



Government
of Canada Gouvernement
du Canada

Évaluation préalable

Groupe des composés hétérocycliques

Numéros de registre du Chemical Abstracts Service

100-97- 0

110-91- 8

4174-09- 8

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Juin 2019

No de cat. : En14-353/2019F-PDF

ISBN 978-0-660-29217-5

Le contenu de cette publication ou de ce produit peut être reproduit en tout ou en partie, et par quelque moyen que ce soit, sous réserve que la reproduction soit effectuée uniquement à des fins personnelles ou publiques mais non commerciales, sans frais ni autre permission, à moins d'avis contraire.

On demande seulement :

- de faire preuve de diligence raisonnable en assurant l'exactitude du matériel reproduit;
- d'indiquer le titre complet du matériel reproduit et l'organisation qui en est l'auteur;
- d'indiquer que la reproduction est une copie d'un document officiel publié par le gouvernement du Canada et que la reproduction n'a pas été faite en association avec le gouvernement du Canada ni avec l'appui de celui-ci.

La reproduction et la distribution à des fins commerciales est interdite, sauf avec la permission écrite de l'auteur. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec l'informatthèque d'Environnement et Changement climatique Canada au 1-800-668-6767 (au Canada seulement) ou 819-997-2800 ou par courriel à ec.enviroinfo.ec@canada.ca.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'Environnement et Changement climatique, 2016.

Also available in English

Sommaire

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (LCPE), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable de trois des sept substances collectivement appelées « groupe des composés hétérocycliques » dans le cadre du Plan de gestion des substances chimiques. Quatre substances avaient été priorisées pour une évaluation, car elles satisfaisaient aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE : les trois substances mentionnées dans le tableau ci-dessous ainsi que l'imidazolidine-2-thione, couramment appelée éthylènethiourée (ETU). L'ETU a été intégrée dans l'ébauche de l'évaluation préalable pour le groupe des composés hétérocycliques publiée le 11 novembre 2017 ; mais des activités associées avec la présence d'ETU comme un métabolite et un résidu dans certains pesticides sont en cours, donc la conclusion de la LCPE pour cette substance sera fournie dans une évaluation préalable finale distincte. Trois des sept substances ont été ensuite jugées peu préoccupantes en suivant d'autres approches, et les décisions à leur sujet sont présentées dans un rapport distinct¹. En conséquence, la présente évaluation préalable porte sur les trois substances mentionnées au tableau ci-dessous. Ces trois substances seront appelées dans ce qui suit groupe des composés hétérocycliques.

Substances du groupe des composés hétérocycliques

NR CAS ^a	Nom sur la <i>Liste intérieure des substances (LIS)</i>	Nom commun
100-97- 0	Méthénamine	Méthénamine
110-91- 8	Morpholine	Morpholine
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	S.O.

S.O : Sans objet

^a Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (NR 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.

En 2011, d'après les renseignements divulgués lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, on a déclaré qu'entre 100 000 et 1 000 000 kg de méthénamine avaient été produits au Canada et qu'entre 100 000 et 1 000 00 kg y avaient été

¹ Les conclusions établies pour les substances de numéro CAS 132-65-0, 28984-69- 2 et 68909-18- 2 sont fournies dans le document intitulé Évaluation préalable substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances.

importés. La plus grande partie de cette méthénamine est utilisée comme agent de réticulation pour la production de résines phénoliques et de résines urée-formaldéhyde, ainsi que de caoutchoucs. La méthénamine est consommée lors de ce processus de réticulation. Il a aussi été rapporté qu'elle est utilisée comme intermédiaire dans les réactions de nitration pour la production d'explosifs, et pour la production de tablettes de combustible. Des produits cosmétiques peuvent aussi contenir de faibles concentrations de méthénamine en tant qu'agent de conservation. Des matériaux d'emballage alimentaire peuvent aussi contenir de la méthénamine.

En 2011, d'après les renseignements divulgués lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, entre 1 000 et 10 000 kg de morpholine ont été produites au Canada et entre 100 000 et 1 000 000 kg y ont été importés. Il a été rapporté que la morpholine est principalement utilisée comme intermédiaire pour la production d'accélérateurs pour le caoutchouc, dans des produits pharmaceutiques, des pesticides, des azurants optiques, des antioxydants et comme solvant industriel. Elle est aussi employée dans les systèmes à eau ou à vapeur en circuit fermé pour prévenir la corrosion, en tant que produit chimique dans les champs pétroliers et comme solvant et émulsifiant pour la préparation des revêtements de cire pour des fruits et des légumes. Elle a aussi été identifiée comme composant pour la fabrication de certains matériaux d'emballage alimentaire (revêtements intérieurs).

En 2011, d'après les renseignements soumis lors d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, entre 1000 et 10 000 kg de la substance de numéro CAS 4174-09-8 ont été importés au Canada. Il a été rapporté que cette substance est utilisée comme colorant dans des matériaux et des articles en matière plastique, des vernis et des revêtements. Elle est aussi employée comme colorant dans les matériaux d'emballage alimentaire en polystyrène, en polycarbonate ou en poly(téréphthalate d'éthane-1,2-diyle).

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des composés hétérocycliques ont été caractérisés au moyen de la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE), une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger 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. La vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance sont parmi les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition. Une matrice de risque est utilisée pour assigner aux substances un potentiel de préoccupation faible, moyen ou élevé en fonction de leurs profils de danger et d'exposition. La CRE a permis de déterminer que les trois substances du groupe des composés hétérocycliques présentaient un faible potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, le risque d'effets nocifs sur l'environnement dus à la méthénamine, la morpholine ou la substance NR CAS 4174-09-8 est faible. Nous concluons donc que la méthénamine, la morpholine et la substance NR CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64 a) ou 64 b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie.

L'exposition de la population générale à la méthénamine peut être due son utilisation dans des cosmétiques en tant qu'agent de conservation, dans des produits disponibles pour les consommateurs ou dans des matériaux d'emballage alimentaire. Pour la population générale, les marges d'exposition permettant de comparer les niveaux avec effet critique sur la santé aux estimations des expositions à la méthénamine sont considérées adéquates pour tenir compte des incertitudes des 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 disponibles pour les consommateurs, principalement des produits de polissage et des cires à usage domestique ou automobile ainsi que des produits connexes d'entretien automobile. La morpholine peut aussi être ajoutée à certains mélanges de cire utilisés sur des produits frais, comme les pommes. Il existe donc un potentiel d'exposition par voie alimentaire à des traces de morpholine quand ces produits sont consommés. Dans le cas des emballages alimentaires, la morpholine ne constitue pas une source importante d'exposition par voie alimentaire. Il existe aussi un potentiel d'exposition due à des désinfectants en aérosol. Santé Canada (en 2002) a précédemment évalué la sécurité de l'utilisation de la morpholine dans des cires utilisées sur des pommes, et a déterminé que cette utilisation ne présentait pas de risques pour la santé humaine. Pour la population générale, les marges d'exposition entre les expositions à la morpholine et les niveaux d'effet critique déterminés lors d'études en laboratoire sont considérés adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

La substance NR CAS 4174-09-8 peut être utilisée comme colorant dans des matériaux d'emballage alimentaire, mais elle ne devrait pas être libérée par ces matériaux. Une telle exposition étant jugée négligeable, le risque pour la santé humaine est donc considéré faible.

En nous fondant sur les renseignements présentés dans la évaluation préalable, nous concluons que la méthénamine, la morpholine et la substance NR CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64c) de la LCPE, car elles 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.

Nous concluons donc que la méthénamine, la morpholine et la substance NR CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Synopsis	Error! Bookmark not defined.
1. Introduction	1
2. Identité des substances	3
3. Caractérisation des risques pour l'environnement	4
4. Méthénamine	6
4.1 Sources et utilisations.....	6
4.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	8
4.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	9
4.3.1 Évaluation de l'exposition	9
4.3.2 Évaluation des effets sur la santé.....	10
4.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	11
5. Morpholine.....	12
5.1 Sources et utilisations.....	12
5.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	14
5.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	14
5.3.1 Évaluation de l'exposition	14
5.3.2 Évaluation des effets sur la santé.....	16
5.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	17
6. NR CAS 4174-09-8	18
6.1 Sources et utilisations.....	18
6.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	19
6.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	20
6.3.1 Évaluation de l'exposition	20
6.3.2 Évaluation des effets sur la santé.....	20
6.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	20
7. Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	20
8. Conclusion	21
Références	22
Annexe A – Propriétés physico-chimiques.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1-1. Substances du groupe des composés hétérocycliques évaluées en suivant d'autres approches	1
Tableau 2-1. Identité de la substance – méthénamine.....	3
Tableau 2-2. Identité de la substance – morpholine.....	4
Tableau 2-3. Identité de la substance – NR CAS 4174-09-8.....	4
Tableau 4-1. Autres utilisations de la méthénamine au Canada	7
Tableau 5-1. Autres utilisations de la morpholine au Canada	12
Tableau A-1. Propriétés physico-chimiques de la méthénamine.....	25
Tableau A-2. Propriétés physico-chimiques de la morpholine.....	25
Tableau A-3. Propriétés physico-chimiques de la substance NR CAS 4174-09-8	25

1. Introduction

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (LCPE 1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont réalisé une évaluation préalable de trois 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 peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Quatre substances ont été identifiées d'intérêt prioritaire pour une évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE (ECCC, SC [modifié en 2017]) : les trois substances décrites dans la section 2 du présent rapport et l'imidazolidine-2-thione, couramment appelée éthylènethiourée (ETU). L'ETU faisait partie de l'ébauche d'évaluation préalable du groupe des composés hétérocycliques publiée le 11 novembre 2017; mais des activités associées avec la présence d'ETU comme un métabolite et un résidu dans certains pesticides sont en cours, donc la conclusion de la LCPE pour cette substance sera fournie dans une évaluation préalable finale distincte.

Les trois autres substances (présentées au Tableau 1-1, ci-dessous) ont été étudiées au moyen de la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE) et de l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (ECCC 2016a, Santé Canada 2016). Elles ont été identifiées comme peu préoccupantes pour la santé humaine ou l'environnement et ne seront donc pas traitées dans le présent rapport. Les conclusions tirées pour ces trois substances sont présentées dans les documents intitulés Substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la classification du risque écologique des substances organiques et Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique pour certaines substances (ECCC, SC 2018).

Tableau 1-1. Substances du groupe des composés hétérocycliques évaluées en suivant d'autres approches

NR CAS ^a	Nom sur la LIS	Approche suivie pour évaluer la substance	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

^a Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (NR 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.

La présente évaluation préalable traite directement des trois autres substances.

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des composés hétérocycliques ont été caractérisés au moyen de l'Approche de classification du risque écologique (CRE) des substances organiques (ECCC 2016a). La CRE décrit le danger d'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. Elle tient compte de l'exposition potentielle des organismes dans les milieux aquatiques et terrestres en fonction de facteurs comme les vitesses d'émission potentielles, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance dans l'air. Les divers éléments de preuve sont combinés afin d'identifier les substances nécessitant une évaluation plus approfondie de leur potentiel d'effets nocifs sur l'environnement ou celles dont la probabilité de nuire à l'environnement est faible.

Bien que les trois substances visées par la présente évaluation préalable soient appelées collectivement groupe des composés hétérocycliques, elles ne sont pas assez similaires pour envisager une approche de groupe pour la caractérisation de l'exposition, du danger et des risques. Leurs profils d'utilisation et/ou de danger ont donc été évalués de manière indépendante afin de déterminer les risques qu'elles peuvent poser à l'environnement ou à la santé humaine. L'évaluation de chacune de ces substances fait donc l'objet d'un chapitre distinct.

La présente évaluation préalable tient compte de renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition. Des données pertinentes ont été recueillies jusqu'en juillet 2016. Des données empiriques tirées d'études clés ainsi que certains résultats de modélisation nous ont aussi servi à tirer nos conclusions. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, des renseignements mentionnés dans des évaluations faites par d'autres juridictions ont été pris en compte. L'approche que nous avons suivie comprend l'utilisation de points de référence respectivement établis précédemment par la Direction des aliments de Santé Canada pour les effets sur la santé de la morpholine. De plus, nous avons utilisé pour la méthénamine un travail d'évaluation international et des points de référence provenant d'activités d'évaluation européennes réalisées par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada. Elle comprend aussi des intrants d'autres programmes de ces ministères. La partie de la présente évaluation ayant trait à l'environnement est basée sur le document de la CRE (publié le 30 juillet 2016), qui a fait l'objet d'un examen par des pairs et d'une période de commentaires du public de 60 jours. De plus, l'ébauche de la présente évaluation préalable a été publiée le

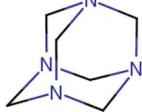
11 novembre 2017 et a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que des commentaires de l'extérieur aient été pris en compte, Environnement et Changement climatique Canada et Santé Canada demeurent responsables du contenu final et des conclusions de la présente évaluation préalable.

La présente évaluation préalable est centrée sur des renseignements critiques afin de déterminer si les substances visées satisfont aux critères de l'article 64 de la LCPE. À cette fin, nous avons étudié ces renseignements scientifiques et suivi une approche basée sur une pondération des éléments de preuve et le principe de précaution². Dans le présent rapport, nous présentons les renseignements et considérations critiques à partir desquels nous avons tiré nos conclusions.

2. Identité des substances

La substance 1,3,5,7-tétraazatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décane, couramment appelée méthénamine et ci-après désignée méthénamine, est un composé organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem 2015). Les renseignements sur la méthénamine sont résumés dans le tableau 2-1.

Tableau 2-1. Identité de la substance – méthénamine

NR AS	Nom sur la LIS (nom commun)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
100-97- 0	Méthénamine	 <chem>C6H12N4</chem>	140,2

La morpholine (tétrahydro-2*H*-oxazine), désignée ci-après morpholine, est un composé organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem 2015). Les renseignements sur la morpholine sont résumés dans le tableau 2-2.

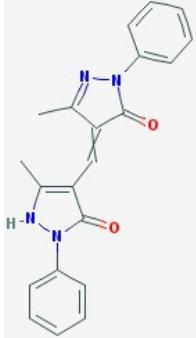
²La détermination de la conformité à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE repose sur une évaluation des risques pour l'environnement et/ou la santé humaine découlant des expositions dans l'environnement, en général. Pour les humains, ceci inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition 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 – morpholine

NR CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
110-91- 8	Morpholine	 <chem>C4H9NO</chem>	87,1

Le 2,4-dihydro-4-[(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-yl)méthylène]-5-méthyl-2-phényl-3*H*-pyrazole -3-one, ci-après désigné par son numéro de registre CAS 4174-09-8, est un composé organique appartenant au groupe des composés hétérocycliques (PubChem 2015). Les renseignements sur la substance NR CAS 4174-09-8 sont résumés dans le tableau 2-3.

Tableau 2-3. Identité de la substance – NR CAS 4174-09-8

NR CAS	Nom sur la LIS	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
4174-09-8	2,4-Dihydro-4-[(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)méthylène]-5-méthyl-2-phényl-3 <i>H</i> -pyrazol-3-one	 <chem>C21H18N4O2</chem>	358,4

Un résumé des propriétés physico-chimiques des trois substances hétérocycliques se trouve à l'Annexe A. D'autres propriétés physico-chimiques sont présentées dans un 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 CRE (ECCC 2016a). La CRE est une approche basée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition et d'une pondération des éléments de

preuve pour classer le risque. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de pouvoir distinguer les substances présentant un pouvoir faible ou élevé et un potentiel d'exposition faible ou élevé dans divers milieux. Cette approche permet de réduire l'incertitude associée à la caractérisation des risques, contrairement à une approche qui serait basée sur un seul paramètre mesuré dans un seul milieu (p. ex. CL₅₀). Cette approche est résumée dans les paragraphes suivants et elle est décrite en détail dans un 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 les quantités de ces produits importées ou fabriquées au Canada ont été collectées dans la littérature scientifique, dans des bases de données empiriques (p. ex. boîte à outils RQSA de l'OCDE) et dans des réponses à des avis publiés en vertu de l'article 71 de la LCPE. Elles ont aussi été obtenues à partir modèles de type RQSA (relation quantitative structure-activité), de devenir du bilan massique ou de bioaccumulation. Ces données ont été utilisées comme intrants dans d'autres modèles de bilan massique ou pour compléter les profils de danger et d'exposition ayant trait à ces substances.

Les profils de danger ont été principalement établis en se basant sur des 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 basés sur plusieurs paramètres, dont la vitesse d'émission potentielle, 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 les potentiels de danger et d'exposition de chaque substance organique comme faible, moyen ou élevé. D'autres règles ont été suivies (p. ex. constance du classement, marge d'exposition) pour améliorer le classement préliminaire du danger ou de l'exposition.

Une matrice de risque a été utilisée pour assigner à chaque substance un risque faible, moyen ou élevé basé sur le classement de son danger et de son exposition. Le classement du risque potentiel obtenu grâce à la CRE a été vérifié en suivant une approche en deux étapes. La première étape consistait à faire passer le classement du risque de moyen ou élevé à faible dans le cas des substances à faible vitesse d'émission estimée dans l'eau après traitement des eaux usées, représentant un faible potentiel d'exposition. La deuxième étape consistait à revoir les résultats du classement du potentiel de risque au moyen 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 potentiel devrait être reclassé à un niveau supérieur.

La CRE est basée sur une approche pondérée afin de réduire au minimum tout risque de surclassement ou de sous-classement du danger et de l'exposition, et du risque subséquent. Les approches équilibrées utilisées pour traiter des incertitudes sont

décrivées en détail dans un document d'ECCC (2016a). Nous décrivons ci-après deux des domaines d'incertitude les plus importants. Des valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées erronées pourraient conduire à des modifications du classement du danger, en particulier dans le cas des paramètres liés à des valeurs de résidus dans les tissus (c.-à-d. mode d'action toxique), dont un grand nombre sont prédictives à partir de modèles RQSA. Toutefois, l'impact de ce type d'erreur est atténué par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane conduira à une valeur prudente (protectrice) de résidus dans les tissus pour 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 profilage 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 pourraient mener à un classement différent de l'exposition, les classements de l'exposition et du risque étant très sensibles à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les classements obtenus au moyen de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada, compte tenu des quantités utilisées actuellement, mais pourraient ne pas rendre compte de tendances futures.

4. Méthénamine

4.1 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. D'après les renseignements soumis suite à publication d'un avis en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012), entre 100 000 et 1 000 000 kg de méthénamine ont été produits au Canada en 2011, et entre 100 000 et 1 000 000 kg de méthénamine y ont été importés³. Aux États-Unis, la production nationale (production et importation) de méthénamine s'élevait à environ 42,2 millions de kg (environ 93 millions de livres) pour l'année 2012 (CDAT 2015).

La principale utilisation rapportée pour la méthénamine est celle d'agent de réticulation pour la production de résines et de caoutchoucs. Cette substance est consommée lors de cette utilisation, qui compte pour 95 % de la quantité commercialisée. Ces résines sont principalement utilisées pour la production de matériaux en bois et d'adhésifs pour le bois (ECHA 2008, OCDE 2007, AGDH, 2016a). Elles sont utilisées dans des revêtements, des liants/matériaux réfractaires, des pièces pour automobile et des produits manufacturés disponibles pour les consommateurs, dont des jouets, des

³ Les valeurs reflètent les quantités déclarées suite à 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).

articles de sport, des matériaux d'étanchéité et des adhésifs en tube (ECHA 2008, AGDH 2016a). Environ 3 % sont utilisés comme intermédiaire chimique dans des réactions de nitration pour la production d'explosifs (ECHA 2008, AGDH 2016a). Deux pour cent de 2 % de la quantité de méthénamine sert à la production de tablettes de combustible (ECHA 2008, AGDH 2016a). D'autres renseignements sur les utilisations au Canada sont présentés dans le tableau 5-1.

Tableau 4-1. Autres utilisations de la méthénamine au Canada

Utilisation	Méthénamine
Additif alimentaire ^a	Non
Matériaux d'emballage alimentaire ^a	Oui
Base de données interne sur les produits pharmaceutiques, en tant qu'ingrédient médicinal ou non dans des désinfectants ou des drogues pour les humains ou les animaux ^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, en tant qu'ingrédient médicinal ou non dans ses produits de santé naturels au Canada ^c	Oui
Liste d'ingrédients dont l'usage est interdit ou restreint dans les cosmétiques ^d	Non
Déclarée présente dans des cosmétiques lors de déclarations faites à Santé Canada en vertu du <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^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 référencé)

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

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

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

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

Les déclarations soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques* indiquent que la méthénamine est utilisée 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 référencé). La méthénamine est inscrite dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN), avec un rôle médicinal étant donné qu'elle est classée comme produit de santé naturel (PSN) en vertu de l'article 2 (isolat) de l'Annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels* (RPSN), ainsi qu'avec un rôle non médicinal pour utilisation topique uniquement comme agent de conservation antimicrobien dans des PSN à une concentration maximale de 0,16 % selon la CIR (1992) (BDIPSN [modifiée en 2018]). La méthénamine est aussi inscrite dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) en tant qu'ingrédient médicinal ou non présent dans un nombre limité de PSN actuellement homologués (BDPSNH [modifiée en 2018]). Elle n'est utilisée dans aucune des drogues actuellement homologuées (BDPP 2015).

La méthénamine est un composé utilisé pour la fabrication de divers matériaux d'emballage alimentaire, y compris dans la peinture, l'encre ou les adhésifs n'entrant pas en contact avec les aliments. Elle a aussi été identifiée comme composant d'agents de conservation et de fongicides employés pour la fabrication de certaines matériaux entrant en contact avec des aliments, dont 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 référencé).

L'information provenant du site Internet de l'American Cleaning Institute (ACI) indique que de la méthénamine peut être utilisée dans des produits de nettoyage domestiques, dont des nettoyeurs liquides tout usage, des détergents pour la vaisselle, des détergents pour le linge, des produits de prétraitement du linge et des assouplissants. Un suivi avec l'ACI a confirmé qu'en date de 2012, seuls trois produits (produits pour défroisser le linge et des détachants) aux États-Unis contenaient de la morpholine. Dans le cas de la méthénamine, l'ACI a déterminé qu'elle n'était pas présente dans des produits de nettoyage, mais qu'elle pouvait être présente en tant que sous-produit de certains agents de conservation pouvant être utilisés dans des produits de nettoyage à de faibles concentrations. Dans ces cas particuliers, la méthénamine ne devrait pas être présente dans ces 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 a rapporté que la méthénamine et la morpholine sont très peu utilisées dans des produits de nettoyage domestiques au Canada.

4.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les données critiques et les éléments pris en compte pour établir les profils spécifiques à la méthénamine et les résultats du classement du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans un document d'ECCC (2016b).

La méthénamine a été classée comme substance présentant un potentiel d'exposition élevé en raison de sa longue persistance globale estimée et des grandes quantités utilisées déclarées en vertu de l'article 71 de la LCPE. Cette substance a été classée comme présentant un faible danger pour l'environnement et un faible potentiel de risque pour l'environnement. Il est improbable qu'elle soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

4.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

4.3.1 Évaluation de l'exposition

Pour ce qui est des milieux de l'environnement, selon le modèle de Mackay (niveau 1), l'eau est le milieu cible pour 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 fortement soluble dans l'eau et, en atteignant un environnement aqueux, elle subit une hydrolyse pour donner du formaldéhyde et de l'ammoniac (ECHA 2008). L'exposition à la méthénamine dans les milieux de l'environnement devrait donc être faible.

L'exposition à la méthénamine par voie alimentaire, due à son utilisation comme composant pour la production d'emballage alimentaire, conduit à une absorption quotidienne probable estimée de 0,00188 mg/kg pc (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 référencé).

L'exposition de la population générale à la méthénamine peut résulter de l'utilisation quotidienne de cosmétiques, dans lesquels elle tient cert d'agent de conservation, avec des concentrations déclarées dans six produits inférieures à 0,3 %. Des tests sur 24 produits de nettoyage domestiques, dont des assouplisseurs/savons à lessive, des nettoyants tout usage, des détachants, des savons et des shampoings, ont permis de détecter de faibles quantités de méthénamine dans un shampoing et un assouplisseur, moins de 0,08 % (DSPC 2016).

L'exposition répétée à la méthénamine par voie dermique la plus importante devrait être due à l'usage quotidien de cosmétiques. Cette exposition a été estimée en se basant sur l'utilisation d'une crème pour le corps ayant une concentration maximale déclarée de méthénamine 0,3 %. La fréquence moyenne d'utilisation utilisée était de 1,1 fois par jour, avec 4,4 grammes de crème par application. L'exposition par voie dermique a été établie à 0,205 mg/kg pc/jour (1,1 événement/jour × 4,4 g de crème pour le corps/événement × 0,3 % de méthénamine dans la crème) (Lorentz 2005, Santé Canada 1998).

4.3.2 Évaluation des effets sur la santé

La méthénamine a fait l'objet d'un examen à l'échelle internationale (ECHA 2008, OCDE 2007). Ces examens ont été utilisés pour étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation préalable. En se basant sur les classements de la cancérogénicité, de la génotoxicité et de la toxicité pour le développement ou la reproduction d'autres organismes nationaux ou internationaux, la méthénamine n'a pas été identifiée comme présentant un danger élevé pour la santé humaine ni n'a été inscrite sur la Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation de l'ECHA (ECHA [modifié en 2015]).

Les effets critiques de la méthénamine sont le potentiel de sensibilisation dermique aux doses élevées (ECHA 2008, OCDE, 2007). Lors d'un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques, la concentration efficace de la méthénamine (CE3) était de 30,6 %, alors que la même étude a mis en évidence une CE3 de 0,96 % pour le formaldéhyde. Il a été suggéré que le formaldéhyde était responsable des propriétés de sensibilisation potentielles de la méthénamine (ECHA 2008). Des effets sur le développement ont été observés chez des chiens beagle (DMENO = 31 mg/kg pc/jour dans les aliments; DSENO = 15 mg/kg pc/jour), dont un poids moindre des petits à la naissance et une mortalité accrue pendant le premier mois (Hurni et Ohder 1973, ECHA 2008). Toutefois, cette étude est d'une utilité limitée, étant donné qu'un des chiens a dû être sacrifié à la suite d'une bataille et que les petits ont subi des traitements différents (certains ont été nourris avec du lait de vache, mais pas d'autres). Par ailleurs, des doses beaucoup plus élevées (1000 mg/kg pc/jour) sont nécessaires pour produire des effets sur le développement semblables chez le rat, et des doses entre 1500 et 2500 mg/kg pc/jour sont considérées n'avoir aucun effet sur la fertilité du rat (OCDE 2007). Chez des femmes ayant reçu de la méthénamine dans le cadre du traitement thérapeutique d'infections urinaires, à raison d'environ 13 et 27 mg/kg pc/jour au cours de leur grossesse, aucun effet indésirable apparent n'a été observé sur le développement du fœtus ni sur l'issue de la naissance (ECHA 2008). En faisant remarquer les problèmes de l'étude avec les chiens beagle, l'ECHA a recommandé l'utilisation d'une DSENO de 27 mg/kg pc/jour pour l'humain pour l'évaluation des risques dus à la toxicité pour le développement.

La méthénamine est aussi utilisée comme drogue thérapeutique par voie orale en raison de ses effets antibactériens sur l'urine. Des doses d'entretien pouvant aller jusqu'à 57 mg/kg pc/jour administrées pendant des semaines ou des mois n'ont pas entraîné d'effets indésirables chez l'humain autres qu'un faible nombre de perturbations gastro-intestinales. Des doses orales plus élevées de méthénamine, environ 114 mg/kg pc, ont été administrées à des humains à des fins thérapeutiques pendant 3 à 4 semaines. À ce niveau d'exposition, une irritation de la vessie, une miction douloureuse et fréquente, une albuminurie et une hématurie ont été observées. L'ECHA (2008) a recommandé l'utilisation d'une DSENO de 57 mg/kg pc/jour pour l'humain pour caractériser les risques liés à des doses répétées. L'ECHA (2008) a assumé que la

disponibilité systémique de la méthénamine à la suite d'une administration par voie orale était de 100 %.

4.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Les risques dus à la présence de méthénamine dans des milieux de l'environnement devraient être faibles étant donné sa courte demi-vie dans l'atmosphère et son hydrolyse en ammoniac et en formaldéhyde dans les milieux aqueux, qui limitent les concentrations dans l'environnement.

La population générale peut être exposée à la méthénamine par voie dermique en raison de l'utilisation d'une variété de produits, dont des cosmétiques et certains produits de nettoyage. L'exposition à la méthénamine par voie dermique due aux cosmétiques a été estimée à l'aide d'une dose de crème pour le corps appliquée à la surface de la peau à raison de 0,205 mg/kg pc/jour. Ce scénario d'exposition par voie dermique devrait couvrir toutes les autres expositions attribuables à tout autre produit disponible pour les consommateurs, ainsi que celles dues aux PSN contenant de la méthénamine utilisés topiquement et inscrits dans la BDPSNH en tant qu'ingrédient non médicinal. Les PSN contenant de la méthénamine à titre d'ingrédient médicinal utilisés oralement ou topiquement et inscrits dans la BDPSNH ont fait l'objet d'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 dermique de 50 %, rapportée dans un document de l'ECHA (2008), l'exposition systémique due à l'utilisation de cosmétiques a été établie à 0,102 mg/kg pc/jour. La comparaison de cette exposition avec à la DSENO par voie orale chez l'humain établie pour les effets sur le développement de 27 mg/kg pc/jour a permis de calculer une ME de 265. Cette ME est considérée adéquate pour tenir compte des incertitudes des 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 que l'application topique de certains produits pourrait provoquer des réactions de sensibilisation. Une évaluation de la sécurité d'utilisation de cosmétiques a montré que la méthénamine est sécuritaire jusqu'à des concentrations de 0,16 %, moins de 0,2 % de formaldéhyde pouvant être libéré (CIR 1992). Néanmoins, la concentration maximale observée dans les cosmétiques est de 0,3 %, environ 100 fois inférieure à la CE3 de 30,6 %.

L'absorption alimentaire quotidienne potentielle de méthénamine résultant de son utilisation pour la production de matériaux d'emballage alimentaire a été établie à 0,00188 mg/kg pc/jour. La comparaison de cette valeur avec la DSENO de 27 mg/kg pc/jour établie pour les effets sur le développement chez l'humain conduit à calculer une ME de 14400. L'exposition par voie orale due à de 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.

5. Morpholine

5.1 Sources et utilisations

La morpholine n'est pas présente à l'état naturel dans l'environnement. Elle est typiquement produite par réaction de l'éthane-1,2-diol avec l'ammoniac en présence d'hydrogène et de catalyseurs (IPS 1995). En 2011, d'après les renseignements soumis suite à un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012), entre 1000 et 10 000 kg de morpholine ont été produits au Canada et entre 100 000 et 1 000 000 kg y ont été importés⁴. 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 sert d'intermédiaire pour la production d'accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc, de produits pharmaceutiques, de pesticides, d'azurants optiques et d'antioxydants, et comme solvant industriel (Huntsman 2015, BASF 2016). La morpholine est aussi utilisée dans les systèmes à eau et à vapeur en circuit fermé pour prévenir la corrosion et pour la production de pétrole (CIRC 1999). Parmi diverses autres utilisations industrielles, citons les adhésifs et les agents liants, les agents de tannage, les traitements de surface, les émulsifiants, les solvants pour résines et 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 utilisations au Canada sont présentés dans le tableau 6-1.

Tableau 5-1. Autres utilisations de la morpholine au Canada

Utilisation	Morpholine
Additif alimentaire ^a	Oui
Matériaux d'emballage alimentaire ^a	Oui
Base interne de données sur les produits pharmaceutiques en tant qu'ingrédient médicinal ou non dans des produits désinfectants ou des drogues pour les humains ou les animaux au Canada ^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 en tant	Non

⁴ Les valeurs reflètent les quantités déclarées lors 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	Morpholine
qu'ingrédient médicinal ou non dans des produits de santé naturels au Canada ^c	
Liste d'ingrédients dont l'usage est interdit ou restreint dans les cosmétiques ^d	Non
Déclaré à Santé Canada comme étant présent dans des cosmétiques, en vertu d'avis publiés en vertu du <i>Règlement sur les cosmétiques</i> ^d	Non
Formulant dans des produits antiparasitaires homologués au Canada ^e	Oui

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

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

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

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

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

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 référencé). Il a été déterminé que la morpholine est utilisée comme émulsifiant lors de la préparation de revêtements de cire destinés à des produits frais, comme des pommes (Santé Canada 2002). Elle peut aussi être utilisée comme composant pour la production de certains matériaux d'emballage alimentaire, comme des revêtements intérieurs. Des additifs indirects comme les additifs pour eau de 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 référencé). La morpholine est un ingrédient non médicinal de drogues désinfectantes, qui sont généralement, mais pas exclusivement, vendues à des établissements commerciaux comme les hôpitaux ou les établissements alimentaires (BDPP 2015). Elle est inscrite dans la BDIPSN, sans rôle précisé, mais n'est pas inscrite dans la BDPSNH comme étant actuellement présente dans des PSN homologués (BDIPSN [modifiée en 2018], BDPSNH [modifiée en 2018]).

La morpholine est utilisée dans certains produits disponibles pour les consommateurs, comme des produits de polissage et des cires pour plancher. De plus, il existe aussi plusieurs produits d'entretien pour automobile auxquels la population générale pourrait

être exposée, comme des cires pour automobile, les nettoyants de surface à base de cire et des produits pour les pneus (CPID 2016).

5.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les données critiques et les éléments utilisés pour élaborer les profils spécifiques à la morpholine et le classement du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans un document d'ECCC (2016b).

Compte tenu de ses classements de faible danger et de faible exposition établis au moyen de la CRE, la morpholine a été classée comme substance présentant un faible potentiel de risques pour l'environnement. Il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

5.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

5.3.1 Évaluation de l'exposition

L'exposition à la morpholine dans les milieux de l'environnement peut survenir en raison d'émissions atmosphériques fugitives et de dépôts en milieu terrestre (OCDE 2013). La modélisation de la fugacité de niveau III, en utilisant des charges de 1 000 kg/h dans l'air, le sol et l'eau, conduit à calculer les pourcentages de distribution suivants lorsque la morpholine est libérée de façon simultanée dans ces trois milieux : 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, une photo-oxydation indirecte de la morpholine devrait avoir lieu en raison de sa réaction avec des radicaux OH, conduisant à une demi-vie est de 0,9 heure (OCDE 2013). La morpholine est considérée résistante à l'hydrolyse, car elle ne contient pas de groupes fonctionnels labiles. L'hydrolyse ne devrait donc pas se produire dans les conditions environnementales (OCDE 2013). En Ontario, l'eau d'un lac situé à proximité d'une centrale nucléaire où de la morpholine est utilisée dans l'eau de refroidissement a fait l'objet d'une surveillance en plusieurs endroits (OPG 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, de 1,0 ug/L, et satisfaisait à l'objectif provisoire de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement de l'Ontario, qui est de 4 ug/L (OPG 2014, MOEE 1994). La morpholine est considérée facilement biodégradable (92,6 % en 22 jours) après une phase de latence de 15 jours, ce qui devrait contribuer à limiter sa concentration dans le sol et l'eau (OCDE 2013).

L'exposition de la population générale à la morpholine devrait être due à un nombre limité de produits disponibles pour les consommateurs, principalement des cires et des produits de polissage pour la maison ou l'automobile ainsi que des produits connexes d'entretien automobile. Des produits antifuite pour radiateur, des inhibiteurs de la corrosion ainsi que des désinfectants dans lesquels la morpholine sert d'ingrédient non médicinal font partie des autres produits associés à une exposition directe fortuite.

Plusieurs produits d'entretien automobile contenant de la morpholine, dont des cires pour automobile (< 5 %), des nettoyants de surface (< 3 %) et des produits d'entretien des pneus (< 1 %) pourraient raisonnablement être utilisés par la population générale. S'il est assumé que des produits seront utilisés à l'extérieur et/ou dans un garage, la principale voie d'exposition devrait être dermique. 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 potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine dus à une exposition par voie dermique à ces produits pendant leur utilisation, une approche basée sur une pellicule mince, décrite dans le document Versar de l'EPA des États-Unis (EPA 2011), a été suivie. Il a été assumé que l'exposition due à la manipulation d'un chiffon enduit du produit équivaut à celle due à une pellicule mince. Cette approche permet de caractériser le dépôt sur la peau d'une pellicule mince d'une huile minérale suite à la manipulation d'un chiffon saturé de cette huile, l'épaisseur d'huile minérale (pellicule) estimée restée sur la peau après séchage est de $1,64 \times 10^{-3}$ cm. Cette épaisseur a donc été appliquée à la morpholine afin de caractériser l'exposition par voie dermique due à l'application de produits d'entretien automobile. En supposant que la masse volumique de la morpholine et du produit entier soient égales à 1010 mg/cm³ et que la surface de peau exposée soit de 455 cm² (soit la moitié des deux mains), la charge dermique a été estimée à 75,4 mg par heure d'exposition à la cire pour automobile pour un produit ayant la concentration de morpholine la plus élevée rapportée (5 %). Pour un poids corporel de 70,9 kg (considéré représentatif d'un adulte moyen au Canada) (Santé Canada 1998), l'exposition par voie dermique a été estimée à 0,53 mg/kg pc/événement.

L'exposition à la morpholine peut aussi être due à l'utilisation de cires pour plancher formulées avec 1 à 2 % de morpholine, de désinfectants en aérosol vendus sans ordonnance avec une concentration allant de 0,15 à 0,64 % ou de nettoyants à vitre formulés avec moins de 0,5 %. Les expositions par voie dermique dues à ces produits devraient être couvertes par le scénario d'utilisation de produits d'entretien automobile précédemment décrit. L'exposition par inhalation à la morpholine contenue dans des cires pour plancher et des désinfectants en aérosol a été estimée à l'aide d'algorithmes et de valeurs par défaut recommandées par le RIVM (2006) et présentées dans la fiche de renseignements sur les produits de nettoyage. Le scénario d'exposition la plus importante concernait l'utilisation d'une cire pour plancher. En utilisant les paramètres par défaut d'un produit de polissage pour plancher à base d'eau qui s'évapore à partir d'une surface grandissante, la concentration moyenne par événement la plus élevée a été évaluée à 0,078 mg/m³ pour 90 minutes d'exposition.

Santé Canada a évalué la sécurité de l'utilisation de morpholine dans des cires servant à enrober des pommes (Santé Canada 2002). Pour cette évaluation, l'exposition d'enfants et d'adultes à la morpholine a été respectivement estimée représentée environ 8 et 5 % de la dose journalière admissible (DJA) de Santé Canada (0,48 mg/kg pc/jour). En comparaison de ces utilisations, l'emballage alimentaire n'est pas considéré être une source significative 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 référencé).

5.3.2 Évaluation des effets sur la santé

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE 2013), le CIRC (1999) et la Direction des aliments de Santé Canada (Santé Canada 2002, et un rapport supplémentaire disponible sur demande) ont résumé les effets sur la santé rapportés dans la littérature et caractérisé le danger associé à la morpholine. Ces rapports ont servi à étayer la caractérisation des effets sur la santé de la présente évaluation préalable, et les paramètres critiques et niveaux d'effet correspondants pour la morpholine sont résumés ci-dessous. Une recherche bibliographique a été faite pour la période allant de l'année précédent l'évaluation du Programme d'évaluation coopérative des produits chimiques (CoCAM 5) (OCDE 2013) à juillet 2016. Nous n'avons trouvé aucune étude sur les effets sur la santé qui aurait pu avoir un impact sur la caractérisation des risques (c.-à-d. conduire à différents paramètres critiques ou à des points de référence inférieurs à ceux indiqués dans le document de l'OCDE de 2013).

Une étude à court terme sur l'exposition par inhalation avec des doses répétées a été menée avec des rats (exposition du corps entier). Les animaux ont été exposés à 80 mg/m³ de morpholine durant 4 heures par jour pendant 2, 4 ou 8 jours. Ce niveau d'exposition, basé sur une exposition de 4 jours, a été établi comme niveau d'effet critique sur la base d'une hypersécrétion de la thyroïde mise en évidence par une analyse histologique et une absorption accrue d'iode 131 (radioisotope de l'iode) (OCDE 2013).

Une étude de toxicité chronique par voie orale a été réalisée avec des souris ayant reçu la substance dans l'eau potable. Les animaux avaient accès à de l'eau contenant 0, 2500 ou 10 000 mg/L de sel de morpholine et d'acide oléique pendant 96 semaines. Aucun effet nocif n'a été observé (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 établi une DSENO de 96 mg/kg pc/jour en supposant une dissociation complète du sel de morpholine chez les animaux exposés à une dose de 2500 mg/L. En utilisant cette DSENO et plusieurs facteurs de sécurité, une dose journalière admissible de 0,48 mg/kg pc/jour a été établie. Une absorption de 100 % a été assumée, comme l'ont montré des études menées avec des animaux pour lesquelles des quantités élevées (80 à 93 %) de la 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).

Lors d'études sur la reproduction, la morpholine n'a pas produit d'effet sur le développement à la dose la plus élevée étudiée (225 mg/kg pc/jour). Une étude non publiée sur le développement prénatal a été menée chez le rat avec des mères

exposées par voie orale. Les animaux ont été exposés à la morpholine pendant 14 jours (JG 6-19) à une dose de 75, 250 ou 1000 mg/kg pc/jour. Une DMENO chez la mère de 250 mg/kg pc/jour a été établie en se basant sur une légère anémie régénérative et un poids accru du foie. À la dose de 75 mg/kg pc/jour, des changements dans le squelette des fœtus ont été observés en l'absence d'une toxicité chez la mère, dont une augmentation statistiquement significative du nombre moyen de fœtus présentant une ossification incomplète de l'os pariétal et du crâne. Il a été noté une corrélation positive entre le pourcentage de fœtus présentant l'effet et la dose et, à la dose supérieure (250 mg/kg pc/jour), la fréquence d'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 d'ossification observé lors de cette étude n'a donc pas été considéré comme effet nocif (OCDE 2013).

Le CIRC considère que la morpholine est un 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 aucune donnée sur les humains n'est disponible (CIRC 1999). En outre, la DGPSA de Santé Canada (Santé Canada 2002, données supplémentaires) a fait état de la faible probabilité de formation d'une quantité pertinente de *N*-nitrosomorpholine (agent cancérogène possible chez l'humain) suite à 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 lors d'épreuves de génotoxicité *in vitro* (chez la levure et des cellules de mammifère), mais pas lors d'épreuves avec des bactéries (CIRC 1999, OCDE 2013). Étant donné la force probante des études *in vitro* et *in vivo*, il a été conclu que la morpholine n'est pas mutagène (OCDE 2013).

5.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

L'exposition à la morpholine dans les milieux de l'environnement pourrait être attribuable à des émissions atmosphériques fugitives, à des rejets dans les eaux et à des dépôts en milieu terrestre. Une photo-oxydation indirecte de la morpholine devrait se produire en raison de sa réaction avec des radicaux OH, avec une demi-vie de 0,9 heure (OCDE 2013). Les concentrations dans les quelques échantillons d'eau prélevés en Ontario près d'une grande installation industrielle étaient toutes inférieures à la limite de détection, 1,0 ug/L, et satisfaisaient au critère provisoire provincial de qualité de l'eau du ministère de l'Environnement de l'Ontario, 4 ug/L (OPG 2014, MOEE 1994). En outre, la morpholine est considérée facilement biodégradable, ce qui limitera sa concentration dans le sol et l'eau (OCDE 2013). Compte tenu de ces éléments et de l'absence de mesures supérieures à la limite de détection dans les échantillons d'eau brute prélevés dans des lacs, le risque posé par les milieux de l'environnement est jugé faible.

Afin de caractériser les risques pour la santé humaine dus aux produits disponibles pour les consommateurs, des estimations de l'exposition par inhalation et par voie cutanée ont été réalisées pour l'utilisation de divers produits contenant de la morpholine. L'exposition à la morpholine de la population générale par inhalation la plus élevée par événement due à l'utilisation d'un produit a été estimée à 0,078 mg/m³ (application d'une cire à plancher). Chez le rat, une inhalation à court terme de 80 mg/m³ de morpholine a entraîné une hypersécrétion de la thyroïde. La comparaison de ce niveau d'effet critique avec les estimations d'exposition de la population générale a conduit à calculer ME de 1025. Cette marge est jugée adéquate pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

L'estimation de l'exposition de la population générale à la morpholine par voie cutanée par événement la plus élevée due à l'utilisation d'un produit a été estimée à 0,53 mg/kg pc/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), tel qu'il a été décrit dans le document sur l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances (Santé Canada 2016), conduisant à une exposition systémique estimée de 0,26 mg/kg pc/événement. La comparaison de cette exposition avec la DSENO par voie orale de 96 mg/kg pc/jour conduit à calculer une ME de 370. Cette marge est considérée adéquate pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. Par conséquent, le risque est jugé faible.

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

Les risques pour la santé humaine dus à une exposition à de la morpholine sont donc considérés faibles.

6. NR CAS 4174-09-8

6.1 Sources et utilisations

La substance désignée par le NR CAS 4174-09-8 n'est pas présente à l'état naturel dans l'environnement. Selon les renseignements soumis en réponse à un avis émis en vertu de l'article 71 de la LCPE (Canada 2012), entre 1000 et 10 000 kg de cette substance ont été importés au Canada en 2011, et aucune quantité n'y a été produite⁵.

⁵ 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).

Aucune information n'était disponible sur les quantités utilisées à l'échelle internationale.

Les renseignements sur les utilisations de la substance NR CAS 4174-09-8 sont limités. Certaines utilisations de cette substance ont été approuvées en Europe, et les renseignements tirés de la législation de l'Union européenne indiquent que cette substance est utilisée pour colorer des matières plastiques et des articles en matière plastique, des vernis et des revêtements. Il a été rapporté que cette substance est étroitement apparentée au C.I. Solvent Yellow 93 (CE 2004). La Direction des aliments de Santé Canada a identifié des utilisations semblables, comme agent colorant dans certains matériaux d'emballage alimentaire, dont le polystyrène, le polycarbonate et le poly(téréphthalate d'éthane-1,2-diyle) (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 référencé). Aucune autre utilisation n'a été identifiée.

Cette substance n'est pas inscrite dans la BDIPSN, ni n'est actuellement un PSN homologué (BDIPSN [modifiée en 2018], BNPSNH [modifiée en 2018]).

6.2 Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Les données critiques et les éléments utilisés pour établir les profils spécifiques à la substance NR CAS 4174-09-8 et les résultats du classement du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans un document d'ECCC (2016b).

D'après les renseignements pris en compte pour la CRE, la substance NR CAS 4174-09-8 a été classée comme présentant un potentiel de danger élevé en se basant sur l'accord entre un mode d'action réactif et un rapport de toxicité élevé, les deux suggérant que ce produit chimique est probablement puissant, et un potentiel modéré d'effets nocifs sur les réseaux trophiques aquatiques étant donné son potentiel de bioaccumulation. La substance NR CAS 4174-09-8 a initialement été classée comme présentant un potentiel modéré de risques pour l'environnement. Toutefois, cette classification du risque a été abaissée à faible suite à un ajustement de la classification du risque basé sur les quantités actuellement utilisées (voir la section 7.1.1 du document sur l'approche de la CRE d'ECCC de 2016). Les effets potentiels et la manière avec laquelle ils se manifestent n'ont pas été étudiés plus en profondeur en raison de la faible exposition à cette substance. En se basant sur les profils d'utilisation actuels, il est improbable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

6.3 Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

6.3.1 Évaluation de l'exposition

L'exposition dans les milieux 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 solubilité dans l'eau limitée (0,1814 g/L). Selon une modélisation de la fugacité de niveau III, cette substance se retrouvera dans les sédiments et les sols (EPI Suite 2012). Il n'existe aucune donnée sur les concentrations de cette substance chimique dans l'environnement.

La dose quotidienne probable de NR CAS 4174-09-8 résultant de son utilisation dans des emballages alimentaires est estimée à 0,0077 µg/kg pc. Toutefois, sa migration hors des matériaux d'emballage alimentaire (p. ex. matière plastique solide) devrait être limitée. Par conséquent, l'exposition par voie alimentaire due à des utilisations du NR 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 limité (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 référencé).

6.3.2 Évaluation des effets sur la santé

Aucune donnée sur les effets sur la santé du NR CAS 4174-09- 8 n'a été trouvée. Cette substance est apparentée au colorant C.I. Solvent Yellow 93 (NR CAS 4702-90-3) (CE 2004) quant à sa structure chimique et son profil d'utilisation, pour laquelle aucune donnée sur des effets sur la santé n'a été enregistrée par l'ECHA (2016).

6.3.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

La population générale peut être exposée à la substance NR CAS 4174-09- 8 par contact avec des matériaux d'emballage alimentaire, mais l'exposition par voie alimentaire, si elle a lieu, 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 référencé). Le risque pour la santé humaine devrait donc être négligeable.

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

Le niveau de confiance dans les bases de données sur l'exposition et les dangers des trois substances est modéré.

Des incertitudes existent quant aux durées et aux fréquences d'exposition à toutes ces substances. Toutefois, étant donné la nature prudente des scénarios d'exposition, la caractérisation faite des risques ne devrait pas entraîner leur sous-estimation.

L'exposition systémique à la méthénamine et à la morpholine par voie dermique est incertaine, étant donné le manque d'études sur l'absorption dermique.

Il existe aussi une incertitude associée au NR CAS 4174-09-8 en raison du manque de données sur les effets sur la santé de cette substance.

8. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, il existe un risque faible d'effets nocifs sur l'environnement dus à la méthénamine, à la morpholine ou à la substance NR CAS 4174-09-8. Nous concluons donc que la méthénamine, la morpholine et la substance NR CAS 4174-09-8 ne satisfont pas aux critères de l'alinéa 64 a) ou 64 b) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sur sa diversité biologique ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, nous concluons que la méthénamine, la morpholine et la substance NR CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères de l'alinéa 64 c) de la LCPE, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Nous concluons donc que la méthénamine, la morpholine et la substance NR CAS 4174-09-8 ne satisfont à aucun des critères de 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. (Disponible en anglais seulement.)

[AGDH] Australian Government Department of Health; 2016a; Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation, Human Health Tier II Assessment for 1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.13.7]decane; Sydney (AU) : Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). (Disponible en anglais seulement.)

[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). (Disponible en anglais seulement.)

BASF; 2009; Morpholine Technical Data Sheet [PDF]. BASF Chemical Company, Florham Park (NJ) [consulté le 30 avril 2018]. (Disponible en anglais seulement.)

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

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [modifiée le 17 juillet 2015]; Ottawa (ON) : Santé Canada. [Consultée en novembre 2015.]

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués; Ottawa (ON), gouvernement du 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. 2009 - ministère de l'Environnement. 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 2012 - ministère de l'Environnement. 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 [mis à jour en juin 2014; consulté le 3 septembre 2015]. (Disponible en anglais seulement.)

[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 (Belgique) : Commission européenne. [CIR] Cosmetic Ingredient Review; 1992; Final Report on the Safety Assessment of Methenamine; J. Am. Coll. Toxicol., 11(4), p. 531-558. (Disponible en anglais seulement.)

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer; 1999; Morpholine; IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., 71, p. 1511-1514. (Disponible en anglais seulement.)

[CPID] Consumer Product Information Database; 2016; Products containing Morpholine; Providence Terrace (VA) : DeLima Associates. (Disponible en anglais seulement.)

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

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016a; Documents sur l'approche scientifique : classification des risques écologiques des substances organiques; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada; 2016b; Data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications in the Ecological Risk Classification of organic substances; disponible auprès de eccc.substances.eccc@ec.gc.ca. (Disponible en anglais seulement.)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; [modifié le 12 mars 2017]; Catégorisation de substances chimiques; Ottawa (ON) : gouvernement du Canada. [Consulté le 25 septembre 2015.]

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada; 2018; 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 (Allemagne); p. 1-134. (Disponible en anglais seulement.)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques; [modifié le 15 juin 2015]; Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation; Helsinki (Finlande) : 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 (Finlande) : Agence européenne des produits chimiques.

[EPA] Environmental Protection Agency des États-Unis; 2011; Exposure factors handbook; Washington (DC) : US EPA, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development. (Disponible en anglais seulement.)

[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 (NY) :Syracuse Research Corporation. (Disponible en anglais seulement.)

[Huntsman] Huntsman International; 2015; Morpholine Product Information Brochure [PDF]; Salt Lake City :(UT) Huntsman Corporation. (Disponible en anglais seulement.)

Hurni H. et Ohder H.; 1973; Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs; Food Cosmet. Toxicol., 11, p. 459-462. (Disponible en anglais seulement.)

[IPCS] International Programme on Chemical Safety; 1995; Morpholine Health and Safety Guide; Genève (Suisse) : Programme des Nations Unies pour l'environnement, Organisation internationale du travail, Organisation mondiale de la santé. (Disponible en anglais seulement.)

[Look Chem] Look Chem; 2016. Product Page for 4174-09-8; Hangzhou (Chine). (Disponible en anglais seulement.)

[MOEE] Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario; 1994; Gestion de l'eau : politiques, lignes directrices, objectifs provinciaux de qualité de l'eau; Toronto (ON) : ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; 2007; SIDS Initial Assessment Profile. Methenamine; SIAM 24; Paris(France) : Organisation de coopération et de développement économiques. (Disponible en anglais seulement.)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques; 2013; SIDS Initial Assessment Report for Morpholine; CoCAM 5; Paris(France) : Organisation de coopération et de développement économiques; p. 1-47. (Disponible en anglais seulement.)

[OPG] Ontario Power Generation; 2014; 2014 Results of Environmental Monitoring Programs; rapport numéro N-REP-03443-10014; Toronto (ON) : Ontario Power Generation. (Disponible en anglais seulement.)

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [Institut national pour la santé publique et l'environnement]; 2006; Cleaning Products Fact Sheet. To assess the risks to the consumer [PDF]; Bilthoven (Pays-Bas) : rapport du RIVM 32104003/2006. (Disponible en anglais seulement.)

Santé Canada; 1998; Exposure Factors for Assessing Total Daily Intake of Priority Substances by the General Population of Canada; rapport non publié; Ottawa(ON) : gouvernement du Canada. (Disponible en anglais seulement.)

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

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

Shibata M.A., Kurata Y., Ogiso T., Tamano S., Fukushima S. et Ito N.; 1987; Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies of morpholine oleic acid salt in B6C3F1 mice; Food Chem. Toxicol., 25, p. 569-574. (Disponible en anglais seulement.)

Annexes

Annexe A – Propriétés physico-chimiques

Tableau 0-1. 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 Henry (Pa m ³ /mol)	1,65 x 10 ⁴	modélisée (méthode des liaisons)	EPI Suite 2012
Constante de 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 _{oe})	EPI Suite 2012

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

Tableau 0-2. 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 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_{oe} = coefficient de partage octanol–eau; K_{co} = coefficient de partage carbone organique–eau

Tableau 0-3. Propriétés physico-chimiques de la substance NR 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	EPI Suite 2012
Pression de vapeur (Pa)	2,4 x 10 ⁻¹⁴ à 25 °C	modélisée	EPI Suite 2012

Propriété	Valeur	Type de données	Référence
Constante de Henry (Pa m ³ /mol)	$7,19 \times 10^{-19}$	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_{oe} = coefficient de partage octanol-eau; K_{oc} = coefficient de partage carbone organique-eau