tool Program for Windows [Screening Model]; 1996; version 4.10; Research Triangle Park (NC): US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards Emissions, Monitoring, and Analysis Division (disponible en anglais seulement).

Scheeren M.B., Sabik H., Gariépy C., Terra N.N. et Arul J.; 2015; Determination of *N*-nitrosamines in processed meats by liquid extraction combined with gas chromatography-methanol chemical ionisation/mass spectrometry; *Food Addit. Contam., Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 32(9), p. 1436-1447 (disponible en anglais seulement).

Sheweita S.A. et Mostafa M.H.; 1996; *N*-Nitroso compounds induce changes in carcinogen-metabolizing enzymes; *Cancer Lett.*, 106(2), p. 243-249 [cité dans ATSDR 2017] (disponible en anglais seulement).

Tanabe S., Ohara M., Ito M., Noda A., Kobayashi K., Matsumoto M. et Hirose A.; 2017; Toxicity in repeated 28-day oral administration of *N*-phenyl-1-naphthylamine in rats; *Fund. Toxicol. Sci.*, 4(5), p. 207-218 (disponible en anglais seulement).

[TIMES] TIssue MEtabolism Simulator [prediction module]; 2018; ver. 2.28.16; Bourgas (Bulgarie) : Université "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Laboratoire de chimie mathématique (disponible en anglais seulement).

[UE] Union européenne; 2008; Règlement (CE) N° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006; *Journal officiel de l'Union européenne*, L 353, 1–1355. Disponible à : eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:FR:PDF.

[UE] Union européenne; 2009; Règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [PDF]; *Journal officiel de l'Union européenne*, 9002.21.22, L 342/59 [consulté le 19 juillet 2018].

Van Bruggen M., van Putten E.M. et Janssen P.C.J..M.; 2007; Nitrosamines released from rubber crumb; RIVM report 60930002/2007; Bilthoven (Pays-Bas): Public Health Directorate of the Ministry of Health, Welfare and Sport (disponible en anglais seulement).

Voorman R. et Penner D.; 1986; Plant uptake of MB2CA (4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline)); *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 15(5), p. 589-593 (disponible en anglais seulement).

Ward E., Halperin W., Thun M., Grossman H.B., Fink B., Koss L., Osorio A.M. et Schulte P.; 1988; Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MB2CA; *Am. J. Ind. Med.*, 14, p. 267-272 (disponible en anglais seulement).

Ward E., Halperin W., Thun M., Grossman H.B., Fink B., Koss L., Osorio A.M. et Schulte P.; 1990; Screening workers exposed to 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy; *J. Occup. Med.*, 32, p. 865-868 (disponible en anglais seulement).

[Wilson and Meridian] Wilson Scientific Consulting Inc. and Meridian Environmental Inc.; 2015; Critical review of soil ingestion rates for use in contaminated site human health risk assessments in Canada; rapport d'entrepreneur préparé pour la Division des lieux contaminés, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa (ON) (en anglais seulement).

Zeilmaker M.J., Kroese E.D., van Haperen P., van Veen M.P., Bremmer H.J., van Kranen H.J., Wouters M.F.A. et Janus J.A.; 1999; Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from garment and footwear. [PDF]; Bilthoven (Pays-Bas): Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM Report No 601503 014 (disponible en anglais seulement).

Zeilmaker M.J., van Kranen H.J., van Veen M.P. et Janus J.A.; 2000; Cancer risk assessment of azo dyes and aromatic amines from tattoo bands, folders of paper, toys, bed clothes, watch straps and ink

[PDF]; Bilthoven (Pays-Bas) : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM Report No 601503019 019 (disponible en anglais seulement).

Zhao Y., Boyd J., Hrudey S. et Li X.; 2006; Characterization of new nitrosamines in drinking water using liquid chromatography tandem mass spectrometry; Environ. Sci. Technol., 40(24), p. 7636-7641 (disponible en anglais seulement).

Annexe A. Estimations des concentrations dans l'air autour d'installations-sources ponctuelles et absorption journalière pour divers groupes d'âge de la population générale du Canada

L'option de terrain simple du modèle SCREEN3 a été sélectionnée et les paramètres d'entrée du modèle sont décrits dans le tableau A-1 ci-dessous.

Tableau A-1. Paramètres utilisés pour SCREEN 3 pour estimer les concentrations dans l'air autour des installations-sources ponctuelles qui utilisent de la MB2CA pour des procédés de production et de traitement

Variables	Données d'entrée
Type de source	Superficie
Taux d'émission (g/m ² .s) ^a	0.73x10 ⁻¹¹
Hauteur de la source d'émissions (m) ^b	2.5
Aire de captation des émissions ^b	135m x 90m
Hauteur du récepteur (m) ^c	1.74
Facteur d'ajustement pour l'exposition annuelle ^d	0.2
Facteur d'ajustement pour l'exposition quotidienne ^d	0.4
Option urbaine/rurale	Urbaine
Hauteur de l'anémomètre ^e	10m
Flux d'élan et de flottabilité ^e	0.00 m ⁴ /s ²
Météorologie ^e	1 (météorologie complète)
Distance minimale et maximale à utiliser ^f	De 10 à 1 000 m

a. Estimation basée sur les quantités déclarées par les installations en vertu de l'INRP, en supposant un rejet continu

b. Jugement professionnel.

c. Curry et al., (1993)

d. US EPA (1992)

e. Valeur par défaut du modèle SCREEN3 (1996)

f. La hauteur du terrain de 0 m au-dessus de la base de la pile a été utilisée pour les distances.

Sur la base d'une analyse photographique aérienne, la zone résidentielle a été estimée à 100 m de l'installation de la source. La concentration atmosphérique modélisée à 100 m est de 0,1237E-03 µg/m³. Les expositions quotidiennes et annuelles ont été calculées comme indiqué ci-dessous, en supposant des émissions continues de MB2CA tout au long de l'année civile (INRP 2018):

Exposition quotidienne = 0.1237E-03 * 0.4 = 0.00004948 (4.95E-05) µg/m³.

Exposition annuelle = 0.1237E-03 * 0.2 = 0.00002474 (2.47E-05) µg/m³.

Hypothèses pour divers groupes d'âge de la population générale du Canada.

- 0–5 mois : assumé peser 6,3 kg (Santé Canada 2015), respirer 3,7 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]) et ingérer 21,6 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]). Il est assumé qu'aucune ingestion de sol n'a lieu en raison des pratiques courantes des personnes qui s'occupent des nourrissons.
 - Il est assumé que les nourrissons exclusivement allaités consomment 0,7424 L de lait maternel par jour (Santé Canada 2018a) et que le lait maternel constitue la seule source alimentaire.
 - Il est assumé que les nourrissons nourris exclusivement au lait maternisé consomment 0,826 L d'eau par jour (Santé Canada 2018a), eau qui est utilisée pour reconstituer la préparation. Pour plus de renseignements, veuillez consulter la note de bas de page sur l'eau potable.
- 6–11 mois : assumé peser 9,1 kg (Santé Canada 2015), respirer 5,4 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 0 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 7,3 mg de sol par jour et 27,0 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- 1 an : assumé peser 11,0 kg (Santé Canada 2015), respirer 8,0 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 0,36 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 8,8 mg de sol par jour et 35,0 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- 2–3 ans : assumé peser 15 kg (Santé Canada 2015), respirer 9,2 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 0,43 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 6,2 mg de sol par jour et 21,4 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- 4–8 ans : assumé peser 23 kg (Santé Canada 2015), respirer 11,1 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 0,53 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 8,7 mg de sol par jour et 24,4 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- 9–13 ans : assumé peser 42 kg (Santé Canada 2015), respirer 13,9 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 0,74 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 6,9 mg de sol par jour et 23,8 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- 14–18 ans : assumé peser 62 kg (Santé Canada 2015), respirer 15,9 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 1,09 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 1,4 mg de sol par jour et 2,1 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- ≥ 19 ans : assumé peser 74 kg (Santé Canada 2015), respirer 15,1 m³ d'air par jour (EPA 2011b [modifié]), consommer 1,53 L d'eau par jour (Santé Canada 2017b), ingérer 1,6 mg de sol par jour et 2,6 mg de poussière par jour (Wilson et Meridian 2015 [modifié]).
- Les valeurs d'exposition négligeables sont définies comme étant < 2,5 ng/kg pc/j.

Tableau A-2. Estimations de l'absorption journalière ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) de MB2CA

Catégorie d'âge	Air ambiant ^a	Air intérieur ^b	Absorption totale
0 à 5 mois (nourris au sein)	3,63E-6	2,54E-5	2,91E-5
0 à 5 mois (nourris au lait maternisé)	3,63E-6	2,54E-5	2,91E-5
6 à 11 mois	3,67E-6	2,57E-5	2,94E-5
1 an	4,50E-6	3,15E-5	3,60E-5
2 à 3 ans	3,79E-6	2,66E-5	3,03E-5
4 à 8 ans	2,98E-6	2,09E-5	2,39E-5
9 à 13 ans	2,05E-6	1,43E-5	1,64E-5
14 à 18 ans	1,59E-6	1,11E-5	1,27E-5
19 ans et plus	1,26E-6	8,83E-6	1,01E-5

^{a, b} Valeur d'exposition estimée à $4,95 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{j}$ d'après SCREEN 3 (1996) et d'après les données de volume rejeté (cheminée et source ponctuelle) selon l'INRP 2017 (3 kg). Plus on s'éloigne de la source de l'émission, plus la concentration diminue.

Tableau A-3. Estimations de l'absorption annuelle ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) de MB2CA

Catégorie d'âge	Air ambiant ^a	Air intérieur ^b	Absorption totale
0 à 5 mois (nourris au sein)	1,82E-6	1,27E-5	1,45E-5
0 à 5 mois (nourris au lait maternisé)	1,82E-6	1,27E-5	1,45E-5
6 à 11 mois	1,84E-6	1,28E-5	1,47E-5
1 an	2,25E-6	1,57E-5	1,80E-5
2 à 3 ans	1,90E-6	1,33E-5	1,52E-5
4 à 8 ans	1,49E-6	1,04E-5	1,19E-5
9 à 13 ans	1,02E-6	7,16E-6	8,19E-6
14 à 18 ans	7,93E-7	5,55E-6	6,34E-6
19 ans et plus	6,31E-7	4,42E-6	5,05E-6

^{a, b} Valeur d'exposition estimée à $2,47 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3/\text{an}$ d'après SCREEN 3 (1996) et d'après les données de volume rejeté (cheminée et source ponctuelle) selon l'INRP 2017 (3 kg). Plus on s'éloigne de la source de l'émission, plus la concentration diminue.

Tableau A-4. Estimations de l'absorption journalière ($\mu\text{g}/\text{kg pc/j}$) de NPA

Catégorie d'âge	Air ambiant^a	Eau potable^b	Sol^c	Absorption totale
0 à 5 mois (nourris au sein)	1,92E-5	s.o.	s.o.	1,92E-5
0 à 5 mois (nourris au lait maternisé)	1,92E-5	6,28E-3	s.o.	6,30E-3
6 à 11 mois	1,94E-5	4,02E-3	5,70E-6	4,05E-3
1 an	2,38E-5	1,57E-3	5,68E-6	1,60E-3
2 à 3 ans	2,01E-5	1,37E-3	2,93E-6	1,40E-3
4 à 8 ans	1,58E-5	1,10E-3	2,69E-6	1,12E-3
9 à 13 ans	1,08E-5	8,44E-4	1,17E-6	8,56E-4
14 à 18 ans	8,40E-6	8,42E-4	1,60E-7	8,51E-4
19 ans et plus	6,68E-6	9,90E-4	1,54E-7	9,97E-4

Abréviation : s.o. = sans objet.

^a Valeur d'exposition estimée à $2,62 \times 10^{-4} \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'après ChemCAN (2003) et les volumes dans la tranche supérieure des données du tableau 4-1 (c.-à-d. 708 100 kg). On présume que les Canadiens passent 3 heures par jour à l'extérieur (Santé Canada, 1998).

^b Valeur d'exposition estimée à $4,79 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{L}$ d'après ChemCAN (2003) et les volumes dans la tranche supérieure des données du tableau 4-1 (c.-à-d. 708 100 kg).

^c Valeur d'exposition estimée à $7,10 \text{ ng}/\text{g}$ d'après ChemCAN (2003) et les volumes dans la tranche supérieure des données du tableau 4-1 (c.-à-d. 708 100 kg).

Annexe B. Paramètres utilisés pour estimer l'exposition humaine due à l'utilisation de produits

Les estimations de l'exposition ont été établies à partir des poids corporels par défaut de 6,3 kg (0 à 5 mois), 9,1 kg (6 à 11 mois), 11 kg (1 an), 15 kg (2 à 3 ans), 23 kg (4 à 8 ans), 42 kg (9 à 13 ans), 62 kg (14 à 18 ans) et 74 kg (19 ans et plus) (Santé Canada 2015b). Les paramètres d'exposition estimés sont décrits dans les tableaux B-1 à B-5.

Tableau B-1. Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie cutanée et par voie orale pour la NNNPA dans les textiles

Scénario d'exposition	Hypothèses
Textile recouvrant le corps entier (valeur journalière amortie, voie orale)	<p>Concentration maximale rapportée : > 100 ppm (ou > 100 mg/kg) (Ecology 2018)</p> <p>Exposition journalière estimée aux amines aromatiques par voie orale = (Conc x SUP x MST x M x F x PM)/pc</p> <p>Groupe d'âge : nourrisson</p> <p>Superficie (SUP) de l'objet mis à la bouche : 20 cm² (Zeilmaker et al. 2000).</p> <p>Fréquence (F) : 1x/j</p> <p>Masse surfacique du textile (MST) : 20 mg/cm²^a (EPA 2012)</p> <p>Fraction de migration (M) : 0,0005 (BfR 2007)^b</p> <p>Valeur combinée du taux de pénétration sur le marché et de la probabilité de porter un vêtement d'une couleur préparée avec un colorant contenant la substance d'intérêt, pour un jour donné (PM) : 0,1^c</p> <p>pc = poids corporel (kg)</p> <p>Facteur de conversion (kg/mg) : 0,000001</p>
Textile recouvrant le corps entier (exposition aiguë, voie cutanée)	<p>Concentration maximale rapportée : > 100 ppm (ou > 100 mg/kg) (Ecology 2018)</p> <p>Exposition aiguë estimée par voie cutanée aux amines aromatiques = (Conc x SUP x MST x M x F x FCC)/pc</p> <p>Groupe d'âge : 0 à 5 mois, 6 à 11 mois, 1 an, 2 à 3 ans, 4 à 8 ans, 9 à 13 ans, 14 à 18 ans, 19 ans et plus</p> <p>Superficie totale (SUP) : 3 500 cm² (0 à 5 mois), 4 500 cm² (6 à 11 mois), 5 300 cm² (1 an), 6 500 cm² (2 à 3 ans), 8 900 cm² (4 à 8 ans), 13 400 cm² (9 à 13 ans), 17 200 cm² (14 à 18 ans), 18 700 cm² (19 ans et plus) (Santé Canada 2018b)</p> <p>Masse surfacique du textile (MST) : 20 mg/cm^{2a} (EPA 2012)</p> <p>Facteur de contact cutané (FCC) : 1</p> <p>Absorption cutanée (AC) : 1</p>

Scénario d'exposition	Hypothèses
	Fréquence (F) : 1x/j Fraction de migration (M) : 0,005 ^b (BfR 2007) pc = poids corporel (kg) Facteur de conversion (kg/mg) = 0,000001
Textile recouvrant le corps entier (exposition chronique, voie cutanée)	Concentration maximale rapportée : > 100 ppm (ou > 100 mg/kg) (Ecology 2018) Exposition journalière estimée aux amines aromatiques par voie orale = (concentration x SUP x MST x M x F x FCC x PM)/pc Groupe d'âge : 0 à 5 mois, 6 à 11 mois, 1 an, 2 à 3 ans, 4 à 8 ans, 9 à 13 ans, 14 à 18 ans, 19 ans et plus Superficie totale (SUP) : 3 500 cm ² (0 à 5 mois), 4 500 cm ² (6 à 11 mois), 5 300 cm ² (1 an), 6 500 cm ² (2 à 3 ans), 8 900 cm ² (4 à 8 ans), 13 400 cm ² (9 à 13 ans), 17 200 cm ² (14 à 18 ans), 18 700 cm ² (19 ans et plus) (Santé Canada 2018b) Masse surfacique du textile (MST) : 20 mg/cm ^{2a} (EPA 2012) Facteur de contact cutané (FCC) : 1 Fréquence (F) : 1x/j Absorption cutanée (AC) : 1 Fraction de migration (M) : 0,0005 ^b (BfR 2007) Valeur combinée du taux de pénétration sur le marché et de la probabilité de porter un vêtement d'une couleur préparée avec un colorant contenant la substance d'intérêt, pour un jour donné (PM) : 0,1 ^c pc = poids corporel (kg) Facteur de conversion (kg/mg) : 0,000001

^a La masse surfacique du textile correspond à celle du « coton ».

^b La migration des colorants des textiles varie grandement selon le type de fibre, le type de colorant utilisé, la charge de colorant, la technologie de coloration, l'intensité de la couleur et les procédés après traitement. L'exposition aux teintures des textiles est en partie dictée par la quantité de teinture migrant du textile à la peau humaine (ETAD, 1983) ou du textile porté à la bouche. Le groupe de travail « Textiles » (BfR, 2007) utilise une période de pointe de la migration initiale de 0,5 % pour estimer l'exposition aux colorants provenant de vêtements nouvellement achetés non lavés, et le taux de migration chronique devrait être inférieur à un dixième de la valeur mesurée pour la première migration afin de refléter l'exposition après les lavages initiaux. On suppose que le taux de migration par la sueur est similaire au taux de migration par la salive. Cette hypothèse correspond aux observations du comportement au lessivage des colorants des textiles selon Zeilmaier et al. (1999). Par conséquent, une fraction du colorant qui migre d'un textile de 0,0005 par jour a été utilisée comme hypothèse pour l'estimation de l'exposition par voie cutanée et par voie orale de façon chronique

^c Le facteur d'ajustement combiné présumé pour tenir compte du taux de pénétration du marché et de la probabilité de porter un tissu coloré à la NNNPA un jour donné, soit 0,1 (10 %), est jugé prudent. Le taux de pénétration du marché canadien de tout colorant textile particulier est relativement faible (étant donné le nombre de colorants potentiels disponibles), et dans le cas de la NNNPA, il a été signalé que c'était un contaminant dans les colorants. La part de cette fraction de 10 % attribuée à la probabilité présumée qu'une personne porte un tissu coloré avec un colorant contenant de la NNNPA un jour donné est basée sur le jugement professionnel.

Tableau B-2. Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie cutanée et par voie orale à la NNNPA présente dans l'encre de marqueurs

Scénario d'exposition	Hypothèses
Marqueurs - Exposition par utilisation	<p>Concentration : 1000 – 5000 ppm (ou 1000 – 5000 mg/kg) (Ecology 2018)</p> <p>Scénario : méthode de caractérisation de l'exposition pour divers scénarios d'utilisation d'encre (2009, communication personnelle de l'Art and Creative Materials Institute au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non référencé)</p> <p>Absorption = [concentration de la substance dans l'encre (p/p) x quantité estimée d'encre par exposition x fraction absorbée]/pc</p> <p>Concentration de la substance dans l'encre : 0,1 %, 0,5 % Quantité estimée d'encre par exposition : 50 mg Fraction absorbée : 1 pc = poids corporel (kg)</p>
Marqueurs - Exposition quotidienne	<p>Concentration : 1000 – 5000 ppm (ou 1000 – 5000 mg/kg) (Ecology 2018)</p> <p>Scénario : méthode de caractérisation de l'exposition pour divers scénarios d'utilisation d'encre (2009, communication personnelle de l'Art and Creative Materials Institute au Bureau de l'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non référencé)</p> <p>Absorption = [(concentration de la substance dans l'encre (p/p) x taux de dépose de l'encre (µg/cm) x ligne d'encre tracée/j)/1000]/pc</p> <p>Concentration de la substance dans l'encre : 0,1 %, 0,5 % Taux de dépôt d'encre : 100 µg/cm Ligne d'encre tracée/j : 25 cm pc = poids corporel (kg) Fréquence : exposition quotidienne pour la durée de la vie de l'enfant ou de l'adulte</p>

Tableau B-3. Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie cutanée à la NN1A, à la DBBDA et la NPA dans des produits de bricolage

Scénario d'exposition	Hypothèses
-----------------------	------------

<p>Produits de bricolage (adulte) – par événement/exposition</p>	<p>Concentration : NN1A^a : 0,01-3 % (Environnement Canada 2013; FSS 2013, 2013b, 2007). DBBDA^b : 0,10-2 % (Environnement Canada 2013; FSS 2013c. 2005, 2015) NPA^c : 0,1-1,5 % (FSS 2009, 2010, 2010b)</p> <p>Scénario : huile pour moteur; scénario avec lubrifiants (EPA 1986a, b)^d</p> <p>Absorption = (concentration x SUP x épaisseur de la couche x masse volumique)/pc</p> <p>Concentration : 0,01 – 3 % Superficie : 12 cm² (superficie de l'extrémité de 2 doigts et de 2 pouces) Épaisseur de la couche : 0,01588 cm Masse volumique : 0,889 g/cm³ (application de graisse, appoint de liquides pour transmission et huiles pour moteur), 1 g/cm³ (application de lubrifiant) pc = poids corporel (kg)</p>
--	---

^a Graisse, lubrifiant et liquides pour transmission pour projets de bricolage.

^b Huile pour moteur de taille-bordure utilisé par un particulier.

^c Huile pour moteur de scie à chaîne et de taille-bordure à essence pour utilisation par un particulier.

^d Facteurs d'exposition selon le manuel Versar de l'EPA et une approche basée sur les couches minces (EPA 1986a, 1986b).

Tableau B-4. Hypothèses pour les paramètres d'exposition par voie cutanée au 2AP présent dans des colorants capillaires

Scénario d'exposition	Hypothèses
Colorant capillaire temporaire (voie cutanée) ^a	<p>Concentration : 0,1 – 1 % (communication personnelle, courriels de la DSPC de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, septembre 2018; non référencé)</p> <p>Surface exposée : 305 cm² (4 à 8 ans), 350 cm² (9 à 13 ans), 370 cm² (14 à 18 ans), 585 cm² (19 ans et plus)</p> <p>Charge : application instantanée</p> <p>Fraction de la substance en poids : 0,1 – 1 %</p> <p>Quantité de produit : 3,4 g (Bremmer 2006)</p> <p>Modèle d'absorption : fraction fixe</p> <p>Fraction d'absorption : 0,5</p>
Colorant capillaire permanent (voie cutanée) ^a	<p>Concentration : 0,1 – 10,5 %^c (communication personnelle, courriels de la DSPC de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, septembre 2018; non référencé)</p> <p>Surface exposée : 370 cm² (14 à 18 ans), 585 cm² (19 ans et plus)</p> <p>Charge : application instantanée</p> <p>Fraction de la substance en poids : 0,1 – 10,5 %</p> <p>Quantité de produit (colorant capillaire en liquide) : 132,6 g (Ramirez-Martinez et al. 2015)</p> <p>Quantité de produit (colorant capillaire en poudre) : 66,3 g (d'après l'étiquette du produit et le jugement professionnel)</p> <p>Modèle d'absorption : fraction fixe</p> <p>Fraction d'absorption : 0,5</p>

^a Les estimations de l'exposition aux cosmétiques ont été établies à l'aide de ConsExpo Web (2016).

^b Sauf indication contraire, les valeurs par défaut proviennent de la fiche d'information pertinente de ConsExpo pour le scénario présenté.

^c Cette concentration de 10,5 % est indiquée dans un colorant capillaire en poudre qui sera dilué à environ 1,1 % avant application. On mélange 0,21 oz de poudre à 2 oz d'eau avant l'application, conformément à l'étiquette du produit.

Concentration = $(m_{\text{poudre}}/m_{\text{eau}}) * 0,105 = (0,21 \text{ oz} / 2 \text{ oz}) * 0,105 = 0,011 = 1,1 \%$

Tableau B-5. Hypothèses des paramètres d'exposition par voie cutanée et par inhalation pour la DMA présente dans des produits pour automobile

Scénario d'exposition	Hypothèses
Adhésif à 2 composants (inhalation)	<p>Concentration maximale : 5 % (FSS 2019)</p> <p>Scénario : colle à 2 composants pour le bricolage – fiche d'information (RIVM 2007a)</p>

	<p>Groupe d'âge : 19 ans et plus</p> <p>Exposition à la vapeur, modèle d'évaporation Durée de l'exposition : 240 minutes Quantité de produit : 20 g, 215 g^b (FSS 2019) Poids % : 2,5 (la substance est seulement l'un des composants) Volume de la pièce : 90 m³^c Vitesse de ventilation : 1,5/h Vitesse d'inhalation : 15,1 m³/j Température d'application : 25 °C Coefficient de transfert de masse : 10 m/h Surface exposée : 0,05 m² (petit projet) , 1 m² (gros projet) Durée de l'émission : 8 min (petit projet) , 50 min (gros projet)</p>
Adhésif à 2 composants (voie cutanée)	<p>Concentration maximale : 5 % (FSS 2019)</p> <p>Scénario : colle à 2 composants pour le bricolage – fiche d'information (RIVM 2007a)</p> <p>Groupe d'âge : 19 ans et plus</p> <p>Surface : 43 cm² Charge : application instantanée Poids % : 2,5 (la substance est seulement l'un des composants) Quantité de produit : 0,1 g (petit projet), 1 g (gros projet, quantité maximale selon l'annexe A.2 dans RIVM 2007)</p>
Mastic de finition (inhalation)	<p>Concentration maximale : 1 % (FSS 2015b)</p> <p>Groupe d'âge : 19 ans et plus</p> <p>Scénario : application – mastic à 2 composants pour les produits de bricolage – fiche d'information (RIVM 2007a)</p> <p>Exposition à la vapeur, modèle d'évaporation Durée de l'exposition : 240 minutes Quantité de produit : 200 g (réf), 1500 g^d (FSS 2015b) Volume de la pièce : 90 m³^c Vitesse de ventilation : 1,5/h Vitesse d'inhalation : 15,1 m³/j Température d'application : 25 °C Coefficient de transfert de masse : 10 m/h Surface exposée : 0,005 m² (petit projet), 0,1 m² (gros projet) Durée de l'émission : 30 min (petit projet), 30 min (gros projet)</p>

<p>Mastic de finition (voie cutanée)</p>	<p>Concentration maximale : 1 % (FSS 2015b)</p> <p>Groupe d'âge : 19 ans et plus</p> <p>Scénario : application – mastic à 2 composants pour les produits de bricolage – fiche d'information (RIVM 2007a)</p> <p>Surface exposée : 22 cm² Charge : application instantanée Fraction de la substance en poids : 1 % Quantité de produit : 0,2 g</p>
<p>Apprêt de peinture (pulvérisation) (inhalation)</p>	<p>Concentration maximale : 1 % (FSS 2017)</p> <p>Groupe d'âge : 19 ans et plus</p> <p>Scénario : mélange et charge - peinture à deux composants d'après la fiche d'information des produits de peinture (RIVM 2007b)</p> <p>Exposition à la vapeur, modèle d'évaporation Durée de l'exposition : 5 minutes Quantité de produit : 800 g^e (FSS 2017) Volume de la pièce : 90 m^{3 c} Vitesse de ventilation : 1,5/h Vitesse d'inhalation : 15,1 m³/j Température d'application : 20 °C Coefficient de transfert de masse : 10 m/h Mode de rejet dans la surface : constant Surface exposée : 0,0095 m² Durée de l'émission : 5 min</p> <p>Scénario : application – pulvérisation au pistolet pneumatique d'après la fiche d'information des produits de peinture (RIVM 2007b)</p> <p>Exposition à la pulvérisation, rejet instantané Durée de l'exposition : 25 minutes Quantité de produit : 800 g^e Volume de la pièce : 90 m^{3 c} Vitesse de ventilation : 1,5/h Vitesse d'inhalation : 15,1 m³/j</p>
<p>Apprêt de peinture (pulvérisation) (voie cutanée)</p>	<p>Concentration maximale : 1 % (FSS 2017)</p>

	<p>Groupe d'âge : 19 ans et plus</p> <p>Scénario : mélange et charge - peinture à deux composants d'après la fiche d'information des produits de peinture (RIVM 2007b)</p> <p>Superficie exposée : 2 cm² Charge : application instantanée Fraction de la substance en poids : 1 % Quantité de produit : 0,05 g</p> <p>Scénario : application – pulvérisation pneumatique d'après la fiche d'information des produits de peinture</p> <p>Charge : taux constant Fraction de la substance en poids : 1 % Taux de contact : 110 mg/min Durée du rejet : 13,3 min</p>
--	--

^a Sauf indication contraire, les valeurs par défaut proviennent de la fiche d'information pertinente de ConsExpo pour le scénario présenté.

^b Il est supposé que tout le flacon d'adhésif est utilisé.

^c Modification de la valeur par défaut de ConsExpo de 34 m³ à 90 m³ pour estimer le volume d'un garage pour deux voitures (90 m³ est le volume par défaut pour un garage utilisé dans le modèle Consumer Exposition Model v. 2.0 de l'EPA, et cette valeur est conforme aux valeurs de Batterman et al. (2007); ce volume de garage est suffisant pour permettre de travailler sur une voiture).

^d Il est supposé que la moitié de la boîte de mastic de finition pour carrosserie est utilisée, sur la base d'un jugement professionnel.

^e Sur la base d'un jugement professionnel (en supposant qu'il faut environ 1 L de peinture, le produit doit être mélangé dans un rapport de 4:1 avec le catalyseur (selon les instructions sur l'étiquette), et en supposant que la substance d'intérêt soit contenue dans environ 800 g).

Annexe C : Calcul de l'absorption journalière moyenne pendant la durée de vie

Afin d'estimer le risque de cancer dû à l'exposition à la NNNPA et à la MB2CA, nous avons calculé l'absorption journalière moyenne sur toute la durée de la vie (AJMDV) due aux milieux de l'environnement et aux aliments et à une exposition par voie cutanée et/ou orale aux marqueurs et aux textiles à l'aide de l'équation suivante (Santé Canada 2013).

AJMDV = vitesse d'exposition x durée de l'exposition/durée de la vie

avec :

vitesse d'exposition = absorption quotidienne en mg/kg pc/j

durée de l'exposition = durée de l'exposition au cours de la vie (années)

durée de la vie = nombre d'années de la vie = 80 ans

NNNPA

Les limites supérieure et inférieure estimées de l'exposition systémique à la NNNPA due à l'exposition quotidienne aux marqueurs (voie orale/cutanée) sont présentées dans le tableau C-1. Celles de l'exposition systémique à la NNNPA due à l'exposition quotidienne aux textiles (voie orale/cutanée) le sont dans le tableau C-2.

Tableau C-1. Exposition estimée à la NNNPA due aux marqueurs (détails à l'annexe B)

Groupe d'âge	0 à 5 mois ^a	6 à 11 mois ^a	1 an	2 à 3 ans	4 à 8 ans	9 à 13 ans	14 à 18 ans	19 ans et plus
Marqueurs (mg/kg pc/j)	0	0	2,27E-04 – 1,14E-03	1,67E-04 – 8,33E-04	1,09E-04 – 5,43E-04	5,95E-05 – 2,98E-04	4,03E-05 – 2,02E-04	3,38E-05 – 1,69E-04

^a On ne s'attend pas à ce que les marqueurs soient utilisés par des enfants de moins de 1 an.

$$AJMDV_{inf} = (0 \times 0,5/80) + (0 \times 0,5/80) + (2,27E-04 \times 1/80) + (1,67E-04 \times 2/80) + (1,09E-04 \times 5/80) + (5,95E-05 \times 5/80) + (4,03E-05 \times 5/80) + (3,38E-05 \times 61/80)$$

$$= 4,58E-05 \text{ mg/kg pc/j}$$

$$AJMDV_{sup} = (0 \times 0,5/80) + (0 \times 0,5/80) + (1,14E-03 \times 1/80) + (8,33E-04 \times 2/80) + (5,43E-04 \times 5/80) + (2,98E-04 \times 5/80) + (2,02E-04 \times 5/80) + (1,69E-04 \times 61/80)$$

$$= 2,29E-04 \text{ mg/kg pc/j}$$

Tableau C-2. Exposition estimée à la NNNPA due aux textiles (détails à l'annexe B)

Groupe d'âge	0 à 5 mois	6 à 11 mois	1 an	2 à 3 ans	4 à 8 ans	9 à 13 ans	14 à 18 ans	19 ans et plus
Textiles, corps entier (mg/kg pc/j)	5,56E-05	4,95E-05	4,82E-05	4,33E-05	3,87E-05	3,19E-05	2,77E-05	2,53E-05
Mise à la bouche d'objets en textile (mg/kg pc/j)	3,17E-07	2,20E-07	1,82E-07	1,33E-07	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.

Abréviation : s.o. = sans objet.

Voie cutanée

$$AJMDV = (5,56E-05 \times 0,5/80) + (4,95E-05 \times 0,5/80) + (4,82E-05 \times 1/80) + (4,33E-05 \times 2/80) + (3,87E-05 \times 5/80) + (3,19E-05 \times 5/80) + (2,77E-05 \times 5/80) + (2,53E-05 \times 61/80)$$

$$= 2,78E-05 \text{ mg/kg pc/ja}$$

Voie orale

$$AJMDV_{\text{sup}} = (3,17E-07 \times 0,5/80) + (2,1978E-07 \times 0,5/80) + (1,81818E-07 \times 1/80) + (1,33333E-07 \times 2/80) + (0 \times 5/80) + (0 \times 5/80) + (0 \times 5/80) + (0 \times 61/80)$$

$$= 8,96E-08 \text{ mg/kg pc/j}$$

MB2CA

Les estimations de l'absorption annuelle due aux milieux de l'environnement, telles qu'elles figurent dans le tableau A-3, ont été utilisées pour calculer l'absorption journalière moyenne sur toute la durée de la vie pour la population vivant à proximité d'installations qui utilisent la MB2CA à des fins de transformation et de production.

AJMDV due aux milieux de l'environnement (air) :

$$AJMDV : (1,45E-05 \times 0,5/80) + (1,46E-05 \times 0,5/80) + (1,79E-05 \times 1/80) + (1,52E-05 \times 2/80) + (1,19E-05 \times 5/80) + (8,18E-06 \times 5/80) + (6,34E-06 \times 5/80) + (5,05E-06 \times 61/80)$$

$$= 6,29E-6 \text{ } \mu\text{g/kg pc/j} \text{ ou } 6,29E-9 \text{ mg/kg pc/j}$$

L'EPA (2006) a recommandé l'utilisation de facteurs d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) lorsqu'on utilise le facteur de pente du cancer buccal établi pour la MB2CA afin de déterminer le risque de cancer chez les jeunes enfants. Par conséquent, les valeurs FAFA recommandées par l'EPA (2005) ont été prises en compte et ajustées selon les groupes d'âge utilisés par Santé Canada (voir le tableau C-4). Ces facteurs ont ensuite

été appliqués au calcul du risque de cancer pour chaque groupe d'âge et utilisés pour calculer le risque de cancer pour la durée de la vie (voir le tableau C-5).

Tableau C-4. Facteurs d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) utilisés pour déterminer le risque de cancer pour les Canadiens dû à l'exposition à la MB2CA

Stade de vie	Âge (année)	FAFA
Nourrissons	0 à 5 mois	10
Nourrissons	6 à 11 mois	10
Tout-petit	1 an	10
Tout-petit	2 à 3 ans	3
Enfants	4 à 8 ans	3
Pré-adolescents	9 à 13 ans	3
Adolescents	14 à 18 ans	1.8 ^a
Adultes	19 ans et plus	1

^a $FAFA_{14-18} = (FAFA_{14-15} \times D_{14-15}/D_{14-18}) + (FAFA_{16-18} \times D_{16-18}/D_{14-18}) = 1,8$, où Di = durée de l'exposition (années)
 $[FAFA_{14-18} = (3 \times 2/5) + (1 \times 3/5) = 1,8]$.

Tableau C-5. Risques de cancer pour les groupes d'âge utilisés dans le calcul du risque de cancer pour la durée de la vie

Groupe d'âge	Risque de cancer pour le groupe d'âge ^a
0 à 5 mois	9,06E-11
6 à 11 mois	9,15E-11
1 an	1,79E-8
2 à 3 ans	4,56E-9
4 à 8 ans	3,57E-9
9 à 13 ans	2,46E-9
14 à 18 ans	1,14E-9
19 ans et plus	5,05E-10
Risque de cancer pour la durée de la vie^b =	3,04E-8

^a Risque de cancer pour le groupe d'âge = [facteur de pente par voie orale (mg/kg p.c./j)⁻¹ × FAFA × estimation de l'exposition (mg/kg p.c./j) × pondération dans le temps_{groupe d'âge}]; exemple pour les nourrissons de 0 à 5 mois = 0,1 (mg/kg p.c./j)⁻¹ × 10 × (1,45E-8 mg/kg p.c./j × 0,5/80) = 9,06E-11.

^b Risque de cancer pour la durée de la vie = somme des risques pour tous les groupes d'âge.