



Gouvernement
du Canada

Government
of Canada

ÉBAUCHE D'ÉVALUATION PRÉALABLE

Composés hétérocycliques

Numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service

96-45-7

100-97-0

110-91-8

4174-09-8

Novembre 2017

Résumé

En vertu de l'article 74 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) (LCPE), la ministre de l'Environnement et la ministre de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable de quatre des sept substances collectivement appelées le « groupe des composés hétérocycliques » dans le cadre du Plan de gestion des substances chimiques. Ces quatre substances ont été évaluées en priorité, car elles répondent aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE. Trois des sept substances ont été ensuite jugées peu préoccupantes au moyen d'autres méthodes d'évaluation; les décisions les concernant sont présentées dans un rapport distinct¹. En conséquence, la présente évaluation préalable porte sur les quatre substances énumérées dans le tableau ci-dessous.

Substances du groupe des composés hétérocycliques

| NE CAS ² | Nom sur la Liste intérieure | Nom commun |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 96-45-7 | imidazolidine-2-thione | éthylènthio-urée (ETU) |
| 100-97-0 | méthénamine | méthénamine |
| 110-91-8 | morpholine | morpholine |
| 4174-09-8 | 2,4-Dihydro-4-[(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1 H-pyrazol-4-yl)méthylène]-5-méthyl-2-phényl-3 H-pyrazol-3-one | S.O. |

S.O : Sans objet

Au Canada, l'ETU est utilisée en tant qu'intermédiaire, comme agent accélérateur et vulcanisant dans la formation du plastique et du caoutchouc. En 2008, moins de 1000 kg ont été produits au Canada, et entre 10 000 et 100 000 kg y ont été importés.

En 2011, entre 100 000 et 1 000 000 kg de méthénamine ont été fabriqués au Canada, et entre 100 000 et 1 000 000 kg y ont été importés cette même année. La méthénamine est utilisée pour la plus grande part en tant qu'agent de réticulation dans la formation de résines phénoliques et de résines urée-formaldéhyde, ainsi que du caoutchouc. La méthénamine est consommée durant la réticulation. On l'utilise aussi en tant que produit intermédiaire dans les réactions de nitration pour la production

¹ Les conclusions établies pour les substances portant les numéros CAS 132-65-0, 28984-69-2 et 68909-18-2 sont fournies dans l'ébauche d'évaluation préalable des substances reconnues comme suscitant peu de préoccupations selon la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE) et l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances.

² Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (numéro CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf lorsqu'elle est requise pour appuyer des exigences législatives ou pour l'établissement de rapports au gouvernement du Canada lorsque les renseignements et les rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans la permission préalable et par écrit de l'American Chemical Society.

d'explosifs, et dans la production de tablettes de combustible. Les produits cosmétiques peuvent aussi contenir de faibles concentrations de méthénamine en tant qu'agent de conservation. Les matériaux d'emballage alimentaire peuvent aussi renfermer de la méthénamine.

En 2011, entre 1 000 et 10 000 kg de morpholine ont été fabriqués au Canada, et entre 100 000 et 1 000 000 kg y ont été importés cette même année. La morpholine est utilisée principalement en tant qu'intermédiaire dans la production d'accélérateurs de la vulcanisation du caoutchouc, de produits pharmaceutiques, de pesticides, d'azurants optiques, d'antioxydants et de solvants industriels. Elle est aussi employée dans les systèmes à eau et à vapeur en circuit fermé pour prévenir la corrosion, en tant que produit chimique dans les champs pétrolifères et solvant et émulsifiant dans la préparation des revêtements en cire destinés aux fruits et légumes. Elle joue aussi un rôle dans la fabrication de certains matériaux d'emballage alimentaire (comme les revêtements intérieurs).

En 2011, entre 1 000 et 10 000 kg de la substance ayant le NE CAS 4174-09-8 ont été importés au Canada. La substance ayant le NE CAS 4174-09-8 est un colorant utilisé dans les matériaux et articles en plastique, les vernis et les revêtements. Il s'agit aussi d'un colorant employé dans les matériaux d'emballage alimentaire en polystyrène, en polycarbonate et en polyéthylène téréphtalate.

Les risques des substances du groupe des composés hétérocycliques pour l'environnement ont été caractérisés au moyen de l'approche de la classification du risque écologique des substances organiques (CRE). La CRE est une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au risque et à l'exposition et d'une pondération des éléments de preuve pour classer le risque. Les profils de danger sont principalement établis sur la base de paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, à des seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité biologique et chimique. Parmi les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition, citons le taux d'émission potentiel, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Une matrice de risque est utilisée pour que soit assigné aux substances un risque de préoccupation faible, moyen ou élevé, selon leur profil de danger et d'exposition. La CRE a permis de déterminer que les quatre substances du groupe des composés hétérocycliques présentent un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, le risque que l'ETU, la méthénamine, la morpholine et la substance portant le NE CAS 4174-09-8 nuisent aux organismes et à l'intégrité globale de l'environnement est faible. Il est proposé de conclure que l'ETU, la méthénamine, la morpholine et la substance ayant le NE CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères énoncés aux alinéas 64a) ou 64b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la

diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie.

Des études en laboratoire montrent que l'ETU est cancérogène. L'exposition de la population générale à l'ETU peut découler de l'ingestion d'aliments et d'eau potable, en raison du traitement des cultures par des fongicides à base d'éthylène bisdithiocarbamate qui forment de l'ETU lorsqu'ils se dégradent. Ces sources d'exposition à l'ETU sont prises en considération, en vertu de la Loi sur les produits antiparasites, dans la réévaluation par Santé Canada des fongicides à base d'éthylène bisdithiocarbamate. L'ETU ne sera donc pas abordée dans la présente évaluation.

La population générale peut être exposée par voie cutanée à des résidus d'ETU ayant été libérés par des produits du caoutchouc. Le risque pour la santé humaine a donc été évalué en comparant les estimations de l'exposition à l'ETU associée aux produits du caoutchouc aux concentrations ayant des effets sur la santé rapportés dans des études sur des animaux, notamment le point de référence provoquant des effets cancérogènes établi précédemment par Santé Canada. Le risque pour la santé humaine a été jugé faible tant pour les effets non cancérogènes que cancérogènes.

L'exposition de la population générale à la méthénamine peut être attribuable aux cosmétiques dans lesquels elle tient lieu d'agent de conservation, aux produits de consommation et aux matériaux d'emballage alimentaire. Pour la population générale, les marges d'exposition associées aux doses critiques de méthénamine sont jugées appropriées pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

L'exposition de la population générale à la morpholine devrait se limiter à l'utilisation d'un petit nombre de produits de consommation, principalement des produits de polissage et des cires domestiques et automobiles ainsi que des produits connexes d'entretien automobile. La morpholine peut aussi être ajoutée à certains mélanges de cire utilisés sur les fruits et légumes frais, comme les pommes. Il existe donc un risque d'exposition par la voie alimentaire à des traces de morpholine quand des fruits et légumes enrobés sont consommés. Dans le cas des emballages alimentaires, la morpholine n'est pas une source importante d'exposition par la voie alimentaire. Il existe aussi un risque d'exposition par les désinfectants en aérosol. Santé Canada (en 2002) a évalué si l'utilisation de la morpholine dans les cires enrobant les pommes est sans danger, et a déterminé que cette utilisation ne présentait pas de risques pour la santé humaine. Pour la population générale, il est jugé acceptable de comparer les concentrations de morpholine auxquels les consommateurs peuvent être exposés et les doses critiques établies lors d'études laboratoires pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

La substance ayant le NE CAS 4174-09-8 peut servir de colorant dans les matériaux d'emballage alimentaire, car elle ne devrait pas être libérée par le matériel d'emballage.

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

L'exposition est jugée négligeable, et le risque pour la santé humaine est donc considéré faible.

À la lumière des renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que l'ETU, la méthénamine, la morpholine, et la substance portant le NE CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la santé ou la vie humaine.

Il est proposé de conclure que l'ETU, la méthénamine, la morpholine, la substance portant le NE CAS 4174-09-8 ne satisfont pas aux critères énoncés dans l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Résumé | Error! Bookmark not defined. |
| 1. Présentation | 1 |
| 2. Identité des substances | 3 |
| 3. Caractérisation des risques pour l'environnement | 5 |
| 4. ETU | 7 |
| 4.1 Sources et utilisation | 7 |
| 4.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement | 8 |
| 4.3 Risque d'effets nocifs pour la santé humaine | 8 |
| 4.3.1 Évaluation de l'exposition | 8 |
| 4.3.2 Évaluation des effets sur la santé | 11 |
| 4.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine | 13 |
| 5. Méthénamine | Error! Bookmark not defined. |
| 5.1 Sources et utilisations | 14 |
| 5.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement | 17 |
| 5.3 Risque d'effets nocifs sur la santé humaine | 17 |
| 5.3.1 Évaluation de l'exposition | 17 |
| 5.3.2 Évaluation des effets sur la santé | 18 |
| 5.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine | 19 |
| 6. Morpholine | 20 |
| 6.1 Sources et utilisations | 20 |
| 6.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement | 22 |
| 6.3 Risque d'effets nocifs sur la santé humaine | 22 |
| 6.3.1 Évaluation de l'exposition | 22 |
| 6.3.2 Évaluation des effets sur la santé | 24 |
| 6.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine | 25 |
| 7. NE CAS 4174-09-8 | 26 |
| 7.1 Sources et utilisations | 26 |
| 7.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement | 27 |
| 7.3 Risque d'effets nocifs sur la santé humaine | 28 |
| 7.3.1 Évaluation de l'exposition | 28 |
| 7.3.2 Évaluation des effets sur la santé | 28 |
| 7.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine | 28 |
| 8. Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine | 28 |
| 9. Conclusion | 29 |
| Références | 30 |
| Annexe A – Propriétés physico-chimiques | 35 |
| Annexe B – Exposition à l'ETU contenue dans les produits de consommation | 36 |

Liste des tableaux

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1-1. Substances du groupe des composés hétérocycliques qui ont été évaluées par d'autres approches..... | 1 |
| Tableau 2-1. Identité de la substance – ETU | 3 |
| Tableau 2-2. Identité de la substance – méthénamine..... | 4 |
| Tableau 2-3. Identité de la substance – morpholine..... | 4 |
| Tableau 2-4. Identité de la substance – NE CAS 4174-09-8..... | 5 |
| Tableau 4-1. Autres utilisations de l'ETU au Canada..... | 7 |
| Tableau 5-1. Autres usages de la méthénamine au Canada | 15 |
| Tableau 6-1. Autres usages de la morpholine au Canada | 20 |

1. Présentation

En vertu de l'article 74 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) (LCPE 1999), la ministre de l'Environnement et du Changement climatique et la ministre de la Santé ont réalisé une évaluation préalable portant sur quatre des sept substances collectivement appelées « groupe des composés hétérocycliques » dans le cadre du Plan de gestion des substances chimiques, pour déterminer si elles présentent ou pourraient présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Ces quatre substances ont été évaluées en priorité, car elles répondent aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE (ECCC, SC [modifié en 2007]).

Les trois autres substances (présentées au Tableau 1-1, ci-dessous) ont été caractérisées au moyen de l'approche de la classification du risque écologique des substances organiques (CRE) et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT (ECCC, 2016a; Santé Canada, 2016) et ont été jugées peu préoccupantes à la fois pour la santé humaine et l'environnement. C'est la raison pour laquelle elles ne seront pas traitées dans le présent rapport. Les conclusions tirées sur ces trois substances sont présentées dans l'ébauche d'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 pour certaines substances (ECCC, SC, 2017).

Tableau 1-1. Substances du groupe des composés hétérocycliques qui ont été évaluées par d'autres approches

| NE CAS³ | Nom sur la Liste intérieure des substances | Approche par laquelle la substance a été évaluée | Références |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|
| 132-65-0 | Dibenzothiophène | CRE/SPT | ECCC, SC, 2017 |
| 28984-69-2 | 2-(Heptadécényl)-2-oxazoline-4,4-diméthanol | CRE/SPT | ECCC, SC, 2017 |
| 68909-18-2 | Benzylpyridinium, dérivés éthylés et méthylés, chlorures | CRE/SPT | ECCC, SC, 2017 |

Les quatre autres substances seront évaluées directement dans la présente ébauche d'évaluation préalable.

³ Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (numéro CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf lorsqu'elle est requise pour appuyer des exigences législatives ou pour l'établissement de rapports au gouvernement du Canada lorsque les renseignements et les rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans la permission préalable et par écrit de l'American Chemical Society.

Les risques pour l'environnement associés aux substances du groupe des composés hétérocycliques ont été caractérisés au moyen du document sur l'approche scientifique : classification du risque écologique des substances organiques (ECCC, 2016a). La CRE décrit le danger associé à une substance à l'aide de paramètres clés comme le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, la biodisponibilité et l'activité biologique et chimique, et tient compte de l'exposition potentielle des organismes dans les milieux aquatique et terrestre en fonction des facteurs que sont le taux d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Les divers éléments de preuve sont groupés pour repérer les substances qui nécessitent une évaluation approfondie en raison de leurs risques pour l'environnement ou celles dont la probabilité de nuire à l'environnement est faible.

Bien que les quatre substances évaluées dans la présente ébauche d'évaluation préalable forment ensemble le groupe des composés hétérocycliques, il ne convient pas de caractériser l'exposition, le danger et les risques des substances du groupe en tant qu'une seule entité parce qu'elles ne sont pas suffisamment similaires; par conséquent, on a évalué les risques pour l'environnement et la santé humaine de chacune d'entre elles en fonction de leur utilisation et/ou du profil de danger. L'évaluation de chaque substance est l'objet d'un chapitre distinct.

Dans la présente ébauche d'évaluation préalable, on a pris en considération les données sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition. Les données pertinentes recueillies jusqu'en juillet 2016 ont été examinées. Les données empiriques tirées d'études importantes ainsi que certains résultats issus de la modélisation ont servi à tirer les conclusions proposées. Lorsqu'elles étaient existantes et pertinentes, les données provenant d'évaluations menées par d'autres pays ont été étudiées. Dans l'approche adoptée, on a eu recours aux points de référence pour l'ETU et la morpholine associés à des effets pour la santé précédemment établis par l'ARLA et la Direction des aliments de Santé Canada, respectivement. En outre, on s'est appuyé sur les activités d'évaluation de la méthénamine menées par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et les points de référence de la substance adoptés par cette agence.

La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada travaillant sur les programmes d'évaluation des risques de la LCPE et comprend aussi des intrants d'autres programmes de ces ministères. Le document sur la CRE a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que des commentaires de l'extérieur aient été pris en compte, Environnement et Changement climatique Canada et Santé Canada demeurent responsables du contenu final et des conclusions de la présente évaluation préalable.

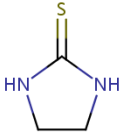
La présente ébauche d'évaluation préalable repose sur des renseignements essentiels pour déterminer si les substances satisfont aux critères énoncés à l'article 64 de la

LCPE. À cette fin, des renseignements scientifiques ont été examinés et une approche basée sur une pondération des éléments de preuve et le principe de précaution⁴ a été adoptée. Dans la présente ébauche d'évaluation préalable, les renseignements essentiels et les éléments à partir desquels la conclusion a été tirée sont présentés.

2. Identité des substances

La substance, imidazolidine-2-thione, couramment appelée éthylène thiourée (ETU), ci-après désignée ETU, est une substance chimique organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem, 2015). Les données sur l'ETU sont résumées au tableau 2-1.

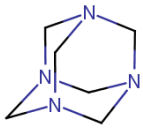
Tableau 2-1. Identité de la substance – ETU

| NE CAS | Nom sur la LIS (nom commun) | Structure chimique et formule moléculaire | Poids moléculaire (g/mol) |
|---------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 96-45-7 | imidazolidine-2-thione (ETU) |  C ₃ H ₆ N ₂ S | 102,2 |

La substance 1,3,5,7-tétraazaadamante, couramment appelée méthénamine, ci-après désignée méthénamine, est un composé organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem, 2015). Les données concernant la méthénamine sont résumées au tableau 2-2.


⁴La détermination de la conformité à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE repose sur une évaluation des risques pour l'environnement et/ou la santé humaine découlant des expositions dans l'environnement, en général. Pour les humains, ceci inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition à l'air ambiant ou intérieur, à l'eau potable, aux aliments et aux produits de consommation. Une conclusion en vertu de la LCPE n'est ni utile ni proscrite dans le cadre d'une évaluation basée sur des critères de risque du *Règlement sur les matières dangereuses*, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail, pour les produits dangereux destinés à être utilisés, manipulés et conservés sur le lieu de travail. 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.

Tableau 2-2. Identité de la substance – méthénamine

| NE CAS | Nom sur la LIS (nom commun) | Structure chimique et formule moléculaire | Poids moléculaire (g/mol) |
|----------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 100-97-0 | méthénamine |  $C_6H_{12}N_4$ | 140,2 |

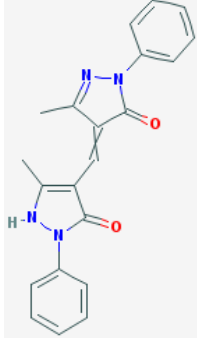
La substance tétrahydro-1,4-oxazine, couramment appelée morpholine, désignée ci-après morpholine, est un composé organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem, 2015). Les données concernant la morpholine sont résumées au tableau 2-3.

Tableau 2-3. Identité de la substance – morpholine

| NE CAS ⁴ | Nom sur la LIS (nom commun) | Structure chimique et formule moléculaire | Poids moléculaire (g/mol) |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 110-91-8 | morpholine |  C_4H_9NO | 87,1 |

La substance, 2,4-dihydro-4-[(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthylène]-5-méthyl-2-phényl-3H-pyrazol-3-one, ci-après désignée par le NE CAS 4174-09-8, est un composé organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem, 2015). Les données concernant la substance ayant le NE CAS 4174-09-8 sont résumées au tableau 2-4.

Tableau 2-4. Identité de la substance – NE CAS 4174-09-8

| NE CAS ⁴ | Nom sur la LIS | Structure chimique et formule moléculaire | Poids moléculaire (g/mol) |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 4174-09-8 | 2,4-dihydro-4-[(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)méthylène]-5-méthyl-2-phényl-3H-pyrazol-3-one |  $C_{21}H_{18}N_4O_2$ | 358,4 |

Un résumé des propriétés physico-chimiques des quatre substances hétérocycliques se trouve à l'annexe A. D'autres propriétés physico-chimiques sont présentées dans le document d'ECCC (2016b).

3. Caractérisation des risques pour l'environnement

Les risques pour l'environnement associés aux substances du groupe des composés hétérocycliques ont été caractérisés au moyen de l'approche de la CRE (ECCC, 2016a). Il s'agit d'une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au risque et à l'exposition et d'une pondération des éléments de preuve pour classer le risque. Les divers éléments de preuve sont rassemblés pour que l'on puisse distinguer les substances présentant un pouvoir faible ou élevé et un risque d'exposition faible ou élevé dans divers milieux. Cette approche permet de réduire l'incertitude associée à la caractérisation des risques contrairement à une approche basée sur un seul paramètre mesuré dans un seul milieu (p. ex. CL₅₀). Les paragraphes suivants résument l'approche, qui est décrite en détail dans le document d'ECCC (2016a).

Les données sur les propriétés physico-chimiques (demi-vie chimique dans divers milieux et biotes, coefficient de partition, bioconcentration dans les poissons), l'écotoxicité aiguë chez le poisson, et le volume de ces produits importés ou fabriqués au Canada, ont été colligées à partir de publications scientifiques, de bases de données empiriques (p. ex. boîte à outils RQSA de l'OCDE) et des réponses aux collectes de renseignements réalisées en vertu de l'article 71 de la LCPE, ou ont été obtenues à partir de la relation quantitative structure-activité (RQSA) ou des modèles du 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 à ces substances.

Les profils de danger ont été principalement établis à l'aide de paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, à des seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les profils d'exposition ont aussi été élaborés à partir de plusieurs paramètres, dont le taux d'émission potentiel, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Les profils de danger et d'exposition ont été comparés aux critères de décision afin de classer le potentiel de risque et d'exposition de chaque substance organique comme faible, moyen ou élevé. D'autres règles ont été appliquées (p. ex. cohérence du classement, marge d'exposition) pour améliorer le classement préliminaire du risque et de l'exposition.

Une matrice de risque a été utilisée pour assigner à chaque substance un risque faible, moyen ou élevé, en fonction de ce classement du risque et de l'exposition. Le classement du risque obtenu par la CRE a été vérifié en suivant une approche en deux étapes. La première étape consistait à modifier le classement du risque (qui passe de moyen ou élevé à faible) des substances présentant un faible taux d'émission estimé dans l'eau, après traitement des eaux usées, ce qui représente un faible risque d'exposition. La deuxième étape consistait à revoir les résultats de classement faible ou moyen à la lumière de scénarios de risque relativement prudents à l'échelle locale (c.-à-d. dans la zone à proximité du point de rejet), conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si le classement du risque devrait être reclassé à un niveau supérieur.

La CRE est une approche pondérée qui vise à réduire au minimum le risque d'un surclassement ou d'un sous-classement du danger, de l'exposition et du risque subséquent. Les approches équilibrées utilisées pour réduire les incertitudes sont décrites en détail dans le document d'ECCC (2016a). Dans ce qui suit, deux des domaines d'incertitude les plus importants sont décrits. Des valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées erronées peuvent modifier le classement du risque, en particulier dans le cas des paramètres liés à des valeurs de résidus dans les tissus (p. ex. mode d'action toxique), dont un grand nombre sont prédites à partir de modèles de RQSA. Toutefois, l'incidence de ce type d'erreur est atténuée par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane donnera une valeur prudente (protectrice) de résidus dans les tissus qui servira à l'analyse critique des résidus corporels. 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 profil structurel du mode d'action, la réactivité et/ou l'affinité de liaison à l'œstrogène. Les changements ou les erreurs touchant les quantités chimiques peuvent mener à un classement différent de l'exposition, le classement de l'exposition et du risque étant très sensible au taux d'émission et aux quantités utilisées. Les classements obtenus au moyen de l'approche de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada, compte tenu des quantités vraisemblablement utilisées actuellement, mais pourraient ne pas rendre compte des tendances futures.

4. ETU

4.1 Sources et utilisation

L'ETU n'est pas présent à l'état naturel dans l'environnement. Il est principalement utilisé comme accélérateur ou agent de vulcanisation dans le curage du polychloroprène (néoprène) et du polyacrylate, qui sont des caoutchoucs (IARC, 1974; IARC, 2001; HSDB, 1983-2017; Pays-Bas, 1999). L'ETU est un produit de dégradation, un métabolite et un résidu des fongicides à base d'éthylène bis-dithiocarbamate, comme le mancozèbe et le métirame. Dans son projet de décision de réévaluation, l'ARLA a cerné des risques de cancérogénicité découlant d'une exposition à l'ETU par l'ingestion d'aliments et d'eau potable provenant de fongicides à base d'éthylène-bis-dithiocarbamate (ARLA, 2013, 2014). Une réévaluation est actuellement en cours, et toute mesure de réduction des risques nécessaire sera mise en œuvre en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires pour réduire l'exposition et les risques associés à l'ETU.

D'après les renseignements présentés à la suite d'une collecte de renseignements en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2009), moins de 1 000 kg d'ETU ont été fabriqués au Canada en 2008, et entre 10 000 et 100 000 kg d'ETU ont été importés au Canada au cours de cette même année⁵. Aux États-Unis, la production d'ETU a été évaluée entre 0,45 et 4,5 millions de kg en 2012 (CDAT, 2015).

Compte tenu de ces utilisations, l'ETU est présente en petites quantités dans certains produits de consommation contenant du caoutchouc synthétique. D'autres renseignements sur les utilisations au Canada sont présentés au tableau 4-1.

Tableau 4-1. Autres utilisations de l'ETU au Canada

| Utilisation | ETU |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Additif alimentaire ^a | Non |
| Matériaux pour l'emballage des aliments ^a | Oui |
| Base de données de produits pharmaceutiques ^b | Non |
| Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels ^c | Non |
| Base de données sur les produits de santé naturels homologués présents en tant qu'ingrédients médicinaux ou | Non |

⁵ Les valeurs reflètent les quantités déclarées à la suite d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012). Consulter l'enquête pour connaître les inclusions et les exclusions particulières (annexes 2 et 3).

| Utilisation | ETU |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| non médicaux dans les produits de santé naturels au Canada ^c | |
| Liste d'ingrédients dont l'usage est interdit ou restreint dans les cosmétiques ^d | Non |
| Signalé comme étant présent dans les cosmétiques, selon les déclarations présentées à Santé Canada en vertu du Règlement sur les cosmétiques ^d | Non |
| Formulant dans les produits antiparasitaires homologués au Canada ^e | Non (contaminant préoccupant à surveiller faisant partie de la liste des ingrédients actifs appartenant à la famille des éthylène-bis-dithiocarbamates) |

^a (Courriel de la Direction des aliments au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^b (Courriel de la Direction des produits thérapeutiques au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^c (Courriel de la Direction des produits de santé naturels sans ordonnance au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^d (Courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^e (Courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

4.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement

Les données essentielles et les éléments pris en compte pour produire les profils et les classements de l'exposition, du danger et du risque de l'ETU sont présentés dans le document d'ECCC (2016b).

Comme l'ETU est associé à un faible danger et à une faible exposition d'après l'approche de la CRE, cette substance a été classée comme présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est peu probable que l'ETU soit préoccupante pour les organismes ou pour l'intégrité globale de l'environnement au Canada.

4.3 Risque d'effets nocifs pour la santé humaine

4.3.1 Évaluation de l'exposition

Compartiments de l'environnement et aliments

La principale source d'exposition à l'ETU par l'ingestion d'aliments et d'eau devrait être l'utilisation de fongicides à base d'éthylène-bis-dithiocarbamate. Cette exposition subit

actuellement une évaluation, et l'ARLA de Santé Canada caractérise les risques pour la santé humaine (ARLA, 2013, 2014).

L'exposition découlant de l'utilisation de l'ETU comme agent antimicrobien dans les matériaux d'emballage alimentaire, comme le papier et les matières à base de carton, devrait être négligeable (communication personnelle, courriel de novembre 2015 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité).

Aucune autre donnée sur la concentration d'ETU dans un compartiment de l'environnement ou dans les aliments n'a été trouvée. L'ETU n'a pas été détecté dans la poussière domestique ni dans l'air intérieur. Cependant, cette substance risque d'être présente dans le sol et la poussière à proximité de fermes ou de lieux agricoles où l'on a épandu un fongicide à base d'éthylène-bis-dithiocarbamate comme l'ARLA le fait remarquer, et c'est pourquoi l'ARLA l'étudie (ARLA, 2013, 2014).

Produits de consommation

Le risque d'exposition à l'ETU découlant de l'utilisation de produits de consommation a été examiné. Comme l'ETU est utilisé dans le curage des caoutchoucs, on a étudié le risque d'exposition par voie cutanée à l'ETU contenu dans des produits à base de caoutchouc. Bien que le curage du caoutchouc transforme l'ETU en d'autres composés, des quantités résiduelles d'ETU peuvent être présentes (IARC, 1974). Par conséquent, les surfaces en caoutchouc peuvent libérer de l'ETU.

Les produits de consommation qui contiennent du néoprène comprennent les chaussures, certains contenants en caoutchouc souples (sac à lunch) et l'équipement de plongée. Pour mesurer la concentration d'ETU dans le néoprène et les produits en caoutchouc connexes, Santé Canada a mené une analyse de 33 produits différents vendus sur le marché (DSPC, 2016a). Les produits ont été coupés en morceaux de 1 cm³ d'environ 1 gramme qui ont été incubés toute la nuit à 40 °C dans une solution constituée à partie égale de méthanol et d'eau. La concentration d'ETU libérée par chacun des produits a alors été mesurée. Il a été établi que ces produits (dont 9 à base de néoprène) libéraient de 0,0022 à 0,0838 mg d'ETU par kilogramme de matière (DSPC, 2016a). La concentration la plus élevée a été choisie comme quantité totale d'ETU pouvant être libérée d'un produit à base de caoutchouc ou de néoprène.

Pour étudier l'exposition générale par voie cutanée à l'ETU contenue dans une matrice solide caoutchoutée, on a mesuré la libération de diéthyl thiourée, une substance structurellement et chimiquement semblable à l'ETU libérée par des produits à base de chloroprène, dans laquelle elle joue le même rôle. Comme la vitesse de libération de la substance hors du matériau dépend de sa concentration dans le caoutchouc, le ratio de la concentration sur la quantité libérée a été examiné dans divers échantillons (EPA du Danemark, 2012). L'analyse des données de cinq échantillons indique une gamme de ratios de la concentration dans le matériau sur la vitesse de libération variant de

339 000:1 à 609 000:1. La limite supérieure et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du ratio de la concentration sur la vitesse de libération étaient de 342 000:1 et de 635 000:1, respectivement. Une valeur de ratio plus faible, soit 300 000:1, a été choisie comme estimation prudente de la quantité d'ETU libérée. Un ratio plus faible suppose qu'une plus grande quantité d'ETU a été libérée du matériau (EPA du Danemark, 2012). Ce ratio a permis de calculer la vitesse de libération initiale hors d'une combinaison isothermique d'adulte de 2,268 kg (5 livres), où la concentration d'ETU provient d'une analyse de la composition de produits commercialisés qui indique que la concentration d'ETU la plus élevée (dans les chaussettes en néoprène) est de 0,0838 mg/kg. Il s'ensuit une quantité totale potentielle de 0,1901 mg d'ETU dans une combinaison isotherme d'adulte, et une vitesse initiale de libération de $2,78 \times 10^{-7}$ mg/cm²/h.

L'exposition à l'ETU d'un adulte portant une combinaison isothermique complète couvrant 16 925 cm² (surface corporelle moins celle de la tête) (Santé Canada, 1998) pour une durée pouvant aller jusqu'à 30 jours par année a été examinée. La perte graduelle d'ETU par jour a été calculée pour chaque période d'utilisation en fonction de la vitesse de libération. On a présumé que les faces interne et externe de la combinaison isothermique libéraient de l'ETU (c.-à-d. libération vers la peau et libération dans l'environnement immédiat). À la suite de chaque exposition quotidienne, la concentration d'ETU dans le produit a été calculée de nouveau pour obtenir une nouvelle vitesse de libération quotidienne fondée sur la concentration résiduelle (voir les tableaux 12-1 et 12-2, annexe 12). De même, l'exposition d'un enfant a aussi été étudiée en présumant une surface corporelle de 8 450 cm², un poids corporel de 27 kg et une combinaison isothermique en néoprène pesant 1,34 kg et contenant 0,095 mg d'ETU.

L'exposition sur plusieurs périodes a été estimée. L'exposition d'un adulte à l'ETU provenant d'une combinaison isothermique portée une seule journée était de 0,00024 mg/kg p.c., et a été calculée à l'aide de la vitesse de libération, d'une période d'une journée et de la valeur de l'absorption par voie cutanée préalablement établie par Santé Canada, qui est de 45 % (ARLA, 2013, 2014). À l'aide de la même méthode, on a calculé une estimation moyenne par jour de l'exposition pour une période de 10 et de 30 jours chez l'adulte de 0,00006 et 0,00002 mg/kg p.c./jour, respectivement. L'exposition d'un enfant à l'ETU durant une journée était de 0,000315 mg/kg p.c., et les doses moyennes sur 10 et 30 jours étaient de 0,00008 et 0,00003 mg/kg p.c./jour, respectivement (voir les tableaux 12-3 et 12-4, annexe 10). L'exposition moyenne quotidienne pour la durée de la vie à l'ETU a été calculée pour caractériser le risque de cancer, en présumant une exposition de 30 jours par année, chez l'adulte. Après 30 jours, la masse totale libérée vers la peau était de 0,0951 mg. L'application d'un facteur d'absorption cutanée de 45 % se solde par une masse absorbée de 0,0427 mg. Cette exposition a été calculée sur un an, ce qui donne une exposition moyenne quotidienne pour la durée de la vie de $1,65 \times 10^{-6}$ mg/kg p.c./jour pour un adulte de 70,9 kg. Chez l'enfant, l'exposition moyenne quotidienne résultante pour la durée de la vie était de $2,16 \times 10^{-6}$ mg/kg p.c./jour.

4.3.2 Évaluation des effets sur la santé

L'ARLA (2013, 2014), l'Environmental Protection Agency des États-Unis (EPA des É.-U., 2000), le National Toxicology Program (NTP, 1992) et l'International Agency for Research on Cancer (IARC, 1974) ont résumé les effets sur la santé recensés dans les publications scientifiques ou caractérisé les dangers de l'ETU. Ces rapports ont servi à étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente ébauche d'évaluation préalable.

En résumé, il a été déterminé que les paramètres critiques relevés par l'ARLA pouvaient servir à évaluer les risques de cancer et les risques autres que de cancer associés à une exposition de courte durée (un jour). Toutefois, une recension des publications menée de l'année précédant la date de publication de l'évaluation de l'ARLA (juin 2014) jusqu'en juillet 2016 a permis de mettre au jour une nouvelle étude faisant état d'effets sur la santé (Maranghi et al., 2013), pour laquelle le point de référence d'un paramètre autre que le cancer est inférieur. Il a été déterminé que cette étude pouvait servir à étayer l'évaluation du risque découlant d'une exposition de courte durée (10 à 30 jours). Les paragraphes suivants présentent des paramètres critiques et les doses d'ETU correspondantes, utilisés dans la caractérisation des risques, rapportés par l'ARLA (2014) et d'autres sources.

Dans les études sur la cancérogénicité, les souris et les rats ayant reçu de l'ETU par voie orale présentaient des tumeurs thyroïdiennes induites par la substance selon un mode d'action évident, soit la néoplasie des cellulaires folliculaires de la thyroïde causée par une sécrétion accrue de thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse. La production de TSH découle de l'inhibition à long terme de la peroxydase de la thyroïde par l'ETU, ce qui réduit la production d'hormones thyroïdiennes. Chez la souris, l'exposition à long terme à l'ETU a aussi entraîné une néoplasie de l'hypophyse ainsi que la formation d'adénomes et de carcinomes hépatiques. D'après la tumeur la plus sensible (c.-à-d. tumeurs hépatiques induites chez les souris femelles), Santé Canada a précédemment calculé un coefficient de cancérogénicité de 0,06 mg/kg p.c./jour, et indique l'absence de données à l'appui d'un seuil pour l'apparition de cet effet. (ARLA, 2014). L'EPA des États-Unis a classé l'ETU comme étant un agent cancérogène humain probable (groupe 2B) et a calculé un coefficient de cancérogénicité par voie orale de 0,11 (mg/kg par jour)⁻¹ (EPA DES É.-U., 2000). D'après les tumeurs thyroïdiennes chez les rats CD, d'autres équipes ont calculé des coefficients de cancérogénicité par voie orale pour l'ETU variant de 0,006 (mg/kg p.c./jour)⁻¹ (Frakes, 1988) à 0,045 (mg/kg p.c./jour)⁻¹ (OEHHA, 2009).

Au cours d'un essai de courte durée sur l'alimentation, des rats F344/N ont reçu 0,83 et 250 ppm d'ETU dans leurs aliments. Une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) d'environ 4,15 mg/kg p.c./jour a été calculée (en fonction d'une concentration de 83 ppm dans les aliments), et après 7 jours d'exposition à l'ETU, les rates présentaient une augmentation statistiquement significative de l'hyperplasie de la thyroïde, les rats manifestaient une concentration accrue de TSH plasmatique et une

augmentation statistiquement significative du poids relatif de la thyroïde, et, chez tous les rats, on a noté un marquage statistiquement significatif des cellules folliculaires (indiquant une prolifération cellulaire dans la thyroïde) et une diminution statistiquement significative de la concentration plasmatique de T₄ (Elcombe et al., 2002). Cette DMENO est inférieure à celle correspondant aux effets pour le développement relevés dans d'autres études (NTP, 1992) et est considérée comme étant appropriée pour la caractérisation des risques découlant d'une exposition d'une durée d'une journée.

Maranghi et al. (2013) ont signalé des effets sur le système endocrinien et l'appareil reproducteur découlant d'une exposition de rates Sprague Dawley (SD) gravides à l'ETU. Les mères SD ont été exposées à 0, 0,1, 0,3 et 1,0 mg/kg p.c./jour d'ETU par gavage du 7^e au 20^e jour de la gestation et du 1^{er} au 22^e jour après la naissance. Les mères présentaient des effets statistiquement significatifs à la dose la plus faible (0,1 mg/kg p.c./jour), notamment les effets suivants : fréquence accrue de la mise bas avant le 22^e jour de la gestation, gain accru de poids corporel entre le 7^e et le 21^e jour de la gestation (consommation normale d'aliments, cependant), consommation accrue d'aliments et gain de poids corporel réduit du 1^{er} au 23^e jour après la naissance et poids relatif accru de la thyroïde au 23^e jour suivant la naissance. Les effets non statistiquement significatifs induits à la dose de 0,1 mg/kg p.c./jour comprenaient une augmentation du nombre de mères ayant des petits mort-nés (3 mères sur 14 contre 0 mère sur 11 chez les témoins) et un poids absolu accru de la thyroïde. Au premier jour suivant la naissance, les mères du groupe ayant reçu la dose faible présentaient une concentration sérique réduite statistiquement significative de T₃ et de T₄, et une tendance à une concentration de TSH réduite. Au 23^e jour après la naissance, la concentration sérique de T₃ et de T₄ était normale, mais celle de TSH était élevée et statistiquement significative. L'histologie de la thyroïde au 23^e jour après la naissance révèle des effets dépendants de la dose qui étaient statistiquement significatifs aux doses élevées, notamment une vacuolisation accrue des cellules épithéliales, une réduction de la taille de la lumière du follicule thyroïdien, une réduction ou l'absence de colloïde dans ces mêmes follicules ainsi qu'un noyau en pycnose. Ces changements étaient étayés par l'analyse histomorphométrique qui indiquait une diminution des follicules et du colloïde ainsi qu'une augmentation de la taille de l'épithélium folliculaire. Les petits (génération F1; potentiellement exposés à l'ETU dans l'utérus ou par le lait maternel) ont été gavés avec les mêmes doses que les mères, du 23^e au 60^e jour après la naissance pour les mâles et du 23^e jour au 70^e jour après la naissance pour les femelles. Les petits ont été l'objet d'un suivi après la naissance et présentaient une poussée précoce des incisives statistiquement significative, un détachement du pavillon de l'oreille et une ouverture précoce des yeux. Au 23^e jour suivant la naissance, les petits mâles et femelles présentaient les mêmes changements histologiques de la thyroïde que les mères exposées, mais moins prononcés. Par la suite, l'administration directe à des petits mâles d'une dose d'ETU du 23^e au 60^e jour suivant la naissance a exacerbé ces effets cellulaires sur la thyroïde observés à faible dose, et le traitement des petites femelles a augmenté le nombre de noyaux en pycnose et réduit davantage le colloïde folliculaire à la dose la plus faible. Chez les adultes, les femelles F1 présentaient des effets statistiquement significatifs lorsqu'elles étaient exposées à une

dose faible d'ETU (0,1 mg/kg p.c./jour), notamment la réduction dose-dépendante du nombre de cycles œstraux mesuré du 55^e au 70^e jour après la naissance (1,4 contre 3,1 chez les témoins), un cycle œstral prolongé (10 contre 4,8 chez les témoins) et une diminution du nombre de jours du proœstrus (2,8 contre 3,9 chez les témoins). Le recours à la dose de 0,1 mg/kg p.c./jour comme point de référence procure une protection pour la caractérisation des risques découlant d'une exposition de courte durée (10 à 30 jours) à l'ETU.

4.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Produits de consommation

L'exposition par voie cutanée de la population générale a été examinée pour caractériser les risques pour la santé humaine découlant d'une exposition potentielle à l'ETU provenant des produits du caoutchouc (à base de néoprène).

L'exposition potentielle par voie cutanée à l'ETU contenu dans une combinaison isotherme à base de néoprène a été étudiée sur la base des effets sur la santé à court terme de la substance observés chez les animaux de laboratoire. Chez les femmes enceintes et les enfants, on a évalué les effets d'une exposition à une dose unique et à des doses multiples (10 et 30 jours) découlant du port d'une combinaison isotherme à base de néoprène d'une durée de 8 heures. L'exposition quotidienne était dépendante de la concentration d'ETU résiduelle dans la combinaison isotherme pour un jour donné.

Pour une exposition d'une journée découlant du port d'une combinaison isothermique, on considère que la femme enceinte était exposée à $2,4 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c. d'ETU. Compte tenu de la dose de 4,15 mg/kg p.c./jour établie d'après les effets sur la thyroïde relevés chez des rats exposés à l'ETU durant 7 jours, la marge d'exposition (ME) est de 17 300. Cette ME est considérée adéquate pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

On considère que l'exposition d'un enfant d'une durée d'une journée à la substance en raison du port d'une combinaison isothermique est de $3,15 \times 10^{-4}$ mg/kg p.c./jour d'ETU. Compte tenu d'une dose de 4,15 mg/kg p.c./jour établie d'après les effets sur la thyroïde relevés chez des rats exposés à l'ETU durant 7 jours, la ME est de 13 180. Cette ME est considérée adéquate pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Pour les enfants et les femmes enceintes qui pourraient porter une combinaison isothermique à base de néoprène durant plusieurs jours, l'exposition à l'ETU a été examinée pour une durée de 10 et 30 jours. Les doses systémiques quotidiennes moyennes d'ETU résultantes ont été calculées et s'élèvent à $6,0 \times 10^{-5}$ et à $2,0 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c./jour, respectivement, chez l'adulte, et à $8,0 \times 10^{-5}$ et à $3,0 \times 10^{-5}$ mg/kg p.c./jour, respectivement, chez l'enfant. Compte tenu de la DMENO de

0,1 mg/kg p.c./jour établie d'après les effets sur la thyroïde observés chez des rats ayant été exposés par voie orale au cours de la gestation et de la lactation, on obtient une marge d'exposition de 1 670 et de 4 970, respectivement, chez l'adulte et de 1 250 et de 3 330, respectivement, chez l'enfant. Ces ME sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes liées aux effets sur la santé et à l'exposition.

Concernant le risque de cancérogénicité, l'exposition quotidienne moyenne la plus élevée à l'ETU calculée découlant du port d'une combinaison isothermique en néoprène durant une période de 30 jours ($2,16 \times 10^{-6}$ mg/kg p.c./jour chez l'enfant) a été multipliée par un coefficient calculé par l'ARLA pour une exposition par voie orale de $0,06 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$ déterminé d'après les tumeurs hépatiques observées chez les souris femelles, et se traduit par un niveau de risque de $1,3 \times 10^{-7}$ (environ 1 pour 7,7 millions). Il importe de noter que cette valeur est une surestimation de la véritable exposition quotidienne pour la durée de la vie et des risques associés, car la majeure partie des expositions pour la durée de la vie ont lieu chez l'adulte, et les expositions quotidiennes calculées sont inférieures en raison des différences de surface et de poids corporels entre l'enfant et l'adulte.

On juge faibles les risques pour la santé humaine découlant d'une exposition par voie cutanée à l'ETU provenant des produits du caoutchouc et à base de néoprène.

L'exposition de la population générale à l'ETU n'est pas préoccupante aux concentrations actuelles, mais on estime que la substance est associée à des effets sur la santé inquiétants en raison de son pouvoir cancérogène. Par conséquent, l'exposition pourrait soulever des préoccupations pour la santé humaine si elle venait à augmenter.

5. Méthénamine

5.1 Sources et utilisations

La méthénamine n'est pas présente à l'état naturel dans l'environnement. Elle est produite par la réaction du formaldéhyde et de l'ammoniac dans l'eau à faible pression. Selon les renseignements soumis à la suite d'une collecte de renseignements en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012), entre 100 000 et 1 000 000 kg de méthénamine ont été fabriqués au Canada en 2011, et entre 100 000 et 1 000 000 kg de méthénamine ont été importés au Canada au cours de la même année⁶. Aux États-Unis, la production nationale (production et importation) de méthénamine s'élevait

⁶ Les valeurs reflètent les quantités déclarées à la suite d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012). Consulter l'enquête pour connaître les inclusions et les exclusions particulières (annexes 2 et 3).

à environ 42,2 millions de kg (environ 93 millions de livres) pour l'année 2012 (CDAT, 2015).

Selon les déclarations, la méthénamine est principalement utilisée comme agent de réticulation dans la formation de résines et dans la production de caoutchouc. Environ 95 % de la substance commercialisée est affecté à cet usage. Ces résines sont principalement utilisées dans la fabrication de matériaux en bois et d'adhésif pour le bois (ECHA, 2008; OCDE, 2007; AGDH, 2016a). Elles entrent aussi dans la composition de revêtements, de liants de matériaux réfractaires, de pièces d'auto et de produits manufacturés dont les produits de consommation suivants : jouets, articles de sport, joints d'étanchéité et adhésifs en tube (ECHA, 2008; AGDH, 2016a). Environ 3 % est utilisé comme intermédiaire dans les réactions de nitration visant la production d'explosifs (ECHA, 2008; AGDH, 2016a). Une proportion de 2 % de la quantité de méthénamine sert à la production de tablettes de combustible (ECHA, 2008; AGDH, 2016a). D'autres renseignements sur les usages au Canada sont présentés au tableau 5-1.

Tableau 5-1. Autres usages de la méthénamine au Canada

| Utilisation | Méthénamine |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Additif alimentaire ^a | Non |
| Matériaux pour l'emballage des aliments ^a | Oui |
| Base de données de produits pharmaceutiques ^b | Non |
| Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels ^c | Oui |
| Base de données sur les produits de santé naturels homologués présents en tant qu'ingrédients médicinaux ou non médicinaux dans les produits de santé naturels au Canada ^c | Oui |
| Liste d'ingrédients dont l'usage est interdit ou restreint dans les cosmétiques ^d | Non |
| Signalé comme étant présent dans les cosmétiques, selon les déclarations présentées à Santé Canada en vertu du Règlement sur les cosmétiques ^d | Oui |
| Formulant dans les produits antiparasitaires homologués au Canada ^e | Oui |

^a (Courriel de la Direction des aliments au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^b (Courriel de la Direction des produits thérapeutiques au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

^c (Courriel de la Direction des produits de santé naturels sans ordonnance au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^d (Courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^e (Courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

Les déclarations soumises en vertu du Règlement sur les cosmétiques à Santé Canada indiquent que la méthénamine est présente dans certains produits cosmétiques au Canada à une concentration maximale de 0,3 % (communication personnelle, courriel de novembre 2015 de la Direction de la sécurité des produits de consommation de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité). La méthénamine fait partie de la base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) compte tenu de son rôle médicinal, car elle est considérée comme une substance visée par la définition des produits de santé naturels conformément à l'article 2 (isolat) de l'annexe 1 du Règlement sur les produits de santé naturels (RPSN), et compte tenu de son rôle non médicinal lorsqu'elle est utilisée par voie topique uniquement comme agent de conservation antimicrobien ajouté à un PSN à une concentration maximale de 0,16 % selon la CIR, (1992) (BDIPSN, 2017). La méthénamine fait aussi partie de la base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) en tant qu'ingrédient médicinal ou non médicinal présent dans un petit nombre de PSN actuellement homologués; elle est absente des médicaments actuellement homologués (BDPP, 2015; BDPSNH, 2017).

La méthénamine est un composé utilisé dans la fabrication de divers matériaux d'emballage alimentaire, y compris la peinture, l'encre et les adhésifs qui n'entrent pas en contact avec les aliments. On l'utilise aussi dans les agents de conservation et les fongicides employés dans la fabrication de certaines matières entrant en contact avec des aliments comme le papier, le carton et des résines (communication personnelle, courriel de novembre 2015 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité).

L'information provenant du site Internet de l'American Cleaning Institute (ACI) indique que la méthénamine peut être utilisée dans des produits de nettoyage domestiques comme les nettoyeurs liquides tout usage, les détergents à vaisselle ainsi que les détergents, détachants et assouplissants à lessive. Un suivi avec l'ACI a confirmé qu'en date de 2012, seuls trois produits (produits pour défroisser le linge et les détachants) aux États-Unis contenaient de la morpholine. Dans le cas de la méthénamine, l'ACI a révélé qu'elle n'était pas présente dans les produits de nettoyage, mais pouvait être un sous-produit de certains agents de conservation pouvant être employés dans les produits de nettoyage à de faibles concentrations. Dans ces cas particuliers, la méthénamine ne devrait pas être présente dans les produits de nettoyage à une concentration supérieure à 0,05 %. Pour établir ce qu'il en est de cette catégorie de produits au Canada, l'Association canadienne de produits de consommation spécialisés (ACPCS) a été interrogée. L'ACPCS a sondé ses membres et rapporte que la

méthénamine et la morpholine sont très peu utilisées dans les produits de nettoyage domestiques au Canada.

5.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement

Les données essentielles et les éléments pris en compte pour élaborer les profils de la méthénamine et obtenir les résultats du classement du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document d'ECCC (2016b).

La méthénamine a été classée comme une substance associée à un risque élevé d'exposition étant donné son taux d'émission potentiel. Elle représente un faible danger pour l'environnement et est associée à un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est peu probable qu'elle soit préoccupante pour les organismes ou l'intégrité globale de l'environnement au Canada.

5.3 Risque d'effets nocifs sur la santé humaine

5.3.1 Évaluation de l'exposition

Pour ce qui est des compartiments de l'environnement, selon le modèle de Mackay (niveau 1), l'eau est le compartiment cible de la méthénamine (100 %) dans l'environnement (ECHA, 2008). Dans les conditions atmosphériques, la méthénamine a une demi-vie de 45 minutes, car elle réagit avec le radical OH (ECHA, 2008). Elle est très soluble dans l'eau et dans un milieu aqueux, elle subit une hydrolyse pour donner du formaldéhyde et de l'ammoniac (ECHA, 2008). L'exposition à la méthénamine dans un compartiment de l'environnement devrait donc être faible.

L'exposition à la méthénamine par voie alimentaire découlant de son utilisation dans la fabrication d'emballage alimentaire s'élève à une dose quotidienne probable estimative de 0,00188 mg/kg p.c. (communication personnelle, courriel de novembre 2015 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité).

L'exposition de la population générale à la méthénamine peut être attribuable à l'utilisation quotidienne de cosmétiques, dans lesquels elle tient lieu d'agent de conservation, et sa concentration déclarée est inférieure à 0,3 % dans six produits. L'analyse de 24 produits de nettoyage domestiques à la recherche de méthénamine, notamment des assouplisseurs et des savons à lessive, des nettoyeurs tout usage, des détachants, des savons et des shampoings, a révélé de faibles quantités dans un shampoing et un assouplisseur, lesquelles ne dépassent pas 0,08 % (DSPC, 2016b).

On s'attend à ce que l'exposition répétée à la méthénamine par voie cutanée la plus grande soit attribuable à l'usage quotidien de cosmétiques. Cette exposition a été estimée en fonction de l'utilisation d'une crème pour le corps dont la concentration

maximale déclarée de méthénamine était de 0,3 %. La fréquence moyenne d'utilisation examinée était de 1,1 fois par jour, et chaque application correspondait à 4,4 grammes de crème. L'exposition par voie cutanée a été établie à 0,205 mg/kg p.c./jour ($1,1 \text{ événement/jour} \times 4,4 \text{ g de crème corporelle/événement} \times 0,3 \% \text{ de méthénamine dans la crème corporelle}$) (Lorentz, 2005; Santé Canada, 1998).

5.3.2 Évaluation des effets sur la santé

La méthénamine a subi une évaluation à l'échelle internationale (ECHA, 2008; OCDE, 2007), et ces examens ont permis d'étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente ébauche d'évaluation préalable. D'après les classements d'autres organisations nationales ou internationales qui se sont penchées sur la cancérogénicité, la génotoxicité et la toxicité pour le développement ou la reproduction, il n'a pas été établi qu'elle posait un danger élevé pour la santé humaine. Elle ne figure pas non plus sur la liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation de l'ECHA (ECHA [modifié en 2015]).

L'un des effets critiques de la méthénamine est le risque de sensibilisation cutanée à une dose élevée (ECHA, 2008; OCDE, 2007). Dans un essai de stimulation locale des nœuds lymphatiques, la concentration efficace de la méthénamine (CE3) était de 30,6 %, alors que la même étude indiquait une CE3 de 0,96 % pour le formaldéhyde. On a suggéré que le formaldéhyde était responsable de l'effet de sensibilisation de la méthénamine (ECHA, 2008). Des effets sur le développement ont été observés chez des chiens beagle (DMENO = 31 mg/kg p.c./jour dans les aliments; DSENO = 15 mg/kg p.c./jour), notamment un poids réduit des petits à la naissance et une mortalité accrue dans le premier mois. (Hurni et Ohder, 1973; ECHA, 2008). Cependant, cette étude est peu utile, car l'un des chiens a dû être sacrifié à la suite d'une bataille, et les petits ont subi un traitement différent (certains d'entre eux ont été nourris avec du lait de vache). Par ailleurs, des doses beaucoup plus élevées (1 000 mg/kg p.c./jour) sont nécessaires pour produire des effets sur le développement semblables chez le rat, et les doses entre 1 500 et 2 500 mg/kg p.c./jour sont considérées comme n'ayant aucun effet sur la fertilité du rat (OCDE, 2007). Chez les femmes ayant reçu de la méthénamine dans le cadre du traitement d'une infection urinaire à raison d'environ 13 et de 27 mg/kg p.c./jour au cours de la grossesse, on n'a constaté aucun effet indésirable apparent sur le développement du fœtus ni sur l'issue de la naissance (ECHA, 2008). Dans ECHA, 2008, on a fait état de lacunes dans l'étude menée avec des chiens beagle et on a recommandé le recours à la dose de 27 mg/kg p.c./jour comme DSENO calculée chez l'humain pour évaluer les risques de toxicité pour le développement.

La méthénamine est aussi utilisée en raison de ses effets antibactériens dans l'urine dans le cadre d'un traitement oral. Les doses d'entretien pouvant aller jusqu'à 57 mg/kg p.c./jour administrées pendant des semaines ou des mois n'ont pas entraîné d'effets indésirables chez l'humain autre que le faible nombre de perturbations gastro-intestinales. Des doses orales plus élevées de méthénamine d'environ 114 mg/kg p.c.

ont été administrées à des humains à des fins thérapeutiques durant 3 à 4 semaines; à ce degré d'exposition, on a observé une irritation de la vessie, une miction douloureuse et fréquente, une albuminurie et une hématurie. Dans ECHA, (2008), on a recommandé de recourir à la dose de 57 mg/kg p.c./jour comme DSENO calculée chez l'humain pour caractériser les risques liés à des doses répétées. On a présumé que la biodisponibilité systémique de la méthénamine à la suite d'une administration par voie orale était de 100 % selon l'ECHA, 2008.

5.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Les risques dans un compartiment de l'environnement devraient être faibles étant donné la courte demi-vie de la substance dans l'atmosphère et son hydrolyse en ammoniac et en formaldéhyde dans les milieux aqueux, lesquelles limitent les concentrations dans l'environnement.

L'exposition de la population générale à la méthénamine par voie cutanée découle de l'utilisation d'une variété de produits, dont les cosmétiques et certains produits de nettoyage. L'exposition à la méthénamine par voie cutanée attribuable aux cosmétiques a été estimée à l'aide d'une dose de crème corporelle appliquée à la surface de la peau à raison de 0,205 mg/kg p.c./jour. On s'attend à ce que ce scénario d'exposition par voie cutanée englobe toutes les autres expositions attribuables à un produit de consommation, y compris celle du PSN utilisé par voie topique et figurant dans la BDPSNH comme contenant de la méthénamine en tant qu'ingrédient non médicinal. Les PSN utilisés par voie orale et topique figurant dans la BDPSNH comme contenant de la méthénamine à titre d'ingrédient médicinal doivent subir une évaluation de leur innocuité et de leur efficacité en fonction des conditions d'utilisation recommandées, avant d'être homologués en vertu du RPSN. Pour une absorption par voie cutanée de 50 %, comme l'indique le document de l'ECHA (2008), on obtient une exposition générale découlant de l'utilisation de cosmétiques de 0,102 mg/kg p.c./jour. Après une comparaison de cette exposition à la DSENO par voie orale chez l'humain établie d'après des effets sur le développement de 27 mg/kg p.c./jour, on obtient une ME de 265. Cette ME est considérée comme étant adéquate pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. Il importe de noter que certains individus peuvent être sensibles à la méthénamine (et/ou à ses produits de dégradation, c.-à-d. le formaldéhyde et l'ammoniac), et l'application cutanée de certains produits peut provoquer des réactions de sensibilisation. L'évaluation de l'innocuité de l'emploi dans les cosmétiques a révélé que la méthénamine est sûre à la concentration maximale de 0,16 %, car le formaldéhyde libéré serait inférieur à 0,2 % (CIR, 1992). Cependant, la concentration maximale observée dans les cosmétiques de 0,3 % est environ 100 fois inférieure à la CE3 de 30,6 %.

La dose potentielle de méthénamine ingérée par voie orale quotidiennement découlant de son utilisation dans la fabrication de matériaux d'emballage alimentaire s'est avérée être de 0,00188 mg/kg p.c./jour, et la comparaison de cette dose à la DSENO établie

d'après des effets sur le développement chez l'humain de 27 mg/kg p.c./jour donne une ME de 14 400. L'exposition par voie orale attribuable à l'emballage alimentaire ne constitue donc pas un risque pour la santé humaine.

L'exposition de la population générale à la méthénamine est donc considérée comme un risque faible pour la santé humaine.

6. Morpholine

6.1 Sources et utilisations

La morpholine n'est pas présente à l'état naturel dans l'environnement. Elle est généralement produite à la suite de la réaction du diéthylène glycol avec l'ammoniac en présence d'hydrogène et de catalyseurs (IPS, 1995). D'après les renseignements présentés en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012), entre 1 000 et 10 000 kg de morpholine ont été fabriqués au Canada en 2011, et entre 100 000 et 1 000 000 kg de morpholine ont été importés au Canada au cours de la même année⁷. Aux États-Unis, la production nationale (production et importation) de morpholine se situait entre 4,5 et 45 millions de kg (10 et 100 millions de livres) pour l'année 2012 (CDAT, 2015).

Une grande quantité de morpholine est utilisée comme intermédiaire dans la production d'accélérateur de vulcanisation du caoutchouc, de produits pharmaceutiques, de pesticides, d'azurants optiques, d'antioxydants et de solvants industriels (Huntsman, 2015; BASF, 2016). Par ailleurs, la morpholine est aussi employée dans les systèmes à eau et à vapeur en circuit fermé pour prévenir la corrosion et dans la production de pétrole (IARC, 1999). Parmi les autres usages industriels, citons les adhésifs et les agents liants, les agents de tannage, les traitements de surface, les émulsifiants, les solvants pour les résines et les cires, les agents réducteurs, les régulateurs de procédés, les lubrifiants, les fluides hydrauliques, les fluides de coupe, les colorants et les agents anti-condensation (AGDH, 2016b). D'autres renseignements sur les usages au Canada sont présentés au tableau 6-1.

Tableau 6-1. Autres usages de la morpholine au Canada

| Utilisation | Morpholine |
|----------------------------------|------------|
| Additif alimentaire ^a | Oui |
| Matériaux pour l'emballage des | Oui |

⁷ Les valeurs reflètent les quantités déclarées à la suite d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012). Consulter l'enquête pour connaître les inclusions et les exclusions particulières (annexes 2 et 3).

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

| Utilisation | Morpholine |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| aliments ^a | |
| Base de données de produits pharmaceutiques ^b | Oui |
| Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels ^c | Oui |
| Base de données sur les produits de santé naturels homologués présents en tant qu'ingrédients médicinal ou non médicinal dans les produits de santé naturels au Canada ^c | Non |
| Liste d'ingrédients dont l'usage est interdit ou restreint dans les cosmétiques ^d | Non |
| Signalé comme étant présent dans les cosmétiques, selon les déclarations présentées à Santé Canada en vertu du Règlement sur les cosmétiques ^d | Non |
| Formulant dans les produits antiparasitaires homologués au Canada ^e | Oui |

^a (Courriel de la Direction des aliments au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^b (Courriel de la Direction des produits thérapeutiques au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^c (Courriel de la Direction des produits de santé naturels sans ordonnance au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^d (Courriel de la Direction de la sécurité des produits de consommation au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

^e (Courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes; non cité)

L'ARLA considère que la morpholine est un formulant de produits antiparasitaires (communication personnelle, courriel de novembre 2015 du Bureau de la gestion du risque de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité). La morpholine joue le rôle d'émulsifiant dans la préparation des cires enrobant les fruits et légumes frais comme les pommes (Santé Canada, 2002). Elle peut servir à fabriquer certains matériaux d'emballage alimentaire comme les revêtements intérieurs. Les additifs indirects comme les additifs pour chaudière peuvent aussi contenir de la morpholine (communication personnelle, courriel de novembre 2015 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité). La morpholine est un ingrédient non médicinal que l'on trouve dans des désinfectants qui sont généralement, mais pas exclusivement, vendus aux établissements commerciaux comme les hôpitaux ou les établissements alimentaires (BDPP, 2015). Elle figure dans la BDPSN sans qu'un rôle lui soit rattaché, et ne fait pas partie de la BDPSNH car elle est absente de la liste des PSN actuellement homologués (BDPSNH, 2017; BDIPSN, 2017).

La morpholine est présente dans certains produits de consommation comme les produits de polissage et les cires pour plancher. Par ailleurs, il existe aussi plusieurs produits d'entretien pour automobile auxquels la population générale pourrait être exposée comme les cires pour automobile, les nettoyeurs à base de cire pour les surfaces et les produits destinés aux pneus (CPID, 2016).

6.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement

Les données essentielles et les éléments utilisés pour élaborer les profils de la morpholine et le classement du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document ECCC, 2016b.

Compte tenu de son faible danger de la morpholine et de la faible exposition à cette dernière établis d'après l'approche du CRE, on a classé la morpholine comme une substance présentant un faible potentiel de risque pour l'environnement. Par conséquent, il est peu probable que cette substance soit préoccupante pour les organismes ou l'intégrité globale de l'environnement au Canada.

6.3 Risque d'effets nocifs sur la santé humaine

6.3.1 Évaluation de l'exposition

L'exposition à la morpholine dans un compartiment de l'environnement peut survenir en raison d'émissions fugitives et de la mise en dépôt en milieu terrestre (OCDE, 2013). La modélisation de la fugacité de niveau III, à l'aide d'une charge de 1 000 kg/h pour l'air, le sol et l'eau, révèle les pourcentages de distribution suivants lorsque la morpholine est libérée de façon simultanée dans les trois compartiments : 0,4 % dans l'air, 41,7 % dans l'eau, 57,9 % dans le sol et 0,09 % dans les sédiments (OCDE, 2013). Après évaporation ou exposition dans l'atmosphère, on s'attend à une photo-oxydation indirecte de la morpholine qui survient lorsqu'elle réagit avec les radicaux OH. Sa demi-vie est de 0,9 heure (OCDE, 2013). On la considère comme résistante à l'hydrolyse, parce qu'elle ne contient pas de groupes fonctionnels labiles. L'hydrolyse ne devrait donc pas se produire dans les conditions environnementales (OCDE, 2013). En Ontario, un lac à proximité d'une centrale nucléaire qui utilise la morpholine dans son eau de refroidissement a été surveillé à plusieurs endroits (Ontario Power, 2014). Quinze échantillons d'eau ont été prélevés à différentes distances et profondeurs près de la centrale nucléaire Darlington. La concentration de tous les échantillons était inférieure à la limite de détection, qui est de 1,0 µg/L et répondait à l'objectif provisoire de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement de l'Ontario, qui est de 4 µg/L (OPG, 2014; MOEE, 1994). On considère que la morpholine est facilement biodégradable (92,6 % en 22 jours) après une phase de latence de 15 jours, ce qui devrait contribuer à restreindre la concentration dans le sol et l'eau (OCDE, 2013).

On s'attend à ce que l'exposition de la population générale à la morpholine se limite à un petit nombre de produits de consommation, principalement des cires et des produits

de polissage pour la maison et pour l'automobile ainsi que des produits connexes d'entretien automobile. Les autres produits associés à une exposition directe fortuite sont notamment les produits antifuite pour radiateur, les inhibiteurs de la corrosion ainsi que les désinfectants dans lesquels la morpholine tient lieu d'ingrédient non médicinal.

Plusieurs produits d'entretien automobile contenant de la morpholine, notamment les cires pour automobiles (< 5 %), les nettoyeurs de surface (< 3 %) et les produits d'entretien des pneus (< 1 %) pourraient raisonnablement être utilisés par la population. La principale voie d'exposition devrait être cutanée, car on présume que ces produits sont utilisés à l'extérieur ou dans un garage. L'inhalation devrait contribuer à une très petite fraction de l'exposition globale étant donné la grande circulation d'air, la viscosité de ces produits et la pression de vapeur modérée de la morpholine. Pour évaluer le risque d'effets nocifs pour la santé humaine découlant d'une exposition par voie cutanée à ces produits au cours d'une utilisation, la méthode de la pellicule mince décrite dans le document de l'EPA des États-Unis-Versar (EPA des É.-U., 2011) a été adoptée. On a émis l'hypothèse que l'exposition découlant de la manipulation d'un chiffon enrobé du produit équivaut au dépôt d'une pellicule mince sur la peau. Cette méthode permet de caractériser le dépôt d'une pellicule mince d'huile minérale sur la peau après la manipulation d'un chiffon saturé d'huile et un séchage des mains à l'aide d'un linge, pellicule d'une épaisseur estimée de $1,64 \times 10^{-3}$ cm. On a présumé que cette épaisseur pouvait s'appliquer à la morpholine aux fins de la caractérisation de l'exposition par voie cutanée découlant de l'application de produits d'entretien automobile. Si l'on suppose que la masse volumique de la morpholine et du produit entier est égale à $1\,010 \text{ mg/cm}^3$, et que la surface de peau exposée est de 455 cm^2 (soit la moitié des deux mains), la charge cutanée est estimée à 75,4 mg par heure d'exposition lorsqu'on utilise la cire pour automobile à la concentration de morpholine la plus élevée ayant été déclarée, soit 5 %. Pour un poids corporel de 70,9 kg (représentatif d'un adulte moyen au Canada) (Santé Canada, 1998), l'exposition par voie cutanée est estimée à 0,53 mg/kg p.c./événement.

L'exposition à la morpholine peut aussi découler de l'utilisation de cires à plancher préparées avec de la morpholine à 1 % ou 2 %, de désinfectants en aérosol vendus sans ordonnance à une concentration variant entre 0,15 % et 0,64 % ou de nettoyeurs à vitre préparés avec moins de 0,5 %. Le scénario d'utilisation de produits d'entretien automobile décrit précédemment devrait tenir compte de l'exposition cutanée à ces produits. L'exposition par inhalation à la morpholine contenue dans les cires pour plancher et les désinfectants en aérosol a été estimée à l'aide d'algorithmes et de valeurs par défaut recommandées par le RIVM (2006) et présentées sur la fiche de renseignements des produits de nettoyage. Le scénario de l'exposition la plus importante concernait l'utilisation d'une cire pour plancher. Le recours à des paramètres par défaut d'un produit de polissage pour plancher à base d'eau qui s'évapore à partir d'une surface grandissante donne la concentration moyenne la plus élevée, soit $0,078 \text{ mg/m}^3$ pour 90 minutes d'exposition.

Santé Canada a évalué l'innocuité de la morpholine lorsqu'elle est utilisée dans des cires enrobant les pommes (Santé Canada, 2002). Dans cette évaluation, l'exposition d'enfants et d'adultes à la morpholine a été estimée à environ 8 % et 5 %, respectivement, de la dose journalière admissible (DJA) de Santé Canada, qui est de 0,48 mg/kg p.c./jour. Contrairement à ces usages, l'emballage alimentaire n'est pas considéré être une source importante d'exposition par voie alimentaire à la morpholine (communication personnelle, courriels de novembre 2015 et d'octobre 2016 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité).

6.3.2 Évaluation des effets sur la santé

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, 2013), IARC (1999) et la Direction des aliments de Santé Canada (Santé Canada, 2002; et un rapport supplémentaire offert sur demande) ont résumé les effets sur la santé rapportés dans les publications et caractérisé les dangers associés à la morpholine. Ces rapports ont servi à étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente ébauche d'évaluation préalable, et les paramètres critiques ainsi que les doses de morpholine correspondantes entraînant un effet sont résumés ci-dessous. Une recension des publications a été menée de l'année précédant l'évaluation du Programme d'évaluation coopérative des produits chimiques (CoCAM 5) (OCDE, 2013) jusqu'en juillet 2016. On n'a relevé aucune étude sur les effets sur la santé qui pourrait avoir une incidence sur la caractérisation des risques (c.-à-d. aboutir à différents paramètres critiques ou à des points de référence inférieurs à ceux indiqués dans le document de l'OCDE (2013).

Une étude de courte durée sur l'exposition par inhalation avec des doses répétées a été menée avec des rats (exposition systémique). Les animaux ont été exposés à 80 mg/m³ de morpholine durant 4 heures par jour pendant 2, 4 ou 8 jours. Ce degré d'exposition, fondé sur une exposition de 4 jours, a été établi comme étant la dose critique entraînant une hypersécrétion de la thyroïde, comme l'indiquent l'analyse histologique et une absorption accrue de ¹³¹I (radioisotope de l'iode) (OCDE, 2013).

Une étude de toxicité de longue durée par voie orale a été réalisée avec des souris qui ont reçu la substance dans l'eau potable. Les animaux avaient accès à de l'eau contenant 0, 2 500 ou 10 000 mg/L de sel de morpholine et d'acide oléique durant 96 semaines, et on n'a noté aucun effet indésirable (Shibata et al., 1987). Lorsqu'il a établi la dose journalière admissible de la morpholine, Santé Canada (2002) a indiqué qu'il s'agissait d'une étude clé, et a déterminé une DSENO de 96 mg/kg p.c./jour en supposant une dissociation complète du sel de morpholine chez les animaux à une dose de 2 500 mg/L. Sur la base de cette DSENO et de plusieurs facteurs d'innocuité, une dose journalière admissible de 0,48 mg/kg p.c./jour a été établie. On a présumé une absorption de 100 %, comme le montrent les études menées avec des animaux dans lesquelles des concentrations élevées (80 % à 93 %) de radioactivité provenant de la ¹⁴C-morpholine-HCl administrée par voie orale étaient excrétées dans l'urine, mais très peu dans les excréments (< 2 %) (Santé Canada, 2002).

Dans les études sur la reproduction, la morpholine n'a pas produit d'effets sur le développement à la dose la plus élevée étudiée (225 mg/kg p.c./jour). Une étude sur le développement prénatal non publiée a été menée chez le rat avec des mères exposées par voie orale. Les animaux ont été exposés à la morpholine pendant 14 jours (GD6-19) à la dose de 75, 250 ou 1 000 mg/kg p.c./jour. Une DMENO chez la mère de 250 mg/kg p.c./jour établie d'après une légère anémie régénérative et un poids accru du foie a été calculée. À la dose de 75 mg/kg p.c./jour, on a observé des changements dans le squelette des fœtus en l'absence d'une toxicité chez la mère, et une augmentation statistiquement significative du nombre moyen de fœtus présentant une ossification incomplète de l'os pariétal et du crâne. On a noté une corrélation positive entre le pourcentage de fœtus présentant l'effet et la dose, et à la dose supérieure (250 mg/kg p.c./jour), la fréquence d'une ossification incomplète était plus élevée que la fréquence maximale observée dans les données sur les témoins historiques. Cette augmentation des anomalies du squelette (supérieure à la valeur maximale observée chez les témoins historiques) est donc survenue en présence d'une toxicité chez les mères. En tant que paramètre de l'examen, le retard de l'ossification n'était pas considéré comme étant un effet indésirable dans cette étude (OCDE, 2013).

L'IARC considère la morpholine comme un agent cancérogène du groupe 3 (inclassable quant à son pouvoir cancérogène chez l'humain), car les données indiquant un effet cancérogène chez les animaux sont insuffisantes, et on ne disposait d'aucune donnée chez l'humain à des fins d'examen (IARC, 1999). En outre, la DGSPA de Santé Canada (Santé Canada, 2002; données supplémentaires) a fait état de la faible probabilité de la formation d'une quantité pertinente de N-nitrosomorpholine (agent cancérogène possible chez l'humain) à la suite d'une ingestion de faibles quantités de morpholine, notamment en raison du pH et des différences physiologiques et métaboliques entre les rats et les humains.

La morpholine a donné un résultat faiblement positif dans les essais de génotoxicité *in vitro* (chez la levure et les cellules de mammifère), mais pas dans les essais sur bactéries (IARC, 1999; OCDE, 2013). Étant donné la force probante des preuves obtenues à l'aide des études *in vitro* et *in vivo*, on a conclu que la morpholine n'est pas mutagène (OCDE, 2013).

6.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

L'exposition à la morpholine dans un compartiment de l'environnement peut aussi être attribuable aux émissions fugitives, au rejet dans l'eau et à la mise en dépôt en milieu terrestre. On s'attend à ce qu'il y ait une photo-oxydation indirecte de la morpholine lorsque cette dernière réagit avec des radicaux OH; sa demi-vie est alors de 0,9 heure (OCDE, 2013). Les quelques échantillons d'eau prélevés en Ontario près d'une grande installation industrielle étaient tous inférieurs à la limite de détection, soit 1,0 ug/L, et satisfaisaient au critère provisoire provincial de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement de l'Ontario, qui est de 4 ug/L (OPG, 2014; MOEE, 1994). En outre, la morpholine est facilement biodégradable, d'où sa concentration faible dans le sol et

l'eau (OCDE, 2013). Compte tenu de ces facteurs et de l'absence de mesures supérieures à la limite de détection dans les échantillons d'eau brute de lacs, le risque dans un compartiment de l'environnement est jugé faible.

Afin de caractériser les risques pour la santé humaine associés aux produits de consommation, l'exposition par inhalation et par voie cutanée découlant de l'utilisation de divers produits contenant de la morpholine a été estimée. L'exposition par inhalation la plus élevée à la morpholine par événement de la population générale découlant de l'utilisation d'un produit a été estimée à 0,078 mg/m³ (application d'une cire à plancher). Chez le rat, une inhalation de morpholine de courte durée à la concentration de 80 mg/m³ a entraîné une hypersécrétion de la thyroïde. Après une comparaison entre cette dose critique entraînant un effet et l'estimation de l'exposition de la population générale, on obtient une ME de 1 025. Cette marge est jugée adéquate pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

L'estimation la plus élevée de l'exposition à la morpholine par voie cutanée de la population générale par événement découlant de l'utilisation d'un produit a été estimée à 0,53 mg/kg p.c./événement (application d'une cire pour automobile). Un facteur d'absorption par voie cutanée de 50 % a été appliqué compte tenu de la courte durée (moins d'une heure) comme il est décrit dans le document sur l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (Santé Canada, 2016), ce qui donne une exposition estimative générale de 0,26 mg/kg p.c./événement. La comparaison de cette exposition à la DSENO par voie orale de 96 mg/kg p.c./jour donne une ME de 370. Cette marge est considérée adéquate pour tenir compte des incertitudes liées aux bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. Par conséquent, le risque est jugé faible.

Dans la précédente évaluation des risques pour la santé associés à l'utilisation de la morpholine dans les cires pour les pommes de Santé Canada, on a conclu que l'exposition par voie alimentaire découlant de ces utilisations ne posait pas de risques pour la santé humaine.

Les risques pour la santé humaine associés à l'exposition à la morpholine sont donc considérés comme étant faibles.

7. NE CAS 4174-09-8

7.1 Sources et utilisations

La substance portant le NE CAS 4174-09-8 n'est pas présente à l'état naturel dans l'environnement. Selon les renseignements présentés en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2012), entre 1 000 et 10 000 kg de cette substance ont été importés au

Canada en 2011, et aucune quantité n'a été fabriquée au pays⁸. On ne dispose d'aucune information sur les quantités utilisées à l'échelle internationale.

L'information sur les utilisations du NE CAS 4174-09-8 est limitée. Certains usages de cette substance ont été approuvés en Europe, et les renseignements tirés des lois de l'Union européenne indiquent que cette substance est utilisée pour ajouter une couleur aux matières plastiques et à certains articles en plastique, aux vernis et aux revêtements. Cette substance s'avère aussi étroitement apparentée au C.I. Solvent Yellow 93 (CE, 2004). La Direction des aliments de Santé Canada a relevé des usages semblables, comme agent colorant dans certains matériaux d'emballage alimentaire, dont le polystyrène, le polycarbonate et le polyéthylène téréphtalate (PET). À titre d'exemple, citons les couvercles en polystyrène et les bouteilles en polycarbonate (communication personnelle, courriel de novembre 2015 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité). On ne connaît pas d'autres usages de cette substance.

7.2 Risque d'effets nocifs pour l'environnement

Les données essentielles et les éléments utilisés pour élaborer les profils de la substance portant le NE CAS 4174-09-8 et pour obtenir le résultat du classement du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans le document d'ECCC (2016b).

Le NE CAS 4174-09-8 est considéré comme présentant un potentiel de grand danger compte tenu de son mode d'action. D'après l'approche du CRE, cette substance présente un faible potentiel de risque étant donné le faible risque d'exposition; toutefois, comme l'approche de la CRE a établi qu'elle était associée à un grand danger, une augmentation importante des quantités utilisées pourrait entraîner un risque. D'après les profils actuels d'utilisation, il est peu probable que cette substance soit préoccupante pour les organismes ou l'intégrité globale de l'environnement au Canada.

Bien que les profils d'utilisation actuels et les quantités actuellement commercialisées ne soient pas préoccupants aux concentrations courantes, des préoccupations pourraient être soulevées si les quantités venaient à augmenter au Canada, étant donné les effets sur l'environnement associés à cette substance.

⁸ Les valeurs reflètent les quantités déclarées à la suite d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada, 2011). Consulter l'enquête pour connaître les inclusions et les exclusions particulières (annexes 2 et 3).

7.3 Risque d'effets nocifs sur la santé humaine

7.3.1 Évaluation de l'exposition

L'exposition dans un compartiment de l'environnement devrait être très faible dans l'air et l'eau, étant donné sa pression de vapeur ($2,4 \times 10^{-14}$ à 25 °C) et sa faible solubilité dans l'eau (0,1814 g/L). Selon une modélisation de la fugacité de niveau III, la substance migre dans les sédiments et le sol (EPI Suite, 2012). Il n'existe aucune donnée sur les concentrations de cette substance chimique dans l'environnement.

La dose quotidienne probable du NE CAS 4174-09-8 résultant de son utilisation dans des emballages alimentaires est estimée à 0,0077 µg/kg p.c. Sa libération hors des matériaux d'emballage alimentaire (p. ex. plastique solide) devrait être limitée. Par conséquent, l'exposition par voie alimentaire découlant de l'utilisation du NE CAS 4174-09- dans des matériaux d'emballage alimentaire devrait être négligeable. Aucune autre exposition n'est prévue compte tenu de son profil d'utilisation limitée. (Courriel d'octobre 2016 de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité).

7.3.2 Évaluation des effets sur la santé

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets sur la santé du NE CAS 4174-09-8. Pour ce qui est de sa structure chimique et son profil d'utilisation, la substance est apparentée au colorant C.I. Solvent Yellow 93 (NE CAS 4702-90-3) (CE, 2004), qui n'est associé à aucune donnée sur des effets sur la santé signalés à l'ECHA (2016).

7.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

La population générale peut être exposée au NE CAS 4174-09-8 en raison des matériaux d'emballage alimentaire, mais l'exposition par voie alimentaire, le cas échéant, devrait être négligeable (courriel de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes de Santé Canada; non cité). Le risque pour la santé humaine devrait donc être négligeable.

8. Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Le degré de confiance envers les bases de données sur l'exposition et les dangers des quatre substances est modéré.

Des incertitudes subsistent quant à la durée et la fréquence de l'exposition à toutes les substances. Toutefois, comme les scénarios d'exposition sont prudents, la caractérisation des risques ne devrait pas entraîner une sous-estimation du risque.

Les études sur la toxicité de l'ETU administrée par voie cutanée sont insuffisantes. Le recours à une DMENO de 0,1 mg/kg p.c./jour par voie orale pour caractériser le risque d'exposition par voie cutanée à l'ETU dans la population générale comporte une incertitude, car des éléments de preuve indiquent une toxicité réduite de l'ETU administrée par la voie cutanée par rapport à la voie orale. Ce paramètre est donc considéré comme prudent et permet d'étayer la conclusion proposée.

L'exposition générale à la méthénamine et à la morpholine par voie cutanée est incertaine, étant donné l'absence d'études sur l'absorption cutanée.

Il y a aussi un doute associé au NE CAS 4174-09-8 en raison de l'absence de données sur les effets sur la santé de cette substance.

9. Conclusion

Compte tenu de toutes les données probantes présentées dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il existe un risque faible d'effets nocifs pour les organismes et l'intégrité globale de l'environnement associé à l'ETU, à la méthénamine, à la morpholine et à la substance portant le NE CAS 4174-09-8. Il est proposé de conclure que l'ETU, la méthénamine, la morpholine et le NE CAS 4174-09-8 ne respectent pas les critères énoncés à l'alinéa 64a) ou b) de la LCPE, car ces substances ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements présentés dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que l'ETU, la méthénamine, la morpholine et la substance portant le NE CAS 4174-09-8 ne satisfont pas aux critères mentionnés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car ces substances ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger la vie ou la santé humaine au Canada.

Il est proposé de conclure que l'ETU, la méthénamine, la morpholine et la substance portant le NE CAS 4174-09-8 ne répondent pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

Références

[ACI] American Cleaning Institute. 2015. Exposure Assessment for Methenamine (CAS RN:100-97-0). Washington(DC): American Cleaning Institute.

[AGDH] Australian Government Department of Health. 2016a. Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation, Human Health Tier II Assessment for 1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane. Sydney (AU): Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS).

[AGDH] Australian Government Department of Health. 2016b. Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation, Human Health Tier II Assessment for Morpholine Sydney (AU): Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS).

[ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2013. Mancozèbe : projet de décision de réévaluation. Ottawa (Ont), Santé Canada.

[ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2014. Métirame : projet de décision de réévaluation. PRVD2014-03. N° de catalogue #HC113-27/2014-3F. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

BASF. 2016. Morpholine Product Information. Mississauga:(ON): BASF.

BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données] [modifié le 17 juillet 2015] Ottawa (Ont.), Santé Canada. [consultée en nov. 2015]. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne.

[BDIPSN] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [base de données]. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [consultée en avril 2017]. Resultats.

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données]. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [consultée en avril 2017].

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.

Canada, ministère de l'Environnement. 2009. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) – Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure. Gazette du Canada, Partie I, vol. 143, n° 40, p. 2945-2956.

Canada, ministère de l'Environnement. 2012. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) – Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure. Gazette du Canada, Partie I, vol. 146, n° 48, Supplément.

[CDAT] Chemical Data Access Tool. 2015. Non-confidential 2012 Chemical Data Reporting Information: search results for CAS RN 108-24-7. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. [mise à jour en juin 2014; consulté le 3 sept. 2015].

[CE] Commission européenne. 2004. Projet d'arrêté relatif à la coloration des matériaux en matière plastique, des vernis et des revêtements destinés à entrer en contact avec les denrées, produits et boissons pour l'alimentation de l'homme et des animaux. Bruxelles (BE), Commission européenne.

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

[CIR] Cosmetic Ingredient Review. 1992. Final Report on the Safety Assessment of Methenamine. Am Coll Toxicol. 11(4):531-558.

Cleek RL, Bunge AL. 1993. A new method for estimating dermal absorption from chemical exposure. 1. General approach. Pharm. Res. 10(4): 497-506.

[CPID] Consumer Product Information Database. 2016. [database] Products containing Morpholine. Providence Terrace:(VA) DeLima Associates.

[DSPC] 2016a. Direction de la Sécurité des produits de consommation. Ethylenethiourea (ETU) Content in Consumer Products: Testing Samples with Various Matrix/Polymer Types. Laboratoire sur la sécurité des produits. Ottawa (ON): Santé Canada. Numéros de projet 2016-2205.

[DSPC] 2016b. Direction de la Sécurité des produits de consommation. Methenamine Content in Consumer Products: Testing Samples with Various Matrix Types. Laboratoire sur la sécurité des produits. Ottawa (ON): Santé Canada.

[ECCC Environnement et Changement climatique Canada. 2016a. Documents sur l'approche scientifique : classification des risques écologiques des substances organiques.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016a. Documents sur l'approche scientifique : classification des risques écologiques des. 2016b. Gatineau (QC): Data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications in the Ecological Risk Classification of organic substances. Sur demande à substances@ec.gc.ca

[ECCC, HC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2017. Ébauche d'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. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2008. Risk Assessment: Methenamine. Final Approved Version, 27.05.2008. Dortmund (DE). p. 1-134.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. [modifié le 15 juin 2015]. Liste des substances extrêmement préoccupantes canadiennes en vue d'une autorisation [Internet]. Helsinki (FI), Agence européenne des produits chimiques. [consultée le 1^{er} juin 2016].

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2016. Base de données des substances enregistrées. Helsinki (FI), Agence européenne des produits chimiques.

[EPA du Danemark] Danish Environmental Protection Agency. 2012. Survey and health assessment of thiourea compounds in chloroprene rubber. Copenhagen (DE): Danish Ministry of the Environment.

[EPA des É.-U.] Environmental Protection Agency des États-Unis 2000. Technology Transfer Network – Air Toxics Web Site, Ethylene Thiourea. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. [consulté le 31 décembre 2015].

[EPA des É.-U.] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2011. Exposure factors handbook. 2011 ed. Washington (DC): US EPA, National Center for Environmental Assessment.

[EPI Suite] Estimation Program Interface Suite for Microsoft Windows [estimation model]. 2012. Version 4.1. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse Research Corporation.

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

Elcombe CR, Odum J, Foster JR, Stone S, Hasmall S, Soames AR, Kimber I, Ashby J. 2002. Prediction of rodent nongenotoxic carcinogenesis: evaluation of biochemical and tissue changes in rodents following exposure to nine nongenotoxic NTP carcinogens. *Environ Health Perspect* 110(4): 363-375.

Environnement Canada, Santé Canada. 2007. Catégorisation [Internet]. Ottawa (Ont.), Environnement Canada, Santé Canada. [mise à jour le 20 avril 2007; consulté le 25 sept. 2015].

[FS] Fiche signalétique. 2007. Bar's Radiator Stop Leak and Conditioner. Holly(MI):Bar's Products.

[FS] Fiche signalétique. 2011. Santrol Propants. Resin Coated Silica Sand. Fresno (TX): Santrol Propants.

Frakes RA. 1988. Drinking water guideline for ethylene thiourea, a metabolite of ethylene bisdithiocarbamate fungicides. *Regul Toxicol Pharmacol*. 8: 207-218.

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [database] 1983. Bethesda (MD): US National Library of Medicine (US). [mise à jour le 28 oct. 2016; consultée le 9 janv. 2017]. La banque de donnée.

[Huntsman] Huntsman International. 2015. Morpholine Product Information Brochure. Salt Lake City:(UT) Huntsman Corporation.

Hurni H et Ohder H. 1973. Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol*. 11: 459-462.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. 1974. Ethylene thiourea. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 7:45-52.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. 1999. Morpholine. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 71:1511-1514.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. 2001. Ethylene thiourea. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 79:659-702.

[IPCS] International Programme on Chemical Safety. 1995. Morpholine Health and Safety Guide. Geneva(CH): World Health Organization.

[IPCS] International Programme on Chemical Safety. 2006. Environmental Health Criteria 235: Dermal absorption. Geneva (CH): United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization..

Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker BA, Wang J, Yu B, Zhang J, Bryant SH. 2016. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan 4;44(D1):D1202-13. Epub 2015 Sep 22.

Kurtio P, Vartianen T, Savolainen K. Environmental and biological monitoring of exposure to ethylenbisdithiocarbamate fungicides and ethylene thiourea. *Brit J Ind Med* 1990; 47: 203-6.

[Look Chem] Look Chem. 2016. Product Page for 4174-09-8, Hangzhou:CH. Le page web du produit.

Loretz LG, Api AM, Barraj LM, Burdick J, Dressler WE, Gettings SD, Han Hsu H, Pan YHL, Re TA, Renskers KJ, Rothenstein A, Scrafford CG, Sewall C. 2005. Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. *Food Chem Toxicol* 43: 279-291.

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F, Lorenzetti S, Moracci G, Marcoccia D, Gilardi E et al. 2013. Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. *Food and Chemical Toxicology*. 59: 261-271.

[MOEE] Ontario Ministry of the Environment. 1994. Water Management: Policies, Guidelines, Provincial Water Quality Objectives. Toronto(ON): Ontario Ministry of the Environment.

[NCBI] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2723650. Le sommaire du composé chimique.

Nebbia C et Fink-Gremmels J. 1996. Acute effects of low doses of zineb and ethylenethiourea on thyroid function in the male rat. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56: 847-852.

[Pays-Bas] Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Ethylene thiourea. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/03OSH.

[NTP] National Toxicology Program. 1992. Technical report on the perinatal toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea (CAS No. 96-45-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service. Report no. TR 388. pp. 245.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2007. SIDS Initial Assessment Profile Methenamine. SIAM 24. Paris(FR): Organization for Economic Cooperation and Development.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2013. SIDS Initial Assessment Report for Morpholine. CoCAM 5. Paris(FR): Organization for Economic Cooperation and Development. pp 1-47.

[OEHHA] Office of Environmental Health Hazard Assessment. 2009. Air Toxics Hot Spots Risk Assessment Guidelines Part II: Technical Support Document for Cancer Potency Factors. Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. (OEHHA) of California. Report. p. 626.

[OPG] Ontario Power Generation. 2014. 2014 Results of Environmental Monitoring Programs. Report Number: N-REP-03443-10014. Toronto (ON): Ontario Power Generation. http://www.opg.com/news-and-media/Reports/2014_EMP_Report.pdf

Potts RO, Guy RH. 1992. Predicting skin permeability. *Pharm. Res.* 9: 663-669.

[RIVM] 2006. Cleaning Products Fact Sheet. To assess the risks to the consumer. RIVM report 32104003/2006. Bilthoven(BE): Centre for Substances and Integrated Risk Assessment

[RTECS] Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. 2015. 2-Imidazolidinethione. Hamilton: (ON) Canadian Centre for Occupational Health & Safety.

Santé Canada. 1998. Exposure Factors for Assessing Total Daily Intake of Priority Substances by the General Population of Canada. Ottawa(ON): Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu, Bureau des dangers des produits chimiques.

Santé Canada. 2002. Sommaire de l'évaluation du danger que représente pour la santé la morpholine dans la cire servant à enrober les pommes. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

Santé Canada. 2016. Document sur l'approche scientifique : Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

Shibata M A, Kurata Y, Ogiso T, Tamano S, Fukushima S, Ito N. 1987. Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies of morpholine oleic acid salt in B6C3F1 mice. Food Chem. Toxicol. 25: 569-574.

Thienpont L, Uytendaele KV, Poppe K, Velkeniers B. 2013. Determination of free thyroid hormones. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 27: 689-700.

Williams FM, Rothe H, Barrett G, Chiodini A, Whyte J, Cronin MT, Monteiro-Riviere NA, Plautz J, Roper C, Westerhout J, Yang C, Guy RH. 2016. Assessing the safety of cosmetic chemicals: Consideration of a flux decision tree to predict dermally delivered systemic dose for comparison with oral TTC (Threshold of Toxicological Concern). Regulatory Toxicology and Pharmacology 76: 174-86.

Annexes

Annexe A – Propriétés physico-chimiques

Tableau A-1. Propriétés physico-chimiques de l'ETU

| Propriété | Valeur | Type de données | Référence |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| Point de fusion (°C) | 203 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Point d'ébullition (°C) | 347 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Solubilité dans l'eau (g/L) | 20 à 30 °C | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Masse volumique (g/mL) | 1,417 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Pression de vapeur (Pa) | 0,00027 à 25 °C | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Constante de la loi d'Henry (Pa m ³ /mol) | 1,36 | modélisée (méthode des liaisons) | EPI Suite, 2012 |
| Constante de la loi d'Henry (Pa m ³ /mol) | 3,36 x 10 ⁻⁷ | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| log K _{oe} (sans dimension) | -0,66 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| log K _{co} (sans dimension) | 1,113 | modélisée (méthode MCI) | EPI Suite, 2012 |
| log K _{co} (sans dimension) | 0,817 | modélisée (méthode du K _{ow}) | EPI Suite, 2012 |

Abréviations : K_{ow}, coefficient de partage octanol-eau; K_{oc}, coefficient de partage carbone organique-eau

Tableau A-2. Propriétés physico-chimiques de la méthénamine

| Propriété | Valeur | Type de données | Référence |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| Point de fusion (°C) | 65 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Point d'ébullition (°C) | 209 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Solubilité dans l'eau (g/L) | 449 à 12 °C | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Masse volumique (g/mL) | 1,27 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Pression de vapeur (Pa) | 12,1 à 25 °C | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Constante de la loi d'Henry (Pa m ³ /mol) | 1,65 x 10 ⁴ | modélisée (méthode des liaisons) | EPI Suite, 2012 |
| Constante de la loi d'Henry (Pa m ³ /mol) | 1,66 x 10 ⁻⁴ | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| log K _{oe} (sans dimension) | -4,15 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| log K _{co} (sans dimension) | 1,000 | modélisée (méthode MCI) | EPI Suite, 2012 |
| log K _{co} (sans dimension) | -1,632 | modélisée (méthode du K _{ow}) | EPI Suite, 2012 |

Abréviations : K_{ow}, coefficient de partage octanol-eau; K_{oc}, coefficient de partage carbone organique-eau

Tableau A-3. Propriétés physico-chimiques de la morpholine

| Propriété | Valeur | Type de données | Référence |
|------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|-----------------|
| Point de fusion (°C) | -4,9 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Point d'ébullition (°C) | 128 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Solubilité dans l'eau (g/L) | 1000 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Masse volumique (g/mL) | 1,007 à 20 °C | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Pression de vapeur (Pa) | 1060 à 20 °C | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| Constante de la loi d'Henry (Pa m ³ /mol) | 0,118 | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| log K _{oe} (sans dimension) | 0,86 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| log K _{co} (sans dimension) | 7,36 | modélisée (méthode MCI) | EPI Suite, 2012 |

Abréviations : K_{ow}, coefficient de partage octanol-eau; K_{oc}, coefficient de partage carbone organique-eau

Tableau A-4. Propriétés physico-chimiques de la substance portant le NE CAS 4174-09-8

| Propriété | Valeur | Type de données | Référence |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| Point de fusion (°C) | 282,3 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| Point d'ébullition (°C) | 562,6 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| Solubilité dans l'eau (mg/L) | 0,1814 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| Masse volumique (g/cm ³) | 1,27 | inconnu | LookChem 2016 |
| Pression de vapeur (Pa) | 2,4 × 10 ⁻¹⁴ à 25 °C | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| Constante de la loi d'Henry (Pa m ³ /mol) | 7,19 × 10 ⁻¹⁹ | expérimentale | EPI Suite, 2012 |
| log K _{oe} (sans dimension) | 5,25 | modélisée | EPI Suite, 2012 |
| log K _{co} (sans dimension) | 5,16 | Modélisée (MCI) | EPI Suite, 2012 |

Abréviations : K_{ow}, coefficient de partage octanol-eau; K_{oc}, coefficient de partage carbone organique-eau

Annexe B – Exposition à l'ETU contenue dans les produits de consommation

Tableau B-1. Transfert massique hors du néoprène pour estimer l'exposition par voie cutanée chez l'adulte

| Jour | Vitesse de libération (mg/cm ² /h) | Masse transférée vers la peau (mg) | Masse transférée vers l'extérieur (mg) | Masse finale (mg) | Nouvelle concentration (mg/kg) |
|------|-----------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| 1 | 2,79E-07 | 0,03782 | 0,03782 | 0,11446 | 0,05047 |
| 2 | 1,68E-07 | 0,02278 | 0,02278 | 0,06890 | 0,03038 |
| 3 | 1,01E-07 | 0,01371 | 0,01371 | 0,04148 | 0,01829 |
| 4 | 6,10E-08 | 0,00825 | 0,00825 | 0,02497 | 0,01101 |

Ébauche d'évaluation préalable – Composés hétérocycliques

| | | | | | |
|----|----------|---------|---------|---------|---------|
| 5 | 3,67E-08 | 0,00497 | 0,00497 | 0,01503 | 0,00663 |
| 6 | 2,21E-08 | 0,00299 | 0,00299 | 0,00905 | 0,00399 |
| 7 | 1,33E-08 | 0,00180 | 0,00180 | 0,00545 | 0,00240 |
| 8 | 8,01E-09 | 0,00108 | 0,00108 | 0,00328 | 0,00145 |
| 9 | 4,82E-09 | 0,00065 | 0,00065 | 0,00197 | 0,00087 |
| 10 | 2,90E-09 | 0,00039 | 0,00039 | 0,00119 | 0,00052 |
| 11 | 1,75E-09 | 0,00024 | 0,00024 | 0,00072 | 0,00032 |
| 12 | 1,05E-09 | 0,00014 | 0,00014 | 0,00043 | 0,00019 |
| 13 | 6,33E-10 | 0,00009 | 0,00009 | 0,00026 | 0,00011 |
| 14 | 3,81E-10 | 0,00005 | 0,00005 | 0,00016 | 0,00007 |
| 15 | 2,29E-10 | 0,00003 | 0,00003 | 0,00009 | 0,00004 |
| 16 | 1,38E-10 | 0,00002 | 0,00002 | 0,00006 | 0,00002 |
| 17 | 8,31E-11 | 0,00001 | 0,00001 | 0,00003 | 0,00002 |
| 18 | 5,01E-11 | 0,00001 | 0,00001 | 0,00002 | 0,00001 |
| 19 | 3,01E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00001 | 0,00001 |
| 20 | 1,81E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00001 | 0,00000 |
| 21 | 1,09E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 22 | 6,57E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 23 | 3,96E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 24 | 2,38E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 25 | 1,43E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 26 | 8,63E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 27 | 5,20E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 28 | 3,13E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 29 | 1,88E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 30 | 1,13E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |

Tableau B-2. Paramètres du calcul de l'exposition et du risque associé à l'ETU contenue dans le néoprène chez l'adulte

| Paramètre | Adulte |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| Surface corporelle moins la tête (cm ²) | 16 925 |
| Poids corporel (kg) | 70,9 |
| Concentration initiale d'ETU (mg/kg) | 0,0838 |
| Masse initiale de la combinaison isothermique (kg) | 2,268 |
| Ratio initial | 300,000-1 |
| Vitesse de libération initiale (mg/cm ² /h) | 2,793E-07 |
| Masse d'ETU initiale dans la combinaison (mg) | 0,1901 |
| Masse totale extraite (mg) | 0,095050 |

| | |
|--------------------------------------------|----------|
| Absorption par voie cutanée à 45 % (mg) | 0,042772 |
| Moyenne sur un an (mg/jour) | 0,000117 |
| Dose chez l'adulte (mg/kg p.c./jour) | 1,65E-06 |
| Risque unitaire (sans unité) | 9,92E-08 |

Tableau B-3. Transfert massique hors du néoprène pour estimer l'exposition par voie cutanée chez l'enfant

| Jour | Vitesse de libération (mg/cm ² /h) | Masse transférée vers la peau (mg) | Masse transférée vers l'extérieur (mg) | Masse finale (mg) | Nouvelle concentration (mg/kg) |
|------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2,79E-07 | 0,01888 | 0,01888 | 0,05723 | 0,05047 |
| 2 | 1,68E-07 | 0,01137 | 0,01137 | 0,03449 | 0,03041 |
| 3 | 1,01E-07 | 0,00685 | 0,00685 | 0,02078 | 0,01833 |
| 4 | 6,11E-08 | 0,00413 | 0,00413 | 0,01252 | 0,01104 |
| 5 | 3,68E-08 | 0,00249 | 0,00249 | 0,00755 | 0,00665 |
| 6 | 2,22E-08 | 0,00150 | 0,00150 | 0,00455 | 0,00401 |
| 7 | 1,34E-08 | 0,00090 | 0,00090 | 0,00274 | 0,00242 |
| 8 | 8,05E-09 | 0,00054 | 0,00054 | 0,00165 | 0,00146 |
| 9 | 4,85E-09 | 0,00033 | 0,00033 | 0,00099 | 0,00088 |
| 10 | 2,92E-09 | 0,00020 | 0,00020 | 0,00060 | 0,00053 |
| 11 | 1,76E-09 | 0,00012 | 0,00012 | 0,00036 | 0,00032 |
| 12 | 1,06E-09 | 0,00007 | 0,00007 | 0,00022 | 0,00019 |
| 13 | 6,40E-10 | 0,00004 | 0,00004 | 0,00013 | 0,00012 |
| 14 | 3,86E-10 | 0,00003 | 0,00003 | 0,00008 | 0,00007 |
| 15 | 2,32E-10 | 0,00002 | 0,00002 | 0,00005 | 0,00004 |
| 16 | 1,40E-10 | 0,00001 | 0,00001 | 0,00003 | 0,00003 |
| 17 | 8,44E-11 | 0,00001 | 0,00001 | 0,00002 | 0,00002 |
| 18 | 5,08E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00001 | 0,00001 |
| 19 | 3,06E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00001 | 0,00001 |
| 20 | 1,85E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 21 | 1,11E-11 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 22 | 6,70E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 23 | 4,04E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 24 | 2,43E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 25 | 1,47E-12 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 26 | 8,84E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 27 | 5,33E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 28 | 3,21E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| 29 | 1,93E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |

| | | | | | |
|----|----------|---------|---------|---------|---------|
| 30 | 1,17E-13 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
|----|----------|---------|---------|---------|---------|

Tableau B-4. Paramètres du calcul de l'exposition et du risque associé à l'ETU contenu dans le néoprène chez l'enfant

| Paramètre | Enfants (5 à 12 ans) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Surface corporelle moins la tête (cm ²) | 8450 |
| Poids corporel (kg) | 27 |
| Concentration initiale d'ETU (mg/kg) | 0,0838 |
| Masse initiale de la combinaison isothermique (kg) | 1,134 |
| Ratio initial | 300,000-1 |
| Vitesse de libération initiale (mg/cm ² /h) | 2,793E-07 |
| Masse initiale d'ETU dans la combinaison (mg) | 0,0950 |