

***N,N,N',N'*-Tétraméthyl-4,4'-méthylènedianiline
(TMMD)**

N° CAS : 101-14-4

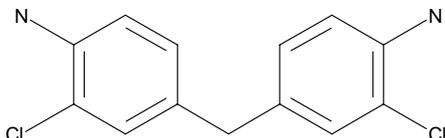


Figure 1. Structure de la TMMD

Introduction

En vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999), le ministre de la Santé peut recueillir de l'information, mener des enquêtes et procéder à des évaluations, dont des évaluations préalables, si une substance pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les évaluations préalables des effets sur la santé visent au départ à déterminer de façon prudente l'importance du risque ou les valeurs associées à la manifestation d'effets critiques et les limites supérieures estimatives de l'exposition, une fois examinées toutes les données pertinentes répertoriées. Les recommandations basées sur la nature des effets critiques, d'une part, et sur les écarts entre les valeurs prudentes associées à la manifestation de tels effets et l'exposition estimative, d'autre part, tiennent compte de la confiance dans l'exhaustivité des bases de données répertoriées tant pour l'exposition que pour les effets, dans un contexte d'évaluation préalable. On peut trouver d'autres renseignements de base sur les évaluations préalables des effets sur la santé réalisées dans le cadre de ce programme à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/existsub/index_f.html.

Un rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable a été préparé pour la *N,N,N',N'*-Tétraméthyl-4,4'-méthylènedianiline (TMMD) (voir la figure 1), car ce composé fait partie de la phase pilote de l'évaluation préalable de substances qui sont inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) et qui sont susceptibles d'être jugées d'intérêt prioritaire parce qu'elles satisfont aux critères de persistance et/ou de bioaccumulation et de toxicité intrinsèque pour les organismes autres que les organismes humains.

La présente version provisoire du Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable ainsi que les documents de travail justificatifs inédits qui s'y rattachent ont été établis par les évaluateurs de la Division des substances existantes de Santé Canada; leur contenu a été examiné au cours de plusieurs réunions de la haute direction de la

Division. Ce rapport a ensuite fait l'objet d'un examen externe au cours duquel on a vérifié l'adéquation des données utilisées et la solidité des conclusions. Les documents de travail justificatifs peuvent être obtenus sur demande par courriel à l'adresse <ExSD@hc-sc.gc.ca>.

Les données répertoriées en date d'octobre 2003 ont été prises en compte en vue de leur inclusion dans le présent rapport. Les informations et les considérations critiques sur lesquelles l'évaluation est fondée sont résumées ci-dessous. D'autres données répertoriées entre octobre 2003 et la fin de l'examen par les pairs externes (avril 2004) ont aussi été analysées, mais on a déterminé qu'elles n'avaient aucun effet sur les conclusions formulées dans le présent document.

Caractéristiques, utilisations et sources d'exposition

Les renseignements communiqués en vertu de l'article 71 de la LCPE 1999 indiquent l'absence de fabricants de TMMD au Canada au cours de l'année 2000. Le volume total de TMMD importé au Canada en 2000 allait de 100 000 kg à 1 000 000 kg (Environnement Canada, 2001). La TMMD sert surtout d'agent durcisseur des prépolymères de polyuréthane au cours de la fabrication de produits spécialisés de haute performance en caoutchouc d'uréthane pouvant être coulés. Parmi les autres utilisations possibles de la TMMD au Canada, on compte des produits moulés tels des pneus et des cylindres industriels, des coussins-amortisseurs et des courroies transporteuses (CIRC, 1993). La TMMD peut aussi entrer dans la fabrication de chaussures et de bottes de sport, de roulettes de patins à roues alignées, d'appareils photo, d'ordinateurs, d'appareils de reproduction, d'électroménagers, de composantes électriques et d'autres produits industriels résistant à l'usure (Rozinova *et al.*, 1998; U.S. EPA, 1999). Des agents durcisseurs comme la TMMD peuvent être incorporés dans les matrices stables des polymères durcis. Des traces de TMMD n'ayant pas réagi pourraient être présentes dans des produits de consommation fabriqués à partir de résines de polyuréthane, mais aucune donnée sur les concentrations possibles n'a été répertoriée. La masse moléculaire élevée et la faible volatilité de la TMMD portent à croire que le taux de migration vers la surface du polymère, où il y aurait exposition du consommateur, de toute quantité qui n'aurait pas réagi devrait être très faible. Dans le cas de la population générale du Canada, on croit que la plus importante source d'exposition proviendrait des rejets industriels.

Évaluation de l'exposition, caractérisation du danger et évaluation du risque

Des données sur les concentrations mesurées permettant d'établir les limites supérieures estimatives de l'apport de TMMD n'ont pu être répertoriées pour aucun milieu naturel, tant au Canada qu'ailleurs dans le monde. Des concentrations estimatives ont donc été modélisées pour l'air, l'eau et le sol à partir des renseignements obtenus dans le cadre de l'enquête réalisée en vertu de l'article 71 de la LCPE 1999 (Environnement Canada, 2001). Ces concentrations modélisées montrent que le groupe d'âge de 0–6 mois nourri au lait maternisé serait le groupe de la population générale le plus exposé à la TMMD au Canada, la limite maximale de l'apport journalier étant de $1,0 \times 10^{-5}$ µg/kg p.c./jour, et l'eau potable est jugée être la plus importante source de la substance (voir le tableau 1). Le degré de confiance à l'égard de la base de données sur l'exposition est jugé très faible à faible, car cette base de données repose entièrement sur la modélisation des concentrations de TMMD dans l'air, le sol et l'eau et que rien n'indique la présence de cette substance dans les aliments. La TMMD pourrait aussi être présente sous forme

de résidus dans des produits de consommation, mais il n'existait aucune donnée permettant de confirmer cette possibilité.

Le tableau 2 résume l'information disponible sur les effets de la TMMD sur la santé. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a publié une évaluation de la TMMD (CIRC, 1993). Une exposition à long terme à la TMMD par voie orale s'est traduite par une incidence accrue de tumeurs de la vessie et de l'urètre chez le chien, du foie chez la souris et du poumon, du foie et des glandes mammaires chez le rat. L'étude où la dose-réponse était la mieux caractérisée fait état d'une hausse marquée de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez des rats mâles exposés à la substance pendant 18 mois à raison de 125 ppm (6,25 mg/kg p.c./jour) ou plus dans leur nourriture. Une hausse marquée de l'incidence des adénocarcinomes mammaires, des carcinomes de la glande de Zymbal et des carcinomes hépatocellulaires a été observée à la dose la plus élevée (50 mg/kg p.c./jour). À la dose de 500 ppm (25 mg/kg p.c./jour), on a observé une augmentation importante de la mortalité et une diminution marquée du poids corporel. Les lésions non néoplasiques, le poids des organes et l'aspect clinique n'ont pas été signalés (Kommineni *et al.*, 1978). D'après une base de données *in vivo* et *in vitro* relativement complète, la TMMD est considérée comme génotoxique sur tous les plans (CIRC, 1993); elle forme aussi, avec l'ADN, des adduits dans les mêmes tissus où des tumeurs ont été induites chez les rats exposés (Cheever *et al.*, 1988, 1990).

Le CIRC (1993) a conclu qu'il existait des *données insuffisantes* sur la cancérogénicité de la TMMD dans le cas des humains et des *données suffisantes* dans le cas des animaux de laboratoire, et a classé cette substance comme étant *probablement cancérogène pour les humains* (Groupe 2A). Des données plus récentes confirment les conclusions du CIRC (1993) et en augmentent le poids de la preuve. Dans le cas des pouvoirs mutagène et cancérogène de la TMMD, le poids de la preuve est aussi appuyé par l'analyse structure-activité à base de règles (DEREK).

Le degré de confiance à l'égard de la base de données toxicologiques pour la TMMD est jugé moyen à élevé. Des études de toxicité causée par des doses répétées et des essais de génotoxicité ont clairement montré la cancérogénicité et la génotoxicité de la TMMD. Étant donné le fort pouvoir carcinogène apparent de cette substance, toute mesure visant à réduire les risques de cancer aurait sans doute un effet protecteur pour d'autres paramètres (comme la toxicité pour le développement et la reproduction).

L'information disponible permet de conclure que la TMMD provoque l'apparition de tumeurs, sans doute par une interaction directe avec le matériel génétique. Il est donc considéré qu'il s'agit d'une substance pour laquelle il n'existe peut-être pas de seuil d'exposition en deçà duquel il n'y a pas de probabilité d'effets nuisibles pour la santé.

Tableau 1. Valeurs estimatives de la limite supérieure de l'apport journalier de TMMD chez la population générale du Canada (établies à l'aide du modèle ChemCAN 6.0)

Voie d'exposition	Apport estimatif (µg/kg p.c./jour) de TMMD, par groupes d'âge						
	0–6 mois ^{1,2,3}		0,5–4 ans ⁴	5–11 ans ⁵	12–19 ans ⁶	20–59 ans ⁷	60 ans et plus ⁸
	Lait maternisé	Lait non maternisé					
Air ⁹	5,0 × 10 ⁻⁹ – 5,0 × 10 ⁻⁸		1,1 × 10 ⁻⁸ – 1,1 × 10 ⁻⁷	8,3 × 10 ⁻⁹ – 8,3 × 10 ⁻⁸	4,7 × 10 ⁻⁹ – 4,7 × 10 ⁻⁸	4,1 × 10 ⁻⁹ – 4,1 × 10 ⁻⁸	3,5 × 10 ⁻⁹ – 3,5 × 10 ⁻⁸
Eau potable ¹⁰	1,0 × 10 ⁻⁶ – 1,0 × 10 ⁻⁵	3,8 × 10 ⁻⁷ – 3,8 × 10 ⁻⁶	4,3 × 10 ⁻⁷ – 4,3 × 10 ⁻⁶	3,4 × 10 ⁻⁷ – 3,4 × 10 ⁻⁶	1,9 × 10 ⁻⁷ – 1,9 × 10 ⁻⁶	2,0 × 10 ⁻⁷ – 2,0 × 10 ⁻⁶	2,1 × 10 ⁻⁷ – 2,1 × 10 ⁻⁶
Aliments et boissons ¹¹		N.D. ¹²	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Sol ¹³	1,9 × 10 ⁻⁸ – 1,9 × 10 ⁻⁷		3,0 × 10 ⁻⁸ – 3,0 × 10 ⁻⁷	9,8 × 10 ⁻⁹ – 9,8 × 10 ⁻⁸	2,4 × 10 ⁻⁹ – 2,4 × 10 ⁻⁸	2,0 × 10 ⁻⁹ – 2,0 × 10 ⁻⁸	2,0 × 10 ⁻⁹ – 2,0 × 10 ⁻⁸
Apport total	1,0 × 10 ⁻⁶ – 1,0 × 10 ⁻⁵	4,1 × 10 ⁻⁷ – 4,1 × 10 ⁻⁶	4,8 × 10 ⁻⁷ – 4,8 × 10 ⁻⁶	3,6 × 10 ⁻⁷ – 3,6 × 10 ⁻⁶	2,0 × 10 ⁻⁷ – 2,0 × 10 ⁻⁶	2,1 × 10 ⁻⁷ – 2,1 × 10 ⁻⁶	2,2 × 10 ⁻⁷ – 2,2 × 10 ⁻⁶

- ¹ On n'a répertorié aucune donnée sur les concentrations de TMMD dans le lait maternel.
- ² On présume que le nourrisson pèse 7,5 kg, inhale 2,1 m³ d'air par jour, boit 0,8 L d'eau par jour (lait maternisé) ou de 0,3 L d'eau par jour (lait non maternisé) et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ³ Pour les nourrissons nourris exclusivement au lait maternisé, l'apport provenant de l'eau correspond à l'apport provenant des aliments. La teneur en TMMD de l'eau utilisée pour reconstituer le lait maternisé a été obtenue par modélisation. On n'a répertorié aucune donnée sur les concentrations de TMMD dans le lait maternisé pour le Canada. Environ 50 % des nourrissons nourris au lait non maternisé commencent à consommer des aliments solides vers l'âge de 4 mois; à 6 mois, cette proportion atteint 90 % (MSN, 1990).
- ⁴ On présume que l'enfant pèse 15,5 kg, respire 9,3 m³ d'air par jour, boit 0,7 L d'eau par jour et ingère 100 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ⁵ On présume que l'enfant pèse 31,0 kg, respire 14,5 m³ d'air par jour, boit 1,1 L d'eau par jour et ingère 65 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ⁶ On présume que la personne pèse 59,4 kg, respire 15,8 m³ d'air par jour, boit 1,2 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ⁷ On présume que la personne pèse 70,9 kg, respire 16,2 m³ d'air par jour, boit 1,5 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ⁸ On présume que la personne pèse 72,0 kg, respire 14,3 m³ d'air par jour, boit 1,6 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (DHM, 1998).
- ⁹ On a présumé que 0,005 % de toute la TMMD importée au Canada était rejetée directement dans l'atmosphère (OCDE, 2003). La modélisation à l'aide du modèle ChemCAN 6.0 (CEMC, 2003) a montré que la concentration de TMMD dans l'air ambiant allait de 1,8 × 10⁻⁵ à 1,8 × 10⁻⁴ ng/m³. On a supposé que l'air ambiant était représentatif de l'exposition à l'air intérieur, car rien n'indique l'existence de sources supplémentaires de TMMD dans les milieux intérieurs. *Aucune donnée mesurée n'a été répertoriée.*
- ¹⁰ Comme aucune eau de contact n'est utilisée dans la fabrication du polyuréthane (Polyurethane Manufacturers Association, 1999), on a supposé qu'il n'y avait aucun rejet direct de TMMD dans l'eau au Canada. La modélisation à l'aide du modèle ChemCAN 6.0 (CEMC, 2003) a montré que la concentration de TMMD dans l'eau allait de 9,5 × 10⁻³ à 9,5 × 10⁻² ng/L. Dans le cas des nourrissons nourris au lait maternisé, la teneur en TMMD de l'eau utilisée pour reconstituer le lait maternisé tient compte de l'apport de TMMD à partir des aliments. *Aucune donnée mesurée n'a été répertoriée.*
- ¹¹ Aucune donnée mesurée n'a été répertoriée.
- ¹² N.D. = non disponible.
- ¹³ Du fait que les déchets solides associés à l'utilisation de la TMMD sont enfouis dans des décharges municipales, on a présumé que 0,01 % de toute la TMMD importée au Canada était rejetée directement dans le sol. La modélisation à l'aide du modèle ChemCAN 6.0 (CEMC, 2003) a montré que la concentration de TMMD dans le sol allait de 4,7 × 10⁻³ à 4,7 × 10⁻² ng/g. *Aucune donnée mesurée n'a été répertoriée.*

Tableau 2. Résumé de l'information portant sur les effets de la TMMD sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
Toxicité aiguë	DL₅₀ minimale par voie orale (cobaye) >400 mg/kg p.c. (NIOSH, 2002) [Autres études : NIOSH, 2002]
Toxicité à court terme causée par des doses répétées	Aucune donnée répertoriée
Toxicité subchronique	Aucune donnée répertoriée
Toxicité chronique/ cancérogénicité	Essai biologique de cancérogénicité chez le rat mâle : régime suffisant en protéines : 0, 250, 500 ou 1 000 ppm [0, 12,5, 25 ou 50 mg/kg p.c./jour; conversion tirée de Santé Canada (1994)]; régime carencé en protéines : 0, 125, 250 ou 500 ppm [0, 6,25, 12,5 ou 25 mg/kg p.c./jour; conversion tirée de Santé Canada (1994)] pendant 18 mois (période d'observation de 6 mois); hausse marquée de l'incidence de tumeurs pulmonaires observée à toutes les doses (régime suffisant en protéines : 1 %, 23 %, 37 % et 70 % pour le groupe témoin et les groupes ayant reçu une dose faible, une dose moyenne et une dose élevée, respectivement; régime carencé en protéines : 0 %, 6 %, 15 % et 26 % pour le groupe témoin et les groupes ayant reçu une dose faible, une dose moyenne et une dose élevée, respectivement) (Kommineni <i>et al.</i> , 1978). Les rats auxquels on a administré la dose la plus élevée présentaient, indépendamment du régime alimentaire, une hausse marquée de l'incidence des adénocarcinomes mammaires, des carcinomes de la glande de Zymbal et des carcinomes hépatocellulaires. Une hausse de l'incidence des tumeurs pulmonaires et hépatiques a aussi été observée au cours d'autres études de toxicité par voie alimentaire chez la souris et le rat (Grundmann et Steinhoff, 1970; Russfield <i>et al.</i> , 1975; Stula <i>et al.</i> , 1975) et d'une étude d'exposition par voie sous-cutanée chez le rat (Steinhoff et Grundmann, 1971). Une augmentation de l'incidence des tumeurs de la vessie et de l'urètre a été observée chez le chien après exposition par voie alimentaire à la TMMD (Stula <i>et al.</i> , 1977). Aucune hausse de l'incidence des papillomes cutanés n'a été observée après administration à des souris femelles de TMMD à titre d'initiateur ou de promoteur cutané (Rozinova <i>et al.</i> , 1998).
Toxicité pour le développement	Aucune donnée répertoriée
Toxicité pour la reproduction	Aucune donnée répertoriée
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	Test des micronoyaux Résultats positifs : souris, moelle osseuse (Salamone <i>et al.</i> , 1981) Résultats négatifs : rat, moelle osseuse; rat, sang périphérique (Wakata <i>et al.</i> , 1998) Mutagénicité, non-mammifère Résultats positifs : <i>Drosophila melanogaster</i> , avec activation (Kugler-Steigmeier <i>et al.</i> , 1989) Échange de chromatides soeurs Résultats positifs : rat, lymphocytes (Edwards et Priestly, 1992)

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Test des comètes Résultats positifs : souris, noyaux du foie, de la vessie et du cerveau (Sasaki <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>Test des micronoyaux Résultats positifs : lignées cellulaires MCL-5 et 5NA-1 (Schuler <i>et al.</i>, 1997)</p> <p>Mutagenicité Résultats positifs : <i>Salmonella typhimurium</i>, avec activation (McCann <i>et al.</i>, 1975; Baker et Bonin, 1981; Bridges <i>et al.</i>, 1981; Brooks et Dean, 1981; Garner <i>et al.</i>, 1981; Hubbard <i>et al.</i>, 1981; Ichinotsubo <i>et al.</i>, 1981; MacDonald, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Trueman, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Rao <i>et al.</i>, 1982; Haworth <i>et al.</i>, 1983; Cocker <i>et al.</i>, 1985, 1986; Hesbert <i>et al.</i>, 1985; Kugler-Steigmeier <i>et al.</i>, 1989; Wu <i>et al.</i>, 1989) <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>, avec activation (Matsushima <i>et al.</i>, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981) <i>Lymphome de souris L5178Y</i>, avec activation (Mitchell <i>et al.</i>, 1988; Myhr et Caspary, 1988) Résultats négatifs : <i>S. typhimurium</i>, avec activation (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Hubbard <i>et al.</i>, 1981; Ichinotsubo <i>et al.</i>, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shephard, 1981; Trueman, 1981; Haworth <i>et al.</i>, 1983) <i>S. typhimurium</i>, sans activation (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Garner <i>et al.</i>, 1981; Hubbard <i>et al.</i>, 1981; Ichinotsubo <i>et al.</i>, 1981; MacDonald, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Haworth <i>et al.</i>, 1983; Cocker <i>et al.</i>, 1985, 1986; Hesbert <i>et al.</i>, 1985)</p>
Mutation inverse chez <i>Salmonella typhimurium</i> , sans activation métabolique	<p>Résultats négatifs : Souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Garner <i>et al.</i>, 1981; Hubbard <i>et al.</i>, 1981; Ichinotsubo <i>et al.</i>, 1981; MacDonald, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nago et Takahashi, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Haworth <i>et al.</i>, 1983; Cocker <i>et al.</i>, 1985, 1986; Hesbert <i>et al.</i>, 1985)</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet observé ¹ /Résultats
<p>Mutation inverse chez <i>Salmonella typhimurium</i>, avec activation métabolique</p>	<p>Résultats négatifs :</p> <p>Souche TA98 (Hubbard <i>et al.</i>, 1981; Ichinotsubo <i>et al.</i>, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowlet et Severn, 1981)</p> <p>Souche TA100 (Richold et Jones, 1981)</p> <p>Souche TA1535 (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Haworth <i>et al.</i>, 1983)</p> <p>Souche TA1537 (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Richold et Jones, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Trueman, 1981; Haworth <i>et al.</i>, 1983)</p> <p>Souche TA1538 (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Richold et Jones, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Trueman, 1981)</p> <p>Résultats ambigus :</p> <p>Souche TA100 (Trueman, 1981)</p> <p>Résultats positifs :</p> <p>Souche TA98 (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Garner <i>et al.</i>, 1981; MacDonald, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Trueman, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Rao <i>et al.</i>, 1982; Kugler-Steigmeier <i>et al.</i>, 1989; Wu <i>et al.</i>, 1989)</p> <p>Souche TA100 (Baker et Bonin, 1981; Brooks et Dean, 1981; Garner <i>et al.</i>, 1981; Hubbard <i>et al.</i>, 1981; Ichinotsubo <i>et al.</i>, 1981; MacDonald, 1981; Martire <i>et al.</i>, 1981; Nagao et Takahashi, 1981; Rowland et Severn, 1981; Simmon et Shepherd, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981; Haworth <i>et al.</i>, 1983; Cocker <i>et al.</i>, 1985, 1986; Hesbert <i>et al.</i>, 1985; Kugler-Steigmeier <i>et al.</i>, 1989; Wu <i>et al.</i>, 1989)</p> <p>Souche TA1535 (Trueman, 1981)</p> <p>Souche TA1538 (Garner <i>et al.</i>, 1981)</p> <p>Souche non précisée (McCann <i>et al.</i>, 1975)</p>
	<p><i>E. coli</i>, sans activation (Gatehouse, 1981; Matsushima <i>et al.</i>, 1981; Venitt et Crofton-Sleigh, 1981)</p> <p><i>E. coli</i>, avec activation (Gatehouse, 1981; Matsushima <i>et al.</i>, 1981)</p> <p><i>Saccharomyces cerevisiae</i>, avec et sans activation (Mehta et von Borstel, 1981)</p> <p><i>Lymphome de souris L5178Y</i>, sans activation (Mitchell <i>et al.</i>, 1988; Myhr et Caspary, 1988)</p> <p>Échange de chromatides soeurs</p> <p>Résultats positifs : Cellules ovariennes du hamster chinois, avec et sans activation (Galloway <i>et al.</i>, 1985)</p> <p>Résultats négatifs : Cellules ovariennes du hamster chinois, avec et sans activation (Perry et Thomson, 1981)</p> <p>Synthèse d'ADN non programmée</p> <p>Résultats positifs : Hépatocytes primaires du rat, de la souris et du hamster, sans activation (McQueen <i>et al.</i>, 1981; Williams <i>et al.</i>, 1982; Mori <i>et al.</i>, 1988)</p>

¹ DL₅₀ = dose létale médiane.

Références

- Baker, R.S.U., et Bonin, A.M. 1981. Study of 42 coded compounds with the *Salmonella*/mammalian microsome assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 249–260 [cité dans CIRC, 1993].
- Bridges, B.A., MacGregor, D., Zeiger, E., Bonin, A., Dean, B.J., Lorenzo, F., Garner, R.C., Gatehouse, D., Hubbard, S., Ichinotsubo, D., MacDonald, D., Martire, G., Matsushima, T., Mohn, G., Nagao, M., Richold, M., Rowland, I., Simmon, V., Skopek, T., Truman, R., et Venitt, S. 1981. Summary report on the performance of bacterial mutation assays. *Prog. Mutat. Res.* 1: 49–67 [cité dans CIRC, 1993].
- Brooks, T.M., et Dean, B.J. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. *Prog. Mutat. Res.* 1: 261–270 [cité dans CIRC, 1993].
- CEMC (Canadian Environmental Modelling Centre). 2003. ChemCAN: Level III fugacity model of regional fate of chemicals. Version 6.00, août 2003.
- Cheever, K.L., Richards, D.E., Weigel, W.W., Begley, K.B., Savage, R.E., Jr., et Daniel, F.B. 1988. Macromolecular adduct formation by 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in adult male rat. *Scand. J. Work Environ. Health* 14(Suppl. 1): 57–59 [cité dans CIRC, 1993].
- Cheever, K.L., Richards, D.E., Weigel, W.W., Begley, K.B., DeBord, D.G., Swarengin, T.F., et Savage, R.E., Jr. 1990. 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline) (TMMD): comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal administration in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14: 273–283 [cité dans CIRC, 1993].
- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1993. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme, vol. 57, p. 271–303.
- Cocker, J., Boobis, A.R., Gibson, J.F., et Davies, D.S. 1985. The metabolic activation of 4,4'-methylene bis(2-chlorobenzeneamine) to a bacterial mutagen by hepatic postmitochondrial supernatant from human and other species. *Environ. Mutagen.* 7: 501–509 [cité dans CIRC, 1993].
- Cocker, J., Boobis, A.R., et Davies, D.S. 1986. Routes of activation of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and 4,4'-methylenedianiline to bacterial mutagens. *Food Chem. Toxicol.* 24: 755–756 [cité dans CIRC, 1993].
- DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario).
- Edwards, J.W., et Priestly, B.T. 1992. Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Hum. Exp. Toxicol.* 11: 229–236 [cité dans CIRC, 1993].
- Environnement Canada. 2001. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999*. Avis concernant certaines substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS), *Gazette du Canada*, vol. 135, n° 46, p. 4194–4211 <<http://canadagazette.gc.ca/partI/2001/20011117/pdf/g1-13546.pdf>>.
- Galloway, S.M., Bloom, A.D., Resnick, M., Margolin, B.H., Nakamura, F., Archer, P., et Zeiger, E. 1985. Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ. Mutagen.* 7: 1–51 [cité dans CIRC, 1993].
- Garner, R.C., Welch, A., et Pickering, C. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 280–284 [cité dans CIRC, 1993].
- Gatehouse, D. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the “microtiter” fluctuation test. *Prog. Mutat. Res.* 1: 376–386 [cité dans CIRC, 1993].
- Grundmann, E., et Steinhoff, D. 1970. Liver and lung tumours after administration of 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane to rats. *Z. Krebsforsch.* 74: 28–39 [cité dans CIRC, 1993].
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., et Zeiger, E. 1983. *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 1: 3–142 [cité dans CIRC, 1993].
- Hesbert, A., Bottin, M.C., et De Ceaurriz, J. 1985. Mutagenicity of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) “MOCA” and its N-acetyl derivatives in *S. typhimurium*. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55: 169–174 [cité dans CIRC, 1993].

- Hubbard, S.A., Green, M.H.L., Bridges, B.A., Wain, A.J., et Bridges, J.W. 1981. Fluctuation test with S9 and hepatocyte activation. *Prog. Mutat. Res.* 1: 361–370 [cité dans CIRC, 1993].
- Ichinotsubo, D., Mower, H., et Mandel, M. 1981. Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. *Prog. Mutat. Res.* 1: 298–301 [cité dans CIRC, 1993].
- Kommineni, C., Groth, D.H., Froctt, I.J., Voelker, R.W., et Stanovick, R.P. 1978. Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 149–171 [cité dans CIRC, 1993].
- Kugler-Steigmeier, M.E., Friederich, U., Graf, U., Lutz, W.K., Maier, P., et Schlatter, C. 1989. Genotoxicity of aniline derivatives in various short-term tests. *Mutat. Res.* 211: 279–289 [cité dans CIRC, 1993].
- MacDonald, D.J. 1981. *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. *Prog. Mutat. Res.* 1: 285–297 [cité dans CIRC, 1993].
- Martire, G., Vricella, G., Perfumo, A.M., et De Lorenzo, F. 1981. Evaluation of the mutagenic activity of coded compounds in the *Salmonella* test. *Prog. Mutat. Res.* 1: 271–279 [cité dans CIRC, 1993].
- Matsushima, T., Takamoto, Y., Shirai, A., Sawamura, M., et Sugimura, T. 1981. Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *Prog. Mutat. Res.* 1: 387–395 [cité dans CIRC, 1993].
- McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E., et Ames, B.N. 1975. Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 72: 5135–5139 [cité dans CIRC, 1993].
- McQueen, C.A., Maslansky, C.J., Crescenzi, S.B., et Williams, G.M. 1981. The genotoxicity of 4,4'-methylenebis-2-chloroaniline in rat, mouse and hamster hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 58: 231–235 [cité dans CIRC, 1993].
- Mehta, R.D., et von Borstel, R.C. 1981. Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. *Prog. Mutat. Res.* 1: 414–423 [cité dans CIRC, 1993].
- Mitchell, A.D., Rudd, C.J., et Caspary, W.J. 1988. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(Suppl. 13): 37–101 [cité dans CIRC, 1993].
- Mori, H., Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Kawai, K., Mashizu, N., et Shimizu, H. 1988. Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat. Res.* 204: 683–688 [cité dans CIRC, 1993].
- MSN (Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada). 1990. L'allaitement maternel au Canada : pratiques et tendances actuelles. Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, 9 p. (N° de catalogue : H39-199/1990F; ISBN 0-662-18397-5) [cité dans DHM, 1998].
- Myhr, B.C., et Caspary, W.J. 1988. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis system: intralaboratory results for 63 coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ. Mol. Mutagen.* 12(Suppl. 13): 103–194 [cité dans CIRC, 1993].
- Nagao, M., et Takahashi, Y. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 302–313 [cité dans CIRC, 1993].
- NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health). 2002. Benzenamine, 4,4'-methylenebis(2-chloro-). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) No. CY1050000. Department of Health and Human Services des États-Unis. Dernière mise à jour : 07/2002. Recherche dans la base de données réalisée le 7 août 2002 (<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>).
- OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques). 2003. OECD emission scenario document on plastic additives. Édition révisée. Environmental Health and Safety Publications: Series on Emission Scenario Documents. Direction de l'Environnement. Juillet 2003.
- Perry, P.E., et Thomson, E.J. 1981. Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. *Prog. Mutat. Res.* 1: 560–569 [cité dans CIRC, 1993].
- Polyurethane Manufacturing Association. 1999. MOCA safe use guidance for the castable polyurethane industry. Prepared by the Polyurethane Manufacturers Association, Donald P. Gallo (Esq., Legal Counsel), Dr. Theodore J. Hogan (Health & Safety Consultant). Révisé en avril 1999. Téléchargé en février 2005 (<http://www.mocahome.org>).

- Rao, T.K., Dorsey, G.F., Allen, B.E., et Epler, J.L. 1982. Mutagenicity of 4,4'-methylenedianiline derivatives in the *Salmonella* histidine reversion assay. *Arch. Toxicol.* 49: 185–190 [cité dans CIRC, 1993].
- Richold, M., et Jones, E. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 314–322 [cité dans CIRC, 1993].
- Rowland, I., et Severn, B. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Prog. Mutat. Res.* 1: 323–332 [cité dans CIRC, 1993].
- Rozinova, E., Khalil, M., et Bonin, A.M. 1998. MOCA and some proposed substitutes (Cyanacure, Conacure, Polacure 740M and Ethacure 300) as two-stage carcinogens in HRA/Skh hairless mice. *Mutat. Res.* 398: 111–121.
- Russfield, A.B., Homburger, F., Boger, E., Van Dongen, C.G., Weisburger, E.K., et Weisburger, J.H. 1975. The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31: 47–54 [cité dans CIRC, 1993].
- Salamone, M.F., Heddle, J.A., et Katz, M. 1981. Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 686–697 [cité dans CIRC, 1993].
- Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* — L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ministre des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ontario). 42 p. (<http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/approache.pdf>).
- Sasaki, Y.F., Fujikawa, K., Ishida, K., Kawamura, N., Nishikawa, Y., Ohta, S., Satoh, M., Madarame, H., Ueno, S., Susa, N., Matsusaka, N., et Tsuda, S. 1999. The alkaline single cell gel electrophoresis assay with mouse multiple organs: results with 30 aromatic amines evaluated by the IARC and U.S. NTP. *Mutat. Res.* 440: 1–18.
- Schuler, M., Rupa, D.S., et Eastmond, D.A. 1997. A critical evaluation of centromeric labeling to distinguish micronuclei induced by chromosomal loss and breakage *in vitro*. *Mutat. Res.* 392: 81–95.
- Simmon, V.F., et Shepherd, G.F. 1981. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.* 1: 333–342 [cité dans CIRC, 1993].
- Steinhoff, D., et Grundmann, E. 1971. Carcinogenic effect of 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane in rats. *Naturwissenschaften* 58: 578 [cité dans CIRC, 1993].
- Stula, E.F., Sherman, H., Zapp, J.A., Jr., et Clayton, J.W., Jr. 1975. Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31: 159–176 [cité dans CIRC, 1993].
- Stula, E.F., Barnes, J.R., Sherman, H., Reinhardt, C.F., et Zapp, Z.A., Jr. 1977. Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA®). *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1: 31–50 [cité dans CIRC, 1993].
- Trueman, R.W. 1981. Activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* reverse mutation test. *Prog. Mutat. Res.* 1: 343–350 [cité dans CIRC, 1993].
- Union européenne. 2003. European Commission technical guidance document on risk assessment: Part II. Union européenne, Centre commun de recherche, Institut de la santé et de la protection des consommateurs, Bureau européen des substances chimiques (<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>).
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1999. Draft report on level 2 substances in the Binational Toxics Strategy: A U.S. perspective. Great Lakes National Program Office, U.S. EPA, décembre (<http://www.epa.gov/glnpo/p2/bns.html#Level%20II%20Substances>).
- U.S. EPA . 2003. Estimation Program Interface (EPI) Suite (EPISuite™) Version 3.11, 10 juin 2003. Modèles élaborés par l'Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. EPA, et la Syracuse Research Corporation (<http://www.epa.gov/opptintr/exposure/docs/episuite.htm>).
- Venitt, S., et Crofton-Sleigh, C. 1981. Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Prog. Mutat. Res.* 1: 351–360 [cité dans CIRC, 1993].
- Wakata, A., Miyamae, Y., Sato, S., Suzuki, T., Morita, R., Asano, N., Awogi, T., Kondo, K., et Hayashi, M. 1998. Evaluation of the rat micronucleus test with bone marrow and peripheral blood: summary of the 9th collaborative study by CSGMT/JEMS-MMS. *Environ. Mol. Mutagen.* 32: 84–100.
- Williams, G.M., Laspia, M.F., et Dunkel, V.C. 1982. Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97: 359–370 [cité dans CIRC, 1993].

Wu, K., Bonin, A.M., Leslie, C.L., Baker, R.S.U., et Stacey, N.H. 1989. Genotoxicity and effects on rat liver drug-metabolizing enzymes by possible substitutes for 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline). *Carcinogenesis* 10: 2119–2122 [cité dans CIRC, 1993].