



Projet de décision de réévaluation

PRVD2022-10

# **1,3 bis(hydroxyméthyl)-5,5- diméthylhydantoïne, hydroxyméthyl 5,5- diméthylhydantoïne et préparations commerciales connexes**

*Document de consultation*

*(also available in English)*

**Le 30 mai 2022**

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications  
Agence de réglementation de  
la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
2720, promenade Riverside  
I.A. 6607 D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [Canada.ca/les-pesticides](https://Canada.ca/les-pesticides)  
[pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca](mailto:pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca)

**Canada**

ISSN : 1925-0975 (imprimée)  
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2022-10F (publication imprimée)  
H113-27/2022-10F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2022

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

## Table des matières

Projet de décision de réévaluation concernant la 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne, l'hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne et les préparations commerciales connexes .....	1
Projet de décision de réévaluation concernant la DMY et la MMY .....	2
Mesures d'atténuation des risques.....	2
Contexte international .....	3
Prochaines étapes .....	3
Autres renseignements .....	3
Renseignements scientifiques supplémentaires.....	3
Évaluation scientifique.....	4
1.0 Introduction.....	4
2.0 Principe actif de qualité technique .....	4
2.1 Identité .....	4
2.2 Propriétés physiques et chimiques .....	5
3.0 Effets sur la santé humaine et la santé animale.....	6
3.1 Sommaire toxicologique .....	6
3.1.1 Caractérisation des dangers selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i> .....	11
3.2 Évaluation de l'exposition alimentaire et des risques connexes .....	12
3.3 Évaluation des risques professionnels et non professionnels.....	13
3.3.1 Valeurs toxicologiques de référence .....	13
3.3.2 Évaluation de l'exposition non professionnelle et des risques connexes .....	16
3.3.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes .....	21
3.4 Évaluation du risque global .....	25
3.5 Évaluation cumulative .....	26
3.6 Déclarations d'incidents relatifs à la santé.....	26
4.0 Évaluation environnementale.....	26
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement .....	27
4.2 Caractérisation des risques environnementaux .....	27
5.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires.....	28
5.1 Évaluation de la DMY et de la MMY en vertu de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) .....	28
5.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement .....	28
6.0 Évaluation de la valeur.....	29
Liste des abréviations.....	30
Annexe I Produits homologués contenant de la DMY et de la MMY au Canada.....	32
Tableau 1 Produits contenant de la DMY et de la MMY au Canada visés par les modifications proposées aux étiquettes <sup>1</sup> .....	32
Annexe II Utilisations homologuées.....	33
Annexe III Valeurs toxicologiques de référence aux fins de l'évaluation des risques pour la santé .....	34
Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques de la DMY/MMY pour la santé (fondées sur le produit de dégradation DMH).....	34
Tableau 2 Valeurs toxicologiques de référence pour le formaldéhyde.....	34
Tableau 3 Profil toxicologique de la DMY/MMY .....	34

Tableau 4	Profil toxicologique de la DMH (5,5-diméthylhydantoïne).....	39
Annexe IV	Évaluation de l'exposition professionnelle et non professionnelle et des risques connexes.....	49
Tableau 1	Doses de DMY et de MMY en équivalents de DMH dans les préparations commerciales homologuées .....	49
Tableau 2	Évaluation de l'exposition et des risques à court, à moyen et à long terme pour les utilisateurs en milieu résidentiel – DMH .....	49
Tableau 3	Conversion de la dose de préparation commerciale en équivalent de DMH pour obtenir la concentration de formaldéhyde libre [CH <sub>2</sub> O] en solution .....	50
Tableau 4	Calcul de la concentration de formaldéhyde [CH <sub>2</sub> O] dans l'air, correspondant à la concentration (en ppm) dans l'air de formaldéhyde libre [CH <sub>2</sub> O] en solution .....	51
Tableau 5	Évaluation de l'exposition par inhalation à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les utilisateurs en milieu résidentiel – formaldéhyde (CH <sub>2</sub> O) .....	51
Tableau 6	Évaluation de l'exposition par inhalation et du risque de cancer pour les utilisateurs en milieu résidentiel – formaldéhyde .....	51
Tableau 7	Évaluation de l'exposition à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) – DMH .....	52
Tableau 8	Évaluation de l'exposition par inhalation à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) – formaldéhyde .....	53
Tableau 9	Évaluation de l'exposition par inhalation et du risque de cancer pour les préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) – formaldéhyde .....	53
Tableau 10	Évaluation de l'exposition à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les préposés secondaires à la manipulation – DMH .....	53
Annexe V	Modifications proposées aux étiquettes des préparations commerciales contenant de la DMY et de la MMY .....	55
Références	.....	58

# **Projet de décision de réévaluation concernant la 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne, l'hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne et les préparations commerciales connexes**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada doit régulièrement réévaluer tous les pesticides homologués pour s'assurer qu'ils demeurent conformes aux normes en vigueur en matière de santé et d'environnement et pour garantir qu'ils ont encore une valeur. La réévaluation est effectuée en prenant en considération les données et les renseignements provenant des fabricants de pesticides, des rapports scientifiques publiés et d'autres organismes de réglementation. Santé Canada applique des méthodes d'évaluation des risques reconnues à l'échelle internationale, ainsi que des approches et des politiques modernes de gestion des risques.

La 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne (DMY) et l'hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne (MMY) sont des agents de conservation antimicrobiens utilisés dans une grande variété de produits, notamment les détergents liquides, les savons mous, les désodorisants et les assainisseurs d'air, les agents de surface à base d'eau, les émulsions polymères, les revêtements protecteurs et décoratifs, les gels à base d'eau pour les produits ménagers et industriels, les textiles, les adhésifs à base d'eau, le latex pour les revêtements en papier, et les encres à base d'eau. Les produits actuellement homologués contenant de la DMY et de la MMY figurent dans la [Base de données de l'information sur les produits antiparasitaires](#) et à l'annexe I. Tous les produits actuellement homologués contiennent à la fois de la DMY et de la MMY. Toutes les utilisations pour lesquelles la DMY et la MMY sont actuellement homologuées figurent à l'annexe II.

Le présent document décrit le projet de décision de réévaluation concernant la DMY et la MMY, y compris les modifications proposées (mesures d'atténuation des risques) afin de protéger la santé humaine et l'environnement, ainsi que l'évaluation scientifique sur laquelle le projet de décision est fondé. Tous les produits contenant de la DMY et de la MMY qui sont homologués au Canada sont assujettis à ce projet de décision de réévaluation. Le présent document fera l'objet d'une période de consultation publique<sup>1</sup> de 90 jours durant laquelle les membres du public, dont les fabricants d'insecticides et les intervenants, pourront présenter par écrit des commentaires et des renseignements supplémentaires à la [Section des publications de l'ARLA](#). La décision de réévaluation finale sera publiée lorsque Santé Canada aura pris en considération les commentaires et les renseignements reçus au cours de la période de consultation.

---

<sup>1</sup> « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

## **Projet de décision de réévaluation concernant la DMY et la MMY**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et d'après l'évaluation des renseignements scientifiques disponibles, Santé Canada propose de maintenir l'homologation de la DMY, de la MMY et des préparations commerciales connexes dont la vente et l'utilisation sont homologuées au Canada.

La DMY et la MMY ont de la valeur, car elles aident à prévenir et à supprimer la contamination bactérienne et fongique des produits à base d'eau. Une telle contamination peut nuire à l'efficacité des produits, en altérer la couleur ou causer des odeurs désagréables, rendant ainsi les produits inutilisables.

Les risques pour la santé humaine et l'environnement se sont avérés acceptables lorsque la DMY et la MMY sont utilisées conformément aux conditions d'homologation proposées, lesquelles comprennent les mesures d'atténuation décrites ci-dessous.

### **Mesures d'atténuation des risques**

#### **Santé humaine**

Au terme de la réévaluation de la 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne (DMY) et de l'hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne (MMY), l'ARLA propose d'autres mesures de réduction des risques en sus de celles qui figurent déjà sur les étiquettes des produits contenant de la DMY/MMY. L'ARLA propose également des révisions additionnelles aux étiquettes des produits contenant de la DMY/MMY, afin de respecter les normes d'étiquetage actuelles et par souci d'uniformité.

Pour protéger les travailleurs utilisant des préparations commerciales pendant le processus de fabrication :

- un système de transfert fermé doit être employé pour les produits liquides (solution) à usage commercial.

Pour protéger les travailleurs, les énoncés figurant sur les étiquettes doivent être révisés afin de refléter les normes actuelles en matière d'équipement de protection individuelle (EPI).

Pour protéger les consommateurs, il faut inclure sur les étiquettes des énoncés reflétant les normes actuelles concernant l'utilisation du papier et du carton.

#### **Environnement**

Pour protéger l'environnement, l'ARLA propose la mesure d'atténuation des risques suivante :

- modifier les étiquettes afin d'interdire le rejet d'effluents.

## Contexte international

L'utilisation des hydroxyméthyl-diméthylhydantoïnes (DMY et MMY) est actuellement acceptable dans d'autres pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), notamment aux États-Unis, dans l'Union européenne et en Australie. Le profil d'emploi des hydroxyméthyl-hydantoïnes est plus étendu aux États-Unis qu'au Canada; il comprend les fluides pour le travail des métaux, les solutions d'amidon, ainsi que les produits en papier et en carton. L'ARLA n'a trouvé aucune décision d'un pays membre de l'OCDE visant à interdire toutes les utilisations des hydroxyméthyl-diméthylhydantoïnes pour des raisons sanitaires ou environnementales.

## Prochaines étapes

Les membres du public, y compris les titulaires et les intervenants, sont invités à fournir des renseignements supplémentaires qui permettraient d'approfondir les évaluations des risques durant la période de consultation publique de 90 jours qui suivra la publication du présent projet de décision de réévaluation.

Tous les commentaires reçus durant la période de consultation publique de 90 jours seront pris en considération au moment de préparer le document de décision de réévaluation,<sup>2</sup> et ils pourraient entraîner la modification de certaines mesures d'atténuation des risques. Ce document comprendra la décision de réévaluation finale, les raisons qui la justifient, ainsi qu'un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision accompagné des réponses de Santé Canada à ces commentaires.

Veillez consulter l'annexe I afin d'obtenir de plus amples renseignements sur les produits concernés par ce projet de décision.

## Autres renseignements

Le public peut consulter, sur demande, les données d'essai confidentielles pertinentes sur lesquelles le projet de décision est fondé (voir la section Références du présent document) dans la salle de lecture de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le [Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire](#) de Santé Canada.

## Renseignements scientifiques supplémentaires

Aucune donnée scientifique supplémentaire n'est requise pour le moment.

---

<sup>2</sup> « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

# Évaluation scientifique

## 1.0 Introduction

La DMY et la MMY sont homologuées pour la préservation de divers produits à base d'eau, notamment les détergents liquides, les savons mous, les désodorisants et les assainisseurs d'air, les agents de surface à base d'eau, les émulsions polymères, les revêtements protecteurs et décoratifs, les gels à base d'eau pour les produits ménagers et industriels, les textiles, les adhésifs, le latex pour les revêtements en papier, et les encres à base d'eau. La DMY et la MMY sont des hydantoïnes qui agissent en libérant du formaldéhyde dans la solution afin de supprimer la croissance bactérienne et fongique et ainsi prévenir une altération par ces microorganismes. Le formaldéhyde est très réactif et interagit avec les protéines, se combinant avec les groupes amides et amines primaires. Le formaldéhyde est également un agent alkylant qui réagit avec les groupes carboxyle, sulfhydryle et hydroxyle de l'ADN et de l'ARN.

Les principes actifs DMY et MMY sont toujours présents en combinaison dans les préparations commerciales et sont homologués au Canada en tant qu'agents de préservation des matériaux depuis 1998. L'annexe I renferme la liste de tous les produits contenant de la DMY/MMY qui sont homologués en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Toutes les utilisations pour lesquelles la DMY et la MMY sont actuellement homologuées figurent à l'annexe II.

## 2.0 Principe actif de qualité technique

### 2.1 Identité

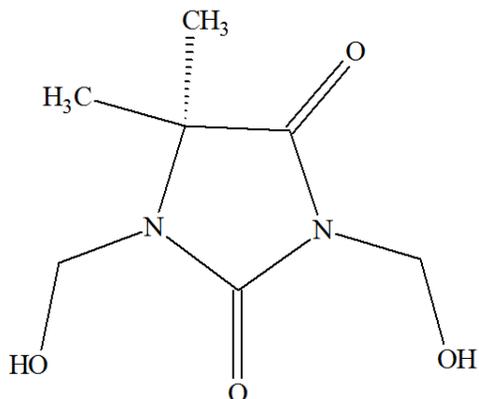
<b>Noms communs</b>	DMY : 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne MMY : hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne
<b>Utilisation</b>	Préservation des matériaux
<b>Famille chimique</b>	Hydantoïnes
<b>Noms chimiques</b>	
<b>1 Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)</b>	DMY : 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione MMY : (hydroxyméthyl)-5,5-diméthylimidazolidine-2,4-dione
<b>2 Chemical Abstracts Service (CAS)</b>	DMY : 2,4-imidazolidinedione, 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthyl- MMY : 2,4-imidazolidinedione, (hydroxyméthyl)-5,5-diméthyl-
<b>Numéros de registre CAS</b>	DMY : 6440-58-0 MMY : 27636-82-4

## Formules moléculaires

DMY : C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

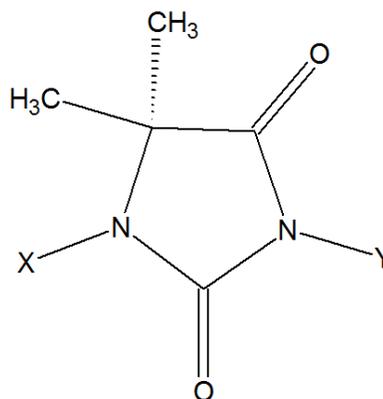
MMY : C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

## Formules développées



1,3-Bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoin

DMDMH  
DMY



Hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoin

X,Y = H or CH<sub>2</sub>OH

MMDMH  
MMY

## Masses moléculaires

DMY : 188,18, MMY : 158,16

## Numéros d'homologation

25753

25756

## Pureté du principe actif de qualité technique

DMY : 45,0 %, MMY : 10 %

DMY : 93,3 %, MMY : 6,0 %

## 2.2 Propriétés physiques et chimiques

Propriété	Valeur
Pression de vapeur à 25 °C	0,01 mPa (DMY)
Spectre d'absorption visible-ultraviolet (UV)	Aucune absorbance à $\lambda > 300$ nm
Solubilité dans l'eau	DMY : 1 770 g/L MMY : 833 g/L
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau	Log $K_{oe}$ = -2,9 (DMY)
Constante de dissociation	pK <sub>a1</sub> = 13,42 (DMY)

## **3.0 Effets sur la santé humaine et la santé animale**

### **3.1 Sommaire toxicologique**

Les hydantoïnes 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne (DMY) et hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne (MMY) comportent une diméthylhydantoïne (DMH) porteuse liée à un (mono-, MMY) ou à deux (bis-, DMY) groupes fonctionnels hydroxyméthyle. Lors de l'interaction avec l'eau, les groupements hydroxyméthyle sont hydrolysés pour libérer du formaldéhyde, à savoir le groupement biocide, et de la DMH, soit le principal produit de dégradation. À l'état aqueux, ces composés existent dans un état d'équilibre : la majeure partie du contenu total de formaldéhyde est liée à la molécule porteuse, l'hydantoïne, et de très faibles quantités existent sous forme de formaldéhyde libre.

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur les hydantoïnes. La base de données sur la DMY et la MMY est limitée et comprend des études de toxicité aiguë, de toxicité à court terme et de génotoxicité; elle est présentée au tableau 3 de l'annexe III. Les études de toxicité disponibles ont été réalisées avec des substances d'essai composées à la fois de DMY et de MMY, allant de 33,2 % de DMY/31,5 % de MMY à 91,8 % de DMY/0,4 % de MMY. Étant donné l'hydrolyse de la DMY/MMY en DMH et en formaldéhyde, l'évaluation des dangers de la DMY/MMY a surtout porté sur ces produits de dégradation. Une gamme complète d'études de toxicité actuellement requises pour l'évaluation des dangers, à l'exception de certaines études de toxicité aiguë, étaient disponibles pour la DMH; ces études sont présentées au tableau 4 de l'annexe III. Les études disponibles pour la DMY/MMY et la DMH ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai internationaux acceptés et aux bonnes pratiques de laboratoire. L'évaluation des dangers a également pris en compte les renseignements trouvés dans la littérature publiée. L'évaluation du formaldéhyde s'est appuyée en grande partie sur des évaluations antérieures réalisées par le gouvernement du Canada et l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. L'ensemble des renseignements a été jugé adéquat pour caractériser les dangers pour la santé associés à la DMY, à la MMY et à leurs produits de dégradation.

#### **DMY, MMY, DMH**

Lorsque de la DMH radiomarquée a été administrée à des rats par gavage en une seule dose faible ou élevée, elle a été rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Sept jours après l'administration, la radioactivité était absente de la plupart des tissus, les niveaux résiduels de radioactivité les plus élevés ayant été observés dans le poil de la fourrure. La majeure partie de la radioactivité administrée a été récupérée sous forme de DMH non métabolisée dans l'urine au cours des 12 à 24 heures suivant l'administration de la dose. Une quantité minimale de radioactivité administrée a été éliminée par les matières fécales des rats. Lorsque la DMH a été administrée en doses répétées chez le rat, le profil toxicocinétique était semblable à celui observé dans les études à dose unique. Chez le lapin, la DMH radiomarquée administrée par voie orale a également été rapidement absorbée puis excrétée sans avoir été métabolisée, principalement par l'urine.

L'excrétion fécale était une voie d'élimination mineure. De petites quantités de radioactivité étaient uniformément réparties dans les tissus 72 heures après l'administration de la dose. Aucune différence importante n'a été notée entre les sexes dans les études toxicocinétiques disponibles.

Les hydantoïnes DMY et MMY présentaient une toxicité aiguë faible à légère par voie orale chez le rat, une toxicité aiguë faible par voie cutanée chez le lapin et une toxicité aiguë faible à modérée par inhalation chez le rat. La DMY et la MMY étaient minimalement à légèrement irritantes pour la peau et non ou modérément irritantes pour les yeux des lapins. Dans des essais effectués sur des cobayes, la DMY et la MMY n'ont pas démontré de potentiel de sensibilisation cutanée dans un test de Buehler supplémentaire. Les signes cliniques observés dans les études de toxicité aiguë à des doses élevées comprenaient des taches rougeâtres autour des yeux et du museau, une fourrure souillée, des taches fécales, une ataxie, une salivation, une horripilation, une posture voûtée, une respiration superficielle et laborieuse et une dépression légère à sévère. Des signes cliniques sévères, dont une ataxie, une respiration haletante, une dépression légère à sévère et des tremblements, ont été observés uniquement le jour de l'administration de la dose dans les études de toxicité aiguë. La molécule porteuse DMH a présenté une faible toxicité aiguë par voie orale lors de tests effectués sur des souris et dans une étude complémentaire sur des chiens. La DMH n'était pas un sensibilisant cutané chez les cobayes dans les tests de Buehler. Les signes cliniques observés immédiatement après l'administration de DMH chez la souris comprenaient une léthargie, des taches dans la zone urogénitale, une ataxie et une respiration laborieuse. On ne disposait d'aucune autre étude de toxicité aiguë réalisée avec la DMH.

Dans une étude de toxicité par gavage oral de 90 jours chez le rat, des doses élevées de 45 % de DMY/10 % de MMY n'ont pas induit de signes cliniques de toxicité, de mortalité ou d'effets sur le poids corporel. Le seul effet lié au traitement noté dans cette étude a été une augmentation du poids des surrénales. L'administration cutanée de 45 % de DMY/10 % de MMY pendant 90 jours à des lapins dans le cadre d'une étude complémentaire de toxicité a entraîné une irritation grave, notamment une nécrose, une ulcération avec formation de croûtes, des fissures, une exsudation, un épaississement, une coloration anormale et un œdème au site d'application. On a également observé une ulcération de la langue et des lèvres, ainsi qu'une diminution du poids corporel. Dans les études de toxicité orale à doses répétées à court terme menées avec la DMH chez des souris, des rats et des chiens, des effets limités liés au traitement ont été notés. Pour ce qui est de la DMH, les effets liés au traitement ont été principalement observés à des doses égales ou supérieures à la dose limite d'essai, soit 1 000 mg/kg p.c./j. Les études n'ont révélé aucun organe cible manifeste. Cependant, on a observé des changements pathologiques ou du poids des surrénales et du rein dans quelques études. Dans l'étude de toxicité cutanée de 90 jours menée chez le rat, la DMH n'a eu aucun effet lié au traitement sur les signes cliniques de toxicité, le poids corporel, l'hématologie, la chimie clinique, la pathologie clinique ou microscopique, le poids des organes ou les signes d'irritation à la dose maximale d'essai.

On disposait d'études de toxicité à long terme par voie alimentaire avec la DMH chez la souris et le rat. Les effets liés au traitement notés chez les souris et les rats exposés à la DMH comprenaient une diminution du poids corporel et une nécrose hépatocellulaire. On a également observé une hyperplasie des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires et une minéralisation du bassinet rénal chez les rats, ainsi qu'une fréquence accrue d'amyloïdose chez les souris. D'après

les résultats obtenus, l'exposition répétée à long terme à la DMH semble entraîner une toxicité légèrement accrue par rapport à ce qu'indiquent les études de toxicité à court terme. Toutefois, cela pourrait également être dû à la large plage de doses utilisée dans ces études. On n'a trouvé aucun signe de cancérogénicité chez les souris ou les rats.

Dans des essais de génotoxicité in vitro, l'administration de 45 % de DMY/10 % de MMY s'est avérée génotoxique dans la majorité des études. Les résultats positifs ont été obtenus dans le test de mutation inverse sur bactéries avec les souches TA98 et TA100, dans le test de mutation directe sur des lymphomes de souris, ainsi que dans le test de mutation génique chez les mammifères. On n'a trouvé aucune étude de génotoxicité in vivo pour la DMY/MMY. Dans un test in vitro, la DMH s'est révélée négative dans une batterie de tests de mutation inverse sur bactéries et de mutation directe sur lymphomes de souris. L'exposition in vitro à la DMH n'a pas entraîné l'induction d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes du hamster chinois, une synthèse non programmée de l'ADN dans les hépatocytes de rat ou une augmentation des foyers dans les tests de transformation cellulaire. Après une exposition in vivo à la DMH, les tests effectués sur des rats ont également donné des résultats négatifs pour ce qui est des aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse. Il est possible que les résultats positifs de génotoxicité avec la DMY/MMY soient attribuables à la libération de formaldéhyde, dont le potentiel génotoxique a été démontré.

Deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations avec la DMH ont été menées chez le rat à des doses comparables : une étude a été menée par voie alimentaire, et l'autre, par gavage. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction par voie alimentaire, l'exposition à la DMH a entraîné une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel des petits à une dose qui dépassait la dose limite. Étant donné que cette dose n'a pas entraîné de toxicité maternelle ou pour la reproduction, les jeunes ont semblé plus sensibles aux effets de la DMH que les adultes. De même, dans l'étude de toxicité pour la reproduction menée par gavage, la DMH a entraîné une diminution du poids corporel des petits en l'absence d'une toxicité maternelle. Ces effets ont été observés à une dose plus faible que celle utilisée dans l'étude par voie alimentaire, ce qui semble indiquer une sensibilité des jeunes. À la dose élevée, une diminution de la viabilité des petits a été notée dans la génération F<sub>2</sub>, également en l'absence d'une toxicité maternelle. Aucune toxicité pour la reproduction n'a été observée, hormis une diminution du poids des petits de la génération F<sub>2</sub> à la naissance.

Des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin exposés à la DMH par gavage étaient disponibles. Dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement chez le rat, on a noté une fréquence accrue des variations squelettiques (14<sup>e</sup> paire de côtes) en l'absence d'une toxicité maternelle. Cependant, cette étude était limitée, car une seule dose limite a été testée. Dans deux autres études de toxicité pour le développement chez des rats exposés à la DMH, l'une étant une étude complémentaire de détermination des doses, aucun signe de toxicité pour le développement n'a été constaté à la dose limite. Chez des lapins exposés à la DMH dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement, on a observé une diminution du poids des fœtus et une augmentation des pertes post-implantatoires en l'absence d'une toxicité maternelle manifeste à la dose limite, soit la seule dose testée. Dans une autre étude de toxicité pour le développement chez le lapin, on a observé une toxicité maternelle alors qu'aucun effet lié au traitement n'a été noté pour ce qui est de la survie, du poids ou du

développement des fœtus jusqu'à la dose limite. Dans la troisième étude de toxicité pour le développement par gavage chez des lapins exposés à la DMH, des variations au niveau des vertèbres et des côtes sont apparues chez les fœtus à des doses qui n'ont pas induit de toxicité maternelle. À la dose limite, on a noté une fréquence légèrement accrue de malformations du cœur et/ou des grands vaisseaux et d'adactylie/brachydactylie chez les fœtus, tandis que chez les mères, on a observé une perte de poids corporel, une diminution de la prise de poids corporel et de la consommation alimentaire ainsi qu'un poids moindre de l'utérus gravide.

## **Formaldéhyde**

Aucune donnée toxicologique n'a été fournie par le titulaire pour le formaldéhyde. Par conséquent, l'ARLA a consulté la Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) du gouvernement du Canada pour prendre connaissance du rapport de l'évaluation du formaldéhyde menée conjointement par Santé Canada et Environnement Canada en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (n° de l'ARLA 2973553). L'ARLA a également consulté le document *Chemical Assessment Summary* de l'EPA figurant dans l'Integrated Risk Information System (IRIS) (n° de l'ARLA 2973569) pour obtenir des renseignements sur les dangers et les risques. Les principaux renseignements suivants ont été obtenus à la suite des évaluations susmentionnées. De plus, l'ARLA a pris en compte la caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* concernant la toxicité prénatale et postnatale potentielle.

Comme le formaldéhyde est soluble dans l'eau, est très réactif avec les macromolécules biologiques et est rapidement métabolisé, on observe les effets nocifs résultant de l'exposition principalement dans les premiers tissus ou organes à être en contact avec le formaldéhyde, à savoir les voies respiratoires après l'inhalation et le tractus gastro-intestinal après l'ingestion. Dans les études de toxicité aiguë, le formaldéhyde était modérément toxique pour les rats par voie orale et par inhalation. Le formaldéhyde présente un risque d'irritation et de sensibilisation cutanées. Selon les études disponibles, le formaldéhyde n'a pas affecté la reproduction ou le développement à des doses d'exposition inférieures à celles qui sont associées à des effets nocifs sur la santé au site de contact. Le formaldéhyde est faiblement génotoxique, les effets les plus probables étant observés in vivo dans les cellules des premiers tissus et organes à être en contact avec l'aldéhyde. Après une exposition à long terme par inhalation, le formaldéhyde a également produit des carcinomes des cellules squameuses nasales chez les rats.

Les valeurs toxicologiques de référence à utiliser dans l'évaluation des risques de la DMY/MMY pour la santé humaine sont résumées au tableau 1 de l'annexe III. Les valeurs toxicologiques de référence pour le formaldéhyde sont résumées au tableau 2 de l'annexe III. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec les hydantoïnes (DMY/MMY) et la molécule porteuse DMH sont résumés dans les tableaux 3 et 4 de l'annexe III, respectivement.

## Épidémiologie – DMY, MMY, DMH

Dans un certain nombre d'études soumises par le titulaire ou publiées dans la littérature, on a examiné le potentiel d'irritation cutanée et de sensibilisation des hydantoïnes chez l'humain (n<sup>os</sup> de l'ARLA 2849774, 2849775, 2849776, 2849777, 2849779, 2849780 et 2849781). Ces études présentaient des données obtenues dans différents pays à partir des années 1980 et jusqu'en 2012.

Dans les études menées dans les années 1980, le potentiel de sensibilisation de la DMY, de la MMY et de la DMH a été étudié aux Pays-Bas chez 35 patients connus pour être allergiques au formaldéhyde (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849776). Parmi les patients allergiques au formaldéhyde, aucun n'a réagi à la DMH. Sur les 14 patients sensibles au formaldéhyde qui ont été testés avec la DMY, huit ont eu des réactions positives au test épicutané. Sur les 21 patients testés avec la MMY, sept ont réagi à la substance. D'après les résultats de cette étude, il semble que les patients allergiques au formaldéhyde puissent également présenter une réaction cutanée à la DMY et à la MMY, mais non à la DMH.

Dans un test épicutané mené avec la DMY sous forme de préparation à base de pétrolatum à 2,0 % chez des patients allemands entre 1990 et 1994, quatre réactions d'irritation positive et 14 réactions possibles ont été notées chez les 1 374 personnes testées (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849775). Cette étude a démontré le faible pouvoir sensibilisant de la DMY. Dans un test épicutané mené avec de la DMY dans une préparation à base de pétrolatum à 2,0 % chez 34 321 patients ou dans une solution aqueuse à 2,0 % chez 1 808 patients en Allemagne entre janvier 1994 et décembre 2000, le pourcentage de réactions positives allait de 0,39 % à 0,65 % (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849774). Dans une étude rétrospective, on a examiné la DMY sous forme de solution aqueuse à 2,0 % chez 1 946 adultes (1 283 femmes et 663 hommes) entre janvier 2006 et décembre 2008 au Danemark (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849777). Des réactions positives ont été observées chez moins de 1,0 % des hommes et des femmes. Dans une étude rétrospective menée entre janvier 2005 et décembre 2009 dans six hôpitaux espagnols, la DMY a été testée sous forme de solution aqueuse à 2,0 % (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849780). La DMY a fait l'objet de tests épicutanés chez 1 163 patients et a induit une réponse positive chez 10 patients. La moitié des 10 patients qui étaient allergiques à la DMY ont également réagi au formaldéhyde. Le North American Contact Dermatitis Group a réalisé des tests épicutanés entre janvier 2011 et décembre 2012. La DMY a été administrée sous forme d'une solution à 1,0 % dans une préparation à base de pétrolatum, et les résultats ont indiqué 67 résultats positifs parmi 4 232 patients entre 2011 et 2012. Ces résultats (avec la solution à 1,0 %) ont été comparés aux taux de fréquence regroupés pour la décennie précédente (2001 à 2010). Cette comparaison a révélé que la DMY présentait des taux statistiquement inférieurs de tests épicutanés positifs en 2011 et 2012 par rapport à ces taux de fréquence regroupés (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849779). Toutefois, l'utilisation d'une solution à 1,0 % au lieu d'une solution à 2,0 % pourrait avoir eu une incidence sur ces résultats.

La DMY a fait l'objet de tests épicutanés à une concentration de 1,0 % dans un excipient aqueux et un excipient à base de pétrolatum, de 1992 à 2004 (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2849781). La préparation allergène à base de pétrolatum a induit plus de réactions positives que l'allergène aqueux pendant presque toutes les périodes de deux ans. Sur un total de 845 personnes ayant réagi positivement à

la DMY, 30 % étaient sensibles uniquement à la préparation aqueuse, 44 % étaient sensibles uniquement à la préparation à base de pétrolatum et 23 % étaient sensibles aux deux préparations. Les patients sensibles à la DMY dans une préparation à base de pétrolatum étaient plus susceptibles d'être sensibles au formaldéhyde. Les résultats de cette étude ont montré que la plupart des patients (83 %) qui sont allergiques à la DMY réagissent également au formaldéhyde. Pourtant, seulement 17 à 21 % des patients allergiques au formaldéhyde l'étaient également à la DMY. Il convient de noter que les auteurs de l'étude ont indiqué que la préparation de DMY à 1,0 % aurait libéré 200 ppm de formaldéhyde dans le test épicutané. Cette valeur est inférieure au seuil déclaré de déclenchement de 250 ppm pour le formaldéhyde.

Le potentiel de photosensibilisation cutanée d'une solution aqueuse de DMY à 55 % à une concentration de 4 000 ppm a été étudié chez 25 sujets humains (12 hommes, 13 femmes) (n° de l'ARLA 2849758). La DMY n'a pas provoqué de réactions phototoxiques ou photoallergiques chez les sujets pendant l'étude. Le potentiel photoallergique d'une lotion pour la peau contenant 0,25 % de DMY a été évalué chez 30 sujets (5 hommes, 25 femmes) de 19 à 63 ans (n° de l'ARLA 2849758). La substance d'essai n'a pas induit de réactions photoallergiques, et seul un léger érythème transitoire a été noté pendant l'étude.

Dans l'ensemble, les résultats de ces études démontrent que les hydantoïnes, selon les tests réalisés à diverses concentrations, peuvent induire une irritation et une sensibilisation cutanées à une très faible fréquence dans la population humaine. On ne voit pas clairement si la libération de formaldéhyde par la DMY/MMY ou la réactivité croisée avec le formaldéhyde est un facteur contributif chez les personnes sensibles.

### **3.1.1 Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires***

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré de complétude des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques pour ce qui est de la toxicité pour les nourrissons et les enfants, on ne disposait d'aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement dans le cas de la DMY/MMY. Cependant, on disposait dans le cas de la DMH de deux études de toxicité pour la reproduction chez le rat menées sur plusieurs générations (une par le régime alimentaire, l'autre par gavage), et diverses études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale, la sensibilité des jeunes a fait l'objet de nombreuses études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin. Dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement chez le rat, on a observé une fréquence accrue de variations squelettiques (14<sup>e</sup> paire de côtes) en l'absence d'une toxicité maternelle manifeste à la dose maximale, soit la seule dose testée. Dans les autres études de toxicité pour le développement chez des rats exposés à la DMH, aucun signe de toxicité pour le développement

n'a été noté à la dose limite. Chez des lapines gravides exposées à la DMH dans une étude complémentaire de toxicité pour le développement, on a constaté une diminution du poids des fœtus et une augmentation des pertes post-implantatoires en l'absence d'une toxicité maternelle à la dose limite, soit la seule dose testée. Dans une autre étude de toxicité pour le développement chez le lapin, on a observé une toxicité maternelle à la dose limite, mais aucun signe de toxicité pour le développement. Dans une troisième étude de toxicité pour le développement par gavage chez des lapins exposés à la DMH, des variations sont apparues à des doses qui n'ont pas induit de toxicité chez les mères. À la dose limite, une fréquence légèrement accrue de malformations a été notée chez les fœtus en présence d'une toxicité maternelle. Dans les deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations disponibles, qui avaient été menées chez des rats exposés à la DMH, on a observé une diminution du poids des petits en l'absence d'une toxicité maternelle. Dans l'une des études de toxicité pour la reproduction, l'administration d'une dose limite de DMH a entraîné une légère diminution de la viabilité des petits de la génération F<sub>2</sub> en l'absence d'une toxicité maternelle.

Dans l'ensemble, la base de données toxicologiques est adéquate pour déterminer la sensibilité des jeunes, car toutes les études requises étaient disponibles pour la DMH, soit le produit de dégradation de la DMY/MMY. On a constaté une sensibilité des jeunes dans des études de toxicité pour la reproduction chez le rat et les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin réalisées avec la DMH. Les effets liés au traitement à la DMENO dans ces études n'ont pas été jugés graves. Lorsque le critère d'effet choisi pour l'évaluation des risques des hydantoïnes était établi à partir de l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin (augmentation des variations fœtales en l'absence d'une toxicité maternelle), le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* (facteur de la LPA) était réduit à 3 pour tenir compte des préoccupations résiduelles concernant la sensibilité potentielle des jeunes. Toutefois, lorsque le critère d'effet établi à partir de l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat (réduction du poids des petits en l'absence d'une toxicité maternelle) était utilisé dans l'évaluation des risques, le facteur de la LPA était réduit à 1 parce que ce critère d'effet était jugé moins préoccupant. Pour ce qui est du formaldéhyde, les considérations relatives à la *Loi sur les produits antiparasitaires* sont présentées à la section 3.3.1.2.

### **3.2 Évaluation de l'exposition alimentaire et des risques connexes**

Aucun usage alimentaire n'est associé aux utilisations de la DMY/MMY à des fins de préservation. On ne s'attend pas à ce qu'il y ait des résidus de DMY/MMY dans les sources potentielles d'eau potable à la suite de ses utilisations comme agent de préservation. Par conséquent, on ne prévoit aucune augmentation de l'exposition alimentaire.

### 3.3 Évaluation des risques professionnels et non professionnels

On estime les risques professionnels et non professionnels (par exemple, en milieu résidentiel) en comparant l'exposition potentielle au critère d'effet le plus pertinent d'après les études toxicologiques pour calculer une marge d'exposition (ME). On compare ensuite cette ME à une ME cible en intégrant des facteurs d'incertitude destinés à protéger la sous-population la plus sensible. Si la ME calculée est inférieure à la ME cible, cela ne signifie pas nécessairement que l'exposition causera des effets néfastes, mais des mesures seraient alors requises pour réduire les risques.

#### 3.3.1 Valeurs toxicologiques de référence

##### 3.3.1.1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'exposition professionnelle et non professionnelle à la DMY/MMY (d'après les valeurs pour le produit de dégradation DMH)

###### Exposition par voie cutanée et par inhalation à court, moyen et long terme

Pour ce qui est de l'exposition à court, moyen et long terme par voie cutanée et par inhalation, une dose sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement de 100 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin avec la DMH a été sélectionnée. À la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO), la toxicité pour le développement s'est manifestée dans cette étude sous la forme d'une fréquence accrue de variations squelettiques en l'absence d'une toxicité maternelle. On n'avait pas évalué les critères d'effet pertinents (effets sur le développement des jeunes après une exposition prénatale et/ou postnatale) dans les études de toxicité par voie cutanée de 90 jours qui étaient disponibles, et il n'y avait aucune étude de toxicité par inhalation en cas d'exposition répétée, de sorte qu'il a fallu utiliser une étude de toxicité par voie orale.

Pour les scénarios en milieu résidentiel, la marge d'exposition (ME) cible choisie pour ce critère d'effet est de 300. On a appliqué un facteur pour l'extrapolation interspécifique (facteur de 10) et un autre pour la variabilité intraspécifique (facteur de 10). Comme il est décrit à la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur de la LPA a été réduit à 3. On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger tous les sous-groupes de la population, notamment les travailleuses exposées ainsi que leurs nourrissons allaités et les fœtus.

Pour les scénarios professionnels, la ME cible retenue pour ce critère d'effet est de 300. On a appliqué un facteur pour l'extrapolation interspécifique (facteur de 10) et un autre pour la variabilité intraspécifique (facteur de 10). En outre, puisque des femmes enceintes peuvent faire partie de la population des travailleurs, il est nécessaire d'assurer une protection suffisante de tout fœtus pouvant être exposé par l'entremise de sa mère. À la lumière des préoccupations concernant la toxicité prénatale (décrites à la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*), un facteur additionnel de 3 a été appliqué à ce critère d'effet afin de protéger une sous-population sensible, en l'occurrence les femmes de 13 à 49 ans.

## **Absorption cutanée**

L'ARLA possède dans ses dossiers des études d'absorption cutanée in vivo chez le rat pour la DMY et la DMH (n<sup>os</sup> de l'ARLA 1130130, 1130128, 2877043), et elle les a réexaminées pour s'assurer que les politiques et normes actuelles sont respectées. Aucune donnée sur l'absorption cutanée n'a été soumise à l'ARLA ou n'est disponible dans la littérature publiée dans le cas de la MMY.

Des valeurs d'absorption cutanée de 33 % pour la DMH et de 45 % pour la DMY ont été établies d'après les données disponibles. Une valeur d'absorption cutanée de 50 % a été choisie pour la MMY à la suite d'une analyse du poids de la preuve concernant les propriétés physiques et chimiques de la substance et à la lumière de l'étude sur l'absorption cutanée in vivo de la DMY chez le rat, étant donné qu'une certaine quantité de MMY devrait être présente dans la solution d'essai.

Il n'est pas possible d'utiliser une valeur d'absorption cutanée précise pour la DMY, la MMY ou la DMH seules dans les calculs de l'exposition, car ces composés existent dans un état d'équilibre dans les solutions aqueuses et leur proportion change au fil du temps lorsque le formaldéhyde est libéré. Une valeur d'absorption cutanée de 50 % a été choisie pour tenir compte de l'absorption des trois substances chimiques par la peau à partir des produits de consommation et pour tenir compte de l'absorption de la DMY et de la MMY à partir des préparations commerciales. Bien que la valeur d'absorption cutanée choisie puisse être prudente, il s'est avéré impossible de l'affiner davantage à la lumière des données actuellement disponibles.

## **Évaluation du risque de cancer**

Dans les études menées avec la DMH, il n'y avait aucun signe d'oncogénicité chez les souris ou les rats. Par conséquent, une évaluation du risque de cancer n'était pas nécessaire pour la DMY, la MMY ou la DMH.

### **3.3.1.2 Valeurs toxicologiques de référence pour l'exposition professionnelle et non professionnelle au formaldéhyde**

#### **Voie cutanée**

Selon le rapport d'évaluation du formaldéhyde présenté dans la LSIP du gouvernement du Canada, l'exposition cutanée à des concentrations de formaldéhyde de l'ordre de 1 à 2 % (10 000 à 20 000 ppm) est susceptible de causer une irritation cutanée. Chez les personnes hypersensibles, une dermatite de contact peut survenir avec des concentrations aussi faibles que 0,003 % (30 ppm). Étant donné que la toxicité du formaldéhyde se manifeste principalement au site de contact, l'ARLA n'a établi aucune valeur de référence pour la toxicité systémique résultant de l'exposition cutanée, mais a plutôt évalué qualitativement les concentrations qui provoquent une irritation.

## **Exposition par inhalation à court et moyen terme**

Dans le rapport d'évaluation du formaldéhyde présenté dans la LSIP du Canada, une concentration sans effet nocif observé (CSENO) de 1,2 mg/m<sup>3</sup> a été systématiquement observée chez le rat (principalement de la souche Wistar) dans des études de toxicité à court terme par inhalation de doses répétées. La CSENO de 1,2 mg/m<sup>3</sup> a été établie dans une étude de toxicité par inhalation de 3 jours, dans trois études de toxicité par inhalation de 13 semaines, dans une étude de toxicité par inhalation de 3 mois avec une période de récupération de 25 mois, et dans une étude de toxicité par inhalation de 26 semaines. Une CSENO de 1,2 mg/m<sup>3</sup> a également été établie dans une étude de toxicité par inhalation de 26 semaines chez des macaques de Buffon. Ces CSENO étaient fondées sur des effets histopathologiques et une prolifération cellulaire accrue dans la cavité nasale à des concentrations supérieures ou égales à 3,6 mg/m<sup>3</sup>. L'ARLA a retenu cette CSENO de 1,2 mg/m<sup>3</sup> (équivalent à 0,33 mg/kg p.c./j) pour l'évaluation des risques à court et à moyen terme, en appliquant des facteurs d'incertitude standard de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour ce qui est des scénarios d'exposition non professionnelle, le facteur de la LPA a été réduit à 1 étant donné que les effets au site de contact sont les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité et étant donné que ces effets ne dépendent probablement pas de l'âge. Par conséquent, la ME cible est de 100.

## **Exposition par inhalation à long terme**

Selon le rapport d'évaluation du formaldéhyde présenté dans la LSIP, le point de départ le plus faible observé dans les études de toxicité chronique par inhalation était associé à une étude menée avec des rats F344 (n° de l'ARLA 2977582). Dans cette étude, les rats ont été exposés à 0, 0,3, 2,17 ou 14,85 ppm (équivalent à 0, 0,4, 2,6 ou 17,8 mg/m<sup>3</sup>) de formaldéhyde pendant 6 heures/jour et 5 jours/semaine, pendant une période allant jusqu'à 28 mois. La CSENO a été établie à 0,4 mg/m<sup>3</sup> (équivalent à 0,11 mg/kg p.c./j), avec une CMENO correspondante de 2,6 mg/m<sup>3</sup> fondée sur des effets histopathologiques dans la cavité nasale. Il convient de noter que la fréquence de ces effets a été additionnée pour tous les animaux examinés lors des sacrifices réalisés au milieu et au terme de l'étude. L'ARLA a choisi cette CSENO pour l'évaluation des risques à long terme avec des facteurs d'incertitude standard de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour ce qui est des scénarios d'exposition non professionnelle, le facteur de la LPA a été réduit à 1 étant donné que les effets au site de contact sont les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité et étant donné que ces effets ne dépendent probablement pas de l'âge. Par conséquent, la ME cible est de 100.

## **Évaluation du risque de cancer**

Ni le rapport d'évaluation présenté dans la LSIP du gouvernement du Canada ni l'examen réalisé par l'EPA n'ont indiqué que la cancérogénicité potentielle du formaldéhyde par voie orale ou cutanée était préoccupante à la lumière des données disponibles.

Pour ce qui est de l'exposition par inhalation, outre les effets dégénératifs et non néoplasiques touchant les tissus nasaux, l'exposition à long terme au formaldéhyde par inhalation a produit des carcinomes épidermiques nasaux chez les animaux des deux sexes dans les deux souches de rats. Une prolifération cellulaire soutenue et des interactions avec le matériel génétique contribuent probablement à l'induction de ces tumeurs; dans des conditions similaires, on estime que le formaldéhyde présente un danger cancérigène pour l'humain par inhalation. Dans l'évaluation de l'EPA, une étude sur l'exposition par inhalation de 24 mois (n° de l'ARLA 2977583) a été utilisée pour déterminer le pouvoir cancérigène du formaldéhyde. Dans cette étude, des rats Fischer 344 ont été exposés par inhalation au formaldéhyde à 0, 2, 5,6 ou 14,3 ppm (équivalant à 0, 2,46, 6,88 ou 17,56 mg/m<sup>3</sup>), à raison de 6 heures/jour et 5 jours/semaine pendant 24 mois. Dans son analyse, l'EPA a exclu les animaux morts avant l'apparition du premier carcinome épidermique, car ils n'étaient pas considérés comme étant à risque. Les animaux sacrifiés après 12 et 18 mois ont été traités comme s'ils avaient réagi dans la même proportion que les rats testés encore en vie aux moments respectifs des sacrifices, et ceux qui vivaient au-delà de 24 mois ont été inclus avec les animaux sacrifiés à 24 mois. À partir des estimations de la probabilité de mortalité avec une tumeur dans les 24 mois et de la variance, le nombre d'animaux à risque et le nombre d'animaux avec tumeurs ont été calculés pour une étude de 24 mois sans sacrifice après 12 ou 18 mois. L'EPA a ainsi effectué une extrapolation linéaire pour la dose faible à partir des données suivantes en ce qui concerne la réponse tumorale : 0/156, 0/159, 2/153 et 94/140 à des concentrations respectives de 0, 2,46, 6,88 et 17,56 mg/m<sup>3</sup>. L'EPA a calculé un risque unitaire de  $1,3 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ .

Dans le rapport d'évaluation du formaldéhyde présenté dans la LSIP, on a utilisé une étude réalisée après l'examen de l'EPA afin d'évaluer de manière quantitative le risque de cancer. Dans cette étude (n° de l'ARLA 2977584), des rats mâles Fischer 344 ont été exposés au formaldéhyde par inhalation à raison de 0, 0,7, 2, 6, 10 ou 15 ppm (équivalant à 0, 0,8, 2,4, 7,2, 12 ou 18 mg/m<sup>3</sup>) pendant 6 heures/jour et 5 jours/semaine sur une période de 24 mois. La fréquence globale de carcinomes des cellules squameuses nasales à 0, 0,8, 2,4, 7,2, 12 ou 18 mg/m<sup>3</sup> était de 0/90, 0/90, 0/90, 1/90, 20/90 ou 69/147. Dans le rapport d'évaluation présenté dans la LSIP, on a calculé la « concentration tumorigène<sub>05</sub> » (c.-à-d. la concentration associée à une augmentation de 5 % de la fréquence des tumeurs par rapport aux valeurs de fond). Cependant, afin de permettre la comparaison avec l'étude de 24 mois dans laquelle les rats avaient été exposés au formaldéhyde par inhalation à 0, 2, 5,6 ou 14,3 ppm (n° de l'ARLA 2977583), l'ARLA a calculé un risque unitaire de  $4,25 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  [équivalant à  $1,69 \times 10^{-1} (\text{mg}/\text{kg p.c.}/\text{j})^{-1}$ ] pour l'étude par inhalation de 24 mois chez le rat (n° de l'ARLA 2977584). Bien que les risques unitaires calculés aux États-Unis et au Canada soient similaires, les données présentées dans le document de l'ARLA n° 2977584 (plutôt que dans le document de l'ARLA n° 2977583) présentent une meilleure relation réponse-concentration aux fins de modélisation et c'est cette valeur que l'ARLA a utilisée pour évaluer le risque de cancer dû à l'exposition par inhalation seulement.

### 3.3.2 Évaluation de l'exposition non professionnelle et des risques connexes

L'évaluation des risques non professionnels (en milieu résidentiel) consiste à évaluer les risques pour la population générale, y compris les adultes, les jeunes et les enfants, pendant ou après l'application d'un pesticide.

### 3.3.2.1 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

Une évaluation des risques pour les personnes qui appliquent elles-mêmes un agent de préservation contenant de la DMY/MMY en milieu résidentiel n'était pas requise, car ces produits ne sont pas des pesticides homologués à usage domestique. Une évaluation du risque pour les personnes qui appliquent ces produits en milieu résidentiel a été réalisée pour ce qui est de la manipulation des produits de consommation conservés à l'aide de la DMY/MMY.

Ces utilisateurs en milieu résidentiel sont des adultes (> 16 ans) qui achètent des produits de consommation contenant de la DMY/MMY comme agent de préservation. L'ARLA a présumé que ces personnes portaient un short, un vêtement à manches courtes, des chaussettes et des chaussures. L'exposition des peintres et des préposés au nettoyage a été utilisée comme scénario d'exposition de référence, car la DMY/MMY est homologuée pour utilisation dans les émulsions polymères qui peuvent être formulées en peinture et en nombreux produits de nettoyage. L'ARLA a jugé que ces scénarios de référence couvraient tous les autres produits de consommation qui pourraient contenir de la DMY/MMY comme agent de préservation et que pourraient manipuler les personnes en milieu résidentiel.

#### **DMH**

La DMH a été choisie comme produit chimique représentatif pour les évaluations des risques liés à la DMY, à la MMY et à la DMH, car il s'agit du produit de dégradation de la DMY et de la MMY, et les valeurs toxicologiques de référence ont été déterminées pour la DMH (voir la section 3.1). Les doses de DMY et de MMY figurant sur les étiquettes des préparations commerciales à usage commercial ont été converties en équivalents de DMH (annexe IV, tableau 1). Il s'agit des doses pour les produits fabriqués dans une installation industrielle (p. ex. des émulsions de polymères), qui sont habituellement des produits précurseurs ou intermédiaires pouvant être utilisés ultérieurement dans la fabrication de produits de consommation (p. ex. les peintures, les produits de nettoyage). La concentration de DMY et de MMY dans les produits de consommation finaux est inconnue. Cependant, on s'attend à ce qu'elle soit de beaucoup inférieure à la concentration figurant sur l'étiquette des préparations commerciales à usage commercial (produits de fabrication), car les concentrations de DMY et de MMY seraient diluées encore plus par les autres ingrédients utilisés dans la formulation de ces produits.

Il existe un risque d'exposition à la DMH à court, à moyen et à long terme lors de l'application de produits conservés avec de la DMY/MMY. Les scénarios suivants ont été examinés :

- application de peinture à l'aide d'un pulvérisateur sans air comprimé;
- application de peinture au pinceau ou au rouleau;
- application de peinture à l'aide d'une bombe aérosol;
- nettoyage à l'aide d'un balai à laver, y compris le versement de la solution de nettoyage dans le récipient d'eau de lavage;

- nettoyage à l'aide de lingettes prêtes à l'emploi;
- nettoyage à l'aide d'un flacon pulvérisateur à gâchette prêt à l'emploi + lingettes;
- nettoyage à l'aide d'un flacon pulvérisateur à gâchette prêt à l'emploi + lingettes, y compris le versement de la solution dans le flacon pulvérisateur.

Les données d'exposition propres au produit chimique n'étaient pas disponibles pour la DMH dans le cas des scénarios de peinture et de nettoyage. Toutefois, une étude sur l'application de produit au pinceau et au rouleau (n° de l'ARLA 2849401), une étude avec pulvérisateur sans air comprimé (n° de l'ARLA 3003682), une étude avec versement de liquide (n° de l'ARLA 2296582), une étude avec utilisation de balai à laver (n° de l'ARLA 2169144) et une étude avec utilisation de lingettes (n° de l'ARLA 2169213) ont été présentées par l'Antimicrobial Exposure Assessment Task Force II (AEATF II). Le principal objectif de l'AEATF était de générer des données sur l'exposition afin d'appuyer l'homologation et le renouvellement de l'homologation des principes actifs antimicrobiens. Même si l'utilisation de données génériques comporte des limites, ces données d'exposition représentent l'information la plus fiable disponible à l'heure actuelle. Les valeurs d'exposition unitaire pour le scénario avec bombe aérosol proviennent de la section 10 (*Treated Paints and Preservatives*) des *Residential SOPs 2012* de l'EPA (n° de l'ARLA 2409268). Le scénario de peinture avec bombe aérosol tiendrait compte de l'utilisation de tout produit de consommation domestique en bombe aérosol qui pourrait contenir l'agent de préservation DMY/MMY (p. ex. les produits de nettoyage, les assainisseurs d'air).

Les valeurs d'exposition unitaire par voie cutanée et par inhalation tirées de ces études ont été combinées aux quantités standard de peinture manipulées par jour, d'après les *Residential SOPs 2012* de l'EPA (section 10 : *Treated Paints and Preservatives*) (n° de l'ARLA 2409268), et à la quantité standard de solution de nettoyage, d'après la section des *Residential SOPs* de l'EPA traitant des antimicrobiens (n° de l'ARLA 3120537).

Pour ce qui est de l'exposition par voie cutanée et par inhalation à la DMH due à l'utilisation de produits de consommation contenant de la DMY/MMY, les ME calculées sont supérieures aux ME cibles dans tous les scénarios de manipulation de ces produits en milieu résidentiel, sauf en ce qui concerne la peinture avec pulvérisateur sans air comprimé à la dose maximale prévue pour la préparation commerciale liquide (fabrication). À ces doses, comme on ignore les concentrations de DMY/MMY dans les produits de consommation finaux, on présume que ces concentrations seraient considérablement moindres que la dose utilisée dans la fabrication de ces produits. Vu cette prudence, les risques dans tous les scénarios de manipulation en milieu résidentiel, y compris l'utilisation du pulvérisateur sans air comprimé, ont été jugés acceptables. L'exposition et l'évaluation des risques non cancérigènes pour les personnes qui manipulent la DMH en milieu résidentiel figurent au tableau 2 de l'annexe IV.

## **Formaldéhyde**

Le formaldéhyde est présent dans les produits contenant de la DMY/MMY et peut être libéré dans l'air lors de l'hydrolyse de la DMY/MMY en DMH. Par conséquent, il existe un risque d'exposition au formaldéhyde dû à la manipulation de produits de consommation liquides

contenant de la DMY/MMY comme agent de préservation. Une évaluation quantitative n'était pas requise pour la voie cutanée, car l'ARLA n'a établi aucune valeur de référence pour la toxicité générale résultant de l'exposition par voie cutanée, et les concentrations irritantes ont été examinées de manière qualitative (voir la section 3.3.1.2).

Dans toute préparation commerciale ou tout produit de consommation liquide contenant de la DMY/MMY, la majeure partie du formaldéhyde serait liée à la molécule porteuse hydantoïne, et il subsisterait de très faibles quantités de formaldéhyde libre. La volatilisation des molécules libres de formaldéhyde constitue la principale source de formaldéhyde dans l'air, car les données indiquent que les brouillards d'aérosol contribuaient faiblement aux concentrations de formaldéhyde dans l'air (n° de l'ARLA 2877043).

Des algorithmes ont été utilisés pour estimer la concentration de formaldéhyde dans l'air d'après la concentration de formaldéhyde libre en milieu aqueux et la température de la solution (n° de l'ARLA 2877043, 3244217). Dans les produits contenant de la DMY/MMY, la concentration de formaldéhyde libre en milieu aqueux disponible pour la volatilisation (annexe IV, tableau 3) a été déterminée à partir de la dose maximale (en équivalents de DMH) figurant sur l'étiquette du produit de fabrication; on a présumé que tous les produits contenaient la concentration acceptable maximale de l'ARLA pour le formaldéhyde libre (1 %). On a ensuite calculé la concentration dans l'air à partir des concentrations de formaldéhyde libre en milieu aqueux (annexe IV, tableau 4). La concentration de formaldéhyde dans l'air ainsi obtenue, soit 0,004 ppm, a été utilisée pour calculer l'exposition par inhalation lors de la manipulation de préparations commerciales et de produits de consommation. Cette concentration calculée dans l'air est jugée prudente, car les concentrations de formaldéhyde dans les préparations commerciales sont inférieures à 1 %, et ces produits de fabrication sont davantage dilués dans la formulation des produits de consommation. L'équation suppose aussi que la vapeur de formaldéhyde atteindrait l'état d'équilibre, ce qui est peu probable dans une installation de fabrication ou dans un scénario de produits de consommation, où il y a un échange d'air constant.

Les équations de concentration dans l'air sont jugées fiables, car il y a une bonne corrélation entre les concentrations calculées et les concentrations mesurées de formaldéhyde dans l'air dans l'étude sous-jacente (n° de l'ARLA 2877043). Bien que cette étude ait été réalisée dans un atelier d'usinage avec un principe actif différent, les hypothèses sous-jacentes des équations sont fondées sur le formaldéhyde et non sur le composé source ou le scénario d'utilisation.

La valeur estimée de la concentration de formaldéhyde dans l'air a été combinée au temps d'exposition (3 heures), ainsi qu'au taux d'inhalation léger standard et au poids corporel tirés des *Residential SOPs* de l'EPA des États-Unis (n° de l'ARLA 2409268) pour estimer l'exposition. Le temps d'exposition de 3 heures était fondé sur le temps total passé à peindre et tient compte du temps passé à manipuler d'autres produits de consommation contenant l'agent de préservation DMY/MMY. Pour l'évaluation du risque de cancer, on a supposé une fréquence de traitement standard de 30 jours. On a également supposé qu'une personne manipulerait un produit de consommation contenant de la DMY/MMY chaque année de sa vie adulte (63 ans), pour une durée de vie de 78 ans (n° de l'ARLA 2409268).

En ce qui concerne l'exposition par inhalation des personnes en milieu résidentiel qui manipulent les produits de consommation contenant l'agent de préservation DMY/MMY, les ME pour l'inhalation étaient supérieures à la ME cible et les risques se sont avérés acceptables. L'évaluation de l'exposition et du risque non cancérigène par inhalation de formaldéhyde pour ces personnes est présentée au tableau 5 de l'annexe IV.

Le risque de cancer lié au formaldéhyde pour les personnes qui manipulent les produits en milieu résidentiel a été estimé à  $2 \times 10^{-6}$ . Le risque de cancer était légèrement supérieur à la valeur de  $1 \times 10^{-6}$ , mais il est jugé acceptable en raison du caractère prudent de l'évaluation. Ce caractère prudent comprend l'hypothèse d'une quantité de formaldéhyde libre de 1 % dans les produits de consommation, ainsi que l'utilisation des préparations commerciales à la dose maximale (fabrication) pour calculer les risques associés aux produits de consommation. Les concentrations de principe actif dans les produits de consommation sont inconnues, mais elles sont probablement beaucoup plus faibles, car les produits de fabrication sont dilués dans la formulation des produits de consommation. L'évaluation de l'exposition et les risques de cancer par inhalation de formaldéhyde pour les personnes qui manipulent les produits en milieu résidentiel sont présentés au tableau 6 de l'annexe IV.

### **3.3.2.2 Évaluation de l'exposition et des risques post-application en milieu résidentiel**

L'exposition post-application en milieu résidentiel survient lorsqu'une personne est exposée accidentellement par voie cutanée, par inhalation et/ou par voie orale (ingestion non alimentaire), parce qu'elle se trouve dans un environnement résidentiel où est utilisé un produit de consommation contenant de la DMY/MMY (et par conséquent du formaldéhyde) comme agent de préservation.

Une évaluation quantitative de l'exposition post-application en milieu résidentiel n'a pas été réalisée pour les produits de consommation en raison de l'incertitude associée à ces scénarios, à savoir l'incertitude concernant les concentrations de principe actif dans les produits de consommation et l'incertitude concernant les valeurs d'évaluation standard (p. ex. la quantité de film du produit restant sur la peau ou les surfaces, les résidus transférables, la quantité manipulée). Bien qu'une partie de cette information soit disponible pour les pesticides, il subsiste une incertitude quant à savoir si elle serait représentative pour un scénario avec agent de préservation.

Compte tenu de ce qui précède, les doses maximales de préparation commerciale (fabrication) et les scénarios d'exposition sentinelle (manipulation en milieu résidentiel) ont été utilisés pour évaluer qualitativement l'exposition post-application aux produits de consommation contenant de la DMY/MMY (et par conséquent le formaldéhyde) comme agent de préservation, et ont été jugés acceptables. Bien que cette approche comporte des incertitudes en raison de la gamme possible de produits de consommation en aval et de l'exposition de diverses sous-populations, l'exposition post-application et les risques connexes ne devraient pas être préoccupants étant donné que les risques associés à la DMH (3.3.2.1) et au formaldéhyde (3.3.2.1) pour tous les scénarios de manipulation en milieu résidentiel ont été jugés acceptables.

### **3.3.3 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes**

Il existe un risque d'exposition dans des scénarios professionnels lorsque les travailleurs manipulent les préparations commerciales à base de DMY/MMY pendant les activités de mélange et de chargement en milieu industriel (fabrication – on parle alors de préposés primaires à la manipulation) et lorsque les travailleurs manipulent des produits de consommation traités avec de la DMY/MMY comme agent de préservation (on parle alors de préposés secondaires à la manipulation).

#### **3.3.3.1 Évaluation de l'exposition des préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) et des risques connexes**

Il existe un risque d'exposition lorsque les travailleurs mélangent et chargent des préparations commerciales contenant de la DMY/MMY pendant le processus de fabrication d'un large éventail de produits de consommation.

#### **DMH**

Comme nous l'avons indiqué à la section 3.3.2.1, nous avons choisi la DMH comme produit chimique représentatif pour l'évaluation des risques liés à la DMY, à la MMY et à la DMH, car la DMH est le produit de dégradation de la DMY et de la MMY, et des valeurs toxicologiques de référence ont déjà été établies pour la DMH (voir la section 3.1). Les doses figurant sur les étiquettes des préparations commerciales contenant de la DMY et de la MMY ont été converties en équivalents de DMH (annexe IV, tableau 1).

Les préposés primaires à la manipulation peuvent être exposés à la DMH à court, à moyen ou à long terme, car les installations de fabrication peuvent fonctionner tout au long de l'année. D'après le profil d'utilisation, les scénarios suivants ont été évalués :

- mélange/transfert manuel de liquides à l'aide de conteneurs standard (versement de liquides);
- mélange/transfert manuel de poudres (versement de matières solides).

Les estimations de l'exposition des préposés primaires à la manipulation sont fondées sur différents niveaux d'équipement de protection individuelle (EPI) et de contrôles techniques :

- EPI consistant en une couche unique : vêtement à manches longues, pantalon long et gants résistant aux produits chimiques (RPC);
- écran facial filtrant (masque antipoussières);
- transfert de liquides en milieu fermé.

Pour l'exposition des préposés primaires à la manipulation, on ne disposait d'aucune donnée propre à la DMY/MMY. Par conséquent, on a estimé l'exposition par voie cutanée et par inhalation pour les préposés à l'application en milieu professionnel en utilisant les études d'exposition avec versement de liquides (n<sup>os</sup> de l'ARLA 2296582, 2296584) et de matières solides (n<sup>o</sup> de l'ARLA 2834812) présentées par l'AEATF II. Même si l'utilisation de données génériques comporte des limites, ces données d'exposition représentent l'information la plus fiable disponible à l'heure actuelle. Les valeurs d'exposition par inhalation étaient fondées sur des taux d'inhalation légère (17 L/min).

Les valeurs d'exposition unitaire par voie cutanée et par inhalation tirées de ces études ont été combinées aux quantités standard de peinture traitées par jour par les travailleurs dans les installations de fabrication pour estimer l'exposition. La quantité de peinture traitée par jour était fondée sur le document *Draft Summary of Amounts Handled or Treated for Occupational Handler Scenarios* de la Division antimicrobienne de l'EPA (n<sup>o</sup> de l'ARLA 3084493). La valeur standard pour la fabrication de peintures a été utilisée, car on dispose de très peu de données concernant les quantités types de produit manipulées dans la fabrication de tous les produits potentiels figurant sur l'étiquette. Cette évaluation de l'exposition des préposés primaires à la manipulation devrait couvrir tous les produits homologués en aval contenant de la DMY/MMY comme agent de préservation.

En ce qui concerne l'exposition par voie cutanée et par inhalation à la DMH découlant de l'utilisation de préparations commerciales contenant de la DMY/MMY, les ME combinées étaient inférieures à la ME cible pour les scénarios de versement de liquides et de versement de matières solides avec le port d'un EPI consistant en une couche unique (pantalon long, vêtement à manches longues et gants résistant aux produits chimiques). Pour ce qui est du scénario avec versement de matières solides, les ME cibles ont été atteintes et les risques se sont avérés acceptables avec le port d'un écran facial filtrant (masque antipoussières), qui est actuellement requis sur l'étiquette (« respirateur muni de filtre contre les poussières »). Pour le scénario de versement de liquides, les risques n'ont pas pu être atténués par l'ajout d'un EPI, car l'étude sous-jacente de l'AEATF indiquait que l'exposition concernait principalement les mains et que l'exposition du reste du corps était minime. Afin d'atténuer l'exposition, il est proposé d'utiliser des systèmes de transfert fermés pour la manipulation des produits à usage commercial en solution liquide. Les résultats de l'évaluation des risques pour les préposés primaires à la manipulation (fabrication) par voie cutanée et par inhalation pour la DMH sont présentés au tableau 7 de l'annexe IV.

## **Formaldéhyde**

Comme il est décrit à la section 3.3.2.1, le formaldéhyde est présent dans les produits contenant de la DMY/MMY et peut être libéré dans l'air pendant l'hydrolyse de la DMY/MMY en DMH. Par conséquent, il existe un risque d'exposition au formaldéhyde à court, à moyen ou à long terme lors de la manipulation de préparations commerciales liquides contenant de la DMY/MMY. Une évaluation quantitative n'était pas requise pour la voie cutanée, car l'ARLA n'a établi aucune valeur de référence pour la toxicité générale résultant de l'exposition par voie cutanée, et les concentrations irritantes ont été examinées de manière qualitative (voir la section 3.3.1.2).

La concentration de formaldéhyde dans l'air découlant de la volatilisation du formaldéhyde libre présent dans les préparations commerciales liquides a été estimée à 0,004 ppm. Cette concentration dans l'air a été calculée à l'aide d'algorithmes propres au formaldéhyde et d'hypothèses prudentes, notamment la dose maximale dans les préparations commerciales. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section 3.3.2.

Pour estimer l'exposition, on a appliqué la valeur estimée de la concentration de formaldéhyde dans l'air à une journée de travail standard de 8 heures, avec des taux d'inhalation légère et un poids corporel standard (80 kg). Pour l'évaluation du risque de cancer, on a supposé qu'un travailleur manipulerait une préparation commerciale de DMY/MMY tous les jours ouvrables de l'année, sauf lors des vacances (soit 250 jours de travail par an). On a également supposé qu'un travailleur manipulerait un produit de consommation contenant de la DMY/MMY chaque année de sa vie professionnelle (40 ans), sur une durée de vie de 78 ans. La durée de vie professionnelle est fondée sur l'hypothèse standard pour les pesticides agricoles et est jugée prudente pour les travailleurs des installations industrielles (fabrication).

En ce qui concerne l'exposition des préposés primaires à la manipulation par l'inhalation du formaldéhyde libéré par les préparations commerciales contenant de la DMY/MMY, les ME associées à l'inhalation étaient supérieures à la ME cible, et les risques se sont révélés acceptables. L'évaluation de l'exposition non cancérigène par l'inhalation de formaldéhyde et des risques connexes est présentée au tableau 8 de l'annexe IV.

Le risque de cancer pour les préposés primaires à la manipulation était de  $3 \times 10^{-5}$ . Ce risque de cancer était supérieur à  $1 \times 10^{-5}$ , mais il a été jugé acceptable en raison du caractère prudent de l'évaluation, à savoir l'hypothèse selon laquelle la quantité de formaldéhyde libre serait de 1 % dans les produits de consommation et selon laquelle on utiliserait la dose maximale de la préparation commerciale (fabrication). L'évaluation de l'exposition au formaldéhyde par inhalation et du risque de cancer est présentée au tableau 9 de l'annexe IV.

### **3.3.3.2 Évaluation de l'exposition des préposés secondaires à la manipulation en milieu professionnel et des risques connexes**

Les préposés secondaires à la manipulation en milieu professionnel comprennent les travailleurs dans les installations qui fabriquent des produits de consommation et les travailleurs qui peuvent manipuler des produits de consommation, notamment des peintures ou des produits de nettoyage.

#### **Travailleurs en aval dans les installations de fabrication**

Les travailleurs en aval dans les établissements industriels (de fabrication) sont censés porter un EPI selon les exigences provinciales ou territoriales en matière de santé et de sécurité, ce qui limiterait l'exposition potentielle. Par conséquent, l'ARLA n'a pas procédé à une évaluation quantitative des risques pour les travailleurs participant à la fabrication de produits de consommation contenant de la DMY/MMY, et a plutôt procédé à un examen qualitatif.

## **Préposés secondaires à la manipulation utilisant des produits de consommation**

Il existe un risque d'exposition professionnelle pour les préposés secondaires à la manipulation en milieu professionnel qui utilisent des produits de consommation contenant de la DMY/MMY comme agent de préservation. L'exposition des peintres et des préposés au nettoyage a été utilisée comme scénarios d'exposition de référence, car la DMY/MMY est homologuée pour usage dans les émulsions polymères (ce qui peut inclure les peintures), ainsi que dans de nombreux produits de nettoyage. On estime que ces scénarios de référence tiennent compte de l'exposition des préposés secondaires à la manipulation en milieu professionnel pour tous les autres produits de consommation contenant de la DMY/MMY.

### **DMH**

Comme il a été mentionné à la section 3.3.2.1, la DMH a été choisie comme produit chimique représentatif pour l'évaluation des risques liés à la DMY, à la MMY et à la DMH. À cette fin, on a utilisé des doses de préparations commerciales à usage commercial (fabrication) en équivalent de DMH (annexe IV, tableau 1). Les concentrations de DMY et de MMY dans les produits de consommation (p. ex. les peintures et les produits de nettoyage) devraient être beaucoup plus faibles que les concentrations entrant dans leur fabrication, car les concentrations de DMY et de MMY seraient grandement diluées par les autres ingrédients utilisés dans la formulation de ces produits.

Les préposés secondaires à la manipulation peuvent être exposés à court, à moyen ou à long terme à la DMH, car les produits de consommation contenant de la DMY/MMY peuvent être utilisés pendant toute l'année. Compte tenu de ce profil d'emploi, les scénarios d'exposition de référence retenus (peintures, produits de nettoyage) sont les suivants :

- application de peinture au pinceau ou au rouleau;
- application de peinture à l'aide d'un pulvérisateur sans air comprimé;
- nettoyage à l'aide d'un balai à laver, y compris le versement de la solution de nettoyage dans le contenant d'eau de lavage;
- nettoyage avec des lingettes prêtes à l'emploi;
- nettoyage avec flacons vaporisateurs à gâchette prêts à l'emploi + lingettes;
- nettoyage avec flacon vaporisateur à gâchette + lingettes, y compris le versement de la solution dans le flacon pulvérisateur.

Pour l'exposition des préposés primaires à la manipulation, on ne disposait d'aucune donnée propre à la DMY/MMY. Par conséquent, l'exposition par voie cutanée et par inhalation des préposés à l'application en milieu professionnel a été estimée à l'aide de données provenant de la base AEATF II, comme indiqué à la section 3.3.2.

Les valeurs d'exposition unitaire par voie cutanée et par inhalation issues de ces études ont été combinées avec les quantités standard de peinture manipulées par jour : 18,75 L par jour au pinceau et au rouleau (enquête de l'ARLA réalisée en 2001) et 120 L par jour à l'aide d'un pulvérisateur sans air comprimé (n° de l'ARLA 2992785). La quantité de produits de nettoyage utilisée par jour était fondée sur le document *Draft Summary of Amounts Handled or Treated for Occupational Handler Scenarios* de la Division antimicrobienne de l'EPA (n° de l'ARLA 3084493).

Pour l'exposition à la DMH par voie cutanée et par inhalation en raison de l'utilisation de produits de consommation contenant de la DMY/MMY comme agent de préservation, les ME calculées étaient supérieures à la ME cible avec le port d'un EPI consistant en une couche unique (pantalon long, vêtement à manches longues, pas de gants) et étaient jugées acceptables pour tous les scénarios de manipulation secondaire, sauf dans le cas de la peinture avec un pulvérisateur sans air comprimé à la dose maximale de la préparation commerciale liquide (fabrication). Même si l'on ne connaît pas les concentrations de DMY/MMY dans les produits de consommation finaux, on présume que ces concentrations seraient passablement inférieures à la concentration utilisée dans la fabrication de ces produits. Compte tenu de cette approche prudente, les ME calculées pour l'utilisation des pulvérisateurs sans air comprimé ont été jugées acceptables. Les données sur l'évaluation de l'exposition à la DMH et du risque non cancérigène pour les préposés secondaires à la manipulation figurent au tableau 10 de l'annexe IV.

### **Formaldéhyde**

L'exposition au formaldéhyde et les risques cancérigènes et non cancérigènes connexes pour les préposés secondaires à la manipulation sont couverts par l'évaluation des préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (voir la section 3.3.3.1). Les méthodes et les données d'entrée utilisées pour calculer l'exposition cancérigène et non cancérigène sont les mêmes pour les scénarios de manipulation primaire et secondaire. La concentration estimée de formaldéhyde dans l'air était la même pour les préparations commerciales et les produits de consommation, car on a utilisé la dose maximale des préparations commerciales.

Comme les risques cancérigènes et non cancérigènes dus à l'inhalation de formaldéhyde ont été jugés acceptables pour les préposés primaires à la manipulation (voir les tableaux 9 et 10 de l'annexe IV), on a également jugé acceptables les risques posés par l'inhalation de formaldéhyde pour les préposés secondaires à la manipulation exposés aux produits de consommation conservés à l'aide de DMY/MMY.

### **3.4 Évaluation du risque global**

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à l'absorption d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel, aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation).

Dans le cadre d'une évaluation du risque global, tous les risques associés aux aliments, à l'eau potable et aux diverses voies d'exposition résidentielle sont évalués. Un aspect important est la probabilité d'exposition simultanée à plusieurs produits contenant de la DMY/MMY comme agent de préservation. En outre, seules les expositions à partir de voies qui partagent des critères d'effet toxicologiques communs peuvent être combinées.

Il n'y a pas d'utilisations homologuées de la DMY/MMY pour usage alimentaire, et ces substances ne sont pas utilisées dans les endroits où les aliments sont conservés, manipulés ou transformés. On ne s'attend pas à ce qu'il y ait de résidus de DMY/MMY dans les sources potentielles d'eau potable en raison de leur utilisation comme agent de préservation. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation de l'exposition et des risques globaux connexes.

Aucune attestation de non-objection pour l'utilisation de la DMY/MMY dans les matériaux entrant en contact avec les aliments n'a été délivrée. Par conséquent, l'ARLA propose que les étiquettes soient mises à jour pour interdire l'utilisation de la DMY/MMY dans la fabrication du papier et du carton qui entreront en contact avec les aliments.

### **3.5 Évaluation cumulative**

Selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA doit tenir compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Par conséquent, l'ARLA a procédé à une évaluation des mécanismes de toxicité que la DMY/MMY pourrait avoir en commun avec d'autres pesticides. On ne dispose pas de données indiquant que la DMY/MMY a un mécanisme de toxicité en commun avec d'autres pesticides. Le groupement DMH des hydantoïnes est présent dans d'autres pesticides homologués au Canada. De plus, d'autres pesticides dégageant du formaldéhyde sont homologués au Canada. Lorsque les évaluations des autres pesticides dégageant du formaldéhyde ou contenant de la DMH et de leurs risques pour la santé humaine seront terminées, on déterminera s'il est nécessaire de procéder à une évaluation des risques cumulatifs. Le cas échéant, on effectuera une évaluation cumulative pour tous les produits chimiques faisant partie du groupe de substances contribuant aux effets cumulatifs.

### **3.6 Déclarations d'incidents relatifs à la santé**

En date du 25 janvier 2022, aucun incident ayant mis en cause la DMY et/ou la MMY chez l'humain ou des animaux domestiques n'avait été porté à l'attention de l'ARLA.

## **4.0 Évaluation environnementale**

La DMY et la MMY sont utilisées comme agents de préservation des matériaux dans divers produits, y compris les détergents liquides, les savons mous, les désodorisants d'ambiance, les émulsions polymères, les gels à base d'eau pour les produits ménagers et industriels, et les textiles. Les utilisations homologuées de ces principes actifs sont considérées comme des utilisations industrielles prévues pour l'intérieur.

Par conséquent, on ne prévoit pas d'exposition directe de l'environnement à la suite de leur utilisation. Cependant, ces principes actifs pourraient pénétrer dans l'environnement s'ils sont présents dans les effluents des sites industriels ou des usines de traitement des eaux usées.

#### **4.1 Devenir et comportement dans l'environnement**

La DMY et la MMY sont susceptibles de se dégrader rapidement par hydrolyse en 5,5-diméthylhydantoïne (DMH) et en formaldéhyde. Si la DMH est stable à l'hydrolyse et à la phototransformation (n° de l'ARLA 3244211), il est peu probable que le formaldéhyde soit persistant dans l'eau ou le sol (n° de l'ARLA 2996270).

#### **4.2 Caractérisation des risques environnementaux**

Le risque d'effets nocifs sur les espèces non ciblées est estimé en intégrant à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, les concentrations d'exposition sont comparées aux concentrations qui causent des effets nocifs.

Les utilisations homologuées de la DMY et de la MMY sont limitées à leur usage comme agents de préservation des matériaux (détergents, savons, textiles et encres). On ne s'attend pas à ce qu'il y ait une exposition directe de l'environnement en raison de ces utilisations.

L'utilisation de produits de consommation, notamment les détergents liquides et les savons mous, peut occasionner la présence de DMY et de MMY dans les eaux usées domestiques. L'exposition environnementale à la DMY, à la MMY, à la DMH et au formaldéhyde en raison de l'utilisation de produits de consommation devrait être faible, étant donné leur dilution et le traitement des eaux usées. L'EPA des États-Unis (n° de l'ARLA 3244211) a désigné la DMH comme groupement préoccupant en raison de la transformation rapide des composés d'origine. Les renseignements écotoxicologiques disponibles pour l'EPA des États-Unis indiquaient que la DMH présente une faible toxicité pour les organismes terrestres et aquatiques. Les risques pour les organismes aquatiques sont jugés acceptables pour les utilisations homologuées de la DMY et de la MMY, en raison de la faible exposition environnementale prévue.

Les étiquettes des préparations commerciales comprennent une mise en garde indiquant que les produits sont toxiques pour les poissons et les invertébrés aquatiques. L'ARLA propose que l'on mette à jour les étiquettes afin qu'elles interdisent le rejet des effluents. Les modifications proposées aux étiquettes sont présentées à l'annexe V.

## 5.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

### 5.1 Évaluation de la DMY et de la MMY en vertu de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST)

Conformément à sa directive d'homologation DIR99-03<sup>3</sup>, l'ARLA a évalué la DMY et la MMY en fonction des critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L'ARLA a tiré la conclusion suivante :

- la DMY et la MMY ne répondent pas à tous les critères de la voie 1, et ne sont donc pas considérées comme des substances de la voie 1;
- la DMY et la MMY ne produisent aucun produit de transformation qui satisfait à tous les critères de la voie 1.

### 5.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de la réévaluation, les contaminants présents dans le principe actif de qualité technique ainsi que les formulants et les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la Gazette du Canada<sup>4</sup>. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01<sup>5</sup> de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02<sup>6</sup>, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

---

<sup>3</sup> Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques adoptée par l'ARLA*.

<sup>4</sup> *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

<sup>5</sup> Avis d'intention NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

<sup>6</sup> DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

- D'après le procédé de fabrication, on ne s'attend pas à ce que des impuretés soulevant des questions particulières en matière de santé ou d'environnement figurant dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, n° 13, TR/2008-67 (2008-06-25), y compris des substances de la voie 1, soient présentes dans les produits de qualité technique.

## **6.0 Évaluation de la valeur**

La DMY et la MMY sont importantes pour aider à prévenir et supprimer la contamination bactérienne et fongique des produits à base d'eau. Une telle contamination peut nuire à l'efficacité des produits, en altérer la couleur ou causer des odeurs désagréables, rendant ainsi les produits inutilisables.

Il existe actuellement un grand nombre de produits de préservation de remplacement employant de nombreux principes actifs différents ou une combinaison de principes actifs homologués pour les mêmes matériaux que ceux pour lesquels on emploie la DMY et la MMY. Ces principes actifs couvrent une gamme de modes d'action différents et comprennent notamment des composés libérant du formaldéhyde [par exemple, l'hexahydro-1,3,5-tris (2-hydroxyéthyl)-s-triazine].

---

**Liste des abréviations**

↑	augmentation
↓	diminution
♂	mâle
♀	femelle
μCi	microcurie
μg	microgramme
AC	absorption cutanée
ADN	acide désoxyribonucléique
AEATF II	Antimicrobial Exposure Assessment Task Force II
ALT	alanine aminotransférase
aq.	phase aqueuse
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
AUS	azote uréique du sang
CA	consommation alimentaire
CH <sub>2</sub> O	formaldéhyde
CHO	ovaire de hamster chinois
CIM	cote d'irritation maximale
CL <sub>50</sub>	concentration létale médiane
CMM	cote moyenne maximale
DA	dose administrée
DJMDV	dose journalière moyenne pour la durée de la vie
DL <sub>50</sub>	dose létale médiane
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMH	diméthylhydantoïne
DMY	1,3-diméthylol-5,5-diméthylhydantoïne
DQA	dose quotidienne absorbée
EFF	écran facial filtrant
EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
EPI	équipement de protection individuelle
EU	exposition unitaire
F <sub>1</sub>	première génération
F <sub>2</sub>	deuxième génération
g	gramme
GB	globules blancs
GGT	gamma-glutamyl transférase
GR	globule rouge
h	heure
Hb	hémoglobine
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme
L	litre

LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
m <sup>3</sup>	mètre cube
max.	maximum/maximal
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
min	minute
ml	millilitre
MMY	hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne
mol	mole
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
p.	poids
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
PA	phosphatase alcaline
ppm	parties par million
QMJ	quantité manipulée par jour
RPC	résistant aux produits chimiques
sem.	semaine
SOP	<i>Standard Operating Procedures</i> (EPA)
T	température
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
VGM	volume globulaire moyen

## Annexe I Produits homologués contenant de la DMY et de la MMY au Canada

**Tableau 1 Produits contenant de la DMY et de la MMY au Canada visés par les modifications proposées aux étiquettes<sup>1</sup>**

Numéro d'homologation	Catégorie de mise en marché	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Principe actif (%)
25753	Principe actif de qualité technique	Arxada, LLC.	GLYCOSERVE <sup>MC</sup>	Solution	DMY – 45 MMY – 10
25756			DANTOGARD XL-1000T	Solution	DMY – 93,3 MMY – 6,0
25939	Usage commercial		DANTOGARD <sup>MC</sup> XL-1000 PRÉSERVATIF	Poudre soluble	DMY – 93,3 MMY – 6,0
25754			DANTOGARD <sup>MC</sup> PRÉSERVATIF	Solution	DMY – 32,3 MMY – 7,2
25755			CLYCOSERVE <sup>MC</sup> LAD	Solution	DMY – 45 MMY – 10,0
25757			DANTOGRARD <sup>MC</sup> PLUS PRÉSERVATIF	Poudre soluble	DMY – 88,6 MMY – 5,7 IPB – 5,0
27295			Troy Chemical Corporation	MERGAL® 395 PRÉSERVATIF	Solution

IPB = butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle

<sup>1</sup> En date du 24 janvier 2022, à l'exclusion des produits abandonnés ou des produits pour lesquels une demande d'abandon a été déposée.

## Annexe II Utilisations homologuées

Utilisations commerciales homologuées de la DMY/MMY au Canada en date du 24 janvier 2022.

Catégorie d'utilisation	Principe actif	Matériaux préservés	Méthode et équipement d'application
18 – Matériaux	1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne (DMY) et hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne (MMY)	Détergents liquides, savons mous, désodorisants et assainisseurs d'air, agents de surface à base d'eau, émulsions polymères, revêtements protecteurs et décoratifs, gels à base d'eau, textiles, adhésifs à base d'eau, latex pour revêtements en papier, encres à base d'eau	Incorporation directe dans la formulation du produit à la dose indiquée.

## Annexe III Valeurs toxicologiques de référence aux fins de l'évaluation des risques pour la santé

**Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence pour l'évaluation des risques de la DMY/MMY pour la santé (fondées sur le produit de dégradation DMH)**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible <sup>a</sup>
Exposition cutanée, court, moyen et long terme <sup>b</sup>	Étude de toxicité pour le développement par gavage – lapins (DMH)	DSENO = 100 mg/kg p.c./j (↑ fréquence de variations squelettiques).	300
Inhalation, court, moyen et long terme <sup>c</sup>	Étude de toxicité pour le développement par gavage – lapins (DMH)	DSENO = 100 mg/kg p.c./j (↑ fréquence de variations squelettiques).	300
Cancer	Une évaluation des risques pour le cancer n'était pas requise pour la DMY, la MMY et la DMH.		

<sup>a</sup> La ME désigne une marge d'exposition cible pour les évaluations du risque professionnel et en milieu résidentiel.

<sup>b</sup> Comme une DSENO orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption cutanée de 50 % a été utilisé pour l'extrapolation de voie à voie.

<sup>c</sup> Comme une DSENO orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation de voie à voie.

**Tableau 2 Valeurs toxicologiques de référence pour le formaldéhyde**

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible <sup>a</sup>
Inhalation, court et moyen terme	Diverses études de toxicité par inhalation à doses répétées, de court à moyen terme – rats et singes	CSENO = 1,2 mg/m <sup>3</sup> (~ 0,33 mg/kg p.c./j) (effets histopathologiques et prolifération cellulaire accrue dans la cavité nasale).	100
Inhalation, long terme	Étude de toxicité chronique/ oncogénicité par inhalation, 28 mois – rats	CSENO = 0,4 mg/m <sup>3</sup> (~ 0,11 mg/kg p.c./j) (effets histopathologiques dans la cavité nasale)	100
Cancer	Un excès de risque unitaire (ERU) de $4,25 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (~ $1,69 \times 10^{-1} [\text{mg}/\text{kg p.c.}/\text{j}]^{-1}$ ) a été calculé pour tenir compte de la fréquence accrue de carcinomes des cellules squameuses nasales chez les rats mâles exposés au formaldéhyde par inhalation.		

<sup>a</sup> La ME désigne une marge d'exposition cible pour les évaluations du risque professionnel et en milieu résidentiel.

**Tableau 3 Profil toxicologique de la DMY/MMY**

Sauf indication contraire, les effets sont les mêmes pour les deux sexes; dans les cas où les résultats varient selon le sexe, ils sont séparés par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

Type d'étude/animal/n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité aiguë, voie orale (gavage)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>91,8 % DMY/0,4 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1123384</p>	<p>DL<sub>50</sub> = 1 900 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Toutes les morts sont survenues au cours du premier jour d'administration de la dose. Les signes cliniques de toxicité comprenaient des taches fécales, une coloration rougeâtre autour du museau, une dépression légère à sévère, une horripilation et les animaux étaient froids au toucher.</p> <p>Légère toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, voie orale (gavage)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>33,2 % DMY/31,5 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1197006</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient une ataxie, une salivation, des taches fécales, une horripilation, une respiration superficielle et haletante, une dépression légère à sévère, des taches rougeâtres autour des yeux et sur le museau et une fourrure souillée.</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, voie orale (gavage)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>26,4 % DMY/23,2 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1196985</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient des tremblements dans la région abdominale, une salivation, des taches fécales, une horripilation, une respiration faible et laborieuse, une dépression légère à sévère, des taches rougeâtres autour des yeux, sur la fourrure et sur le museau. Les signes cliniques sévères n'ont été observés que le jour de l'administration de la dose.</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, voie cutanée</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>91,8 % DMY/0,4 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1123385</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Les seuls signes cliniques de toxicité ont été une congestion, un écoulement nasal et des taches fécales chez les femelles. Les réactions cutanées étaient caractérisées par un érythème et un œdème marqués à extrêmes, une nécrose, une desquamation et une apparence de cuir.</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, voie cutanée</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>33,2 % DMY/31,5 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1197007</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Hormis une irritation cutanée au site de la dose (érythème, œdème et escarre), aucun signe de toxicité macroscopique, de comportement anormal ou d'anomalie à l'autopsie au terme de l'étude n'a été observé.</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, voie cutanée</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>33,2 % DMY/31,5 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1197008</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient une posture voûtée, des taches fécales et un écoulement nasal. Les changements notés dans la coloration ou la texture de la peau au site d'application comprenaient une altération des couleurs (pétéchiale, blanchissante, décoloration violet foncé ou brun foncé), de petites croûtes sur le site, un érythème marqué, un œdème marqué à extrême, une desquamation légère à marquée, un aspect de cuir léger à modéré et une nécrose extrême.</p> <p>Faible toxicité.</p>

Type d'étude/animal/n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité aiguë, voie cutanée</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>26,4 % DMY/23,2 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1196986</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 2 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Les signes d'irritation comprenaient un érythème, un œdème, une décoloration, un blanchiment, une desquamation, un aspect de cuir, des pétéchies, une nécrose et des croûtes.</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, inhalation (corps entier)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>91,8 % DMY/0,4 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1161407</p>	<p>CL<sub>50</sub> &gt; 2,05 mg/L ♂/♀</p> <p>À 2,05 mg/L, les signes cliniques de toxicité comprenaient : écoulement rouge des yeux, coloration de la face et présence de la substance d'essai sur la fourrure (après l'exposition, jusqu'au jour 6), respiration irrégulière/laborieuse, posture voûtée et léthargie (pendant l'exposition). On a noté une alopecie autour des yeux, une horripilation et une réduction des matières fécales aux jours 3 à 7 chez la plupart des animaux. Tous les animaux survivants présentaient des poumons rougeâtres avec une surface/texture irrégulière.</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Toxicité aiguë, inhalation (corps entier)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>45 % DMY/10 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1130096</p>	<p>CL<sub>50</sub> &gt; 377,8 µg/L ♂/♀</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient une alopecie et du sang séché autour des yeux et du nez. Les tissus des cornets nasaux étaient rougis/foncés, et les animaux présentaient une ↓ p.c.</p> <p>Toxicité modérée.</p>
<p>Toxicité aiguë, inhalation (corps entier)</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>33,2 % DMY/31,5 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1197009</p>	<p>CL<sub>50</sub> &gt; 2,09 mg/L ♂/♀</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient un écoulement oculaire et nasal, une respiration irrégulière, une dyspnée, un halètement, une posture voûtée et une hypoactivité (dans la chambre d'exposition avec récupération constatée dans l'heure ayant suivi le retrait de la chambre).</p> <p>Faible toxicité.</p>
<p>Irritation primaire, voie cutanée</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>91,8 % DMY/0,4 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1123388</p>	<p>Légèrement irritant pour la peau.</p> <p>CIM = 1,5 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 1,17</p>
<p>Irritation primaire, voie cutanée</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>33,2 % DMY/31,5 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1197013</p>	<p>Minimalement irritant pour la peau.</p> <p>CIM = 1,0 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 0,11</p>

Type d'étude/animal/n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation primaire, voie cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) 33,2 % DMY/31,5 % MMY N° de l'ARLA : 1197012	Légèrement irritant pour la peau. CIM = 2,17 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 0,94
Irritation primaire, voie cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) 26,4 % DMY/23,2 % MMY N° de l'ARLA : 1196990	Minimalement irritant pour la peau. CIM = 1,67 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 0,5
Irritation oculaire primaire Lapin (néo-zélandais blanc) 91,8 % DMY/0,4 % MMY N° de l'ARLA : 1123389	Modérément irritant pour les yeux. CIM = 18,33 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 15,39
Irritation oculaire primaire Lapin (néo-zélandais blanc) 45 % DMY/10 % MMY N° de l'ARLA : 1130094	Non irritant pour les yeux. CIM = 0 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 0
Irritation oculaire primaire Lapin (néo-zélandais blanc) 33,2 % DMY/31,5 % MMY N° de l'ARLA : 1197010	Minimalement irritant pour les yeux. CIM = 10 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 3,56
Irritation oculaire primaire Lapin (néo-zélandais blanc) 33,2 % DMY/31,5 % MMY N° de l'ARLA : 1197011	Minimalement irritant pour les yeux. CIM = 11 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 6,67
Irritation oculaire primaire Lapin (néo-zélandais blanc) 26,4 % DMY/23,2 % MMY N° de l'ARLA : 1196989	Minimalement irritant pour les yeux. CIM = 7,67 à 72 h CMM (24, 48, 72 h) = 3,44

Type d'étude/animal/n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Sensibilisation cutanée (méthode de Buehler)</p> <p>Cobaye (Hartley albinos)</p> <p>33,2 % DMY/31,5 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1197014</p>	<p>Étude complémentaire en raison de la taille limitée du groupe.</p> <p>Sensibilisation cutanée négative.</p>
<p>Toxicité par voie orale (gavage), 90 jours</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>45 % DMY/10 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1130104</p>	<p>DSENO = 200-300 mg/kg p.c./j (♂); 400-600 mg/kg p.c./j (♀)</p> <p>400-600 mg/kg p.c./j : ↑ poids absolu des surrénales; ↑ poids relatif des surrénales (♂).</p> <p>Remarque : Les doses ont été augmentées après 9 semaines.</p>
<p>Toxicité cutanée, 90 jours</p> <p>Lapin (néo-zélandais albinos)</p> <p>45 % DMY/10 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1130105</p>	<p>Étude complémentaire, car l'essai a été réalisé à une seule dose.</p> <p>550 mg/kg p.c./j : érythème, œdème, desquamation et formation d'escarres (à partir de la semaine 2), exfoliation (caractérisée par un épiderme nécrotique et une infiltration d'hétérophiles au niveau du derme, à partir de la semaine 6), ↓ p.c. (♂ : à partir de la semaine 12; ♀ : à partir de la semaine 9), nécrose, ulcération avec formation de croûtes, fissures, exsudation, épaissement, décoloration et œdème au site d'application, langue et lèvres ulcérées.</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i> et D4 de <i>Saccharomyces cerevisiae</i></p> <p>45 % DMY/10 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1130108</p>	<p>Étude complémentaire, car les tests n'ont pas été répétés.</p> <p>Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.</p>
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>45 % DMY/10 % MMY</p> <p>N° de l'ARLA : 1130109</p>	<p>Résultats positifs pour les souches TA98 et TA100 avec et sans activation métabolique.</p>

Type d'étude/animal/n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Test de mutation inverse sur bactéries  Souches TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i>  45 % DMY/10 % MMY  N° de l'ARLA : 1130110	Résultats positifs pour la souche TA98 sans activation métabolique.
Test de mutation directe sur lymphomes de souris  Cellules de souris L5178Y  45 % DMY/10 % MMY  N° de l'ARLA : 1130116	Résultats positifs avec et sans activation métabolique.
Test de mutation génique sur des cellules de mammifères  Cellules CHO  45 % DMY/10 % MMY  N° de l'ARLA : 1130119	Résultats positifs avec et sans activation métabolique.

#### Tableau 4 Profil toxicologique de la DMH (5,5-diméthylhydantoïne)

Sauf indication contraire, les effets sont les mêmes pour les deux sexes; dans les cas où les résultats varient selon le sexe, ils sont séparés par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel.

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la DMH ont été étudiés chez les rats et les lapins. n°s de l'ARLA 2768305, 2768306 et 1171148		
Rats : Dose unique orale (gavage) de 104/104 ou 1 036/1 043 mg/kg p.c. ♂/♀. Doses multiples orales (gavage) de 104/105 mg/kg p.c. ♂/♀, dose radiomarquée unique au jour 14. Dose intraveineuse unique de 105/106 mg/kg p.c. ♂/♀.		
Voie orale : Absorption : La DMH radiomarquée a été rapidement absorbée.		
Distribution : Niveaux détectables de radioactivité dans la fourrure 7 jours après l'administration de la dose. Les niveaux détectables de radioactivité étaient également présents dans les carcasses des deux sexes et dans la graisse de 1 ♂ et 1 ♀ après une exposition à faible dose. Les mâles ayant reçu une dose élevée de DMH radiomarquée présentaient des niveaux détectables plus élevés dans la carcasse par rapport aux ♀. Après des doses répétées, les niveaux détectables de radioactivité étaient plus élevés dans les carcasses des ♀. Cependant, les carcasses des ♂		

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
<p>présentaient des niveaux de radioactivité plus élevés dans la fourrure par rapport aux ♀.</p> <p>Métabolisme : La <sup>14</sup>C-DMH non métabolisée était le seul résidu trouvé dans l'urine des animaux des deux sexes et représentait plus de 90 % de la dose administrée (DA). Les résultats ont démontré que la dose, le schéma posologique et le sexe n'avaient aucun effet sur le profil métabolique.</p> <p>Excrétion : Plus de 90 % de la DA a été excrété dans l'urine chez les deux sexes, la majeure partie l'ayant été dans les 24 h ayant suivi l'administration. La radioactivité a été récupérée dans les matières fécales (≤ 1,4 % de la DA) pendant les 7 jours ayant suivi l'administration. La majeure partie de la radioactivité a été récupérée dans les 12 premières heures de l'étude.</p> <p>Voie intraveineuse : Distribution : Les ♂ présentaient des niveaux détectables de radioactivité plus élevés dans la fourrure par rapport aux ♀. Les niveaux détectables de radioactivité trouvés dans la carcasse des ♀ étaient inférieurs aux niveaux détectables trouvés chez les ♂. Excrétion : L'excrétion dans l'urine représentait 95 % de la DA chez les ♂ et 94 % de la DA chez les ♀. La partie récupérée dans les matières fécales représentait 1,2 % et 0,7 % de la DA chez les ♂ et les ♀, respectivement, pendant les 7 jours ayant suivi l'administration.</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc) : Dose orale (gavage) unique de 200 µCi/animal de DMH radiomarquée au <sup>14</sup>C. Doses orales (gavage) multiples (♀ seulement) de 30 µCi/animal de DMH radiomarquée au <sup>14</sup>C.</p> <p>Voie orale : Absorption : La radioactivité était à un niveau maximal dans le sang entre 3 et 6 h après l'administration, et a diminué régulièrement par la suite. La radioactivité dans le sang a diminué de façon non linéaire jusqu'aux niveaux de fond pendant les 72 h d'observation, les données semblant indiquer une demi-vie dans le sang d'environ 7 à 8 h.</p> <p>Distribution : La radioactivité était uniformément distribuée dans les tissus 72 h après l'administration.</p> <p>Métabolisme : Seul le composé d'origine inchangé a été retrouvé dans les échantillons d'urine.</p> <p>Excrétion : La principale voie d'excrétion était l'urine, la majeure partie de la radioactivité récupérée (&gt; 85 % de la DA) ayant été excrétée au cours des 36 premières heures. Moins de 2 % de la DA a été détecté dans les matières fécales après 72 h. En tout, plus de 98 % de la DA était présente dans les échantillons combinés d'urine et de matières fécales.</p>		
<p>Toxicité aiguë, voie orale (gavage)</p> <p>Souris (CD-1)</p> <p>N° de l'ARLA : 1141722</p>	<p>DL<sub>50</sub> &gt; 5 000 mg/kg p.c. ♂/♀</p> <p>Les signes cliniques de toxicité comprenaient une léthargie, une ataxie, une respiration laborieuse, une prostration, une hypothermie et des taches urogénitales jaunâtres humides.</p> <p>Faible toxicité.</p>	
<p>Toxicité aiguë, voie orale (capsules)</p> <p>Chien (Beagle)</p> <p>N° de l'ARLA : 1141723</p>	<p>Aucune mortalité jusqu'à 5 000 mg/kg p.c. Les signes cliniques de toxicité comprenaient des vomissements (jour 0 de l'étude), des matières fécales molles (jour 1 de l'étude) et une hypoactivité (jour 0 de l'étude).</p> <p>Étude complémentaire en raison de la taille limitée du groupe.</p>	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
Sensibilisation cutanée (méthode de Buehler)  Cobaye (Hartley albinos)  N° de l'ARLA : 1141726		Sensibilisation cutanée négative.
Sensibilisation cutanée (méthode de Buehler)  Cobaye (dérivé de la souche Hartley)  N° de l'ARLA : 1229256		Sensibilisation cutanée négative.
Toxicité orale (voie alimentaire), 28 jours  Souris (CD-1)  N° de l'ARLA : 1141714	DSENO = 1 643/2 808 mg/kg p.c./j ♂/♀  11 106/14 860 mg/kg p.c./j ♂/♀ : ↓ p.c. (♂ : sem. 4; ♀ : sem. 1) et prise de p.c. (♂ : semaines 3 à 4; ♀ : semaines 0 à 1), légère ↑ PA; ↑ AUS (♀).	
Toxicité orale (voie alimentaire), 90 jours  Souris (CD-1)  N° de l'ARLA : 1141717	DSENO = 3 339/4 337 mg/kg p.c./j ♂/♀  8 702/11 004 mg/kg p.c./j ♂/♀ : légère ↓ p.c. (semaines 11 à 12), ↓ GB et cholestérol, légère ↑ PA et albumine, ↓ poids absolu du cerveau (♂); légère ↓ prise de p.c. (semaines 0 à 1), ↑ GB, GR et Hb, légère ↑ AST, ↑ gravité des matières lipidiques dans les zones adjacentes à la partie médullaire du cortex des glandes surrénales, ↑ poids du foie et des ovaires (♀).	
Toxicité orale (gavage), 28 jours, étude de détermination des doses  Rat (Sprague-Dawley)  N° de l'ARLA : 1141715	Étude complémentaire en raison de sa conception et de l'absence d'examen de l'hématologie, de la chimie sérique, du poids des organes, de la pathologie macroscopique et de la micropathologie.  ≥ 5 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de matière rouge séchée autour du nez, des yeux, du menton et des avant-bras (♂);  ≥ 9 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de léthargie et de salivation;  12 500 mg/kg p.c./j : ↓ CA (première semaine d'administration); ↓ p.c. (semaines 2 et 3) et prise de p.c. (semaines 1 à 2) (♂); 2 morts (1 ♀ mort le jour 1 de l'étude, 1 ♀ mort sacrifié, car moribond au jour 1 de l'étude). Une heure et demie après l'administration, les observations chez ces animaux comprenaient une léthargie, une ataxie, une prostration, un coma avec respiration laborieuse, une distension marquée de l'estomac observée à l'autopsie, un utérus rempli de liquide à la fin de l'étude (2 rates survivantes) (♀).	
Toxicité par voie orale (gavage), 90 jours  Rat (Sprague-Dawley)  N°s de l'ARLA : 1153695 et 1153696	DSENO = 2 000 mg/kg p.c./j  ≥ 5 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence d'urolithiase dans le pelvis rénal, légère ↑ protéines et GR dans l'urine; ↑ fréquence de néphrite interstitielle chronique (0, 2, 6 et 2), ↓ plaquettes (♂); 1 mortalité (1 ♀ sacrifiée au jour 64 de l'étude, car moribonde), ↑ poids relatif des reins et du foie, ↓ poids absolu des ovaires (♀);  10 000 mg/kg p.c./j : salivation, ↑ AUS (12 semaines), PA et AST; 1 mortalité (1 ♂ sacrifié au jour 86 de l'étude, car moribond), ↓ p.c. (à partir de la semaine 7) et prise de p.c. (semaines 2 à 3 et 6 à 7), ↑ cholestérol, ↓ poids	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
		absolu du cerveau, ↑ poids relatif du foie (♂); ↓ plaquettes, ↑ albumine, ↑ poids absolu du cœur (♀).
Toxicité par voie orale (gavage), 90 jours  Rat (Sprague-Dawley)  N° de l'ARLA : 1239416	DSENO = 300 mg/kg p.c./j  1 000 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. (semaines 9 et 10), ↓ CA, ↓ poids du foie (♂); ↑ poids absolu des reins et du foie (♀).	
Toxicité orale (eau potable), 90 jours  Rat (Sprague-Dawley)  N° de l'ARLA : 1231780	DSENO = 61/76 mg/kg p.c./j ♂/♀  ≥ 629/764 mg/kg p.c./j ♂/♀ : ↓ poids absolu du cerveau; ↑ AST, ↓ GGT, protéines totales (♂); ↑ phosphate, épaississement de la zone glomérulaire du cortex surrénalien (2 ♀) (♀).  6 578/7 254 mg/kg p.c./j ♂/♀ : 13 mortalités (10 ♂ et 3 ♀; 6 animaux ont été sacrifiés <i>in extremis</i> , 7 ont été trouvés morts), ↑ fréquence de signes cliniques de toxicité (maigreur, émaciation, coloration du museau et des organes urogénitaux), ↓ p.c., CA et consommation d'eau, ↓ plaquettes, ↑ VGM, ↑ PA et ALT, ↓ potassium, ↓ poids absolu du foie, du cerveau et des surrénales, ↑ poids relatif du cerveau et des reins, ↑ fréquence de la réduction/absence de coussinets adipeux, ↑ atrophie du système lymphoréticulaire (thymus, rate, ganglions lymphatiques), nécrose rénale de l'extrémité de la papille, hyperplasie des cellules transitionnelles pelviennes, hyperplasie de l'épithélium de la papille rénale, ↑ fréquence des tubules basophiles rénaux, épaississement de la zone glomérulaire du cortex surrénalien, ↓ cellularité de la moelle osseuse, ↑ nombre d'animaux présentant des pigments sanguins dans l'urine; ↑ fréquence de posture voûtée, ↓ activité motrice, ataxie et irritabilité, ↓ GR, protéines plasmatiques totales et fraction de globuline, ↑ Hb et AUS, ↑ poids relatif des surrénales et des testicules, ↓ poids absolu des reins et des testicules (♂); ↑ AST, ↓ GR (♀).  Remarque : Les doses administrées couvraient un large éventail en raison de la grande variation de consommation d'eau tout au long de l'étude.	
Toxicité orale (capsules), 7 jours  Chien (Beagle)  N° de l'ARLA : 1141723	Étude complémentaire en raison du nombre trop faible d'animaux, de l'utilisation d'une seule dose d'essai et de la rétention de la capsule par 1 ♀ pendant moins de 1 h.  Aucun effet lié au traitement sur la mortalité, les signes cliniques de toxicité ou le poids corporel à 1 000 mg/kg p.c./j.	
Toxicité orale (voie alimentaire), 56 jours  Chien (Beagle)  N° de l'ARLA : 2849783	Étude complémentaire en raison de la taille limitée du groupe.  1 598/1 650 mg/kg p.c./j ♂/♀ : ↓ leucocytes et plaquettes (♂).	
Toxicité orale (capsules), 28 jours, étude de détermination des doses  Chien (Beagle)  N° de l'ARLA : 1141716	Étude complémentaire en raison de la taille limitée du groupe.  ≥ 1 000 mg/kg p.c./j : ↓ AUS (♂);  2 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de ptose bilatérale, ataxie et salivation (1 ♂), ↑ GB, ↓ plaquettes, ↓ poids des testicules/épididymes, ↑ fréquence d'inflammation suppurée des reins, minéralisation des tubules rénaux (♂).	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
Toxicité orale (capsules), 90 jours, avec récupération de 28 jours  Chien (Beagle)  N° de l'ARLA : 1141719	DSENO = 500 mg/kg p.c./j  1 000 mg/kg p.c./j : ↓ poids absolu de la thyroïde et de la parathyroïde (17 semaines) (♂); ↓ GB (12 et 16 semaines), ↑ protéines totales (5 semaines), légère ↑ poids absolu du foie (13 semaines), ↑ poids absolu des ovaires (17 semaines) (♀).	
Toxicité orale (voie alimentaire), 1 an  Chien (Beagle)  N° de l'ARLA : 1155893	DSENO = 342/1 352 mg/kg p.c./j ♂/♀  1 506/1 352 mg/kg p.c./j ♂/♀ : ↑ poids des surrénales, hypertrophie des surrénales et hypertrophie du cortex surrénalien (♂).	
Toxicité orale (capsules), 1 an  Chien (Beagle)  N° de l'ARLA : 1163655	DSENO = 500 mg/kg p.c./j  1 000 mg/kg p.c./j : légère ↓ poids des poumons/trachée, des testicules/épididymes et de la thyroïde/parathyroïde (♂); légère ↓ poids des ovaires, légère ↑ poids des surrénales (♀).	
Toxicité cutanée, 90 jours  Rat (CD)  N° de l'ARLA : 1159167	DSENO = 390 mg/kg p.c./j ♂/♀ (DME)	
Oncogénicité (voie alimentaire), 18 mois  Souris (CD-1)  N°s de l'ARLA : 1148222, 1166029, 1166030, 1166033 et 1166035	DSENO = 300 mg/kg p.c./j  1 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de nécrose hépatocellulaire (par rapport au deuxième groupe témoin), ↓ p.c. et prise de p.c. (à partir de la sem. 16) (♂); ↑ fréquence d'amyloïdose (dans le cœur et l'ovaire) (♀).  Aucun signe d'oncogénicité.	
Oncogénicité (voie alimentaire), 18 mois  Souris (CD-1)  N°s de l'ARLA : 1166303, 1166304 et 1166305	DSENO = 300/1 000 mg/kg p.c./j ♂/♀  Aucun effet lié au traitement sur la survie, les signes cliniques, les paramètres biochimiques, la pathologie macroscopique ou microscopique.  1 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de la perte de poils et ↑ CA; ↓ p.c. (♂).  Aucun signe d'oncogénicité.	
Toxicité chronique/oncogénicité (voie alimentaire), 2 ans  Rat (Sprague-Dawley)  N°s de l'ARLA : 1148223, 1165825 et 1165836	DSENO = 100/300 mg/kg p.c./j ♂/♀  300 mg/kg p.c./j : nécrose hépatocellulaire (♂);  1 000 mg/kg p.c./j : légère ↓ taux de survie; ↑ fréquence de l'hyperplasie des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires (♂); ↓ p.c. (90-96 semaines) et prise de p.c. (90-96 semaines), ↑ poids relatif du foie, ↑ fréquence de l'atrophie des muscles squelettiques (♀).  Aucun signe d'oncogénicité.	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
<p>Toxicité chronique/oncogénicité (voie alimentaire), 2 ans</p> <p>Rat</p> <p>N°s de l'ARLA : 1167936, 1167937, 1168076 et 1168077</p>	<p>DSENO = 320 mg/kg p.c./j</p> <p>1 000 mg/kg p.c./j : légère ↑ TCMH (jusqu'à la sem. 77), ↓ albumine (sem. 105), ↓ poids absolu du cerveau (sem. 52), ↑ fréquence de la minéralisation du bassin du rein (♂); légère ↓ survie, ↓ p.c. (à plusieurs moments entre les semaines 66 et 89), ↑ PA (sem. 105), ↑ volume total de l'urine (semaines 50 et 77) (♀).</p> <p>Aucun signe d'oncogénicité.</p>	
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA : 1130115</p>		Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA : 1207338</p>		Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>Salmonella typhimurium</i>, D4 de <i>Saccharomyces cerevisiae</i></p> <p>N° de l'ARLA : 1130113</p>	<p>Étude complémentaire, car un seul essai a été effectué.</p> <p>Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.</p>	
<p>Test de mutation inverse sur bactéries</p> <p>Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 de <i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>N° de l'ARLA : 1231781</p>		Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
<p>Test de mutation directe sur lymphomes de souris</p> <p>Cellules de souris L5178Y</p> <p>N° de l'ARLA : 1130117</p>	<p>Étude complémentaire, car un seul essai a été effectué.</p> <p>Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.</p>	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
Test de mutation directe sur lymphomes de souris  Cellules de souris L5178Y  N° de l'ARLA : 1141771		Étude complémentaire, car un seul essai a été effectué.  Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
Aberrations chromosomiques in vitro  Cellules CHO  N° de l'ARLA : 1130120		Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
Aberrations chromosomiques in vitro  Cellules CHO  N° de l'ARLA : 1207350		Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
Synthèse non programmée de l'ADN  Hépatocytes de rat primaires  N° de l'ARLA : 1130123		Résultats négatifs.
Synthèse non programmée de l'ADN  Hépatocytes de rat primaires  No de l'ARLA : 1207359		Résultats négatifs.
Synthèse non programmée de réparation de l'ADN  Cellules épithélioïdes humaines (HeLa S3)  N° de l'ARLA : 1231704		Résultats négatifs avec et sans activation métabolique.
Test de transformation cellulaire  Cellules C3H/10T 1/2, pass. 12  N° de l'ARLA : 1141791		Résultats négatifs avec activation métabolique.
Test de transformation cellulaire  Cellules C3H/10T 1/2, pass. 12  N° de l'ARLA : 1141790		Résultats négatifs sans activation métabolique.

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
Test d'aberration chromosomique – in vivo  Rats, Sprague-Dawley, cellules de la moelle osseuse  N° de l'ARLA : 1141782		Résultats négatifs.
Toxicité pour la reproduction (voie alimentaire), deux générations  Rat (CD)  N° de l'ARLA : 1146701	Parents : DSENO = 1 322/1 602 mg/kg p.c./j ♂/♀  Aucun effet lié au traitement.  Reproduction : DSENO = 1 322/1 602 mg/kg p.c./j ♂/♀  Aucun effet lié au traitement  Descendants : DSENO = 475 mg/kg p.c./j  1 602 mg/kg p.c./j : légère ↓ p.c. des petits (F <sub>1</sub> : JPN 14-21, F <sub>2</sub> : JPN 21) et prise de p.c. (F <sub>1</sub> : JPN 7-14, F <sub>2</sub> : JPN 7-21).	
Toxicité pour la reproduction (gavage), deux générations  Rat (Sprague-Dawley)  N°s de l'ARLA : 1141729 et 1141730	Parents : DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j  Aucun effet lié au traitement.  Reproduction : DSENO = 250 mg/kg p.c./j  ≥ 500 mg/kg p.c./j : ↓ poids des petits à la naissance (F <sub>2</sub> ).  Descendants : DSENO = 250 mg/kg p.c./j  ≥ 500 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des petits (F <sub>1</sub> : JPN 4-28; F <sub>2</sub> : JPN 1-14) (♂);  1 000 mg/kg p.c./j : ↓ viabilité des petits (F <sub>2</sub> ).	
Toxicité pour le développement (gavage)  Rat (Sprague-Dawley)  N°s de l'ARLA : 1131463, 1166329, 1166330 et 2768309	Mères : DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j  Aucun effet lié au traitement.  Développement : DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j  Aucun effet lié au traitement.	
Toxicité pour le développement (gavage)  Rat (Sprague-Dawley)  N° de l'ARLA : 1182863	Étude complémentaire, car une seule dose d'essai a été utilisée.  Mères : Aucun effet lié au traitement.  Développement : 1 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de 14 <sup>e</sup> paire de côtes.	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
<p>Toxicité pour le développement (gavage), étude de détermination des doses</p> <p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>N° de l'ARLA : 1141731</p>	<p>Étude complémentaire.</p> <p>Mères :</p> <p>≥ 5 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de léthargie et d'ataxie;</p> <p>7 500 mg/kg p.c./j : 1 mortalité;</p> <p>10 000 mg/kg p.c./j : 2 mortalités.</p> <p>Développement :</p> <p>Aucun effet lié au traitement sur le nombre d'implantations ou de résorptions.</p>	
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>N° de l'ARLA : 1182862</p>	<p>Étude complémentaire, car l'étude a utilisé une seule dose.</p> <p>Mères :</p> <p>Aucun effet lié au traitement.</p> <p>Développement :</p> <p>1 000 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des fœtus, ↑ pertes post-implantatoires.</p>	
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>N° de l'ARLA : 1207326</p>	<p>Mères :</p> <p>DSENO = 100 mg/kg p.c./j</p> <p>≥ 100 mg/kg p.c./j : ↓ miction et défécation, petites selles (effet non considéré comme néfaste);</p> <p>1 050 mg/kg p.c./j : ↑ nombre d'avortements, ↓ prise de p.c. (JG 6-19), ↓ activité, ↓ miction et défécation, petites selles.</p> <p>Développement :</p> <p>DSENO = 1 050 mg/kg p.c./j</p> <p>Aucun effet lié au traitement.</p> <p>Remarque : Dans une étude de détermination des doses, aucun effet néfaste n'a été rapporté chez les lapines gravides (6-7/groupe) ayant reçu 0, 0,4, 4,0, 40, 400 ou 1 000 mg/kg p.c./j.</p>	
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin (néo-zélandais blanc)</p> <p>N° de l'ARLA : 1141735</p>	<p>Mères :</p> <p>DSENO = 500 mg/kg p.c./j</p> <p>1 000 mg/kg p.c./j : perte de p.c. (JG 6 à 12), ↓ prise de p.c. (JG 6 à 19) et CA (JG 6 à 18), légère ↓ poids de l'utérus des lapines gravides.</p> <p>Développement :</p> <p>DSENO = 100 mg/kg p.c./j</p> <p>500 mg/kg p.c./j : ↑ pourcentage de fœtus/portées présentant une 27<sup>e</sup> vertèbre présacrée, ↑ fréquence de 13<sup>es</sup> côtes complètes chez les fœtus;</p> <p>1 000 mg/kg p.c./j : ↑ fréquence de malformations du cœur et/ou des grands vaisseaux (0, 2, 2 et 3 fœtus dans les groupes ayant reçu 100, 500 et 1 000 mg/kg p.c./j, respectivement); le pourcentage de fœtus (portées) ayant présenté cet effet à cette dose (2,4 % [17,6 %]) dépassait légèrement la fréquence maximale dans les données pour les témoins historiques (1,9 % [14,3 %]), légère ↓ taille des portées vivantes, ↑ fréquence de l'adactylie et de la brachydactylie du doigt n° 1 des deux pattes avant (4 fœtus/1 portée); le</p>	

Type d'étude/espèce/souche/n° de l'ARLA :	Doses/pureté	Résultats de l'étude
		<p>pourcentage de fœtus (portées) présentant une adactylie (3,3 % [5,9 %]) étaient légèrement à l'extérieur de la fourchette des données pour les témoins historiques (0 %-0,7 % [0 %-5,6 %]). Aucune brachydactylie n'a été observée chez les fœtus dans l'ensemble de données pour les témoins historiques.</p> <p>Remarque : L'auteur de l'étude a considéré l'adactylie et la brachydactylie comme étant liées au traitement en raison de leur apparition dans l'étude de détermination des doses (non disponible pour l'ARLA) chez 1(1), 7(2) et 8(4) fœtus (portées) à 1 000, 2 000 et 2 500 mg/kg p.c./j, respectivement.</p> <p>Remarque : Un nombre élevé de mortalités a été noté dans une étude antérieure et a été attribué à des cas de pasteurellose et de pneumonie. Comme la toxicité maternelle a empêché l'étude de la toxicité potentielle pour le développement, cette deuxième étude a été réalisée. Les résultats supplémentaires de l'étude antérieure comprenaient une perte de p.c. chez les mères aux JG 6 à 12 à 1 000 mg/kg p.c./j et une ↑ fréquence de 13<sup>es</sup> côtes complètes chez les fœtus à ≥ 500 mg/kg p.c./j et d'une 27<sup>e</sup> vertèbre présacrée à 1 000 mg/kg p.c./j.</p>

## Annexe IV Évaluation de l'exposition professionnelle et non professionnelle et des risques connexes

**Tableau 1 Doses de DMY et de MMY en équivalents de DMH dans les préparations commerciales homologuées**

N° d'hom.	Formulation	Quantité de p.a. dans le produit (%)	Plage des doses dans le produit de fabrication (ppm) <sup>a</sup>		
			DMY	MMY	Équivalent en DMH <sup>b</sup>
25754	Solution	32,3 (DMY); 7,2 (MMY)	1 098 – 4 457	245 – 994	946 – 3 841
25755		45 (DMY); 10 (MMY)	1 125 – 4 500	250 – 1 000	969 – 3 875
27295		32 (DMY); 7,5 (MMY)	1 088 – 4 416	255 – 1 035	948 – 3 846
25757 <sup>c</sup>	Poudre soluble	88,6 (DMY); 5,7 (MMY)	886 – 8 860	57 – 570	650 – 6 496
25939		93,3 (DMY); 6 (MMY)	933 – 9 330	60 – 600	684 – 6 841

N° d'hom. = numéro d'homologation du produit; p.a. = principe actif; ppm = parties par million; DMY = 1,3-bis(hydroxyméthyl)-5,5-diméthylhydantoïne; MMY = hydroxyméthyl-5,5-diméthylhydantoïne; DMH = diméthylhydantoïne.

<sup>a</sup> Les plages de doses de DMY/MMY sur les étiquettes des préparations commerciales à usage commercial sont des agents de préservation des matériaux dans les produits de fabrication utilisés pour formuler des produits de consommation.

<sup>b</sup> La DMY et la MMY sont les principes actifs homologués. Cependant, les doses sont exprimées en équivalents de DMH, car ce composé est formé dans le produit (sous forme de produit de dégradation de la DMY et de la MMY) et c'est le composé pour lequel les valeurs toxicologiques de référence ont été établies. Les doses de DMY et de MMY dans les produits de fabrication ont été converties en équivalents de DMH d'après les conversions suivantes des masses moléculaires : fraction de DMH qui découlerait de la DMY = 0,681; fraction de DMH qui découlerait de la MMY = 0,810. Dose de DMH (ppm) = (dose de DMY [ppm] × 0,681) + (dose de MMY [ppm] × 0,810).

<sup>c</sup> Coformulation avec du butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle (iodocarbe).

**Tableau 2 Évaluation de l'exposition et des risques à court, à moyen et à long terme pour les utilisateurs en milieu résidentiel – DMH**

Scénario	Dose max. (ppm de DMH) <sup>a</sup>	QMJB <sup>b</sup>	Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) <sup>c</sup>	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) <sup>d</sup>	ME cutanée <sup>e</sup>	ME par inhalation <sup>e</sup>	ME combinée <sup>f</sup>
					ME cible = 300		
Pulvérisateur sans air comprimé	6 841	56,7 L/jour	0,5899	0,013	<b>170</b>	7 700	<b>170</b>
	3 875 <sup>i</sup>		0,3342	0,0074	300	14 000	290
Pinceau/rouleau	6 841	7,58 L/jour	0,0953	1,39E-5	1 000	7 200 000	1 000
Bombe aérosol		1 020 g/jour	0,0356	0,0006	2 800	170 000	2 800
Versement de liquide + balai à laver		3,79 L/jour	0,0329 <sup>g</sup>	0,0001 <sup>g</sup>	3 000	1 700 000	3 000
Lingettes prêtes à l'emploi		0,5 L/jour	0,1291	4,52E-5	770	2 200 000	770

Flacon pulvérisateur à gâchette + lingettes			0,0820	0,0017	1 200	57 000	1 200
Versement du liquide dans le flacon pulvérisateur à gâchette + flacon pulvérisateur à gâchette + lingettes			0,0873 <sup>h</sup>	0,0017 <sup>h</sup>	1 100	57 000	1 100

DMH = diméthylhydantoïne; max. = maximum; ppm = parties par million; QMJ = quantité manipulée par jour; ME = marge d'exposition; AC = absorption cutanée.

Les cellules en caractères gras indiquent que la ME était inférieure à la ME cible.

- <sup>a</sup> Dose maximale de DMY et MMY (convertie en dose équivalente de DMH) dans la fabrication de toutes les préparations commerciales homologuées. Voir le tableau 1 de l'annexe IV pour de plus amples renseignements. Cette dose est équivalente à 0,00848 kg p.a./L de peinture en supposant une masse volumique de 1,24 g/ml, ou de 0,006841 kg p.a./L de produit de nettoyage en supposant une masse volumique de 1 g/ml; ppm de DMH = mg p.a./kg de DMH.
- <sup>b</sup> Valeurs standard des *Residential SOP* de l'EPA (n° de l'ARLA : 2409268) pour la peinture et valeurs standard de l'EPA (2015) pour les produits de nettoyage.
- <sup>c</sup> Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = (exposition unitaire × dose d'application × QMJ × AC [50 %]) / 80 kg. Les valeurs d'exposition unitaire proviennent d'études de l'exposition tirées de l'AEATF II (n°s de l'ARLA : 3003682, 2849401, 2296582, 2169144, 2169213) et des *Residential SOPs* de l'EPA (n° de l'ARLA : 2409268).
- <sup>d</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = (exposition unitaire × dose d'application × QMJ) / 80 kg. Les valeurs d'exposition unitaire proviennent d'études de l'exposition tirées de l'AEATF II (n°s de l'ARLA : 3003682, 2849401, 2296582, 2169144, 2169213) et des *Residential SOPs* de l'EPA (n° de l'ARLA : 2409268).
- <sup>e</sup> ME = DSENO (mg/kg p.c./j) / exposition (mg/kg p.c./j). D'après une DSENO de 100 mg/kg p.c./j provenant d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin. La ME cible est de 300.
- <sup>f</sup> ME combinée = DSENO (mg/kg p.c./j) / (exposition cutanée [mg/kg p.c./j] + exposition par inhalation [mg/kg p.c./j]); la ME cible est de 300.
- <sup>g</sup> Les expositions unitaires sont la somme des valeurs pour le scénario classique de versement de liquides et le scénario de lavage de plancher.
- <sup>h</sup> Les expositions unitaires sont la somme des valeurs pour le scénario de versement du liquide dans le flacon pulvérisateur à gâchette et pour le scénario flacon pulvérisateur à gâchette + lingettes.
- <sup>i</sup> Doses maximales de DMY et de MMY entrant dans la fabrication des préparations commerciales en solution liquide (converties en équivalents de DMH). La concentration de DMY et de MMY dans ces produits est inférieure à celle des préparations commerciales en poudre soluble. Voir le tableau 1 de l'annexe IV pour de plus amples renseignements. La dose est équivalente à 0,004805 kg/L de peinture en supposant une masse volumique de 1,24 g/ml.

**Tableau 3 Conversion de la dose de préparation commerciale en équivalent de DMH pour obtenir la concentration de formaldéhyde libre [CH<sub>2</sub>O] en solution**

DMH (aq.) (ppm) <sup>a</sup>	mol DMH/kg solution <sup>b</sup>	mol CH <sub>2</sub> O/kg solution <sup>c</sup>	CH <sub>2</sub> O (aq.) (ppm) <sup>d</sup>	CH <sub>2</sub> O libre (ppm) <sup>e</sup>
6 841	0,0534	0,1067	3 206	32

DMH = diméthylhydantoïne; CH<sub>2</sub>O = formaldéhyde; ppm = parties par million; mol = mole; sol = solution; aq. = phase aqueuse (liquide).

- <sup>a</sup> Dose maximale de DMH dans les produits de fabrication d'après les étiquettes des préparations commerciales (voir le tableau 1 de l'annexe IV). Valeur utilisée dans le cadre d'une évaluation de niveau 1, car elle couvre les doses dans tous les autres produits de fabrication et de consommation.
- <sup>b</sup>  $\text{mol DMH/kg solution} = [\text{DMH (ppm = mg/kg sol)}] / \text{masse molaire de DMH (128,17 g/mol)} \times 0,001$  (conversion de mg en g).
- <sup>c</sup>  $\text{mol CH}_2\text{O/kg solution} = \text{mol DMH/kg solution} \times 2$  (2 molécules de CH<sub>2</sub>O pour 1 molécule de DMH).
- <sup>d</sup> Total de CH<sub>2</sub>O en ppm dans la solution aqueuse [CH<sub>2</sub>O (aq.)] = mol CH<sub>2</sub>O/kg solution × masse molaire de CH<sub>2</sub>O (30,031 g/mol) × 1 000 (conversion de g en mg).
- <sup>e</sup> 1 % du CH<sub>2</sub>O total dans la solution aqueuse est disponible en vue d'une éventuelle volatilisation (formaldéhyde libre).

**Tableau 4 Calcul de la concentration de formaldéhyde [CH<sub>2</sub>O] dans l'air, correspondant à la concentration (en ppm) dans l'air de formaldéhyde libre [CH<sub>2</sub>O] en solution**

Concentration de CH <sub>2</sub> O libre (aq.) (ppm) <sup>a</sup>	Concentration de CH <sub>2</sub> O (vapeur) (ppm) <sup>b</sup>
32	0,004

CH<sub>2</sub>O = formaldéhyde; aq. = phase aqueuse (liquide); ppm = parties par million; T = température; vapeur = phase vapeur (dans l'air).

<sup>a</sup> Valeur obtenue du tableau 3 de l'annexe IV.

<sup>b</sup> L'équation originale tirée du document de l'ARLA n° 3244217 a été réajustée pour calculer la concentration de formaldéhyde dans la vapeur. Équation originale :  $[\text{CH}_2\text{O (aq.)}] = 10 [(453,8/T) - 11,34] \times [\text{CH}_2\text{O (vapeur)}] [(252,2/T) + 0,2088]$ ; T = 295,15 kelvins (correspondant à 22°C).

**Tableau 5 Évaluation de l'exposition par inhalation à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les utilisateurs en milieu résidentiel – formaldéhyde (CH<sub>2</sub>O)**

Concentration dans l'air de CH <sub>2</sub> O sous forme de vapeur (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	Exposition par inhalation (µg/kg p.c./j) <sup>b</sup>	ME par inhalation <sup>c</sup> ME cible = 100
0,0051	0,0002	560

CH<sub>2</sub>O = formaldéhyde; ME = marge d'exposition.

<sup>a</sup> Concentration calculée de CH<sub>2</sub>O dans l'air. Voir la section 3.3.2 pour de plus amples renseignements. La concentration maximale dans l'air (0,004 ppm d'après le tableau 4 ci-dessus) a été convertie en µg/m<sup>3</sup> selon l'équation suivante :  $\text{CH}_2\text{O en mg/m}^3 = (\text{masse moléculaire de CH}_2\text{O [30,031 g/mol]} \times 0,004 \text{ ppm CH}_2\text{O}) / 24,45$ .

<sup>b</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = concentration dans l'air (mg/m<sup>3</sup>) × dose d'inhalation (1,02 m<sup>3</sup>/h) × durée de l'exposition (3 h) / poids corporel (80 kg)

<sup>c</sup> ME = DSENO (mg/kg p.c./j) / exposition (mg/kg p.c./j). D'après une CSENO à long terme de 0,4 mg/m<sup>3</sup> (~ 0,11 mg/kg p.c./j) selon une étude de toxicité chronique par inhalation de 28 mois, car cette valeur toxicologique de référence englobe l'exposition à court terme. La ME cible est de 100.

**Tableau 6 Évaluation de l'exposition par inhalation et du risque de cancer pour les utilisateurs en milieu résidentiel – formaldéhyde**

DQA (mg/kg p.c./j) <sup>a</sup>	DJMDV (mg/kg p.c./j) <sup>b</sup>	Risque de cancer <sup>c</sup>
0,0002	1,30E-5	2E-6

DQA = dose quotidienne absorbée; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

<sup>a</sup> DQA (mg/kg p.c./j) = exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) (voir le tableau 3 de l'annexe IV).

<sup>b</sup> DJMDV (mg/kg p.c./j) = DQA (mg/kg p.c./j) × fréquence de traitement (30 jours/an) × durée de l'exposition (63 ans) / (365 jours/année × espérance de vie [78 ans]).

<sup>c</sup> Risque de cancer = DJMDV × ERU ( $1,69 \times 10^{-1}$  [mg/kg p.c./j]<sup>-1</sup>).

**Tableau 7 Évaluation de l'exposition à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) – DMH**

Scénario	EPI <sup>a</sup>	Dose max. (ppm de DMH <sup>b</sup> )	QMJ <sup>c</sup>	Exposition cutanée <sup>d</sup> (mg/kg p.c./j)	Exposition par inhalation <sup>e</sup> (mg/kg p.c./j)	ME cutanée <sup>f</sup>	ME par inhalation <sup>f</sup>	ME combinée <sup>g</sup>
						ME cible = 300		
Versement de liquide	Couche unique + gants RPC	3 875	7 571 L/jour (9 388 kg/jour)	0,4856	0,0023	206	43 000	205
Versement de matière solide	Couche unique + gants RPC	6 841		0,2349	0,4621	430	216	143
	Couche unique + gants RPC + EFF <sup>h</sup>			0,2349	0,0924	430	1 100	310

EPI = équipement de protection individuelle; DMH = diméthylhydantoïne; ME = marge d'exposition; EFF = écran facial filtrant (masque antipoussières); RPC = résistant au produit chimique; QMJ = quantité manipulée par jour; EU = exposition unitaire; AC = absorption cutanée; p.c. = poids corporel; max. = maximum.

Les cellules grisées indiquent que la ME était inférieure à la ME cible.

<sup>a</sup> Couche unique = vêtement à manches longues, pantalon long.

<sup>b</sup> Doses maximales de DMY et de MMY dans la fabrication des produits (converties en équivalents de DMH) d'après les étiquettes des préparations commerciales en liquide et en poudre soluble. Voir le tableau 1 de l'annexe IV pour de plus amples renseignements. ppm de DMH = mg p.a./kg DMH.

<sup>c</sup> La QMJ est fondée sur la valeur standard pour la fabrication de peinture. Valeur convertie en kg/jour d'après la masse volumique de la peinture (1,24 g/ml).

<sup>d</sup> Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = QMJ × dose (ppm = mg p.a./kg) × conversion de mg en kg ( $1,0E-6$ ) × EU ( $\mu\text{g}/\text{kg p.a.}$ ) × AC (50 %) × conversion de  $\mu\text{g}$  en mg ( $1,0E-3$ ) / p.c. (80 kg). Les valeurs d'exposition unitaire proviennent d'études de l'exposition tirées de l'AEATF II (n<sup>os</sup> de l'ARLA : 2296582, 2834812).

<sup>e</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = QMJ × dose (mg p.a./kg) × conversion de mg en kg ( $1,0E-6$ ) × EU ( $\mu\text{g}/\text{kg p.a.}$ ) × conversion de  $\mu\text{g}$  en mg ( $1,0E-3$ ) / p.c. (80 kg). Les valeurs d'exposition unitaire proviennent d'études de l'exposition tirées de l'AEATF II (n<sup>os</sup> de l'ARLA : 2296582, 2834812).

<sup>f</sup> ME = DSENO (mg/kg p.c./j) / exposition (mg/kg p.c./j). D'après une DSENO de 100 mg/kg p.c./j provenant d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin. La ME cible est de 300.

<sup>g</sup> ME combinée = DSENO (mg/kg p.c./j) / (exposition cutanée [mg/kg p.c./j] + exposition par inhalation [mg/kg p.c./j]). La ME cible est de 300.

<sup>h</sup> Mesures d'atténuation (ajout d'un EFF) requises pour atteindre les ME cibles. Cet EPI est actuellement indiqué sur les étiquettes des préparations commerciales en poudre soluble.

**Tableau 8 Évaluation de l'exposition par inhalation à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) – formaldéhyde**

Concentration dans l'air de CH <sub>2</sub> O sous forme de vapeur (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) <sup>b</sup>	ME par inhalation <sup>c</sup> ME cible = 100
0,0051	0,0005	210

CH<sub>2</sub>O = formaldéhyde; ME = marge d'exposition.

<sup>a</sup> Concentration calculée de CH<sub>2</sub>O dans l'air. Voir la section 3.3.2 pour de plus amples renseignements. La concentration maximale dans l'air (0,004 ppm) a été convertie en mg/m<sup>3</sup> d'après l'équation suivante : CH<sub>2</sub>O en mg/m<sup>3</sup> = (masse moléculaire de CH<sub>2</sub>O [30,031 g/mol] × 0,004 ppm CH<sub>2</sub>O) / 24,45.

<sup>b</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = concentration dans l'air (mg/m<sup>3</sup>) × dose inhalée (1,02 m<sup>3</sup>/h) × durée de l'exposition (8 h) / poids corporel (80 kg).

<sup>c</sup> ME = DSENO (mg/kg p.c./j) / exposition (mg/kg p.c./j). D'après une CSENO à long terme de 0,4 mg/m<sup>3</sup> (~ 0,11 mg/kg p.c./j) selon une étude de toxicité chronique par inhalation de 28 mois, car cette valeur toxicologique de référence englobe l'exposition à court terme. La ME cible est de 100.

**Tableau 9 Évaluation de l'exposition par inhalation et du risque de cancer pour les préposés primaires à la manipulation en milieu professionnel (fabrication) – formaldéhyde**

DQA (mg/kg p.c./j) <sup>a</sup>	DJMDV (mg/kg p.c./j) <sup>b</sup>	Risque de cancer <sup>c</sup>
0,0005	1,84E-4	3E-5

DQA = dose quotidienne absorbée; DJMDV = dose journalière moyenne pour la durée de la vie.

<sup>a</sup> DQA (mg/kg p.c./j) = exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) (voir le tableau 8 de l'annexe IV).

<sup>b</sup> DJMDV (mg/kg p.c./j) = DQA (mg/kg p.c./j) × fréquence de traitement (250 jours/année) × durée de l'exposition (40 ans) / (365 jours/année × espérance de vie [78 ans]).

<sup>c</sup> Risque de cancer = DJMDV × ERU (1,69 × 10<sup>-1</sup>[mg/kg p.c./j]<sup>-1</sup>).

**Tableau 10 Évaluation de l'exposition à court, à moyen et à long terme et des risques connexes pour les préposés secondaires à la manipulation – DMH**

Scénario	EPI	Dose max. (ppm de DMH) <sup>a</sup>	QMJ <sup>b</sup>	Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) <sup>c</sup>	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) <sup>d</sup>	ME cutanée <sup>e</sup>	ME par inhalation <sup>e</sup>	ME combinée <sup>f</sup>
<b>ME cible = 300</b>								
Pulvérisateur sans air comprimé	Couche unique, pas de gants	3 875 <sup>g</sup>	120 L/jour (148,8 kg/jour)	0,2376	0,0156	420	6 400	400
		6 841 <sup>h</sup>		0,4195	0,0276	<b>238</b>	3 600	<b>224</b>
Pinceau/rouleau		6 841 <sup>h</sup>	18,75 L/jour (23,25 kg/jour)	0,1748	3,44E-5	570	2 900 000	570
Versement de liquide + balai à laver			7,57 L/jour (7,57 kg/jour)	0,0237 <sup>i</sup>	0,0006 <sup>i</sup>	4 200	170 000	4 100
Lingettes prêtes à l'emploi			1 L/jour (1 kg/jour)	0,2243	9,05E-5	450	1 100 000	450
Pulvérisateur à gâchette prêt à l'emploi + lingettes			0,0990	3,49E-3	1 000	29 000	980	

Scénario	EPI	Dose max. (ppm de DMH) <sup>a</sup>	QMJ <sup>b</sup>	Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) <sup>c</sup>	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) <sup>d</sup>	ME cutanée <sup>e</sup>	ME par inhalation <sup>e</sup>	ME combinée <sup>f</sup>
						<b>ME cible = 300</b>		
Versement de liquide + flacon pulvérisateur à gâchette + lingettes				0,1095 <sup>j</sup>	3,49E-3 <sup>j</sup>	910	29 000	890

DMH = diméthylhydantoïne; EPI = équipement de protection individuelle; ppm = parties par million; QMJ = quantité manipulée par jour; ME = marge d'exposition; p.c. = poids corporel; max. = maximum; couche unique = vêtement à manches longues, pantalon long.

Les cellules en caractères gras indiquent que la ME était inférieure à la ME cible.

<sup>a</sup> Doses maximales de DMY et de MMY dans la fabrication des produits (converties en équivalents de DMH) d'après les étiquettes de toutes les préparations commerciales homologuées. Voir le tableau 1 de l'annexe IV pour de plus amples renseignements. ppm de DMH = mg p.a./kg DMH.

<sup>b</sup> QMJ (L/jour) convertie en kg/jour (le cas échéant) d'après la masse volumique de la peinture (1,24 g/ml) ou des produits de nettoyage (1 g/ml).

<sup>c</sup> Exposition cutanée (mg/kg p.c./j) = QMJ (kg/jour) × dose (mg p.a./kg) × EU (µg/kg p.a.) × AC (50 %) × conversion de µg en mg (1,0E-3) / p.c. (80 kg). Les valeurs d'exposition unitaire proviennent d'études de l'exposition tirées de l'AEATF II (n<sup>os</sup> de l'ARLA : 3003682, 2849401, 2296582, 2169144, 2169213).

<sup>d</sup> Exposition par inhalation (mg/kg p.c./j) = QMJ (kg/jour) × dose (mg p.a./kg) × EU (µg/kg p.a.) × conversion de µg en mg (1,0E-3) / p.c. (80 kg). Les valeurs d'exposition unitaire proviennent d'études de l'exposition tirées de l'AEATF II (n<sup>os</sup> de l'ARLA : 3003682, 2849401, 2296582, 2169144, 2169213).

<sup>e</sup> ME = DSENO (mg/kg p.c./j) / exposition (mg/kg p.c./j). D'après une DSENO de 100 mg/kg p.c./j provenant d'une étude de toxicité pour le développement par voie orale chez le lapin. La ME cible est de 300.

<sup>f</sup> ME combinée = DSENO (mg/kg p.c./j) / (exposition cutanée [mg/kg p.c./j] + exposition par inhalation [mg/kg p.c./j]). La ME cible est de 300.

<sup>g</sup> Dose maximale selon les étiquettes des préparations commerciales en solution (liquide) (voir le tableau 1 de l'annexe IV).

<sup>h</sup> Dose maximale selon les étiquettes des préparations commerciales en poudre soluble (voir le tableau 1 de l'annexe IV).

<sup>i</sup> Les expositions unitaires d'après les études avec versement de liquide et lavage de plancher d'après l'AEATF II ont été additionnées pour ce scénario.

<sup>j</sup> Les expositions unitaires d'après les études avec versement de liquide et utilisation de lingettes d'après l'AEATF II ont été additionnées pour ce scénario afin de tenir compte de l'exposition due au versement des solutions dans des flacons pulvérisateurs à gâchette.

---

## **Annexe V Modifications proposées aux étiquettes des préparations commerciales contenant de la DMY et de la MMY**

Les renseignements figurant sur les étiquettes approuvées des produits actuellement homologués ne doivent pas être supprimés, à moins qu'ils ne contredisent les énoncés ci-dessous.

### **1. Modification des étiquettes pour la DMY/MMY utilisées comme principes actifs de qualité technique**

- Dans l'aire d'affichage principale, inclure les mots indicateurs suivants : « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL ».
- À la section PRÉCAUTIONS, inclure l'énoncé : « Sensibilisant cutané potentiel ».

### **2. Modification des étiquettes des préparations commerciales à usage commercial contenant de la DMY/MMY**

#### **2.1 Améliorations générales de l'étiquette**

#### **Étiquettes des préparations commerciales liquides (solution), sous PRÉCAUTIONS :**

**Remplacer :** « Porter une chemise à manches longues, pantalons, et des gants résistants aux produits chimiques pendant la manutention du produit concentré. »

**Par :** « Porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures lors de la manipulation du produit concentré ou de liquides de procédés industriels traités, et lors de travaux de nettoyage et de réparation. Retirer et laver les vêtements contaminés avant de les réutiliser. »

#### **Étiquettes des préparations commerciales en poudre soluble, sous PRÉCAUTIONS :**

**Remplacer :**

« S'il est possible de générer des poussières pendant la manutention, porter un respirateur muni de filtre contre les poussières »; ou  
« De plus, un respirateur à filtrage des poussières est exigé durant la manipulation s'il y a possibilité de production de poussières ».

**Par :**

« En outre, porter un masque respiratoire filtrant N95 (au minimum) approuvé par le NIOSH et dont l'ajustement a été correctement testé lors de la manipulation de la poudre concentrée. »

**Remplacer :**

« Les travailleurs doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des lunettes de sécurité ou un écran facial lors d'activités de mélange, de chargement, de nettoyage et de réparation »; ou

---

« Porter une chemise à manches longues, pantalon, des gants résistant aux produits chimiques et une protection pour les yeux pendant la manutention du produit concentré. »

**Par :** « Porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures et un dispositif de protection oculaire (lunettes ou masque facial) lors de la manipulation de la poudre concentrée ou de liquides de procédés industriels traités, et lors des travaux de nettoyage et de réparation. Retirer et laver les vêtements contaminés avant de les réutiliser. »

## 2.2 Tous les liquides à usage commercial (en solution)

« Utiliser uniquement avec des systèmes fermés de chargement et de transfert (c.-à-d. avec raccord sec). »

Un système de transfert fermé est défini comme étant un système permettant de retirer un pesticide de son contenant d'origine, de rincer le contenant vidé et de transférer le pesticide et la solution de rinçage par l'intermédiaire de tuyaux, de conduites et de raccords suffisamment étanches pour empêcher l'exposition de toute personne au pesticide ou à la solution de rinçage. En outre, le système de transfert fermé doit être pourvu d'un système de couplage étanche conçu pour laisser s'égoutter moins de 2 ml par raccord.

## 2.3 MODE D'EMPLOI

Pour la fabrication de revêtements de papier, l'ARLA propose l'énoncé suivant :

« **NE PAS** utiliser ce produit dans la production de revêtements de papier qui entreront en contact avec des aliments. »

Pour les préparations commerciales portant les numéros d'homologation 25754, 25755, 25939 et 27295 :

Supprimer l'énoncé suivant à la section Précautions :

« Ne pas déverser dans les lacs, les ruisseaux, les rivières ou les bassins. »

Pour la préparation commerciale portant le numéro d'homologation 25757 :

Supprimer l'énoncé suivant à la section MODE D'EMPLOI :

« **NE PAS** déverser d'effluents contenant ce produit dans les égouts, les lacs, les cours d'eau, les étangs, les estuaires, les océans ou d'autres eaux. »

Ajouter l'énoncé suivant à la section MODE D'EMPLOI pour tous les produits :

« Cette homologation est accordée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et n'exempte pas l'utilisateur de toute autre exigence prévue par la loi.

L'utilisation de ce produit et la gestion de tout rejet d'effluents contenant ce produit doivent également être conformes à la *Loi sur les pêches* et à toute autre loi fédérale ou provinciale applicable.

Veillez consulter les autorités réglementaires provinciales pour ce qui est des autorisations ou autres exigences concernant l'utilisation de ce produit et la gestion de tout rejet d'effluents contenant ce produit. »

## Références

### A. Renseignements examinés dans l'évaluation révisée des propriétés chimiques

Liste des études ou renseignements présentés par le titulaire

PMRA Document Number	Title
1795931	DMY/MMY- Product Chemistry for Glycoserve, DACO: 2.1, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14.1, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9
1796345	1991, DMY/MMY- Product Chemistry for Dantogard XL-1000, DACO: 2.1, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14.1, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 2.16, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9
1796353	1998, DMY/MMY- Product Chemistry for Dantogard XL-1000 Chemistry update. Specifications, Molecular Formula, Octanol/Water Partition Coefficient, Storage Stability data, Risk Assessment of Slimicides,, DACO: 2.99
2762182	2016, Glydant Process, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3
2762183	2017, Glycoserve (Alternate Name Glydant): Preliminary Analysis, DACO: 2.13.3
2762190	2016, Glydant Process, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3
2762191	2017, Dantogard XL-1000: Preliminary Analysis, DACO: 2.13.3

### B. Renseignements examinés dans l'évaluation toxicologique révisée

Liste des études ou renseignements présentés par le titulaire

PMRA Document Number	Title
1123384	Acute oral toxicity in rats - Median lethal dosage determination with Dantogard XL-1000). November 1, 1990.. DACO 4.2.1.
1123385	Acute dermal toxicity in rabbits - limit test with Dantogard XL-1000. November 1, 1990. DACO 4.2.2.
1123388	Primary skin irritation study in rabbits with Dantogard XL-1000. November 1, 1990. DACO 4.2.5.
1123389	Primary eye irritation study in rabbits with and without rinsing with Dantogard XL-1000. November 1, 1990. DACO 4.2.4.
1130094	Rabbit eye irritation study, Compound: Dantoin DMDMH-55. February 10, 1978. DACO 4.2.4.
1130095	Acute Oral LD50, Acute Primary Dermal Irritation, Acute Primary Eye Irritation and Acute Dermal LD50. September 30, 1976. DACOs 4.2.1., 4.2.2, 4.2.3., 4.2.4, 4.2.5.
1130096	Acute Inhalation Toxicity of Glydant in Sprague-Dawley Rats. November 13, 1981. DACO 4.2.3.

PMRA Document Number	Title
1130104	90-Day Oral Toxicity of Glydant in Sprague-Dawley Rats. March 16, 1982. DACO 4.3.1.
1130105	28/91 Day Subchronic Percutaneous Toxicity Study in Rabbits with G0047.02. June 1 <sup>st</sup> , 1983. DACO 4.3.4.
1130108	Mutagenicity Evaluation of Dantoin DMDMH-55 40-697 737543 in the Ames Salmonella/microsome Plate Test. March 7, 1978. DACO 4.5.4.
1130109	Salmonella/Mammalian-Microsome Preincubation Mutagenicity Assay. September 3, 1982. DACO 4.5.4.
1130110	Salmonella/Mammalian-Microsome Mutagenesis Assay. February 19, 1982. DACO 4.5.4.
1130113	Mutagenicity Evaluation of Dimethyl Hydantoin 40-683 635658 in the Ames Salmonella/Microsome Plate Test Final Report. March 7, 1978. DACO 4.5.4.
1130115	Salmonella/ Mammalian-microsome Preincubation Mutagenicity Assay (Ames Test): Dimethylhydantoin. September 3, 1982. DACO 4.5.4.
1130116	Test for chemical induction of mutation in mammalian cells in culture. The L5178Y TK± mouse lymphoma assay. April 29, 1982. DACO 4.5.4.
1130117	L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Mutagenesis Assay. January 11, 1983. DACO 4.5.4.
1130119	Cytogenicity Study - Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells in Vitro. May 24, 1982. DACO 4.5.4.
1130120	Cytogenicity Study - Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells In Vitro. September 3, 1982. DACO 4.5.4.
1130123	Unscheduled DNA Synthesis in Primary Cultures of Rat Hepatocytes (by Autoradiography). October 29, 1982. DACO 4.5.4.
1131463	Developmental toxicity evaluation of 5,5-dimethylhydantoin (DMH) administered by gavage to CD rats. July 30, 1992. DACO 4.5.2.
1141714	28-Day Dietary Study in Mice with DMH. March 7, 1991. DACO 4.3.1.
1141715	Four Week Range-Finding Oral Gavage Study in Rats with Dimethylhydantoin (DMH). June 14, 1982. DACO 4.3.1.
1141716	28-Day Oral (Capsule) Study in Beagle Dogs with DMH Final Report. November 12, 1991. DACO 4.3.2.
1141717	90-Day Dietary Study in Mice with DMH Final Report. March 7, 1991. DACO 4.3.1.
1141719	13-Week Oral (Capsule) Study in Dogs with DMH Final Report. July 21, 1992. DACO 4.3.2.
1141722	Acute Oral Toxicity (LD50) Study in Albino Mice with DMH. September 6, 1989. DACO 4.2.1.
1141723	Acute Oral Study in Beagle Dogs with DMH Final Report. March 10, 1993. DACO 4.2.1.
1141726	Skin Sensitization Study in Albino Guinea Pigs with Dimethylhydantoin. July 17, 1989. DACO 4.2.6.
1141729 and 1141730	Two-Generation Reproduction Study of Dimethylhydantoin Administered Orally in Rats Final Report. July 24, 1992. DACO 4.5.1

PMRA Document Number	Title
1141731	A Range-finding Teratology Study in Rats with 5,5-Dimethylhydantoin Final Report. December 21, 1982. DACO 4.5.2.
1141735	1992. A developmental toxicity study of Dimethylhydantoin in Rabbits. June 23, 1992. DACO 4.5.3.
1141771	Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay Dimethylhydantoin: Final Report. October 29, 1982. DACO 4.5.4.
1141782	In vivo Bone Marrow Cytogenetic Assay in Rats 5,5-Dimethylhydantoin (DMH) Final Report. October 26, 1982. DACO 4.5.4.
1141790	Cell Transformation Assay Dimethylhydantoin Without Metabolic Activation Final Report. January 18, 1983. DACO 4.5.4.
1141791	Cell Transformation Assay Dimethylhydantoin with Metabolic Activation Final Report. January 18, 1983. DACO 4.5.4.
1146701	Two-generation reproduction study in CD rats with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) administered in the diet. June 16, 1994. DACO 4.5.1.
1148222, 1166029, 1166030, 1166033 and 1166035	Chronic dietary oncogenicity study with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) in CD-1 Mice. August 31, 1994. DACO 4.4.1.
1148223, 1165825 and 1165836	Chronic dietary toxicity/ oncogenicity study with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) in rats. August 31, 1994. DACO 4.4.1.
1153695 and 1153696	90-Day Oral Gavage Study in Rats Dosed with Dimethylhydantoin. January 10, 1983. DACO 4.3.1.
1155893	Evaluation of Dimethylhydantoin (DMH) in a One-year Chronic Dietary Toxicity Study in Dogs. January 6, 1995. DACO 4.4.5.
1159167	Ninety-day dermal toxicity study with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) in CD rats. March 10, 1994. DACO 4.3.4.
1161407	Acute inhalation toxicity limit test of Dantogard XL-1000, Lot #A3510008 in rats. January 6, 1994. DACO 4.2.3.
1163655	One-Year Oral Toxicity Study in Dogs with DMH Final Report. March 14 1995. DACO 4.4.1.
1166017	Historical Control Data For Fetal Variations and Malformations From Rabbit Teratology Studies. DACO 4.5.3.
1166019	Historical Control Data For Fetal Variations and Malformations From Rat Teratology Studies. DACO 4.5.2.
1166022	Historical Control Pathology Data for Dog Chronic Toxicity Studies. DACO 4.4.5.
1166023	Historical Control Data 90-Day Oral Gavage (CD Rats). DACO 4.3.1.
1166303, 1166304 and 1166305	18-Month Dietary Oncogenicity Study in Mice with DMH Final Report. May 23, 1996. DACO 4.4.1.

PMRA Document Number	Title
1166329 and 1166330	Regrouping and Tabulation of Skeletal Variations in the Study Entitled "Developmental Toxicity Evaluation of 5,5-Dimethylhydantoin (DMH) Administered by Gavage to CD Rats". Fetal and Litter Incidence Data for Select Skeletal Variations: Skull plates and face, fore and hindlimbs, Centra. July 8, 1996. DACO 4.5.2.
1167936, 1167937, 1168076 and 1168077	Combined 24-month Toxicity/Oncogenicity Study in Rats with DMH Final Report. July 30, 1996. DACO 4.4.1.
1171147	Distribution Study of 1,3-Dihydroxymethyl-5,5'-Dimethylhydantoin-5-14C on Male Sprague-Dawley Rats. August 29, 1983. DACO 4.5.9.
1171148	Distribution study of 5,5'-Dimethylhydantoin-5-14C (C5H8N2O2) in New Zealand White Rabbits. July 30, 1986. DACO 4.5.9.
1182862	Developmental Toxicity Study in Rabbits on Ethyl-Methyl-Hydantoin and Dimethyl-Hydantoin Limit Test. August 6, 1986. DACO 4.5.3.
1182863	Developmental Toxicity Study in Rats on Ethyl-Methyl-Hydantoin and Dimethyl-Hydantoin Limit Test. August 12, 1986. DACO 4.5.2.
1196985	Acute Oral Toxicity in Rats - Median Lethal Dosage Determination with Dantogard II. November 22, 1991. DACO 4.2.1.
1196986	Acute Dermal Toxicity Study with Dantogard II in Rabbits. April 6, 1998. DACO 4.2.2.
1196989	Primary Eye Irritation Study in Rabbits with Dantogard II. November 7, 1991. DACO 4.2.4.
1196990	Primary Skin Irritation Study in Rabbits of: Dantogard II. November 7, 1991. DACO 4.2.5.
1197006	Acute Oral Toxicity in Rats - Median Lethal Dosage Determination of Glycoserve II. December 12, 1991. DACO 4.2.1.
1197007	Acute Dermal Toxicity Limit Test with Glycoserve II. August 31, 1998. DACO 4.2.2.
1197008	Acute Dermal Toxicity in Rabbits - Limit Test with Glycoserve II. November 11, 1991. DACO 4.2.2.
1197009	Acute Inhalation Toxicity Test with Glycoserve II. August 31, 1998. DACO 4.2.3.
1197010	Primary Eye Irritation Test with Glycoserve II. August 31, 1998. DACO 4.2.4.
1197011	Primary Eye Irritation Study in Rabbits with Glycoserve II. November 11, 1991. DACO 4.2.4.
1197012	Primary Skin Irritation Test with Glycoserve II. August 31, 1998. DACO 4.2.5.
1197013	Primary Skin Irritation Study in Rabbits with Glycoserve II. November 11, 1991. DACO 4.2.5.
1197014	Dermal Sensitization Test - Buehler Method with Glycoserve II. August 31, 1998. DACO 4.2.6.

PMRA Document Number	Title
1207326	Rabbit Teratogenicity Study 5,5-Dimethylhydantoin. July 30, 1986. DACO 4.5.3.
1207338	Salmonella/Mammalian Microsome Plate Incorporation Mutagenicity Assay (Ames Test). April 1, 1986. DACO 4.5.4.
1207350	Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells Test Article 5,5-dimethylhydantoin. May1, 1986. DACO 4.5.4.
1207359	Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocytes Test Article 5,5-dimethylhydantoin. May 5, 1986. DACO 4.5.4.
1229251	Primary Dermal Irritation Study on 5-Ethyl-5-Methylhydantoin. April 17, 1986. DACO 4.2.5.
1229252	Primary Dermal Irritation Study on 5,5-Dimethylhydantoin. April 17, 1986. DACO 4.2.5.
1229253	Primary Eye Irritation Study on 5-Ethyl-5-Methylhydantoin (EMH). April 18, 1986. DACO 4.2.4.
1229256	Delayed Contact Hypersensitivity Study in Guinea Pigs with 5,5-Dimethylhydantoin (DMH). October 27, 1986. DACO 4.2.6.
1231704	Assessment of Unscheduled DNA Repair Synthesis in Mammalian Cells After Exposure to 5,5-Dimethylhydantoin (DMH). May 19, 1986. DACO 4.5.4.
1231780	Dimethylhydantoin Subchronic Toxicity in Rats: Administration in Drinking Water. December 3, 1986. DACO 4.3.1.
1231781	Dimethyl Hydantoin Assessment of Mutagenic Potential in Histidine Auxotrophs of Salmonella Typhimurium (The Ames Test). February 24, 1986. DACO 4.5.4.
1239416	90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats with Dimethylhydantoin Final Report. July 25, 1991. DACO 4.3.1.
1246604	Acute Oral Toxicity Study Ethylmethylhydantoin. December 29, 1982. DACO 4.2.1.
1246605	Salmonella/Mammalian-microsome preincubation Mutagenicity Assay (Ames Test) 5-ethyl-5-methylhydantoin. September 3, 1982. DACO 4.5.4.
1246606	Cytogenicity Study - Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells In Vitro 5-ethyl-5-methylhydantoin. October 1, 1982. DACO 4.5.4.
1246607	Unscheduled DNA Synthesis in Primary Cultures of Rat Hepatocytes (By Autoradiography) 5-ethyl-5-methylhydantoin. October 29, 1982. DACO 4.5.8.
1246608	L5178Y +/- Mouse Lymphoma Mutagenesis Assay 5-Ethyl-5-Methylhydantoin. December 29, 1982. DACO 4.5.4.
1841514	Acute Oral Toxicity Study Ethylmethylhydantoin. December 29, 1982. DACO 4.2.1.
1841517	Primary Eye Irritation Study on 5,5-Dimethylhydantoin (DMH). April 18, 1986. DACO 4.2.4.
1841519	Delayed Contact Hypersensitivity Study in Guinea Pigs with 5-Ethyl-5-Methylhydantoin (EMH). October 27, 1986. DACO 4.2.6.

PMRA Document Number	Title
2768303	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5-ethyl, 5-methylhydantoin in the rat. November 15, 1991. DACO 4.5.9.
2768304	Addendum to Report Entitled “Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5 ethyl, 5-methylhydantoin in the Rat”. November 15, 1991. DACO 4.5.9.
2768305	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5,5-dimethylhydantoin in the Rat. November 15, 1991. DACO 4.5.9.
2768306	Addendum to Report Entitled “Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5,5-dimethylhydantoin in the Rat”. November 15, 1991. DACO 4.5.9.
2768307	Developmental Toxicity Study in Rabbits with 5-Ethyl-5-Methylhydantoin (EMH). February 3, 1992. DACO 4.5.3.
2768309	Report Amendment. Developmental toxicity evaluation of 5,5-dimethylhydantoin (DMH) administered by gavage to CD rats. May 31, 1995. DACO 4.5.2.
2849783	United States Environmental Protection Agency Data Evaluation Record. Evaluation of dimethylhydantoin in an eight-week dietary toxicity study in dogs. February 14, 1996. DACO 4.3.2.

### Renseignements additionnels examinés

#### i) Renseignements publiés

PMRA Document Number	Title
2831829	California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, Medical Toxicology Branch, Summary of Toxicology Data 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin [5,5-dimethylhydantoin or DMH], October 19 <sup>th</sup> , 2001. DACO 12.5.4.
2831831	United States Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7510P), 2,4 Imidazolidinedione (Hydroxymethyldimethyl Hydantoins) Summary Document Registration Review, June 2007. DACO 12.5.4.
2831838	United States Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7510P), Reregistration Eligibility Decision for Halohydantoins (Case 3055), September 2007. DACO 12.5.4.
2849758	Final report on the Safety Assessment of DMDM Hydantoin. Journal of the American College of Toxicology, 1988, 7(3): 245-278. DACO 4.8.
2849774	Contact allergy from DMDM hydantoin, 1994-2000. Contact Dermatitis, 2002, 47(1): 57-8. DACO 4.8.

PMRA Document Number	Title
2849775	Patch Testing with Preservatives, antimicrobials and Industrial Biocides. Results from a Multicentre Study. <i>British Journal of Dermatology</i> , 1998, 138: 467-746. DACO 4.8.
2849776	Patch test reactivity to DMDM hydantoin. Relationship to formaldehyde allergy. <i>Contact Dermatitis</i> , 1988, 18(4): 197-201. DACO 4.8.
2849777	Temporal trends of preservative allergy in Denmark (1985-2008). <i>Contact Dermatitis</i> , 2010, 62: 102-108. DACO 4.8.
2849779	North American contact dermatitis group patch test results: 2011-2012. <i>Dermatitis</i> , 2015, 26(1): 49-59. DACO 4.8.
2849780	Patch testing with formaldehyde and formaldehyde-releasers: multicentre study in Spain (2005-2009). <i>Contact Dermatitis</i> , 2011, 65(5): 286-92. DACO 4.8.
2849781	Sensitivity of petrolatum and aqueous vehicles for detecting allergy to imidazolidinylurea, diazolidinylurea and DMDM hydantoin: a retrospective analysis from the North American Contact Dermatitis Group. <i>Dermatitis</i> , 2007, 18(3): 155-62. DACO 4.8.
2973553	Environment Canada and Health Canada, Canadian Environmental Protection Act, 1999, Priority Substances List Assessment Report Formaldehyde. February 2001. DACO 12.5.4.
2973569	United States Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, Formaldehyde. October 1 <sup>st</sup> , 1990. DACO 12.5.4.
2977582	Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. <i>Journal of Toxicological Sciences</i> , 1997, 22(3): 239-254. DACO 4.8.
2977583	Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. <i>Cancer Research</i> , 1983, 43(9): 4382-4392. DACO 4.8.
2977584	Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. <i>Cancer Research</i> , 1996, 56(5): 1012-1022. DACO 4.8.
2977585	Two-year drinking water study of formaldehyde in rats. <i>Food and Chemical Toxicology</i> , 1989, 27(2): 77-87. DACO 4.8.

### C. Renseignements examinés dans l'évaluation révisée de l'exposition professionnelle et non professionnelle

#### Liste des études et renseignements présentés par le titulaire

PMRA Document Number	Title
1130130	Distribution Study of 5,5'-dimethylhydantoin-5-14C (C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) on Male Sprague-Dawley Rats. 1983. DACO: 6.4.
1130128	Distribution Study of 1,3-Dihydroxymethyl-5,5'-Dimethylhydantoin-5-14C (C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) on Male Sprague-Dawley Rats. 1983. DACO: 6.4.

#### Liste des études et renseignements présentés par l'AEATF II

PMRA Document Number	Title
2169144	2010, A Study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure during Application of a Liquid Antimicrobial Pesticide Product Using Bucket and Mop Equipment for Cleaning Indoor Surfaces. DACO: 5.4.
2169213	2011, A Study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure during Application of a Liquid Antimicrobial Pesticide Product Using Trigger Spray and Wipe or Ready-to-Use Wipes for Cleaning Indoor Surfaces. DACO: 5.4.
2296582, 2296584	2012, A Study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure During Manual Pouring of a Liquid Containing an Antimicrobial, DACO: 5.4.
2834812	2016, A Study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure During Manual Pouring of Two Solid Formulations Containing an Antimicrobial. DACO: 5.4.
3003682	2019, A Study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure During the Application of Paint Containing an Antimicrobial using an Airless Sprayer. DACO: 5.4.
2992785	2017, A study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure During the Application of Paint Containing and Antimicrobial using an Airless Sprayer. DACO: 0.7.1.
2849401	2018, A Study for Measurement of Potential Dermal and Inhalation Exposure During Application of a Latex Paint Containing an Antimicrobial Pesticide Product Using a Brush and Roller for Indoor Surface Painting. DACO: 5.4.

**Renseignements additionnels examinés****Renseignements publiés**

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Title</b>
3244217	Dong, S. and P.K. Dasgupta. 1986. Solubility of Gaseous Formaldehyde in Liquid Water and Generation of Trace Standard Gaseous Formaldehyde. <i>Journal of Environmental Science and Technology</i> . 20 (6): 637 – 640.
3244211	USEPA, 2007. Reregistration Eligibility Decision for Halohydrantoin (Case 3055). United States Environmental Protection Agency. September 2007.
2409268	USEPA, 2012. Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment. EPA: Washington, DC. Revised October 2012. Section 10.

**Renseignements non publiés**

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Title</b>
1141736	1989, Dermal Absorption of 14-C-Dimethylhydantoin in Rats. Final Report. DACO: 6.4.
3120537	USEPA, 2015. Antimicrobial Division's (AD) Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessments. Working Draft. May 12, 2015.
3084493	USEPA, 2018. Summary of Amounts Handled or Treated for Occupational Handler Scenario. Draft. November 28, 2018.
2877043	2008, UK Exposure Study, DACO: 5.10.

**D. Renseignements examinés dans l'évaluation révisée de l'environnement****Liste des études et renseignements présentés par les titulaires**

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Title</b>
2768313	Hydrolysis of Dimethylhydantoin as a function of pH at 25C. DACO8.2.3.2
2768314	Determination of the Aqueous Photolysis Rate of Dimethylhydantoin. DACO8.2.3.3.2

---

**Renseignements additionnels examinés****Renseignements publiés**

<b>PMRA Document Number</b>	<b>Title</b>
2973553	Canada, 2001. Canada Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List Assessment Report: Formaldehyde. Environment Canada. Health Canada. February 2001
3244211	USEPA 2007. Reregistration Eligibility for Halohydantoin. United States Environmental Protection Agency. September 2007
2996270	USEPA, 2008. Reregistration Eligibility Decision for Formaldehyde and Paraformaldehyde. United States Environmental Protection Agency. June 2008