

Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999

Rapport de suivi sur une substance de la LSIP1 pour laquelle il n'existait pas suffisamment de renseignements permettant de déterminer si elle était « toxique » pour la santé humaine

3,5-diméthylaniline

octobre 2002

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS	4
1.0 INTRODUCTION	6
2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE QUE COMPORTE LA 3,5-DIMÉTHYLANILINE POUR LA SANTÉ HUMAINE, EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN OCTOBRE 1992) (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1993)	6
3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À LA LSIP1 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE OCTOBRE 1992 ET DÉCEMBRE 2000)	7
3.1 PRODUCTION, IMPORTATION, UTILISATION ET REJET	7
3.2 EXPOSITION DE LA POPULATION	7
3.3 CARACTÉRISATION DU DANGER	7
3.4 CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE ET CONCLUSIONS	9
3.5 INCERTITUDES ET DEGRÉ DE CONFIANCE LIÉS À LA CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE.....	9
3.6 MESURES DE SUIVI.....	10
4.0 BIBLIOGRAPHIE	11
ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE – NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS POUR L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » POUR LA SANTÉ HUMAINE AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE 1999	17

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : PRÉDICTIONS DU RQCA POUR LA 3,5-DIMÉTHYLANILINE PAR TOPKAT (VERSION 5.01)	13
---	----

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

CAS	Chemical Abstracts Service
LCPE 1988	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LCPE 1999	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999</i>
kg p.c.	kilogramme de poids corporel
DL ₅₀	dose létale médiane
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
LES	Liste extérieure des substances
DSEO	dose sans effet observé
NTP	National Toxicology Program
LSIP1	Première Liste des substances d'intérêt prioritaire
RQCA	rapport quantitatif constitution-activité
RQCT	rapport quantitatif constitution-toxicité

SYNOPSIS

La 3,5-diméthylaniline sert principalement d'intermédiaire dans la fabrication des colorants azoïques et on ne pensait pas qu'elle était produite ou importée au Canada avant qu'elle ne soit récemment citée dans un avis en vertu de l'annexe 1, conformément aux dispositions concernant les substances nouvelles de la LCPE 1999. On n'a pas relevé de données sur la présence de cette substance dans les produits importés au Canada.

La 3,5-diméthylaniline a été inscrite sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) publiée en vertu de la LCPE 1988 afin d'évaluer le risque qu'elle peut poser pour l'environnement et la santé humaine. Elle figure aussi sur la Liste extérieure des substances (LES). L'importation et la fabrication sont donc limitées à 1000 kg/an par déclarant potentiel en vertu de l'article 81 de la LCPE 1999 et du Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles.

Tel qu'indiqué dans le Rapport d'évaluation publié en 1993, les données pertinentes relevées avant octobre 1992 ont été jugées insuffisantes pour déterminer si la 3,5-diméthylaniline était «toxique» pour la santé humaine au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988.

Au cours de la période suivant la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1 (avant décembre 2000), on n'a pas relevé d'autres données de surveillance ni d'études valables sur des espèces expérimentales ou des humains se rapportant à l'évaluation des risques pour la santé humaine que pose le paramètre probablement critique pour la 3,5-diméthylaniline. Toutefois, les prédictions résultant de la modélisation du rapport quantitatif constitution- activité (RQCA) indiquent avec un degré de confiance de modéré à élevé que la 3,5-diméthylaniline est susceptible d'être cancérigène et mutagène dans les modèles expérimentaux. Par conséquent, on arrive à la conclusion qu'il existe des raisons de suspecter que la 3,5-diméthylaniline est « toxique » sur le plan de la santé humaine.

L'information nécessaire à la formulation d'une conclusion plus définitive en vertu de la LCPE comprend des essais sur des espèces utilisées à des fins expérimentales pour étudier la toxicité de la substance administrée par doses répétées et la cancérigénicité.

À la suite de la publication du présent avis, toute entreprise faisant usage de la 3,5-diméthylaniline est priée de se faire connaître et de fournir les données pertinentes à une évaluation plus complète et à la formulation d'une conclusion plus certaine concernant la toxicité de cette substance ou la décision de considérer qu'elle n'est pas toxique. **Il est proposé que, faute de recevoir des renseignements pertinents, les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent que cette substance est « toxique » au sens de l'alinéa 64(c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999.**

1.0 INTRODUCTION

Une Introduction commune décrivant la façon dont a été préparée la mise à jour des Rapports d'évaluation des sept substances (y compris la 3,5-diméthylaniline) figurant sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) et pour lesquelles les données ont été jugées insuffisantes pour déterminer si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1988* (LCPE 1988) est affichée sur tous les sites Web où les Rapports d'évaluation paraissent.¹

La stratégie de recherche bibliographique employée pour relever les nouvelles données critiques (y compris l'activité commerciale au Canada, l'exposition humaine et les effets) sur la 3,5-diméthylaniline est présentée dans l'Annexe A du présent Rapport d'évaluation. Seules les données utiles acquises avant décembre 2000 ont été prises en compte pour déterminer si la 3,5-diméthylaniline était « toxique » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999).

2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE QUE COMPORTE LA 3,5-DIMÉTHYLANILINE POUR LA SANTÉ HUMAINE, EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN OCTOBRE 1992) (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1993)

La 3,5-diméthylaniline (numéro de registre du Chemical Abstracts Service, ou CAS, 108-69-0) est l'une des six diméthylanilines ou xylidines isomères dont la formule brute est C₈H₁₁N. Bien que ces composés servent surtout d'intermédiaire dans la fabrication des colorants azoïques, au moment de la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1, la 3,5-diméthylaniline n'était ni produite, ni importée au Canada, et on n'a relevé aucune donnée sur sa présence dans les produits importés. Cette substance ne se retrouve pas à l'état naturel et rien ne laisse croire à son transport atmosphérique transfrontalier.

Il n'existait pas suffisamment de données pour estimer quantitativement l'exposition de la population au Canada. On n'a pas relevé de données de surveillance ni de renseignements sur la présence de la 3,5-diméthylaniline dans les effluents ou les émissions au Canada ou dans d'autres pays.

Lorsque le Rapport d'évaluation des substances de la LSIP1 a été publié, on n'a pas relevé de données convenables concernant les effets toxicologiques de la 3,5-diméthylaniline sur les humains ou les animaux exposés à court ou à long terme à cette substance. Les résultats des

¹ Voir « Introduction aux Rapports d'évaluation visant à réexaminer les substances pour lesquelles il n'existait pas suffisamment de données permettant de juger si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine (alinéa 11c) de la LCPE 1988; alinéa 64c) de la LCPE 1999) » au site Web suivant: <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/lcip1.htm>

études limitées relevées au sujet de la génotoxicité de la 3,5-diméthylaniline étaient équivoques. Les données quantitatives sur les relations dose-réponse étaient limitées à des DL₅₀ par voie orale chez les rats et les souris, ainsi qu'à des doses occasionnant une méthémoglobinémie chez les chats exposés à la 3,5-diméthylaniline par injection intraveineuse. À la lumière des données disponibles, il a donc été impossible d'apporter des preuves valables de la cancérogénicité de la 3,5-diméthylaniline chez les animaux ou les humains ou de caractériser la réponse à l'exposition dans le cas des effets néoplasiques ou autres.

Les données ont donc été jugées insuffisantes pour déterminer si la 3,5-diméthylaniline était « toxique » au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988.

3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À LA LSIP1 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE OCTOBRE 1992 ET DÉCEMBRE 2000)

3.1 Production, importation, utilisation et rejet

Avec l'exception de la récente soumission à l'annexe 1 concernant les substances nouvelles de la LCPE 1999, on n'a pas relevé de données quantitatives ou qualitatives sur la production commerciale, l'importation, l'utilisation ou le rejet de 3,5-diméthylaniline au Canada ou aux États-Unis, et il était improbable qu'il est production ou d'importation de cette substance au Canada. La 3,5-diméthylaniline n'est pas actuellement et n'a jamais été enregistrée comme ingrédient actif ou composant des pesticides homologués au Canada (Santé Canada, 2000). On n'a pas relevé de données sur la présence de 3,5-diméthylaniline dans les produits de consommation importés au Canada (ou ailleurs). Actuellement, cette substance figure sur la Liste extérieure des substances (LES) en vertu de la LCPE 1999, et son importation ainsi que sa fabrication sont limitées par l'article 81 de la LCPE 1999 et le Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles à 1 000 kg/année par déclarant potentiel.

3.2 Exposition de la population

On n'a pas relevé de données sur les concentrations mesurées de 3,5-diméthylaniline dans les milieux naturels ou les produits au Canada (ou dans d'autres pays). Comme cette substance fait l'objet d'une petite quantité d'activité commerciale au Canada et aux États-Unis, il est improbable qu'elle pénètre dans l'environnement canadien en quantité importante et que la population générale du Canada y soit donc exposée de cette manière.

3.3 Caractérisation du danger

Les données toxicologiques relevées après la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1 et avant décembre 2000 sont limitées à des études de génotoxicité *in vitro* où la 3,5-diméthylaniline a induit des aberrations chromosomiques dans les cellules des poumons de hamsters chinois (JETOC, 1999) et la N-hydroxy-3,5-diméthylaniline a induit une faible réponse mutagène dans la bactérie *Salmonella typhimurium* exposée à de très faibles doses de cette substance (Marques

et al., 1997), à des recherches sur la méthémoglobinémie chez de petits groupes de rats exposés par ingestion ou injection intraveineuse à un seul niveau de dose (Cauchon et Krishnan, 1997; Shardonofsky et Krishnan, 1997) et à une étude de toxicité de 28 jours à dose répétée où une grande diversité de paramètres ont été examinés chez des rats exposés par gavage (JETOC, 1999). À la suite de cette dernière étude, pour laquelle une documentation limitée seulement était disponible, on a observé chez les rats des effets nocifs sur les paramètres hématologiques et le poids de la rate, ainsi que des effets histopathologiques sur la rate et la glande thyroïde à une dose de 60 mg de 3,5-diméthylaniline/kg p.c. par jour (la dose minimale avec effet observé, ou DMEO) et plus, tandis qu'aucun effet n'a été observé à une dose de 10 mg/kg p.c. par jour (la dose sans effet observé, ou DSEO) (JETOC, 1999).

Bien qu'il existe peu de données concernant les effets toxicologiques de la 3,5-diméthylaniline sur les espèces utilisées en laboratoire, les résultats des études expérimentales disponibles indiquent que tous les autres isomères de la xylydine (c.-à-d. la 2,3-, la 2,4-, la 2,5-, la 2,6- et la 3,4-diméthylaniline) sont cancérigènes pour les rongeurs ou mutagènes pour *S. typhimurium* (Santé Canada, 1993).

Compte tenu des données expérimentales limitées permettant de caractériser le danger que comporte la 3,5-diméthylaniline et la réponse à l'exposition à cette substance, on a prédit sa capacité à induire la toxicité en se fondant sur les résultats de la modélisation informatisée du rapport quantitatif constitution-activité (RQCA) faite au moyen de TOPKAT (version 5.01) et de Pallus Hazard Expert (version 3.0).

La toxicité de la 3,5-diméthylaniline pour divers paramètres a été estimée au moyen de TOPKAT; le tableau 1 présente un résumé détaillé des prédictions du modèle et des critères de validation. À la lumière de ces prédictions, on peut dire avec beaucoup de confiance que la 3,5-diméthylaniline est mutagène dans le test d'Ames et cancérigène chez les souris et les rats mâles. TOPKAT n'a pu prédire avec certitude le potentiel cancérigène de la 3,5-diméthylaniline pour les souris ou les rats femelles. Les données quantitatives sur la réponse à la dose prédite par le modèle ont été limitées à une DMENO chronique par voie orale de 6,2 mg/kg p.c. par jour pour les rats, fondée sur les concentrations auxquelles des augmentations de la leucémie myélomonocytaire, des carcinomes hépatocellulaires, ainsi que des carcinomes et des adénomes des alvéoles ou des bronches ont été observés pour les analogues les plus proches² (c.-à-d. la 2,4,5-triméthylaniline, la p-crésidine et le toluène-2,5-diamine). La DMENO chronique par voie orale prédite pour les rats est semblable à la DSEO par voie orale obtenue pour des rats de laboratoire (10 mg/kg p.c. par jour) calculée d'après les résultats de la seule étude convenable de toxicité à dose répétée pour les animaux qui a été relevée, même si elle est à court terme (JETOC, 1999). Les prédictions du modèle permettent de dire avec beaucoup de confiance que la 3,5-diméthylaniline ne peut pas induire une toxicité pour la croissance. TOPKAT a calculé que,

² TOPKAT détermine les « analogues les plus proches » en fonction de la similarité des attributs électroniques moléculaires (le volume moléculaire, la forme et la symétrie) de la structure recherchée avec ceux d'autres composés figurant dans l'ensemble de données de TOPKAT.

chez les rats, la DL₅₀ par voie orale était de 1,1 g/kg p.c. par jour (intervalle de confiance à 95 % = 0,28–4,3 g/kg p.c.), ce qui est semblable aux valeurs expérimentales mentionnées pour cette substance (Santé Canada, 1993).

Les prédictions concernant le danger de la 3,5-diméthylaniline pour la santé faites au moyen de Hazard Expert³ concordent avec les résultats de TOPKAT. En se fondant largement sur la présence du fragment amino hétéro-aromatique, Hazard Expert a déterminé que la 3,5-diméthylaniline était à la fois cancérigène (catégorie 1 : toxicité relative de 60 à 100 %, « très probable ») et mutagène (catégorie 2A : toxicité relative de 48 à 59 %, « probable »). Toutefois, ce composé ne cause probablement pas d'irritation, d'immunotoxicité ou de neurotoxicité chez les mammifères qui l'inhalent ou l'ingèrent. Hazard Expert n'a pas été en mesure de prédire avec confiance que la 3,5-diméthylaniline pouvait induire la tératogénicité ou la sensibilisation chez les mammifères (catégorie 3 : toxicité relative de 3 à 35 %, « incertain »).

3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine et conclusions

Bien qu'il n'existe pas de données sur la toxicité à long terme de la 3,5-diméthylaniline pour les animaux de laboratoire, les résultats de la modélisation du RQCA confirment l'hypothèse que cette substance a un potentiel cancérigène comportant un mode plausible d'induction de tumeurs impliquant une interaction directe avec le matériel génétique. Par conséquent, on arrive à la conclusion qu'il existe des raisons de suspecter que la 3,5-diméthylaniline est « toxique » sur le plan de la santé humaine.

3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

On peut affirmer avec un degré de certitude relativement élevé que la population générale n'est pas exposée à la 3,5-diméthylaniline présente dans l'environnement en raison de son utilisation commerciale. Toutefois, comme il n'existe pas de données quantitatives sur la présence de cette substance dans les produits de consommation, l'exposition de la population à la 3,5-diméthylaniline dans ces produits est très incertaine.

Le degré de confiance dans les données toxicologiques permettant de conclure que la 3,5-diméthylaniline est « toxique » au sens de la LCPE 1999 est de faible à modéré. Les prédictions relatives à la toxicité faites au moyen de deux modèles de RQCA indiquent avec un degré de confiance de modéré à élevé que la 3,5-diméthylaniline peut être à la fois cancérigène et mutagène. Même s'il existe des données limitées concernant les effets toxicologiques de cette substance sur les espèces expérimentales, les études disponibles portent à croire que les isomères de la xylidine (c.-à-d. la 2,3-, la 2,4-, la 2,5-, la 2,6- et la 3,4-diméthylaniline) sont cancérigènes pour les rongeurs ou mutagènes.

³ Hazard Expert évalue la toxicité potentielle d'une substance chimique en se fondant seulement sur la présence de fragments moléculaires ou de groupes fonctionnels dont le potentiel de toxicité est connu.

3.6 Mesures de suivi

Étant donné que la 3,5-diméthylaniline est produite, importée, utilisée ou rejetée dans des quantités limitées au Canada, il est peu probable que cette substance pénètre dans l'environnement canadien en quantités importantes. Puisqu'elle figure sur la LES, son importation et sa fabrication sont limitées par l'article 81 de la LCPE 1999 et le Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles à 1 000 kg/année par déclarant potentiel.

Des informations additionnelles sont présentement demandés aux entreprises faisant usage de la 3,5-diméthylaniline dans le but d'en arriver à une conclusion plus certaine concernant la toxicité de cette substance ou la décision de considérer qu'elle n'est pas toxique. **Il est proposé que, faute de recevoir des renseignements pertinents, les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent que cette substance est « toxique » au sens de l'alinéa 64(c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 (LCPE 1999).**

4.0 BIBLIOGRAPHIE

- Cauchon, D. et K. Krishnan. 1997. In-vitro and in-vivo evaluations of the methaemoglobinaemic potential of xylidine isomers in the rat, *J. Appl. Toxicol.* 17(6): 397-404.
- CIS (Camford Information Services). 2001. *Chemical Process Industries (CPI) Product Profiles*, Scarborough (Ont.).
- Environnement Canada. 2000a. Communication personnelle (août 2000) avec Y. Bovet et E. Dowdall, Section de l'utilisation des produits et de l'exécution des contrôles, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).
- Environnement Canada. 2000b. Recherche (décembre 2000) dans l'Inventaire national des rejets de polluants, 1994-2000 (<http://www.ec.gc.ca/pdb/npri/>).
- Gouvernement du Canada. 1993. Loi canadienne sur la protection de l'environnement, *Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation, 3,5-Diméthylaniline*, Ministère des Approvisionnement et Services, Ottawa (Ont.) (ISBN 0662-20489-1), 10 p.
- HDI (Health Designs, Inc.). 1997. *TOPKAT 5.0 training manual*, avril 1997. Préparé pour Oxford Molecular Group, Inc. (R.-U.).
- JETOC (Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Centre). 1999. JETOC Information Sheet No. 38, Special Issue No. 5, Tokyo (Japon).
- Marques, M.M., L.L.G. Mourato, M.T. Amorim, M.A. Santos, W.B. Melchior et F.A. Beland. 1997. Effect of substitution site upon the oxidation potentials of alkylanilines, the mutagenicities of N-hydroxyalkylanilines, and the conformations of alkylaniline-DNA adducts, *Chem. Res. Toxicol.* 10: 1266-1274.
- Santé Canada. 1993. Canadian Environmental Protection Act. *Priority Substances List supporting documentation. Health-related sections for 3,5-diméthylaniline*, juillet 1993, Section des substances d'intérêt prioritaire, Division des substances environnementales, Ottawa (Ont.).
- Santé Canada. 2000. Communication personnelle (15 août, 2000) de G. Moore, Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Ottawa (Ont.).
- Shardonofsky, S. et K. Krishnan. 1997. Characterization of methaemoglobinaemia induced by 3,5-xylidine in rats, *J. Toxicol. Environ. Health* 50: 595-604.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 2000. Base de données du Toxic Release Inventory (http://www.epa.gov/enviro/html/tris/tris_info.htm.) Recherche en ligne effectuée en décembre 2000.

Tableau 1 : Prédictions du RQCA pour la 3,5-diméthylaniline par TOPKAT (version 5.01)

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats¹	Conclusion
Potentiel de toxicité pour la croissance	Modèle carboaromatique (version 3.1)	D'après les analyses univariées et multivariées d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée que la 3,5-diméthylaniline est toxique pour la croissance était de 0,001 (fortement négative). On peut accorder un degré élevé de confiance à cette prédiction en raison de l'examen des analogues les plus proches utilisés à cette fin (c.-à-d. le test de l'hypothèse). Pour les deux analogues les plus proches, les distances de similarité du rapport quantitatif constitution-toxicité (RQCT) étaient de 0,11 et 0,127, et le modèle a prédit qu'il n'y avait pas de toxicité pour la croissance (conformément aux données expérimentales).	Aucun potentiel de toxicité pour la croissance; degré élevé de confiance dans la prédiction.
Potentiel de mutagénicité d'Ames	Modèle amino avec un seul noyau de benzène (version 3.1)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée que la 3,5-diméthylaniline est mutagène pour <i>S. typhimurium</i> était de 1,00 (fortement positive). Compte tenu des critères du test de l'hypothèse, la confiance dans cette prédiction est élevée. Pour les deux analogues les plus proches, les distances de similarité du RQCT étaient de 0,093 et 0,101, et le modèle a prédit qu'ils étaient mutagènes (conformément aux résultats expérimentaux obtenus pour chaque composé).	Mutagénicité; degré élevé de confiance dans la prédiction.
Cancérogénicité pour la souris femelle	National Toxicology Program (NTP), appel de cancérogénicité (version 3.2)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée que la 3,5-diméthylaniline est cancérogène chez la souris femelle était de 0,846 (faiblement positive). Toutefois, compte tenu des critères	Prédiction erronée.

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats ¹	Conclusion
Cancérogénicité, souris mâle	NTP, appel de cancérogénicité (version 3.2)	<p>du test de l'hypothèse, cette valeur est peu digne de foi. Même si, pour les trois analogues les plus proches, les distances de similarité du RQCT étaient de 0,190, 0,172 et 0,196, l'analogue le plus proche (l'azobenzène) n'est pas cancérogène, ce qui va à l'encontre de la prédiction selon laquelle la 3,5-diméthylaniline est cancérogène. Cette dernière prédiction est donc jugée douteuse.</p> <p>D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. Les prédictions étaient à l'extérieur de la région de prédiction optimale, mais dans la région permise. La probabilité calculée que la 3,5-diméthylaniline est cancérogène pour la souris mâle était de 1,00 (fortement positive). Compte tenu des critères du test de l'hypothèse, le degré de confiance dans cette prédiction est modéré. Pour l'analogue le plus proche (le chlorure de 4,4-méthylènedianiline) utilisé dans la prédiction, la distance de similarité du QRCT était de 0,155, et le modèle a correctement prédit que cette substance était cancérogène. Toutefois, les deux autres analogues les plus proches (le 2,4-diaminotoluène et le toluène-2,5-diamine) ne sont pas cancérogènes.</p>	Cancérogénicité chez la souris mâle; degré modéré de confiance dans la prédiction.
Cancérogénicité, rat mâle	NTP, appel de cancérogénicité (version 3.2)	<p>D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée que la 3,5-diméthylaniline est cancérogène pour les rats mâles était de 0,980 (fortement positive). À la suite du test de l'hypothèse, un degré élevé de confiance peut être accordé à cette prédiction. Pour les deux composés les plus proches utilisés dans la prédiction (la 2,6-xylidine et la p-chloroaniline), les distances de similarité du RQCT étaient respectivement de 0,013 et 0,05, et le modèle</p>	Cancérogénicité chez le rat mâle; degré élevé de confiance dans la prédiction.

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats¹	Conclusion
Cancérogénicité, rat femelle	NTP, appel de cancérogénicité (version 3.2)	a prédit correctement que ces substances étaient cancérogènes. D'après les analyses d'interrogation, l'estimation était à l'extérieur de la région de prédiction optimale, mais dans l'intervalle permis. Une probabilité de 1,00 (fortement positive) a été prédite pour la cancérogénicité de la 3,5-diméthylaniline chez les rats femelles. Toutefois, comme le composé le plus proche utilisé dans la prédiction du modèle (la 2,4,5-triméthylaniline) avait une distance de similarité du RQCT de 0,25, la valeur de la probabilité de cancérogénicité chez les rats femelles calculée par le modèle est jugée erronée.	Prédiction erronée.
DL ₅₀ par voie orale pour les rats	Modèle benzénique (version 3.1)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits, et la DL ₅₀ de la 3,5-diméthylaniline prédite par voie orale était de 1,1 g/kg p.c. (intervalle de confiance de 95 % = 0,28–4,3 g/kg p.c.). Compte tenu des critères du test de l'hypothèse, le degré de confiance dans cette valeur est très élevé. Pour les trois analogues les plus proches utilisés dans la prédiction du modèle (la 3,5-, la 2,4- et la 3,4-diméthylbenzèneamine), la distance de similarité était de 0,00.	1,1 mg/kg p.c.; degré élevé de confiance dans la valeur prédite.
DMENO chronique par voie orale pour les rats	Modèle à un seul noyau benzénique (version 3.1)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. Pour la 3,5-diméthylaniline, TOPKAT a prédit une DMENO chronique de 6,2 mg/kg p.c. par jour (intervalle de confiance de 95 % = 1,0–37,1 mg/kg p.c. par jour), en raison des effets suivants : réduction du poids corporel, leucémie myélomonocytaire, carcinome hépatocellulaire et carcinomes et adénomes des alvéoles et des bronches dans les trois analogues les plus proches (la 2,4,5-triméthylaniline, la p-crésidine et le toluène-	6,2 mg/kg p.c. par jour; degré élevé de confiance dans la valeur prédite.

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats ¹	Conclusion
		2,5-diamine). Compte tenu des critères du test de l'hypothèse, le degré de confiance dans cette valeur est très élevé. Pour les trois analogues les plus proches, les distances de similarité du RQCT étaient respectivement de 0,096, 0,139 et 0,139, et le modèle a prédit pour toutes ces substances des DMENO semblables aux DMENO expérimentales figurant dans l'ensemble de données TOPKAT.	

¹ La validité de l'évaluation de la toxicité par TOPKAT pour une structure recherchée est déterminée en vérifiant i) si toutes les caractéristiques structurales de la structure recherchée sont représentées dans l'ensemble de données (analyse univariée d'interrogation), ii) si la structure proposée est dans la région de prédiction optimale ou près de la périphérie de cette dernière (analyse multivariée d'interrogation) et iii) si les substances chimiques « semblables » faisant partie de l'ensemble de données confirment l'hypothèse du modèle (test de l'hypothèse). Si les trois critères sont tous respectés, on considère que la prédiction du modèle est confirmée par les données expérimentales existantes et l'évaluation de la toxicité de la structure recherchée est acceptée avec une confiance accrue (DHM, 1997).

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE – NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS POUR L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » POUR LA SANTÉ HUMAINE AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE 1999

Pour relever (jusqu'en décembre 2000) les données utiles sur la production, l'importation, l'utilisation et le rejet dans l'environnement, des recherches ont été effectuées dans l'Inventaire national des rejets de polluants (Environnement Canada, 2000a) et le Toxic Release Inventory (U.S. EPA, 2000), à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada (Santé Canada, 2000) et à la Section de l'utilisation des produits et de l'exécution des contrôles d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2000b). Un profil d'information sur les produits concernant les données récentes sur l'activité commerciale relative à la 3,5-diméthylaniline au Canada n'a pu être obtenu de Camford Information Services (CIS, 2001).

Une recherche bibliographique complète (jusqu'en août 2000) des données de surveillance au Canada (ou ailleurs) et des études toxicologiques sur des animaux et des humains a été effectuée pour relever de nouvelles données critiques en vue de l'évaluation du risque pour la santé humaine en vertu de l'alinéa 64c) de la LCPE 1999. Pour relever de nouvelles données critiques sur l'exposition et dans le domaine de la toxicologie, on a fait une recherche par nom ou numéro de registre CAS dans les bases de données suivantes : Canadian Research Index, CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute; 1982–2000), Chemical Abstracts (Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio), EMBASE (version en ligne d'Excerpta Medica), EMIC (Environmental Mutagen Information Center database, Oak Ridge National Laboratory), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara), Food Science & Technology Abstracts, HSDB (Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine), Pascal (Institut de l'information scientifique et technique, Conseil national de la recherche scientifique), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine), Toxnet, Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1993–2000) et Medline (U.S. National Library of Medicine; 1993–2000). Une recherche dans les sites Web suivants (jusqu'en décembre 2000) a aussi été effectuée : Agency for Toxic Substances and Disease Registry, International Agency for Research on Cancer, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Micromedix TOMES Plus SystemTM (comprenant CHRIS, ERG2000, HAZARDTEXT, HSDB, INFOTEXT, IRIS, MEDITEXT, New Jersey Fact Sheets, NIOSH Pocket Guide, OHM/TADS et RTECS), National Toxicology Program, Organisation de coopération et de développement économiques, TNO BIBRA International et U.S. Environmental Protection Agency.