



Projet de décision d'homologation

PRD2024-06

Chlorure de didécylidiméthylammonium (CDDA), Acticide DDQ 50-E

(also available in English)

Le 31 mai 2024

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
2, promenade Constellation
8^e étage, I.A. 2608 A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : canada.ca/les-pesticides
pmra.publications-arla@hc-sc.gc.ca

Service de renseignements :
1-800-267-6315
pmra.info-arla@hc-sc.gc.ca

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2024-6F (publication imprimée)
H113-9/2024-6F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de Santé Canada, 2024

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

Résumé.....	1
Projet de décision d'homologation concernant le chlorure de didécyltriméthylammonium (CDDA)	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
Chlorure de didécyltriméthylammonium (CDDA)	2
Facteurs à considérer concernant la santé.....	3
Facteurs environnementaux à considérer	5
Facteurs à considérer concernant la valeur	5
Mesures de réduction des risques	6
Prochaines étapes.....	6
Autres renseignements.....	7
Évaluation scientifique.....	8
1.0 Propriétés et utilisations du principe actif	8
1.1 Mode d'emploi	8
1.2 Mode d'action.....	8
2.0 Méthodes d'analyse	8
3.0 Effets sur la santé humaine et animale	8
3.1 Résumé toxicologique	8
3.1.1 Caractérisation des dangers selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	12
3.2 Valeurs toxicologiques de référence.....	14
3.2.1 Voies et durée d'exposition	14
3.2.2 Valeurs toxicologiques de référence en milieu professionnel et résidentiel	14
3.2.3 Dose aiguë de référence	16
3.2.4 Dose journalière admissible.....	17
3.2.5 Évaluation du risque de cancer	17
3.3 Valeurs toxicologiques de référence globales	17
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et résidentiel.....	17
3.4.1 Absorption cutanée	17
3.4.2 Exposition en milieu professionnel et risques connexes.....	18
3.4.3 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu résidentiel	21
3.5 Rapports d'incident concernant la santé.....	27
3.6 Évaluation de l'exposition cumulative	28
4.0 Effets sur l'environnement	28
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	28
4.2 Caractérisation des risques environnementaux.....	29
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres et aquatiques	29
4.3 Rapports d'incident.....	29
5.0 Valeur	29
6.0 Facteurs à considérer concernant la politique sur les produits antiparasitaires.....	30
6.1 Évaluation du principe actif aux termes de la Politique de gestion des substances toxiques.....	30
6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé et l'environnement	31
7.0 Résumé	31
7.1 Santé humaine et sécurité	31

7.2	Risques pour l'environnement.....	31
7.3	Valeur	31
8.0	Décision réglementaire proposée.....	32
	Liste des abréviations	33
	Annexe I Tableaux et figures.....	37
	Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence utilisées pour l'évaluation des risques du CDDA pour la santé.....	37
	Tableau 2 Profil de toxicité du CDDA de qualité technique.....	38
	Tableau 3 Allégations d'utilisations (pour l'étiquette) proposées par le demandeur et décision prise à leur égard.....	47
	Références	48

Résumé

Projet de décision d'homologation concernant le chlorure de didécyl diméthylammonium (CDDA)

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation du produit technique Acticide DDQ 80-F et de la préparation commerciale Acticide DDQ 50-E, contenant le principe actif de qualité technique chlorure de didécyl diméthylammonium (CDDA), comme agent de préservation des matériaux dans les polymères.

Le CDDA est actuellement homologué pour une vaste gamme d'applications, dont l'assainissement des surfaces dures, le traitement des liquides issus de procédés industriels et la protection contre la tache colorée de l'aubier. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le projet de décision de réévaluation PRVD2008-27 et la décision de réévaluation RVD2009-07, *Chlorure de didécyl diméthylammonium (CDDA) sous forme d'agrégat*, ainsi que le projet de décision de réévaluation PRVD2016-24 et la décision de réévaluation RVD2017-09, *Utilisations du chlorure de didécyl diméthylammonium (CDDA) contre la tache colorée de l'aubier et pour la préservation du bois de menuiserie*.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

Le présent résumé décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du CDDA et d'Acticide DDQ 50-E.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables¹ s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées.

¹ « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

La *Loi* exige aussi que les produits aient une valeur² lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (p. ex. les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Canada.ca.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du CDDA et d'Acticide DDQ 50-E, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires écrits reçus du public en réponse au présent document de consultation³. Santé Canada publiera ensuite un document de décision⁴ d'homologation sur le CDDA et Acticide DDQ 50-E dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans ce résumé, veuillez consulter la section Évaluation scientifique dans les pages suivantes.

Chlorure de didécyltriméthylammonium (CDDA)

Le CDDA est un biocide homologué pour la lutte contre les algues, les bactéries, les champignons et les mollusques sur les surfaces dures à l'intérieur (p. ex. les planchers, les murs, les comptoirs) et d'autres surfaces intérieures (p. ex. les tapis, le linge), ainsi que dans les liquides issus de procédés industriels (p. ex. les tours de refroidissement à circuit ouvert, les dispositifs d'évacuation de l'eau injectée ou de l'eau salée dans les puits de pétrole, les tours de refroidissement à recirculation), et pour la protection contre la tache colorée de l'aubier. Le CDDA endommage la membrane des cellules microbiennes, ce qui entraîne leur mort.

² « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

³ « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁴ « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Facteurs à considérer concernant la santé

Les utilisations approuvées du CDDA peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable qu'Acticide DDQ 50-E, contenant du CDDA, nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Les personnes peuvent être exposées au CDDA lorsqu'elles manipulent et appliquent la préparation commerciale, et lorsqu'elles entrent en contact avec les surfaces traitées. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA prend en compte deux facteurs clés : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (p. ex. les mères qui allaitent et les enfants). Ainsi, le sexe et le genre sont pris en compte dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont jugées acceptables à des fins d'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés, lorsque les produits antiparasitaires sont utilisés conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, le CDDA présentait une faible toxicité aiguë par voie cutanée. Il présentait une toxicité aiguë élevée par voie orale et était corrosif pour les yeux et la peau. Compte tenu de sa nature corrosive, le CDDA est également considéré comme ayant une toxicité aiguë élevée par inhalation. Selon la littérature scientifique, le CDDA causerait une réaction allergique cutanée. Par conséquent, le mot indicateur « DANGER » et les mentions de danger « POISON », « CORROSIF POUR LES YEUX ET LA PEAU » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette du produit.

La toxicité aiguë de la préparation commerciale Acticide DDQ 50-E est fondée sur la toxicité aiguë du principe actif CDDA. Par conséquent, le mot indicateur « DANGER » et les mentions de danger « POISON », « CORROSIF POUR LES YEUX ET LA PEAU » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent également figurer sur l'étiquette de la préparation commerciale.

Le titulaire a fourni des études de toxicité à court terme et à long terme (pour la durée de la vie) menées chez des animaux, de même que des renseignements tirés de la littérature scientifique. L'ARLA a examiné ces documents pour déterminer quels seraient les risques que le CDDA provoque une neurotoxicité, une immunotoxicité, une toxicité chronique, un cancer, une toxicité pour la reproduction et le développement, et divers autres effets. Aux fins de l'évaluation des risques, les critères d'effet dénotant la plus grande sensibilité étaient les effets sur les voies respiratoires, le retard de développement fœtal, des signes généraux de mauvaise santé et des réactions allergiques cutanées. Rien n'indique que les jeunes animaux sont plus sensibles que les

animaux adultes. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets susmentionnés et d'autres effets possibles, et ce, en garantissant que les doses auxquelles les humains sont exposés sont bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Risques professionnels liés à la manipulation d'Acticide DDQ 50-E

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants pour la santé lorsqu'Acticide DDQ 50-E est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.

Selon une évaluation des risques pour les personnes qui mélangent et qui ajoutent Acticide DDQ 50-E à des polymères (dispersions, réseaux, solutions et résines) dans le cadre de la fabrication de détergents à lessive à usage domestique ou institutionnel, et pour les personnes qui entrent dans les installations utilisées à ces fins, les risques ne sont pas préoccupants lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Les travailleurs qui ajoutent Acticide DDQ 50-E à des polymères (dispersions, réseaux, solutions et résines) peuvent entrer en contact direct avec Acticide DDQ 50-E par voie cutanée ou par inhalation. Par conséquent, il sera précisé sur l'étiquette que quiconque mélange ou charge Acticide DDQ 50-E, ou procède à des activités de nettoyage et de réparation, doit porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques, des lunettes de protection étanches ou un écran facial, et un appareil de protection respiratoire muni d'une cartouche anti-vapeurs organiques approuvée par le NIOSH et d'un préfiltre approuvé pour les pesticides ou d'une boîte filtrante approuvée par le NIOSH pour les pesticides.

Il existe un risque d'exposition par voie cutanée pour les travailleurs en aval dans les installations où l'on fabrique des polymères traités avec Acticide DDQ 50-E. Étant donné que ces travailleurs sont censés porter un équipement de protection individuelle (EPI) selon la réglementation en vigueur en matière de santé et de sécurité au travail, l'exposition potentielle lors des activités après l'application devrait être limitée.

Il existe également un risque d'exposition pour les travailleurs en aval qui manipulent des détergents à lessive contenant des polymères traités avec l'agent de préservation dans le cadre de leurs fonctions dans une blanchisserie commerciale (à grande ou à petite échelle) (p. ex. blanchisserie d'un hôtel, d'un hôpital ou d'un restaurant). Selon l'évaluation des risques, les risques pour les travailleurs en aval ne sont pas préoccupants lorsque le détergent à lessive est fabriqué conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Les risques pour la santé en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels ne sont pas préoccupants lorsqu'Acticide DDQ 50-E est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Les adultes, les jeunes et les enfants peuvent entrer en contact direct avec des résidus de CDDA lorsqu'ils ajoutent du détergent à la lessive ou lorsqu'ils portent des vêtements lessivés avec du détergent. Compte tenu des énoncés figurant sur l'étiquette et de la durée d'exposition, les risques pour la santé des personnes qui manipulent du détergent à lessive ou qui portent des vêtements lessivés avec du détergent ne sont pas préoccupants.

Risques pour les non-utilisateurs

Les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants lorsqu'Acticide DDQ 50-E est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

L'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable dans les installations industrielles où Acticide DDQ 50-E est utilisé dans la fabrication du détergent à lessive. Par conséquent, les risques pour la santé des non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.

Facteurs environnementaux à considérer

Qu'arrive-t-il lorsque le CDDA est introduit dans l'environnement?

Lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, Acticide DDQ 50-E, contenant du CDDA, présente des risques acceptables sur le plan de la protection de l'environnement.

Le CDDA ne devrait pas s'accumuler dans l'environnement, et l'exposition des organismes non ciblés devrait être faible. Compte tenu du profil d'emploi proposé, le CDDA ne devrait pas présenter de risque pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés. Lorsqu'il est utilisé comme agent de préservation des matériaux, conformément au mode d'emploi sur l'étiquette et aux précautions requises, le produit Acticide DDQ 50-E devrait présenter des risques acceptables pour l'environnement.

Facteurs à considérer concernant la valeur

Valeur d'Acticide DDQ 50-E

Acticide DDQ 50-E est un agent de préservation des matériaux efficace qui empêche la prolifération des bactéries, des levures et des moisissures dans les émulsions de polymères.

Lorsqu'elles sont contaminées par des bactéries ou des champignons, les émulsions de polymères à base d'eau constituent un milieu propice à la prolifération des microbes. Acticide DDQ 50-E aidera à prévenir la détérioration des émulsions et des dispersions de polymères naturels et synthétiques par des bactéries et des champignons pendant la fabrication,

l'entreposage en vrac ou le transport. Il existe un certain nombre d'autres principes actifs actuellement homologués comme agents de préservation de polymères en pot. Le CDDA offrira aux fabricants une solution de rechange apte à résoudre les problèmes de compatibilité des matériaux, de coût, de résistance microbienne ou de disponibilité de principe actif.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués comportent un mode d'emploi précis dont les mesures de réduction des risques visent à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures, dont l'inscription est proposée sur l'étiquette d'Acticide DDQ 80-F et d'Acticide DDQ 50-E pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation, sont décrites ci-dessous.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Étant donné que les travailleurs peuvent entrer en contact direct avec le CDDA par voie cutanée ou par inhalation, les travailleurs qui mélangent et chargent Acticide DDQ 50-E ou qui procèdent à des activités de nettoyage et de réparation doivent porter une combinaison résistant aux produits chimiques par-dessus un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques, des lunettes de protection étanches ou un écran facial, et un appareil de protection respiratoire muni d'une cartouche anti-vapeurs organiques approuvée par le NIOSH et d'un préfiltre approuvé pour les pesticides ou d'une boîte filtrante approuvée par le NIOSH pour les pesticides.

Environnement

- Des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette pour informer les utilisateurs que la préparation commerciale Acticide DDQ 50-E, contenant du CDDA, est toxique pour les organismes aquatiques, et pour mettre à jour l'étiquette proposée en fonction du nouvel énoncé concernant les effluents.
- L'étiquette doit comporter des énoncés relatifs à l'entreposage et à l'élimination.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du CDDA et d'Acticide DDQ 50-E, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires écrits reçus du public en réponse au présent document de consultation pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication (le 31 mai 2024) du présent document. Veuillez faire parvenir vos commentaires à la Section des publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel il présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au

sujet du projet de décision et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois que Santé Canada aura pris sa décision concernant l'homologation du CDDA et d'Acticide DDQ 50-E, il publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA. Pour des précisions, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

Évaluation scientifique

Chlorure de didécyltriméthylammonium (CDDA), Acticide DDQ 50-E

1.0 Propriétés et utilisations du principe actif

Aucune donnée chimique n'a été fournie ou exigée. La concentration garantie de CDDA est de 76,77 % dans le produit technique (Acticide DDQ 80-F) et de 50 % dans la préparation commerciale (Acticide DDQ 50-E). Un examen des propriétés chimiques a déjà été publié dans le projet de décision de réévaluation PRVD2008-27 et la décision de réévaluation RVD2009-07, *Chlorure de didécyltriméthylammonium (CDDA) sous forme d'agrégat*, ainsi que dans le projet de décision de réévaluation PRVD2016-24 et la décision de réévaluation RVD2017-09, *Utilisations du chlorure de didécyltriméthylammonium (CDDA) contre la tache colorée de l'aubier et pour la préservation du bois de menuiserie*.

1.1 Mode d'emploi

Acticide DDQ 50-E est ajouté aux matériaux polymères au cours du procédé de fabrication. Il assure une protection à long terme pendant le transport et l'entreposage en vrac lorsqu'il est utilisé à des concentrations comprises entre 0,02 et 0,2 % en poids, ce qui équivaut à une concentration de CDDA comprise entre 100 et 1 000 ppm.

1.2 Mode d'action

Le CDDA est un composé d'ammonium quaternaire antimicrobien efficace à large spectre qui tue les micro-organismes en perturbant leur membrane bicouche lipidique. Les molécules de CDDA pénètrent dans la membrane cytoplasmique, ce qui entraîne la fuite du contenu intracellulaire et, ultimement, la lyse de la cellule.

2.0 Méthodes d'analyse

Veillez consulter les documents PRVD2008-27 et PRVD2016-24 pour un examen détaillé des méthodes d'analyse.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

Le principe actif, le CDDA, est un composé d'ammonium quaternaire. La partie cationique du CDDA agit comme un surfactant et tue les microbes en perturbant la membrane cellulaire.

Un examen détaillé de la base de données toxicologiques sur le CDDA a été effectué. Cette base de données est complète et comprend l'ensemble des études toxicologiques actuellement requises aux fins de l'évaluation du danger. La majeure partie des études toxicologiques réalisées avec le CDDA avaient déjà été soumises à l'ARLA, qui les a examinées. L'ARLA a procédé à un examen actualisé de ces études afin d'évaluer la demande d'extension du profil d'emploi du

CDDA aux agents de préservation des matériaux. En outre, les résultats d'une étude de toxicité par inhalation de 28 jours menée récemment chez le rat ont été intégrés dans l'évaluation du danger, tout comme les résultats d'études pertinentes tirées de la littérature scientifique. De nombreuses études ont été effectuées avec des substances d'essai contenant 80 % de CDDA (substance identifiée comme étant BARDAC 2280) ou 50 % de CDDA (substance identifiée comme étant BARDAC 22) dans de l'eau distillée. Dans toutes les études in vivo, les doses administrées ont été ajustées en fonction de la pureté du CDDA, et les doses rapportées représentent l'apport réel exprimé en mg CDDA/kg p.c./j. Les études requises ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) en vigueur au moment de la réalisation des études. La qualité scientifique des données est acceptable, et la base de données est jugée adéquate pour la caractérisation des dangers éventuels pour la santé associés au CDDA.

Dans l'étude de toxicocinétique exigée qui a été soumise, du CDDA radiomarqué au ^{14}C sur le groupement méthyle a été administré par gavage en une seule dose faible ou élevée, ou en une seule dose faible après l'administration, pendant 15 jours, d'un régime alimentaire contenant une faible quantité de CDDA non radiomarqué aux animaux. Dans cette étude, l'absorption du CDDA par voie orale s'est avérée très faible, 89 à 99 % de la dose administrée ayant été excrétée dans les matières fécales, et seulement 1,2 à 2,4 % dans l'urine. Toutefois, l'équipe de recherche n'a pas évalué l'élimination biliaire afin de déterminer la circulation entérohépatique et l'élimination ultérieure, dans la bile, du CDDA absorbé. Une synthèse des renseignements sur les dangers associés au CDDA figurant dans la littérature scientifique (n° de l'ARLA 3550218) confirme l'absorption très faible par voie orale; en effet, dans l'article de synthèse, il est également indiqué que le CDDA est faiblement absorbé par voie orale chez le rat, l'absorption totale par voie orale étant estimée entre 3 et 7 % d'après l'excrétion urinaire (0,9 à 3,2 %) et biliaire (1,8 à 4,0 %). Dans l'étude de toxicocinétique exigée qui a été soumise, la radioactivité administrée était largement répartie dans les tissus. Toutefois, les concentrations de résidus dans les tissus étaient très faibles (moins de 0,7 % de la dose administrée) sept jours après l'administration par gavage de la dose radiomarquée. L'analyse de la radioactivité dans les matières fécales a révélé que la majeure partie des substances radiomarquées éliminées était associée au CDDA sous forme inchangée, et quatre métabolites mineurs formés par modification oxydative de la chaîne latérale décyle ont été identifiés dans les matières fécales.

Le CDDA présente une toxicité aiguë élevée par voie orale chez le rat et une faible toxicité aiguë par voie cutanée chez le lapin. En raison de la nature corrosive du CDDA, l'obligation de présenter les résultats d'essais de toxicité aiguë par inhalation a été levée, et le CDDA est considéré comme présentant une toxicité aiguë élevée par inhalation. Chez le lapin, le CDDA s'est avéré corrosif pour les yeux et la peau.

Il existe des renseignements contradictoires concernant le potentiel de sensibilisation cutanée du CDDA. L'étude chez le cobaye qui figure aux dossiers de l'ARLA a été réalisée en 2004 conformément aux lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et a donné des résultats négatifs. Dans cette étude, une solution de CDDA à 80 % dans de l'eau distillée ne s'est pas révélée être un sensibilisant cutané chez les cobayes soumis à un test de Buehler dans le cadre duquel des concentrations d'induction de 0,75 %, 0,5 % et 0,25 % ont été administrées pour les semaines 1, 2 et 3, respectivement, et une

concentration de provocation de 0,1 % a été administrée. Bien que le test de Buehler ait donné des résultats négatifs, nous savons que cette méthode est moins sensible que la méthode de maximisation sur le cobaye quant à la détection des sensibilisants cutanés, comme l'indique la Ligne directrice 406 de l'OCDE pour les essais de sensibilisation cutanée.

La littérature plus récente montre que le CDDA peut provoquer des réactions allergiques et d'hypersensibilité chez les animaux et les humains. Plus particulièrement, le CDDA a été testé sur des souris à l'aide d'un essai modifié de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) dont les résultats sont présentés dans une étude publiée (n° de l'ARLA 3550096). On a observé une augmentation, liée à la concentration, de la prolifération des lymphocytes avec une valeur CE₃ calculée de 0,17 %, ce qui représente un seuil pour l'induction d'une sensibilisation cutanée. Les résultats de cette étude semblent indiquer que la réponse immunitaire proliférative s'est produite à une dose non irritante, d'après une évaluation de l'épaisseur de l'oreille, et que le CDDA induit une réaction d'hypersensibilité médiée par les cellules T ou TH1.

Certains irritants induisent une faible prolifération dans l'ELGL; on peut distinguer ces irritants des sensibilisants par l'évaluation des cellules B220⁺ ou des cellules B IgG⁺/IgM⁺ dans les ganglions lymphatiques drainants (n° de l'ARLA 3550225). La régulation à la hausse de l'expression de CD86 et de HLA-DR sur les cellules dendritiques dérivées de monocytes pourrait également permettre de distinguer les allergènes des irritants. En outre, le test d'activation de la lignée cellulaire humaine (test h-CLAT), qui est basé sur la lignée cellulaire THP-1, peut également être utilisé à cette fin. Dans une étude in vitro de sensibilisation cutanée qui a été publiée (n° de l'ARLA 3550103), une solution de CDDA dans de l'éthylène glycol a donné des résultats positifs pour la sensibilisation cutanée selon le test h-CLAT, la puissance du CDDA étant atténuée par l'augmentation de la proportion d'éthylène glycol. Ces résultats in vitro confirment la possibilité que le CDDA induise une réaction de sensibilité et que les résultats observés ne soient pas uniquement attribuables à la nature irritante du composé.

La littérature comprend également des études dans lesquelles la dermatite de contact allergique au CDDA a été évaluée chez l'humain par des tests épicutanés, ainsi que des études de cas décrivant des réactions allergiques chez des individus dans diverses circonstances. Ces études n'ont pas permis de déterminer un seuil de sensibilisation cutanée, mais leurs résultats confirment que le CDDA peut provoquer une dermatite de contact allergique. À la lumière de l'examen des données probantes disponibles, le CDDA sera classé comme sensibilisant cutané potentiel, et une évaluation quantitative du risque que le public développe une réaction de sensibilisation cutanée par contact avec des produits contenant du CDDA a été réalisée.

Le profil de toxicité aiguë d'Acticide DDQ 50-E repose sur celui du principe actif, le CDDA. Par conséquent, on considère qu'Acticide DDQ 50-E présente une toxicité aiguë élevée par voie orale et par inhalation, présente une faible toxicité aiguë par voie cutanée, est corrosif pour les yeux et la peau, et constitue un sensibilisant cutané potentiel.

Selon les résultats des études de toxicité par voie orale subchronique et à long terme, le CDDA n'a aucun effet toxique sur les organes cibles. Les effets les plus importants recensés dans la base de données témoignent de la nature hautement irritante de cette classe de produits chimiques. Des effets indiquant une toxicité plus généralisée ont été observés chez le rat, la souris et le

chien, sous la forme d'une diminution du poids corporel et de la prise de poids. Les chiens ayant reçu du CDDA par gavage pendant un an ont présenté une augmentation des vomissements et des matières fécales molles. Des signes cliniques de toxicité ont été observés dans les études par le régime alimentaire de 90 jours chez le rat et la souris, notamment une émaciation et une posture voûtée, voire une mortalité à des doses élevées. En outre, des lésions des ganglions lymphatiques mésentériques et une hyperplasie du canal biliaire ont été observées chez le rat après deux ans d'administration par le régime alimentaire. L'administration par le régime alimentaire à plus long terme chez le rat et la souris a entraîné des effets sur le poids corporel et une altération de l'état général à des doses plus faibles que dans les études de 90 jours, ce qui semble indiquer que la toxicité augmente avec la durée de l'administration.

Dans une étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours chez le rat, aucun effet systémique n'a été relevé jusqu'à la dose maximale d'essai, mais une irritation sévère a été notée à toutes les doses. Dans une étude exigée de toxicité par inhalation de 28 jours récemment menée chez le rat, on a observé des effets sur les voies respiratoires jusqu'à la plus faible concentration d'essai après une exposition par voie nasale. D'autres études de toxicité par inhalation dans lesquelles des rats ont été exposés « corps entier » au CDDA pendant 14 ou 90 jours existent dans la littérature scientifique. Dans ces études complémentaires, on a observé des effets sur les voies respiratoires à des concentrations plus élevées que dans l'étude exigée. D'autres études recensées dans la littérature scientifique ont permis d'examiner, selon différents protocoles, la toxicité et l'inflammation pulmonaires chez le rat et la souris après une instillation intratrachéale unique de CDDA. Dans l'ensemble, ces études complémentaires ont démontré que l'exposition directe des voies respiratoires au CDDA entraîne une cytotoxicité et une inflammation pulmonaires, lesquelles mènent à un remodelage et à une fibrose pulmonaires ainsi qu'à une altération du système de défense pulmonaire.

Rien n'indique un potentiel cancérigène dans les études par le régime alimentaire à long terme menées avec le CDDA chez le rat ou la souris. À la lumière des résultats d'une batterie complète d'études de génotoxicité, le CDDA a été jugé non génotoxique.

Dans les études de toxicité pour le développement par gavage oral menées chez le rat et le lapin, les mères ont présenté des signes cliniques de toxicité, notamment une respiration audible et une hypoactivité, aux mêmes doses qui ont entraîné un retard de l'ossification des corps vertébraux thoraciques et des sternèbres chez les fœtus de rats, ainsi qu'une ossification incomplète de l'os pariétal et une petite vésicule biliaire chez les fœtus de lapins. À des doses plus élevées, on a observé des variations squelettiques chez le rat et une réduction de la survie fœtale chez le lapin, en présence d'une toxicité maternelle plus sévère se manifestant par des signes cliniques de mauvaise santé chez les rates mères et par la mort chez les lapines mères.

On n'a observé aucun effet lié au traitement quant aux paramètres de reproduction évalués dans l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire menée sur deux générations de rats, soit les indices d'accouplement, de gestation et de fertilité, les naissances vivantes, le rapport des sexes et le poids à la naissance.

Les effets liés au traitement chez la progéniture étaient limités à une réduction du poids corporel pendant la dernière phase de la période précédant le sevrage, effet qui s'est produit à la même dose ayant provoqué une réduction du poids corporel, une histiocytose et une hémosidérose des ganglions lymphatiques chez les parents.

Dans l'ensemble, les études de toxicité pour le développement et la reproduction n'ont pas révélé de signe de sensibilité accrue des petits par rapport aux animaux adultes, et les résultats graves étaient limités à une réduction de la survie fœtale dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, à une dose qui a également entraîné une mortalité maternelle. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices en matière d'essais en vigueur au moment où elles ont été réalisées, et non conformément aux lignes directrices en matière d'essais actuellement acceptées; celles-ci prévoient une période d'administration plus longue dans les études de toxicité pour le développement et une évaluation plus rigoureuse des critères d'effet liés au système endocrinien et à la reproduction dans les études de toxicité pour la reproduction. Les limites relevées ont été jugées peu importantes quant à la caractérisation des dangers associés au CDDA, étant donné l'absence de préoccupations particulières pour ces critères d'effet lorsque l'on considère l'ensemble de la base de données toxicologiques sur le CDDA, les caractéristiques de danger connues pour cette classe de produits chimiques, à savoir que les effets toxiques sont principalement dus à la nature hautement irritante des produits, et les marges calculées entre les valeurs toxicologiques de référence choisies et les doses auxquelles on a constaté des effets sur la reproduction et le développement. Des études recensées dans la littérature scientifique ont montré des anomalies du tube neural et des troubles de la fertilité chez des souris exposées à des désinfectants commerciaux contenant du CDDA et un autre composé d'ammonium quaternaire, le chlorure d'alkyl(benzyl)diméthylammonium (CABDA). Toutefois, les résultats de ces études ont été faussés par l'utilisation d'un produit formulé comme substance à l'essai et en raison du fait que l'on n'a pas entièrement tenu compte de l'exposition ambiante aux composés d'ammonium quaternaire dans toutes les expériences. Les résultats étaient également limités par l'utilisation d'une seule dose pour certaines expériences et par le manque de clarté des données rapportées. Quoiqu'il en soit, les doses auxquelles des effets sur le développement ou la fertilité des souris ont été observés dans ces études étaient beaucoup plus élevées que celles utilisées comme points de départ dans l'évaluation des risques du CDDA pour la santé humaine.

Les valeurs toxicologiques de référence utilisées dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées dans le tableau 1 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec du CDDA sont résumés dans le tableau 2 de l'annexe I.

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 dans les maisons ou les écoles ou autour de celles-ci, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil.

Le but est de tenir compte de l'exhaustivité des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants, et de la toxicité prénatale et postnatale potentielle. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables⁵.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, cette base contient l'ensemble complet des études requises, y compris une étude de toxicité pour la reproduction sur plusieurs générations de rats ainsi que des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin. Bien que ces études aient été menées conformément à d'anciennes lignes directrices en matière d'essais et ne soient pas totalement conformes aux normes modernes, les préoccupations concernant d'éventuelles limites dans le protocole ou les évaluations étaient faibles, et les études ont été jugées adéquates pour caractériser la toxicité potentielle du CDDA pour la reproduction et le développement.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, rien n'indique une sensibilité accrue des fœtus ou de la progéniture par rapport aux animaux parents dans les études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire ou pour le développement prénatal par gavage. Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, les effets observés chez les descendants étaient limités à une diminution du poids corporel et de la prise de poids corporel pendant la dernière phase de la période précédant le sevrage, diminution qui s'est produite à une dose qui a également entraîné chez les parents des effets se manifestant sous forme de réduction du poids corporel et de la prise de poids corporel, ainsi que d'effets sur les ganglions lymphatiques. Dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, un retard de l'ossification fœtale s'est produit en présence d'une respiration audible chez les mères, et des variations squelettiques ont été relevées à la dose maximale d'essai, dose à laquelle des signes d'une toxicité maternelle plus importante ont été observés, notamment des halètements, une diminution de la prise de poids corporel et des ulcères stomacaux. Chez le lapin, une petite vésicule biliaire, considérée comme une variation, et une ossification incomplète de l'os pariétal ont été observées à une dose qui a entraîné une réduction de la prise de poids corporel, une respiration audible, une hypoactivité et une altération de la couleur de l'estomac et du foie chez les mères. À la dose maximale d'essai chez le lapin, on a observé une augmentation de la mortalité fœtale ainsi qu'une réduction du poids corporel des fœtus. Toutefois, cette dose a également provoqué la mort de plusieurs mères, en plus de causer des signes cliniques tels que des halètements et une respiration difficile.

Dans l'ensemble, la base de données est adéquate pour évaluer la sensibilité des petits. La sensibilité des petits est peu préoccupante, étant donné que les effets chez la progéniture sont bien caractérisés et sont survenus en présence d'une toxicité maternelle. Les préoccupations suscitées par les effets graves chez les fœtus de lapins à la dose maximale d'essai ont été tempérées par la présence d'une toxicité maternelle importante. À la lumière de ces renseignements, le facteur prescrit par la LPA serait réduit à 3 si ce critère d'effet était utilisé comme point de départ pour l'évaluation des risques.

⁵ SPN2008-01. Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine.

Toutefois, les valeurs toxicologiques de référence choisies pour l'évaluation des risques fournissent une marge intrinsèque pour le critère d'effet qu'est l'augmentation de la mortalité fœtale. Par conséquent, le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 1.

3.2 Valeurs toxicologiques de référence

3.2.1 Voies et durée d'exposition

L'exposition devrait survenir principalement par voie cutanée et par inhalation chez les préposés au mélange et au chargement dans les installations de fabrication, chez les travailleurs qui effectuent des tâches après l'application, chez les utilisateurs en aval (professionnels qui manipulent des détergents à lessive à usage industriel ou institutionnel) et chez les particuliers (personnes qui manipulent des détergents à lessive à usage domestique). On s'attend à ce que les adultes, les jeunes et les enfants qui portent des vêtements lessivés soient exposés par voie cutanée, et à ce que les enfants (1 à < 2 ans) soient exposés par voie orale, de manière accidentelle, lorsqu'ils portent à leur bouche des vêtements ou d'autres tissus lessivés. L'exposition devrait être de longue durée.

3.2.2 Valeurs toxicologiques de référence en milieu professionnel et résidentiel

Exposition par voie cutanée à long terme – adultes (plus de 16 ans) et jeunes (11 à 16 ans) (milieu professionnel et résidentiel)

Afin d'évaluer les risques liés à une exposition par voie cutanée à long terme chez les adultes et les jeunes, on a retenu la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour le développement de 1 mg/kg p.c./j tirée des études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin. À une dose de 10 mg/kg p.c./j chez le rat et de 3 mg/kg p.c./j chez le lapin, on a observé un retard de l'ossification et une augmentation des variations en présence d'une toxicité maternelle. L'étude existante de toxicité par voie cutanée à court terme n'a pas pris en compte le critère d'effet préoccupant, c'est-à-dire les effets sur le développement fœtal; il a donc fallu recourir à une étude de toxicité par voie orale pour l'évaluation des risques.

En raison de la très faible absorption orale du CDDA démontrée dans l'étude de toxicocinétique existante, la DSENO par voie orale de 1 mg/kg p.c./j, qui représente une dose administrée par voie externe, a été ajustée et ramenée à 0,05 mg/kg p.c./j en fonction d'une absorption par voie orale estimée de 5 %, afin de permettre l'extrapolation à l'exposition systémique par voie cutanée estimée.

La marge d'exposition (ME) cible choisie pour ce critère d'effet est de 100. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique. Pour les scénarios d'exposition en milieu résidentiel, le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 1, comme l'indique la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

On considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger les jeunes et les adultes, y compris les enfants à naître des femmes exposées. Elles offrent une marge de 30 000 ou plus par rapport aux doses qui, selon la littérature, ont des effets sur la fertilité ou le

développement fœtal chez la souris, et une marge de 6 000 par rapport au point de départ de la mortalité fœtale accrue observée en présence d'une toxicité maternelle dans l'étude exigée de toxicité pour le développement chez le lapin.

Exposition par voie cutanée à long terme – enfants (1 à 11 ans) (milieu résidentiel)

Afin d'évaluer les risques liés à une exposition par voie cutanée à long terme chez les enfants, on a retenu la DSENO de 12 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours chez le rat, ce qui correspond à la dose maximale d'essai dans l'étude. Aucune toxicité générale n'a été observée jusqu'à la dose maximale d'essai dans l'étude; toutefois, une irritation cutanée grave a été relevée à toutes les doses. L'étude portait sur la voie d'exposition pertinente. Les critères d'effet que sont le retard de l'ossification et les variations accrues, observés dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, ne concernent que les sous-populations comprenant les femmes en âge de procréer et ne s'appliquent donc pas à cette sous-population.

La ME cible est de 100, ce qui comprend les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Étant donné qu'il n'y a pas de signe de toxicité générale après l'application cutanée et que l'irritation est le principal effet observé après l'administration répétée par voie cutanée, il est peu probable que l'administration sur une plus longue durée produise un résultat significativement différent de celui constaté dans l'étude de 90 jours. Par conséquent, l'utilisation d'un facteur d'incertitude supplémentaire aux fins de l'extrapolation d'une étude à court terme à un scénario d'exposition à long terme n'est pas justifiée. Le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 1, comme l'indique la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les critères d'effet que sont le retard de l'ossification et les variations observées chez les fœtus dans les études de toxicité pour le développement ne s'appliquent pas à ce sous-groupe de la population. Par conséquent, on considère que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger les enfants.

Exposition par inhalation à long terme – adultes (plus de 16 ans) et jeunes (11 à 16 ans) (milieux professionnel et résidentiel)

Afin d'évaluer les risques liés à l'exposition par inhalation à long terme chez les adultes et les jeunes, on a retenu la concentration minimale entraînant un effet nocif observé (CMENO) de 0,091 mg/m³ (ce qui équivaut à une dose minimale entraînant un effet nocif observé [DMENO] de 0,02 mg/kg p.c./j) tirée de l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat. À la CMENO, qui était la plus faible concentration d'essai, des signes d'irritation et d'inflammation des voies respiratoires ont été observés. L'étude portait sur la voie d'exposition pertinente.

La ME cible choisie pour ce critère d'effet, pour les scénarios à long terme, est de 1 000. Des facteurs de 10 ont été appliqués pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 a été appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'une DMENO, et un autre facteur d'incertitude de 3 a été appliqué pour tenir compte de l'augmentation potentielle de la toxicité avec la durée d'exposition quant aux

effets au point d'entrée, étant donné l'absence d'étude de toxicité par inhalation à long terme. Pour les scénarios d'exposition en milieu résidentiel, le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 1, comme l'indique la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

L'étude et la ME cible choisies offrent une marge de 50 000 par rapport à la DSENO pour le développement chez le rat et le lapin, et une marge de 375 000 ou plus par rapport aux doses qui, selon la littérature, ont des effets sur la fertilité et le développement fœtal chez la souris. On considère donc qu'elles permettent de protéger toutes les populations, y compris les enfants à naître des femmes exposées.

Exposition accidentelle par voie orale à long terme – enfants (1 à 2 ans) (milieu résidentiel)

Afin d'évaluer les risques liés à l'exposition accidentelle par voie orale à long terme chez les enfants, on a retenu la DSENO maternelle de 1 mg/kg p.c./j tirée des études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin. À une dose de 10 mg/kg p.c./j chez le rat et de 3 mg/kg p.c./j chez le lapin, des signes cliniques de toxicité, notamment une respiration audible et une hypoactivité, ont été observés. Cette étude constitue le point de départ le plus bas parmi les études menées par la voie d'exposition pertinente. En outre, les effets observés ne sont pas propres aux animaux adultes ou aux mères et sont jugés pertinents pour les enfants.

La ME cible est de 100, ce qui comprend les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 1, comme l'indique la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les critères d'effet que sont le retard de l'ossification et les variations observées chez les fœtus dans les études de toxicité pour le développement ne s'appliquent pas à cette sous-population. On considère donc que le choix de cette étude et de cette ME cible permet de protéger les enfants.

Sensibilisation cutanée

Compte tenu du profil d'emploi proposé pour le CDDA et des résultats positifs obtenus pour la sensibilisation cutanée lors des études, on a jugé approprié d'effectuer une évaluation quantitative du risque de sensibilisation cutanée. Une valeur CE₃ de 0,17 %, équivalant à 42,5 µg/cm², a été établie comme seuil d'induction dans l'ELGL trouvé dans la littérature scientifique et a été jugée appropriée pour l'évaluation des risques. La ME cible est de 100, ce qui comprend les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique.

3.2.3 Dose aiguë de référence

Il n'est pas nécessaire d'établir une dose aiguë de référence, car on ne prévoit aucune exposition par le régime alimentaire ou l'eau potable.

3.2.4 Dose journalière admissible

Il n'est pas nécessaire d'établir une dose journalière admissible, car on ne prévoit aucune exposition par le régime alimentaire ou l'eau potable.

3.2.5 Évaluation du risque de cancer

Aucun signe de tumorigénicité n'ayant été observé, il n'est pas nécessaire de procéder à une évaluation du risque de cancer.

3.3 Valeurs toxicologiques de référence globales

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable au régime alimentaire (aliments et eau potable), aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, et à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). L'exposition globale à long terme au CDDA peut comprendre l'exposition des adultes en milieu résidentiel par voie cutanée (port de vêtements lessivés) et par inhalation (versement à découvert de détergent à lessive), et l'exposition des enfants en milieu résidentiel, de manière accidentelle, par voie orale (vêtements lessivés portés à la bouche) et par voie cutanée (port de vêtements lessivés).

Pour les adultes, le critère d'effet toxicologique choisi pour l'exposition globale était le retard de l'ossification et les variations dans le développement fœtal. Pour ce qui est de l'exposition par voie cutanée et par inhalation, on a retenu la DSENO ajustée pour le développement de 0,05 mg/kg p.c./j, laquelle provient des études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin, avec une ME cible de 100. Le facteur prescrit par la LPA pour toutes les voies d'exposition était de 1, comme l'indique la section sur la Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Pour les enfants, aucun critère d'effet n'a été retenu pour l'évaluation du risque global à long terme, car aucun effet commun à la voie orale et à la voie cutanée n'a été relevé. Le critère d'effet applicable à la voie orale était la toxicité généralisée (signes cliniques chez les mères dans les études de toxicité pour le développement), tandis qu'aucun critère d'effet de toxicité générale n'a été observé dans l'étude de toxicité cutanée de 90 jours chez le rat.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

3.4.1 Absorption cutanée

Aucune étude sur l'absorption cutanée propre au produit chimique n'a été soumise ni ne figure aux dossiers dont l'ARLA dispose pour le CDDA. Les valeurs de référence pour l'exposition par voie cutanée chez les adultes et les jeunes sont fondées sur des études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin (études d'importance égale). Par conséquent, on a utilisé une valeur d'absorption cutanée standard de 100 % pour l'évaluation des risques par voie cutanée chez les adultes et les jeunes. Pour les enfants, un facteur d'absorption cutanée n'est pas nécessaire, car la valeur de référence pour l'exposition cutanée est fondée sur une étude de toxicité par voie cutanée.

3.4.2 Exposition en milieu professionnel et risques connexes

3.4.2.1 Évaluation des risques liés à l'exposition des préposés au mélange et au chargement

Il existe un risque d'exposition pour les travailleurs qui mélangent et chargent Acticide DDQ 50-E. Aucune donnée propre au produit chimique, qui aurait permis d'évaluer l'exposition humaine lors de la manipulation du pesticide, n'a été fournie. Par conséquent, les valeurs estimées de l'exposition par voie cutanée et par inhalation des travailleurs qui mélangent et chargent Acticide DDQ 50-E dans les installations de fabrication ont été générées à l'aide de la base de données AEATF II (*Antimicrobial Exposure Assessment Task Force II*) pour le scénario de versement à découvert de liquides. L'exposition des travailleurs qui mélangent et chargent Acticide DDQ 50-E devrait être de longue durée et se produire principalement par voie cutanée et par inhalation. Les valeurs estimées de l'exposition sont fondées sur le scénario selon lequel les préposés au mélange et au chargement portent une seule couche de vêtements et des gants résistant aux produits chimiques.

On a estimé l'exposition par voie cutanée et par inhalation en combinant la dose d'application maximale et la quantité de produit manipulée par jour avec les valeurs de l'exposition unitaire tirées de l'étude de l'AEATF II sur le versement de liquides, avec un taux d'absorption de 100 % pour les deux voies d'exposition. La quantité moyenne d'Acticide DDQ 50-E manipulée par jour par un travailleur qui ajoute manuellement l'agent de préservation aux polymères (dispersions, réseaux, solutions, résines, biopolymères) a été estimée à 3 kg. On a ramené l'exposition aux mg/kg p.c./j, compte tenu d'un poids corporel moyen de 80 kg pour les adultes.

On a comparé les valeurs estimées de l'exposition aux valeurs toxicologiques de référence (DSENO pour l'exposition par voie cutanée et CMENO pour l'exposition par inhalation) afin d'obtenir la ME. La ME cible est de 100 pour l'exposition par voie cutanée et de 1 000 pour l'exposition par inhalation. Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée et l'exposition par inhalation lors du versement à découvert d'Acticide DDQ 50-E dépassent les ME cibles (tableau 1). Par conséquent, il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 1 Évaluation des risques liés au CDDA pour les préposés au mélange et au chargement selon le scénario de versement à découvert de liquides

Scénario	Utilisation	Dose d'application ^a (g p.a./L)	Quantité manipulée par jour ^b (g p.a./j)	Valeur de l'exposition unitaire ^c (µg/kg p.a.)		Exposition quotidienne ^d (mg/kg p.c./j)		ME ^e	
				Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation
EPI : Une seule couche de vêtements et gants résistant aux produits chimiques									
Versement à découvert de liquides	Préservation des polymères (dispersions, réseaux, solutions, résines et biopolymères) destinés à être utilisés dans	1,00	3,226	2 135,38	5,08	0,0001	0,0000002	581	9,76E+04

Scénario	Utilisation	Dose d'application ^a (g p.a./L)	Quantité manipulée par jour ^b (g p.a./j)	Valeur de l'exposition unitaire ^c (µg/kg p.a.)		Exposition quotidienne ^d (mg/kg p.c./j)		ME ^e	
				Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation
	les détergents à lessive à usage industriel, domestique ou institutionnel								

^a Dose maximale de CDDA.

^b Quantité manipulée par jour : dose d'application × [quantité de préparation commerciale manipulée par jour (3 kg, valeur fournie par le demandeur) / masse volumique de la préparation (0,93 kg/L)].

^c Valeurs de l'exposition unitaires tirées des études de l'AEATF II sur le versement à découvert de liquides.

^d Exposition quotidienne = [quantité manipulée par jour × valeur de l'exposition unitaire × absorption (100 % pour l'exposition par voie cutanée et pour l'exposition par inhalation) × facteur de certitude 1 (1 mg/1 000 µg) × facteur de certitude 2 (1 kg/1 000 g)] / 80 kg p.c.

^e ME = DSENO / exposition; ME cible = 100 pour l'exposition par voie cutanée à long terme (DSENO = 0,05 mg/kg p.c./j); ME = 1 000 pour l'exposition par inhalation à long terme (CMENO = 0,02 mg/kg p.c./j).

3.4.2.2 Exposition des travailleurs réintégrant un site fraîchement traité et risques connexes

Il existe un risque d'exposition pour les travailleurs qui entrent dans des installations où des polymères traités avec Acticide DDQ 50-E sont fabriqués. En outre, dans le cas des polymères traités destinés à être utilisés dans les détergents à lessive à usage industriel, domestique ou institutionnel, il existe un risque d'exposition pour les travailleurs en aval qui manipulent de tels détergents dans des blanchisseries commerciales (à grande ou à petite échelle) (p. ex. les blanchisseries des hôtels, des hôpitaux ou des restaurants).

3.4.2.2.1 Exposition des travailleurs réintégrant un site fraîchement traité dans des installations de fabrication

En ce qui concerne l'exposition des travailleurs réintégrant un site fraîchement traité dans des installations où sont fabriqués des polymères traités avec Acticide DDQ 50-E, il existe un risque d'exposition par voie cutanée pour les travailleurs en aval dans ces installations. Étant donné que ces travailleurs sont censés porter un équipement de protection individuelle selon la réglementation en vigueur en matière de santé et de sécurité au travail, l'exposition potentielle lors des activités après l'application devrait être limitée.

3.4.2.2.2 Exposition des travailleurs en aval

Dans le cas des polymères traités destinés à être utilisés dans des détergents à lessive à usage industriel, domestique ou institutionnel, il existe un risque d'exposition pour les travailleurs en aval qui manipulent de tels détergents dans des blanchisseries commerciales (à grande ou à petite échelle) (p. ex. les blanchisseries des hôtels, des hôpitaux ou des restaurants). Selon les calculs, la concentration usuelle d'Acticide DDQ 50-E dans un détergent à lessive est de 0,0005 kg pour 1 000 kg de détergent. La quantité usuelle de détergent utilisée dans les blanchisseries est présentée dans le tableau 2. Toutefois, comme la source d'information n'a pas été fournie, il subsiste une certaine incertitude associée à ces valeurs; c'est donc la valeur la plus prudente (101,9 kg/j) qui a été utilisée dans l'évaluation des risques.

Tableau 2 Quantité usuelle de détergent utilisée dans les blanchisseries

Type d'installation	Utilisation du produit pour du linge légèrement sale – total (kg/j)	Utilisation du produit pour du linge très sale – total (kg/j)	Quantité totale estimée de détergent utilisée (kg/j)
Petit établissement de soins de santé/motel	1,1	3,4	2,6
Établissement de soins de santé/hôtel de taille moyenne	2,8	8,5	6,5
Hôtel de grande taille/centre de villégiature/hôpital	8,5	25,5	19,6
Blanchisserie industrielle	34,0	101,9	78,4

Les valeurs de l'exposition unitaire par voie cutanée et par inhalation proviennent des études de l'AEATF II sur le versement à découvert de liquides, dans le cadre desquelles les valeurs de l'exposition unitaire fondées sur la tenue « vêtement à manches courtes, short, pas de gants et pas d'appareil de protection respiratoire » ont été utilisées comme valeurs de substitution pour la tenue « une seule couche de vêtements, pas de gants ». On a présumé un poids corporel de 80 kg. En ce qui concerne la quantité manipulée par jour, si l'on utilise le pire des scénarios, soit 101,9 kg/j de détergent à lessive pour du linge très sale et une concentration de 0,0005 kg d'Acticide DDQ 50-E pour 1 000 kg de détergent, on obtient une valeur de 0,0000005 kg d'Acticide DDQ 50-E * 50 % (concentration garantie) = 0,00000025 kg p.a./kg dans 1 kg de détergent à lessive.

Avec cette concentration et la quantité maximale de détergent à lessive manipulée par jour, les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation dépassent la ME cible (tableau 3). Il n'y a donc pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 3 Évaluation de l'exposition des travailleurs en aval au CDDA et des risques connexes selon le scénario de versement à découvert de liquides

Scénario	Utilisation	Concentration de CDDA dans le détergent à lessive ^a (kg p.a./kg)	Quantité manipulée par jour ^b (kg p.a./j)	Valeur de l'exposition unitaire ^c (µg/kg p.a.)		Exposition quotidienne ^d (mg/kg p.c./j)		ME ^e	
				Cutané e	Inhalation	Cutané e	Inhalation	Cutané e	Inhalation
EPI : Vêtement à manches courtes, short, pas de gants									
Versement à découvert de liquides	Détergent à lessive	2,50E-07	2,55E-05	22 042,37	5,08	7,02E-06	1,62E-09	7,12E+03	1,24E+07

^a Concentration de CDDA dans le détergent à lessive.

^b Quantité manipulée par jour (kg p.a./j) = 101,9 kg de détergent par jour * concentration de CDDA dans le détergent.

^c Valeurs de l'exposition unitaires tirées des études de l'AEATF II sur le versement à découvert de liquides.

^d Exposition journalière = [quantité manipulée par jour × valeur de l'exposition unitaire × absorption (100 % pour l'exposition par voie cutanée et pour l'exposition par inhalation) × facteur de certitude (1 mg/1 000 µg)] / 80 kg p.c.

^e ME = DSENO / exposition; ME cible = 100 pour l'exposition par voie cutanée à long terme (DSENO = 0,05 mg/kg p.c./j); ME = 1 000 pour l'exposition par inhalation à long terme (CMENO = 0,02 mg/kg p.c./j).

3.4.3 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu résidentiel

Il existe un risque d'exposition par voie cutanée et par inhalation pour les particuliers qui ajoutent du détergent à la lessive, et un risque d'exposition par voie cutanée pour les adultes, les jeunes et les enfants qui portent des vêtements lessivés avec du détergent contenant du CDDA. En outre, les enfants (1 à < 2 ans) peuvent être exposés par voie orale, de manière accidentelle, aux résidus de CDDA sur les vêtements lessivés. Étant donné que le produit sera utilisé régulièrement pendant toute l'année, on s'attend à ce que l'exposition soit de longue durée. On suppose que la plupart des ingrédients contenus dans les détergents à lessive sont solubles dans l'eau. Les détergents solubles dans l'eau ne se lient pas aux vêtements traités et sont éliminés par rinçage pendant le cycle de lavage, ce qui réduit la quantité de résidus à laquelle les gens peuvent être exposés. Comme le CDDA est soluble dans l'eau, on s'attend à ce que la quantité de résidus de CDDA à laquelle les gens peuvent être exposés soit réduite après le lavage, ce dont tient compte la fraction massique standard de détergent déposé sur les tissus (5 %) utilisée dans les équations d'exposition.

3.4.3.1 Exposition lors de la manipulation et risques connexes

Une évaluation des risques liés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation chez les particuliers qui ajoutent du détergent à lessive dans la machine à laver a été réalisée. La quantité de produit manipulée par jour par les particuliers est tirée des *Residential SOPs* de l'Antimicrobials Division de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis. Les valeurs de l'exposition unitaire par voie cutanée et par inhalation proviennent des études de l'AEATF II sur le versement à découvert de liquides. La quantité standard de produit manipulée par jour pour les additifs de lessive liquides (920 g de produit par jour; 0,92 kg de produit par jour) est fondée sur la quantité de produit ajoutée par brassée (230 g par brassée) et le nombre de brassées par jour (4 brassées). On a utilisé un poids corporel de 80 kg. La concentration usuelle d'Acticide DDQ 50-E dans un détergent à lessive est de 0,0005 kg pour 1 000 kg de lessive, ou 0,00000025 kg p.a./kg dans un 1 kg de détergent à lessive.

Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée et par inhalation dépassent les ME cibles (tableau 4). Par conséquent, il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 4 Exposition des particuliers au CDDA présent dans le détergent à lessive selon le scénario de versement à découvert de liquides

Scénario	Utilisation	Concentration de CDDA dans le détergent à lessive ^a (kg p.a./kg)	Quantité manipulée par jour ^b (kg p.a./j)	Valeur de l'exposition unitaire ^c (µg/kg p.a.)		Exposition quotidienne ^d (mg/kg p.c./j)		ME ^e	
				Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation
EPI : Vêtement à manches courtes et short seulement									
Versement à découvert de liquides	Détergent à lessive	2,50E-07	2,30E-07	22 042,37	5,08	6,34E-08	1,46E-11	7,89E+05	1,37E+09

^a Concentration de CDDA dans le détergent à lessive.

^b Quantité manipulée par jour : d'après les *Residential SOPs* de l'Antimicrobials Division de l'EPA des États-Unis; quantité de produit (détergent) ajoutée par brassée (230 g par brassée) et nombre de brassées par jour (4).

^c Valeurs de l'exposition unitaires tirées des études de l'AEATF II sur le versement à découvert de liquides.

^d Exposition journalière = [quantité manipulée par jour × valeur de l'exposition unitaire × absorption (100 % pour l'exposition par voie cutanée et pour l'exposition par inhalation) × facteur de certitude (1 mg/1 000 µg) / 80 kg p.c.

^e ME = DSENO / exposition; ME cible = 100 pour l'exposition par voie cutanée à long terme (DSENO = 0,05 mg/kg p.c./j); ME = 1 000 pour l'exposition par inhalation à long terme (CMENO = 0,02 mg/kg p.c./j).

3.4.3.2 Exposition après l'application et risques connexes

Exposition par voie cutanée aux vêtements lessivés

L'exposition aux résidus d'agents de préservation dans les vêtements lessivés est décrite dans les *Residential SOPs* de l'Antimicrobials Division de l'EPA des États-Unis, dans la section portant sur l'exposition des adultes et des enfants (1 à < 2 ans) par voie cutanée. L'évaluation des risques liés à l'exposition systémique par voie cutanée est fondée sur l'équation suivante et sur les valeurs standards des *Residential SOPs* :

$$D = (((M \times F1 \times DF \times F') / WI) \times (SA \times F2 \times F3 \times DAF)) / BW$$

Où :

D = exposition quotidienne (mg/kg/j)

M = quantité de produit non dilué utilisée (230 000 mg)

F1 = fraction massique de principe actif dans le produit (2,5E-07 %)

DF = masse surfacique du tissu (20 mg/cm²; coton [choisi pour englober tous les autres types de tissu])

F' = fraction massique de détergent déposé sur le tissu (5 %)

WI = poids total du tissu (1 kg = 1 000 000 mg)

SA = surface corporelle en contact avec les vêtements (cm²/j), corps entier moins la tête

F2 = fraction massique transférée des vêtements à la peau (100 %)

F3 = fraction massique demeurant sur la peau (100 %)

DAF = facteur d'absorption cutanée (100 %)

BW = poids corporel (kg)

Les ME calculées dépassent la ME cible de 100 (tableau 5). Par conséquent, il n’y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 5 Exposition par voie cutanée en milieu résidentiel aux vêtements lessivés (adultes, jeunes, enfants)

Scénario	Utilisation	Quantité de produit non dilué utilisée (M), mg	Fraction de p.a. dans le produit (F1), % p.a. ^a	Masse surfacique du tissu (D), (mg/cm ²) ^b	Fraction massique de détergent déposé sur le tissu (F’), %	Poids total du tissu (WI), mg	Fraction massique transférée des vêtements à la peau (F2), %	Fraction massique demeurant sur la peau (F3), %	Exposition potentielle, mg/cm ²	Exposition quotidienne ^c (mg/kg/j)	ME ^d
Adultes	Détergent à lessive	230 000	2,5E-07	20	0,05	1 000 000	1	1	1,05E-03	1,31E-05	3,81+03
Jeunes	Détergent à lessive	230 000	2,5E-07	20	0,05	1 000 000	1	1	8,72E-04	1,53E-05	3,27E+03
Enfants (1 à < 2 ans)	Détergent à lessive	230 000	2,5E-07	20	0,05	1 000 000	1	1	2,54E-04	2,31E-05	5,19E+05

^a Fraction massique de principe actif dans le produit.

^b La masse surfacique correspond à celle du coton pur, dont la valeur a été jugée la plus prudente pour représenter tous les autres types de tissus.

^c Exposition quotidienne (mg/kg p.c./j) = [(produit utilisé (mg) × p.a. dans le produit (%) × masse surfacique du tissu (mg/cm²) × détergent déposé (%) / poids du tissu (mg)] × surface corporelle (cm²) × fraction transférée (%) × fraction sur la peau (%) / poids corporel (kg) (11 kg pour les tout-petits, 80 kg pour les adultes, 57 kg pour les jeunes).

^d L’exposition à long terme est fondée sur une DSENO par voie cutanée de 0,05 mg/kg p.c./j pour les adultes et de 12 mg/kg p.c./j pour les jeunes; ME = 100 pour les adultes, les jeunes et les enfants.

Surface du corps entier moins la tête : adultes = 18 250 cm²/j; jeunes = 15 169 cm²/j; enfants (1 à < 2 ans) = 4 425 cm²/j; valeurs calculées d’après les données sur la surface corporelle tirées du document SPN2014-01 (tableau 3.3.1, page 10) et les données sur la surface en pourcentage des différentes parties du corps tirées de l’*Exposure Factor Handbook* (2011; tableau ES-1, page 15).

Exposition accidentelle par voie orale aux agents de préservation contenus dans les détergents à lessive

L’exposition accidentelle par voie orale au CDDA, c’est-à-dire l’exposition au CDDA lorsque des vêtements lessivés sont portés à la bouche, a été calculée à l’aide des hypothèses standards présentées dans les *Residential SOPs* de l’Antimicrobials Division de l’EPA des États-Unis.

Comme on l’indique ci-dessus pour l’exposition par voie cutanée, la masse surfacique du coton a été choisie pour l’évaluation des risques de façon à englober tous les autres types de tissu.

L’évaluation est fondée sur l’équation suivante :

$$PDD = (((M \times F1 \times DF \times F') / WI) \times (SA \times SE)) / BW$$

Où :

PDD = dose journalière potentielle (mg/kg/j)

M = quantité de produit non dilué utilisée (230 000 mg)

F1 = fraction massique de principe actif dans le produit (2,5E-07 %)

DF = masse surfacique du tissu (20 mg/cm²)

F’ = fraction massique de détergent déposé sur le tissu (5 %)

WI = poids total du tissu (1 000 000 mg)

SA = superficie du tissu porté à la bouche (50 cm²/j)

SE = facteur d'extraction de la salive (48 %)

BW = poids corporel (kg)

La ME calculée dépasse la ME cible de 100 (tableau 6). Par conséquent, il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 6 Exposition accidentelle par voie orale aux vêtements lessivés (enfants de 1 à < 2 ans)

Scénario	Utilisation	Quantité de produit non dilué utilisée (M), mg	Fraction massique de p.a. dans le produit (F1), % p.a. ^a	Masse surfacique du tissu (D) (mg/cm ²) ^b	Fraction massique de détergent déposé sur le tissu (F'), % / 100	Poids total du tissu (WI), mg	Superficie du tissu porté à la bouche (SA), cm ² /j	Facteur d'extraction de la salive (SE), % / 100	Poids corporel (BW), kg	Dose journalière potentielle ^c (PDD), mg/kg/j	ME ^d
Enfants (1 à < 2 ans)	Détergent à lessive	230 000	2,5E-07	20	0,05	1 000 000	50	0,48	11	1,25E-07	7,97E+06

^a Fraction massique de principe actif dans le produit.

^b La masse surfacique correspond à celle du coton pur, dont la valeur a été jugée la plus prudente pour représenter tous les autres types de tissus.

^c Dose journalière potentielle (mg/kg p.c./j) = [(produit utilisé (mg) × p.a. dans le produit (%) × masse surfacique du tissu (mg/cm²) × détergent déposé (%) / poids du tissu (mg)) × superficie du tissu porté à la bouche (cm²/j) × facteur d'extraction de la salive (%)] / poids corporel (kg) (11 kg pour les tout-petits).

^d ME = DSENO / exposition; ME cible = 100 pour l'exposition accidentelle par voie orale.
DSENO pour l'exposition accidentelle par voie orale = 1 mg/kg p.c./j.

Évaluation du risque de sensibilisation cutanée

Comme Acticide DDQ 50-E est considéré comme un sensibilisant cutané potentiel, on a procédé à une évaluation du risque de sensibilisation cutanée. Pour que la sensibilisation cutanée soit jugée acceptable, l'exposition par voie cutanée à Acticide DDQ 50-E doit être inférieure au seuil de sensibilisation cutanée. La sensibilisation cutanée devrait se produire lors d'un contact de courte durée. Une seule exposition par contact peut causer une sensibilisation cutanée.

Pour estimer la sensibilisation cutanée, on a utilisé la méthode fondée sur l'épaisseur du film, laquelle est décrite dans l'*Exposure Factors Handbook*. Cette méthode repose sur des expériences qui ont été menées afin d'estimer la rétention de six différents types de liquides sur les mains après contact dans cinq scénarios d'exposition différents. Les liquides ont été sélectionnés en fonction de leurs caractéristiques non toxiques et du fait qu'ils étaient représentatifs d'une gamme de viscosités et probablement de la rétention de résidus sur les mains. Les liquides mis à l'essai étaient les suivants : huile minérale, huile de cuisson, huile de bain soluble dans l'eau, émulsion huile/eau 50:50, eau et mélange eau/éthanol 50:50. Les cinq scénarios d'exposition utilisés pour simuler les activités au cours desquelles les mains des consommateurs peuvent être exposées à des liquides étaient les suivants : le contact avec une peau sèche (contact initial), le contact avec une peau préalablement exposée au liquide et encore humide (contact secondaire), l'immersion d'une main dans un liquide, le contact avec un chiffon mouillé et le contact lors du nettoyage d'un liquide renversé. Le premier scénario d'exposition (contact initial) consistait à frotter un chiffon saturé de liquide sur le dos et la paume des deux

mains, propres et sèches, pour une première fois au cours d'une exposition. Le scénario de contact secondaire consistait à frotter un chiffon saturé de liquide sur le dos et la paume des deux mains pour une deuxième fois, après quoi un chiffon propre était utilisé pour enlever complètement le liquide qui avait adhéré à la peau lors du premier contact. Dans le scénario d'immersion, on plongeait une main dans un récipient contenant un liquide, on la retirait du récipient, puis on laissait le liquide s'égoutter dans le récipient pendant 30 secondes (60 secondes dans le cas de l'huile de cuisson). Dans le scénario de contact avec un chiffon mouillé, on frottait un chiffon saturé de liquide sur la paume des deux mains. Dans le scénario de nettoyage d'un liquide renversé, on simulait l'exposition en essuyant, à l'aide d'un chiffon propre, 50 mL de liquide versé sur un comptoir en plastique stratifié. Dans chacun de ces scénarios, la rétention, qui correspondait à la quantité de liquide perdue à partir du chiffon saturé ou du liquide d'immersion, a été mesurée tout de suite après la fin de l'activité. Pour mesurer l'épaisseur du film (cm), on a divisé la quantité de liquide retenue sur la peau (g/cm^2) par la masse volumique du liquide (g/cm^3) utilisé dans l'expérience. Une des limites de l'étude est le fait que seulement six préparations liquides ont été mises à l'essai et qu'aucune n'était associée particulièrement à des produits traités, par exemple des vêtements lessivés.

Le scénario d'exposition caractérisé par l'immersion des mains dans un liquide, sans essuyage, avec une préparation à base d'huile minérale, a été jugé représentatif des conditions d'exposition aux résidus de CDDA déposés ou retenus sur la peau lors de la manipulation d'un détergent à lessive traité au CDDA. On a supposé que le contact cutané se produisait par immersion des mains dans un détergent liquide non dilué. Il s'agit probablement d'une surestimation, car la plupart des détergents dans lesquels les travailleurs ou les particuliers plongent leurs mains sont dilués. On a calculé l'exposition en utilisant les données sur l'épaisseur du film, la masse volumique du liquide et la fraction massique du produit chimique dans le liquide.

Il existe un risque de sensibilisation cutanée pour les adultes et les enfants qui portent des vêtements lessivés avec du détergent traité au CDDA. La sensibilisation cutanée provoquée par la manipulation du détergent à lessive et au port de vêtements lessivés avec le détergent a été évaluée.

Tableau 7 Évaluation du risque de sensibilisation cutanée

Scénario d'utilisation	Fraction massique de la PC ^a	Épaisseur du film (cm) ^b	Masse volumique (g/cm^3) ^c	Exposition ^d ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	CE ₃ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	ME ^e
Manipulation de détergent à lessive (p. ex. lavage à la main)	0,0000005	0,01187	0,872	0,00518	42,5	8 212

^a Fraction massique (sans unité) : la concentration usuelle d'Acticide DDQ 50-E dans un détergent à lessive est calculée comme suit : 0,0005 kg par 1 000 kg de détergent = 0,0005 kg de préparation commerciale / 1 000 kg de détergent = 0,0000005.

^b Épaisseur du film pour le scénario d'immersion des mains dans un liquide sans essuyage, avec une préparation d'huile minérale (cm) = $11,87 \times 10^{-3}$ (*Exposure Factors Handbook*; tableau 7-24).

^c Masse volumique de l'huile minérale (g/cm^3) = 0,872 (*Exposure Factors Handbook*; tableau 7-24).

^d Exposition ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) = fraction massique de la préparation commerciale (sans unité) * épaisseur du film (cm) * masse volumique de l'huile minérale (g/cm^3) * facteur de certitude (1 000 000 $\mu\text{g}/1 \text{ g}$).

^e ME = CE₃ / exposition; ME cible = 100; CE₃ = 42,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Dans le scénario de port de vêtements lessivés avec du détergent traité au CDDA, la ME calculée dépasse la ME cible pour ce qui est de la sensibilisation cutanée. Par conséquent, il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 8 Exposition aux vêtements lessivés en milieu résidentiel (adultes, jeunes, enfants) – effets de sensibilisation

Scénario	Utilisation	Quantité de produit non dilué utilisée (M), mg	Fraction massique de p.a. dans le produit (F1), % p.a. ^a	Masse surfacique du tissu (DF), (mg/cm^2) ^b	Fraction massique de détergent déposé sur le tissu (F'), % / 100	Poids total du tissu (WI), mg	Fraction massique transférée des vêtements à la peau (F3), % / 100	Fraction massique demeurant sur la peau (F2), % / 100	Charge cutanée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ^c	ME ^d
Port de vêtements lessivés avec un produit contenant un agent de préservation antimicrobien (adultes, jeunes, enfants)	Détergent à lessive	230 000	2,5E-07	20	0,05	1 000 000	1	1	5,75E-05	7,39E+05

^a Fraction massique de principe actif dans le produit : la concentration usuelle d'Acticide DDQ 50-E dans un détergent à lessive est calculée comme suit : 0,0005 kg par 1 000 kg de détergent = 0,0005 kg de préparation commerciale / 1 000 kg de détergent = 0,0000005.

^b La masse surfacique correspond à celle du coton pur, dont la valeur a été jugée la plus prudente pour représenter tous les autres types de tissus.

^c Charge cutanée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) = [(quantité de produit non dilué utilisée (mg) × fraction massique de principe actif dans le produit (% p.a. / 100) × masse surfacique du tissu (mg/cm^2) × fraction massique de détergent déposé sur le tissu (% / 100) / poids total du tissu (mg) × fraction transférée des vêtements à la peau (%) × fraction massique demeurant sur la peau (% / 100) * facteur de certitude (1 000 $\mu\text{g}/\text{mg}$).

^d ME = CE₃ / exposition; ME cible = 100; CE₃ = 42,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

3.4.3.3 Évaluation des risques liés à l'exposition globale

On a estimé les risques globaux liés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation aux agents de préservation contenus dans les détergents à lessive chez les adultes qui manipulent ces détergents et à l'exposition par voie cutanée chez les adultes qui portent des vêtements lessivés (tableau 9). Étant donné qu'aucune valeur de référence commune à la voie orale et à la voie cutanée d'exposition n'a été constatée pour les enfants de 1 à 2 ans, une évaluation globale n'est pas nécessaire pour cette sous-population.

La ME calculée dépasse la ME cible de 100 (tableau 9). Par conséquent, l'exposition globale des adultes au CDDA ne pose pas de risque préoccupant pour la santé.

Tableau 9 Exposition globale des adultes au CDDA

Scénario	Voie d'exposition	Exposition (mg/kg p.c./j)	Exposition globale (mg/kg p.c./j)	ME
Agents de préservation dans les détergents à lessive – versement à découvert de liquides	Cutanée ¹	6,34E-08	1,32E-05	3 793
	Inhalation ²	1,46E-11		
Agents de préservation dans les détergents à lessive – port de vêtements lessivés – adultes	Cutanée ³	1,31E-05		

¹ Valeur d'exposition tirée du tableau 4.

² Valeur d'exposition tirée du tableau 4.

³ Valeur d'exposition tirée du tableau 5.

DSENO (voie cutanée et inhalation) = 0,05 mg/kg p.c./j; ME cible = 100.

3.4.3.4 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

L'exposition des non-utilisateurs devrait être négligeable dans les scénarios industriels où Acticide DDQ 50-E est utilisé dans la fabrication de détergents à lessive.

3.5 Rapports d'incident concernant la santé

En date du 20 mars 2024, l'ARLA avait reçu dix rapports d'incident en lien avec le CDDA chez des personnes.

Tous les incidents concernant des personnes ont été jugés comme étant possiblement liés au produit à base de CDDA en cause. L'exposition des personnes au CDDA s'est produite à la fois en milieu professionnel et dans des endroits autres que professionnels. Les scénarios d'exposition signalés en milieu professionnel comprenaient le contact avec du bois traité, la désinfection ou le nettoyage de surfaces avec des désinfectants à base de CDDA, ou encore le contact avec un produit de qualité technique à la suite d'une défaillance d'équipement. L'exposition dans des endroits autres que professionnels a surtout eu lieu en milieu résidentiel. Les personnes (dont deux enfants) auraient été exposées après avoir marché ou dormi dans des endroits traités avec un désinfectant contenant du CDDA, ou après avoir appliqué un désinfectant à base de CDDA sur des meubles dans des aires d'habitation.

Les effets signalés chez les personnes étaient surtout mineurs et comprenaient souvent une irritation ou éruption cutanée, une irritation des yeux ou une toux. Dans un incident majeur survenu au Canada, une personne a déclaré avoir présenté de l'urticaire, un essoufflement, un serrement de poitrine, une irritation respiratoire, des démangeaisons et des éruptions cutanées après avoir appliqué un produit à usage domestique contenant du CDDA dans une aire d'habitation. Le produit en question n'est plus homologué au Canada.

Dans l'ensemble, l'examen des incidents en lien avec le CDDA chez des personnes indique que l'utilisation ou l'application de produits contenant du CDDA, ou encore le contact avec des zones traitées avec de tels produits, peuvent entraîner des effets indésirables, que ce soit par voie

cutanée, par voie oculaire ou par voie respiratoire. L'étiquette du produit Acticide DDQ 50-E contient les mots indicateurs appropriés, des consignes concernant l'équipement de protection individuelle à porter et des mises en garde afin de réduire l'exposition par voie cutanée, par voie oculaire ou par inhalation des travailleurs qui utilisent le produit. Par conséquent, aucune mesure d'atténuation supplémentaire n'est proposée à la suite de l'examen de ces rapports d'incident.

3.6 Évaluation de l'exposition cumulative

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte des effets cumulatifs des produits antiparasitaires qui présentent un mécanisme commun de toxicité. Par conséquent, l'évaluation d'un éventuel mécanisme de toxicité commun avec d'autres pesticides a été réalisée pour le CDDA. Le CDDA appartient à la classe d'antimicrobiens que sont les composés d'ammonium quaternaire, un groupe de biocides qui comprend le groupe du CDDA, le groupe des CABDA et d'autres composés apparentés. En général, les biocides à base d'ammonium quaternaire sont des produits chimiques réactifs et, à ce titre, ils provoquent des effets indésirables au point de contact, par exemple une irritation ou une corrosion de la peau et des yeux, une irritation des voies respiratoires et des réactions de type irritation du tractus gastro-intestinal. Ces effets ne sont pas spécifiques, et aucun mécanisme commun de toxicité n'a été constaté. Il n'est donc pas nécessaire pour le moment de procéder à une évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le CDDA résiste à l'hydrolyse dans des solutions abiotiques et tamponnées à l'intérieur de la plage de pH de 5 à 9. Il résiste également à la photodégradation dans des solutions aqueuses tamponnées de pH 7. Même en présence d'un photosensibilisant (acétone), la dégradation du CDDA est minime. Le CDDA résiste aussi à la photolyse dans le sol.

Le CDDA résiste à la dégradation microbienne dans les systèmes aquatiques et dans les sols aérobies. Il est immobile dans le sol et a une forte tendance à se lier aux sédiments et au sol. Pour cette raison, il ne devrait pas contaminer les eaux de surface ni les eaux souterraines. Par conséquent, la bioconcentration du CDDA est peu probable dans les organismes aquatiques.

Le devenir et le comportement du CDDA dans l'environnement ont déjà été examinés dans le projet de décision de réévaluation PRVD2008-27 et la décision de réévaluation RVD2009-07, *Chlorure de didécyl diméthylammonium (CDDA) sous forme d'agrégat*, ainsi que dans le projet de décision de réévaluation PRVD2016-24 et la décision de réévaluation RVD2017-09, *Utilisations du chlorure de didécyl diméthylammonium (CDDA) contre la tache colorée de l'aubier et pour la préservation du bois de menuiserie*.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Acticide DDQ 50-E doit être ajouté aux matériaux polymères au cours du procédé de fabrication. Il assure une protection antimicrobienne à long terme pendant le transport et l'entreposage en vrac, lorsqu'il est utilisé à des doses comprises entre 0,02 et 0,2 % en poids (soit 100 à 1 000 ppm de CDDA). L'utilisation proposée du CDDA entraîne une exposition et un risque minimes pour les organismes non ciblés dans l'environnement. Par conséquent, l'exposition environnementale au CDDA découlant de l'utilisation proposée d'Acticide DDQ 50-E ne devrait pas dépasser les niveaux existants. Le risque pour l'environnement devrait rester acceptable, et aucune évaluation quantitative des risques environnementaux n'a été réalisée.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres et aquatiques

Effets sur les organismes terrestres non ciblés

Compte tenu de la méthode d'application et du profil d'emploi proposés, il n'est pas nécessaire de fournir des données sur les effets toxiques du CDDA sur les organismes terrestres, car l'exposition de ces derniers n'est pas prévue.

Effets sur les organismes aquatiques

Selon les renseignements et les examens existants fondés sur plusieurs profils d'emploi homologués (catégories d'utilisation : 2, 3, 5, 6, 15, 17, 19 et 23), le CDDA présente une toxicité élevée à très élevée pour les organismes aquatiques. Voir les documents PRVD2008-27 et PRVD2016-24 pour de plus amples renseignements.

Compte tenu de la méthode d'application et du profil d'emploi proposés, il n'est pas nécessaire de fournir des données sur les effets toxiques du CDDA sur les organismes terrestres, car l'exposition de ces derniers n'est pas prévue.

Compte tenu du profil d'emploi et du potentiel d'exposition limité, les risques pour l'environnement terrestre et aquatique associés à cette nouvelle utilisation importante proposée devraient être acceptables.

4.3 Rapports d'incident

En date du 20 mars 2024, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident environnemental mettant en cause le CDDA.

5.0 Valeur

Il est très difficile de prévenir la contamination bactérienne et fongique des matériaux au cours du procédé de fabrication. Les émulsions aqueuses de polymères contiennent l'eau, les composés organiques et les micronutriments nécessaires à la multiplication des microorganismes. Même un nettoyage intensif et des pratiques de lutte biologique rigoureuses ne peuvent empêcher la contamination microbienne.

Si les bactéries et les champignons prolifèrent de manière incontrôlée, ils peuvent altérer le matériau polymère et le rendre impropre à une utilisation dans des applications en aval (p. ex. comme composant des détergents à lessive). Les agents de préservation des matériaux tuent les bactéries et les champignons qui pourraient s'introduire au cours de la fabrication ou en ralentissent la prolifération.

Dans le cadre d'essais d'efficacité en laboratoire, on a évalué la capacité d'Acticide DDQ 50-E à tuer les bactéries, les levures et les moisissures dans les polymères. Trois matériaux polymères différents ont été traités avec diverses concentrations d'Acticide DDQ 50-E. Dans des essais répétés, on a inoculé des cultures mixtes de bactéries ou de champignons (levures et moisissures) dans des matériaux d'essai, puis on les a incubées afin de favoriser la prolifération microbienne. On a déposé les échantillons sur des plaques de gélose solide selon la méthode de stries, et on les a ensuite examinés pour noter la prolifération selon une échelle d'évaluation qualitative. Dans chaque essai répété, on a reproduit plusieurs fois le processus d'ajout des cultures bactériennes ou fongiques, d'incubation et d'ensemencement des échantillons sur des plaques de gélose par la méthode de stries. Il s'agissait d'évaluer la capacité d'Acticide DDQ 50-E à protéger les matériaux contre la contamination continue et répétée qui peut survenir au cours du cycle de vie d'un produit (fabrication, transport et entreposage).

Pour déterminer l'efficacité d'Acticide DDQ 50-E, on a comparé la prolifération microbienne dans les échantillons traités à la prolifération microbienne dans des échantillons non traités. Les résultats de l'étude ont démontré qu'Acticide DDQ 50-E est efficace lorsqu'il est ajouté à des doses comprises entre 0,02 et 0,2 % en poids.

Le titulaire a indiqué qu'il n'y a aucun effet nocif connu sans incidence sur l'innocuité qui est lié à l'utilisation d'Acticide DDQ 50-E pour préserver les émulsions et les dispersions de polymères.

6.0 Facteurs à considérer concernant la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Évaluation du principe actif aux termes de la Politique de gestion des substances toxiques

L'ARLA a conclu que le CDDA de qualité technique et ses produits de transformation ne répondent pas aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Pour obtenir de plus amples renseignements sur l'évaluation initiale effectuée conformément à cette politique, voir les documents PRVD2008-27 et PRVD2016-24.

6.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé et l'environnement

Aucune modification de la formulation n'est proposée dans le cadre de la présente demande. Acticide DDQ 80-F et la préparation commerciale connexe ne contiennent aucun des formulants ou des contaminants inscrits sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*. Il n'y a donc pas de nouvelles préoccupations aux termes de la politique sur les produits antiparasitaires.

7.0 Résumé

7.1 Santé humaine et sécurité

Les travailleurs qui mélangent et chargent Acticide DDQ 50-E et ceux qui manipulent des détergents à lessive dans les blanchisseries industrielles ne devraient pas être exposés à des concentrations de CDDA qui entraîneront un risque inacceptable, pourvu que le produit contenant du CDDA soit utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette permet de protéger adéquatement les travailleurs.

L'exposition en milieu résidentiel des particuliers qui manipulent des détergents à lessive et qui portent des vêtements lessivés avec de tels détergents ne devrait pas entraîner de risque inacceptable, pourvu que le produit contenant du CDDA soit utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

7.2 Risques pour l'environnement

Le CDDA ne devrait pas s'accumuler dans l'environnement, et l'exposition des organismes non ciblés devrait être faible. Compte tenu du profil d'emploi proposé, le CDDA ne devrait pas présenter de risque pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés. Lorsqu'il est utilisé comme agent de préservation des matériaux, conformément au mode d'emploi sur l'étiquette et aux précautions requises, le produit Acticide DDQ 50-E devrait présenter des risques acceptables pour l'environnement.

7.3 Valeur

Les données soumises pour l'homologation du produit Acticide DDQ 50-E, contenant du CDDA, suffisent à étayer son efficacité en tant qu'agent de préservation en pot des émulsions et des dispersions de polymères synthétiques et naturels. Acticide DDQ 50-E constituera pour les fabricants une solution de rechange en matière d'agent de préservation en pot, qui pourrait les aider à résoudre les problèmes de compatibilité des matériaux, de coûts, de résistance microbienne ou de disponibilité de principe actif.

8.0 Décision réglementaire proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation à des fins de vente et d'utilisation d'Acticide DDQ 80-F et d'Acticide DDQ 50-E, contenant le principe actif de qualité technique chlorure de didécyldiméthylammonium (CDDA), comme agent de préservation des matériaux dans les polymères.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
°C	degré Celsius
µg	microgramme
♀	femelle
♂	mâle
1/n	exposant de l'isotherme de Freundlich
abs.	absolu
ADN	acide désoxyribonucléique
AEATF	Antimicrobial Exposure Assessment Task Force II
ALS	acétolactate synthase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messager
atm	atmosphère
ATN	anomalie du tube neural
BPA	bonnes pratiques agricoles
CA	consommation alimentaire
CABDA	chlorure d'alkyl(benzyl)diméthylammonium
CAS	Chemical Abstracts Service
CDDA	chlorure de didécyl diméthylammonium
CE ₂₅	concentration efficace sur 25 % de la population à l'étude
CE ₃	concentration nécessaire pour provoquer une réponse positive (seuil) au test de sensibilisation
CE ₅₀	concentration efficace sur 50 % de la population à l'étude
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CIM	cote d'irritation maximale
CL ₅₀	concentration létale à 50 %
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
cm	centimètre
cm ²	centimètre carré
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
CMM	cote moyenne maximale
CO	teneur en carbone organique
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
CU	catégorie d'utilisation
DA	dose administrée
DAAP	délai d'attente avant la plantation
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAL ₅₀	dose d'application létale à 50 %
DARf	dose aiguë de référence
DASEO	dose d'application sans effet observé
DE ₂₅	dose efficace sur 25 % de la population
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model

DER	Data Evaluation Report
DF	pâte granulée
DJA	dose journalière admissible
DJMDV	dose journalière moyenne pour la durée de la vie
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DMT	dose maximale tolérée
DPRA	essai de liaison directe sur la réactivité peptidique
DQA	dose quotidienne absorbée
DR	définition de résidu
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
É.-T.	écart-type
É.-T.R.	écart-type relatif
EFH	<i>Exposure Factors Handbook</i>
EIIS	Ecological Incident Information System de l'EPA des États-Unis
EJE	exposition journalière estimée
ELGL	essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques
EPI	équipement de protection individuelle
ER	évaluation des risques
F1	descendants de la première génération
F2	descendants de la deuxième génération
FI	facteur d'incertitude
g	gramme
GB	globule blanc
GR	globule rouge
h	heure
ha	hectare
Hb	hémoglobine
h-CLAT	test d'activation de la lignée cellulaire humaine
Hg	mercure
Ht	hématocrite
ICOS	molécule de costimulation inductible des cellules T
IgE	immunoglobuline E
IL	interleukine
ILC	cellule lymphoïde innée
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JG	jour de gestation
JPN	jour postnatal
K _{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
K _d	coefficient de partage sol-eau
K _f	coefficient d'adsorption de Freundlich
kg	kilogramme
KLRG1	récepteur des cellules tueuses de type lectine G1
km	kilomètre

K_{oc}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
kPa	kilopascal
L	litre
LBA	liquide de lavage bronchoalvéolaire
LD	limite de détection
LDH	lactate déshydrogénase
LI	lutte intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
LQ	limite de quantification
m	mètre
M/C/A	préposé au mélange, au chargement et à l'application
m ³	mètre cube
MA	mode d'action
MdREC	valeur médiane des résidus en essais contrôlés
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mm	millimètre
MO	teneur en matières organiques
mol	mole
MoREC	valeur moyenne des résidus en essais contrôlés
MRID	Master Record Identification Number (États-Unis)
N.R.	non requis
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
nm	nanomètre
NP	niveau préoccupant
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
P	génération parentale
p.a.	principe actif
p.c.	poids corporel
p/p	rapport en poids
PA	produit antiparasitaire
Pa	pascal
PAB	produit agricole brut
PAQT	principe actif de qualité technique
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
ppb	parties par milliard
ppm	parties par million
PON	procédure opérationnelle normalisée
PRVD	projet de décision de réévaluation
QR	quotient de risque
RED	Reregistration Eligibility Decision
rel.	relatif
RRT	résidu radioactif total
S.O.	sans objet

SC	concentré soluble
sem.	semaine
SM	spectrométrie de masse
SM/SM	spectrométrie de masse en tandem
$t_{1/2}$	demi-vie
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
TD ₉₀	temps de dissipation de 90 % (temps requis pour observer une diminution de 90 % de la concentration)
TGF- β	facteur de croissance transformant bêta
TGI	tractus gastro-intestinal
Th	lymphocyte T auxiliaire
TSLP	lymphopoïétine stromale thymique
UAN	nitrate d'ammonium et urée
US EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
UV	ultraviolet
v/v	rapport en volume
WP	poudre mouillable
λ	longueur d'onde
μM	micromolaire
μPa	micropascal

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Valeurs toxicologiques de référence utilisées pour l'évaluation des risques du CDDA pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible ¹
Exposition par voie cutanée à long terme (adultes, jeunes) ³	Études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin (d'importance égale)	DSENO pour le développement ajustée = 0,05 mg/kg p.c./j (valeur de 1 mg/kg p.c./j corrigée en fonction d'une absorption orale de 5 %) ² Retard de l'ossification et variations observées en présence d'une toxicité maternelle	100
Exposition par voie cutanée à long terme (enfants)	Étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours chez le rat	DSENO = 12 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai) Absence de toxicité générale en présence d'une irritation cutanée grave	100
Exposition par inhalation à long terme (adultes)	Étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat	CMENO = 0,091 mg/m ³ (0,02 mg/kg p.c./j) Inflammation des voies respiratoires et diminution du poids corporel	1 000
Exposition accidentelle par voie orale à long terme (enfants de 1 à 2 ans)	Études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin (études d'importance égale)	DSENO maternelle = 1 mg/kg p.c./j Signes cliniques de toxicité (respiration audible, hypoactivité)	100
Exposition globale à long terme (enfants de 1 à 2 ans) Voie orale et voie cutanée	Aucun critère d'effet commun à la voie orale et à la voie cutanée n'a été constaté pour les enfants de 1 à 2 ans; une évaluation globale n'est donc pas nécessaire pour cette sous-population.		
Exposition globale à long terme (adultes) Voie cutanée ³ et inhalation ⁴	Voie cutanée et inhalation : Études de toxicité pour le développement par voie orale chez le rat et le lapin (études d'importance égale)	Critère d'effet commun : retard de l'ossification et variations observées en présence d'une toxicité maternelle Voie cutanée et inhalation : DSENO pour le développement ajustée = 0,05 mg/kg p.c./j (valeur de 1 mg/kg p.c./j corrigée en fonction d'une absorption orale de 5 %) ²	Voie cutanée et inhalation : 100
Sensibilisation cutanée	ELGL chez la souris	CE ₃ = 0,17 % (42,5 µg/cm ²) Induction d'une sensibilisation cutanée	100
Cancer	Aucune tumeur liée au traitement n'ayant été observée, une évaluation du risque de cancer n'est donc pas nécessaire.		

¹ La ME (marge d'exposition) désigne la ME cible pour les évaluations de l'exposition en milieu professionnel et en milieu résidentiel.

² La DSENO par voie orale de 1 mg/kg p.c./j, qui représente une dose administrée par voie externe, a été ajustée et ramenée à 0,05 mg/kg p.c./j en fonction d'une absorption par voie orale estimée de 5 %, afin de permettre l'extrapolation à l'exposition systémique estimée par voie cutanée ou par inhalation.

³ Puisqu'on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption par voie cutanée de 100 % a été utilisé pour l'extrapolation de voie à voie.

⁴ Puisqu'on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur standard) a été utilisé pour l'extrapolation de voie à voie.

Tableau 2 Profil de toxicité du CDDA de qualité technique

Les effets observés chez les deux sexes sont présentés en premier, suivis des effets observés chez les mâles, puis chez les femelles (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. Les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, et ce, par souci de concision.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Absorption, distribution, métabolisme et excrétion – faible dose unique et répétée par voie orale, et dose élevée unique par voie orale (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>Nos de l'ARLA 1236494, 1236495</p>	<p>Les rats ont reçu une faible dose unique par voie orale (5 mg/kg p.c.) ou une dose élevée unique par voie orale (50 mg/kg p.c.) de CDDA radiomarké au ¹⁴C dans de l'eau distillée. D'autres groupes de rats ont reçu, par le régime alimentaire, 34 ppm de CDDA non radiomarké pendant 14 jours, puis ils ont reçu, par gavage, une dose de CDDA radiomarké au ¹⁴C à raison de 5 mg/kg p.c. au jour 15.</p> <p>Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : L'absorption était limitée. La radioactivité a été principalement excrétée dans les matières fécales chez les deux sexes (89 à 99 % de la DA). L'excrétion dans l'urine représentait 1,2 à 2,4 % de la DA. La majeure partie de la radioactivité a été excrétée dans les 72 heures. Il convient de noter que l'excrétion biliaire n'a pas été évaluée dans cette étude, mais que des données ont été publiées sur le sujet dans une synthèse des renseignements sur les dangers associés au CDDA figurant dans la littérature scientifique (n° de l'ARLA 3550218). L'article de synthèse indique également que le CDDA est faiblement absorbé par voie orale chez le rat, l'absorption totale par voie orale étant estimée entre 3 et 7 % d'après l'excrétion urinaire (0,9 à 3,2 %) et biliaire (1,8 à 4,0 %).</p> <p>Distribution/organes cibles : Les résidus dans les tissus étaient très faibles dans tous les régimes de dosage (0,003 à 0,675 %), ce qui témoigne d'un très faible dépôt de la substance à l'essai. Les concentrations de résidus les plus élevées en % de la DA ont été observées dans le foie, le TGI et les reins. Les concentrations de résidus les plus élevées en ppm ont été mesurées dans les surrénales, la thyroïde, le cœur, le pancréas, le foie et les reins.</p> <p>Composés d'importance toxicologique : L'analyse des matières fécales a montré que le CDDA était en grande partie inchangé (54 à 66 %/37 à 59 % de la radioactivité dans les matières fécales chez les ♂/♀). Quatre métabolites mineurs formés par modification oxydative de la chaîne latérale décyle ont été observés. La métabolisation du CDDA était plus importante chez les femelles que chez les mâles. Aucune évaluation des métabolites urinaires n'a été réalisée en raison des faibles valeurs de radioactivité détectées dans l'urine.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Exposition aiguë, voie orale Rat Wistar N° de l'ARLA 1238158	DL ₅₀ = 450 mg/kg p.c. (♂/♀) Signes cliniques de toxicité : diarrhée, apparence déshydratée et dépression. Toxicité aiguë élevée
Exposition aiguë, voie orale Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1145748	DL ₅₀ = 238 mg/kg p.c. (♂/♀) Signes cliniques de toxicité : taches d'urine et de matières fécales, salivation, taches rouges séchées, plissement des yeux, horripilation, ataxie, tremblements du corps, respiration laborieuse et superficielle, dépression, écoulement d'un fluide rouge de la bouche, gonflement abdominal, spasmes abdominaux. Toxicité aiguë élevée
Exposition aiguë, voie cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1238159	DL ₅₀ = 4 350 mg/kg p.c. (♂/♀) Signes cliniques de toxicité : dépression. Une irritation cutanée grave a été observée aux sites d'application. Toxicité aiguë faible
Exposition aiguë, inhalation	L'obligation de présenter les résultats d'essais de toxicité aiguë par inhalation a été levée en raison de la nature corrosive du CDDA. Toxicité aiguë élevée
Irritation oculaire Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1135426	Opacité cornéenne extrême, iritis et irritation conjonctivale dans l'heure suivant l'instillation dans l'œil d'un animal. L'étude a été interrompue après une heure par compassion. Corrosif pour les yeux
Irritation cutanée Lapin néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 1135428	Irritation cutanée grave ayant persisté jusqu'à 24 heures après l'application chez le seul animal soumis à l'essai. On a observé une texture coriace, un blanchiment et une nécrose. L'étude a été interrompue après 24 heures par compassion. Corrosif pour la peau
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobaye Hartley N° de l'ARLA 1011676	Résultat négatif
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Souris CD-1 N° de l'ARLA 1226313	DSENO = 107/134 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 182/224 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets observés à la DMENO : ↓ prise de p.c. (♂/♀); infiltrat de cellules mononucléaires dans le foie (♂); ↑ poids rel. du cerveau, hémorragie thymique (♀).
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 1226312	DSENO = 61/74 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = valeur estimée comme étant supérieure à 150 mg/kg p.c./j (♂/♀) Effets observés à la DMENO : mortalité, émaciation, apparence négligée, pâleur, posture voûtée, matières fécales molles, coloration de l'urine, rougeur périanale, ↓ CA, perte de p.c., ↓ prise de p.c., ↓ glucose, ↓ protéines totales, ↓ poids abs. du foie, ↓ poids abs. des reins, ↑ poids rel. du cerveau (♂/♀); ↑ GR, ↑ Hb, ↑ Ht, ↑ phosphore, ↑ poids rel. des surrénales, ↑ poids rel. des testicules

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>(♂); ↓ albumine, ↓ globuline, ↓ chlorure (♀).</p> <p>Il n'a pas été possible de déterminer avec exactitude l'ingestion de la substance à l'essai à la DMENO en raison de facteurs de confusion (mortalité et nourriture renversée).</p>
<p>Voie orale, 1 an (gavage)</p> <p>Chien Beagle</p> <p>N° de l'ARLA 1239055</p>	<p>DSENO = 3 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 10 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets observés à la DMENO : matières fécales molles (♂/♀); ↑ vomissements, ↓ p.c. (♂).</p>
<p>Voie cutanée, 90 jours</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1226314</p>	<p>DSENO systémique = 12 mg/kg p.c./j (♂/♀) La DMENO systémique n'a pas été déterminée, car aucun effet systémique lié au traitement n'a été observé.</p> <p>Une irritation cutanée a été observée à toutes les doses (2 mg/kg p.c./j et plus).</p>
<p>Inhalation, 28 jours (voie nasale seulement)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>Résultats basés sur l'examen de l'EPA des États-Unis (n°s de l'ARLA 3510611; 3558884)</p>	<p>CSENO : non déterminée CMENO = 0,091 mg/m³ (valeur équivalente à 0,02/0,03 mg/kg p.c./j chez les ♂/♀)</p> <p>Effets observés à la CMENO : ↑ mucus dans l'épithélium respiratoire, ↑ protéines totales dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (♂/♀); ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA, ↓ glucose sérique, ↑ poids rel. des poumons, ↑ nombre total de cellules épithéliales dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (♂); ↑ LDH dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (♀).</p> <p>Effets observés à des concentrations plus élevées : dégénérescence de l'épithélium olfactif des fosses nasales, inflammation subaiguë du larynx, ulcération de l'épithélium pavimenteux stratifié des fosses nasales, métaplasie pavimenteuse légère de l'épithélium olfactif des fosses nasales (♂ uniquement) et inflammation subaiguë des poumons (♀ seulement).</p> <p>Certains effets observés à la concentration maximale d'essai ont persisté après une période de récupération de 14 jours, notamment l'ulcération de l'épithélium pavimenteux stratifié des fosses nasales (1/sexe), l'augmentation minime du mucus dans l'épithélium respiratoire (1♀) et l'inflammation subaiguë du larynx (1♀).</p>
<p>Oncogénicité, 18 mois (régime alimentaire)</p> <p>Souris CD-1</p> <p>N° de l'ARLA 1236493</p>	<p>DSENO = 76/93 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 156/193 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets observés à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c. totale, ↓ poids du foie (♂/♀).</p> <p>Aucun signe de tumorigénicité</p>
<p>Toxicité chronique/oncogénicité, 2 ans (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N°s de l'ARLA 1239056, 1239057</p>	<p>DSENO = 32/41 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO = 64/83 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets observés à la DMENO : ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ CA, lésions des ganglions lymphatiques mésentériques (sang dans les sinus, hémosidérose, histiocytose) (♂/♀); ↓ volume d'urine, ↑ densité de l'urine, ↓ lymphocytes, hyperplasie du canal biliaire (♀).</p> <p>Aucun signe de tumorigénicité</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
<p>Toxicité pour la reproduction, 2 générations (régime alimentaire)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1236492</p>	<p>DSENO pour les parents = 48/59 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les parents = 101/120 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets observés chez les parents à la DMENO : ↓ p.c. avant l'accouplement (P), ↓ prise de p.c. avant l'accouplement (P, F1), ↓ CA avant l'accouplement (P, F1) (♂/♀); ↓ p.c. pendant la gestation et la lactation (P, F1), ↑ prise de p.c. pendant la lactation (P, F1) (♀); histiocytose et hémosidérose des ganglions lymphatiques médiastinaux (F1) (♂).</p> <p>DSENO pour les descendants = 59 mg/kg p.c./j (♂/♀) DMENO pour les descendants = 120 mg/kg p.c./j (♂/♀)</p> <p>Effets observés chez les descendants à la DMENO : ↓ p.c. (F1 et F2; JPN 21), ↓ prise de p.c. (F1 et F2).</p> <p>DSENO pour la reproduction = 101/120 mg/kg p.c./j (♂/♀) La DMENO pour la reproduction n'a pas été déterminée, car aucun effet lié au traitement n'a été observé parmi les paramètres de reproduction mesurés (indices d'accouplement, de gestation ou de fertilité; naissances vivantes; rapport des sexes; poids à la naissance).</p> <p>Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1239058</p>	<p>DSENO maternelle = 1 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 10 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets observés chez les mères à la DMENO : respiration audible (JG 6 à 21).</p> <p>Effets observés chez les mères à la dose la plus élevée (20 mg/kg p.c./j) : halètement, croûtes autour des narines ou de la bouche, taches d'urine, matières fécales molles, apparence négligée, ↓ prise de p.c., intestins remplis de gaz, ulcères stomacaux.</p> <p>DSENO pour le développement = 1 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 10 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets observés sur le développement à la DMENO : ↑ retard de l'ossification (corps des vertèbres thoraciques 10 et 12 mal ossifié; sternèbre 4 mal ossifiée).</p> <p>Effets observés sur le développement à la dose maximale (20 mg/kg p.c./j) : ↑ variations squelettiques et retard de l'ossification (arc antérieur de l'atlas fendu; corps des vertèbres thoraciques 1, 10 et 12 mal ossifié; corps de la vertèbre thoracique 11 bilobé; côte 13 courte et unilatérale; os pariétal mal ossifié; sternèbre 4 mal ossifiée).</p> <p>Aucune malformation liée au traitement Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Toxicité pour le développement (gavage)</p> <p>Lapin néo-zélandais blanc</p> <p>N° de l'ARLA 1226315</p>	<p>DSENO maternelle = 1 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 3 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets observés chez les mères à la DMENO : ↓ prise de p.c. pendant la période d'administration, respiration audible, hypoactivité, altération de la couleur de l'estomac et du foie.</p> <p>Effets observés chez les mères à la dose maximale (10 mg/kg p.c./j) : mortalité,</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	<p>perte de p.c., respiration laborieuse, halètement, respiration abdominale, ↓ poids utérin chez les mères gravides.</p> <p>DSENO pour le développement = 1 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 3 mg/kg p.c./j</p> <p>Effets observés sur le développement à la DMENO : petite vésicule biliaire, os pariétal mal ossifié.</p> <p>Effets observés sur le développement à la dose maximale (10 mg/kg p.c./j) : ↑ nombre de fœtus morts/portée, ↓ p.c. des fœtus.</p> <p>Aucune malformation liée au traitement Aucun signe de sensibilité chez les jeunes</p>
<p>Essai in vitro de mutation inverse sur bactéries</p> <p><i>S. typhimurium</i> (souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538)</p> <p>N° de l'ARLA 1214219</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique</p> <p>Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques</p>
<p>Essai in vitro de mutation génique directe sur cellules de mammifères</p> <p>Cellules d'ovaires de hamster chinois (locus HGPRT)</p> <p>N° de l'ARLA 1226288</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique</p> <p>Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques</p>
<p>Essai in vitro de synthèse non programmée de l'ADN</p> <p>Hépatocytes primaires de rat</p> <p>N° de l'ARLA 1226301</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique</p> <p>Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques</p>
<p>Essai in vitro d'aberration chromosomique</p> <p>Cellules d'ovaires de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 1214218</p>	<p>Résultat négatif ± activation métabolique</p> <p>Essai mené jusqu'à des concentrations cytotoxiques</p>
<p>Essai cytogénétique in vivo (gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley</p> <p>N° de l'ARLA 1214220</p>	<p>Résultat négatif</p> <p>Essai mené jusqu'à la dose maximale tolérée</p> <p>Signes cliniques de toxicité observés : horripilation, posture voûtée, léthargie, diminution de la respiration, ptose, pâleur des extrémités, diarrhée, marche sur les orteils, ataxie, maigreur et gonflement abdominal.</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études d'intérêt dans la littérature scientifique publiée	
Toxicité par inhalation, 14 jours (corps entier) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3550087	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles). Effets observés à $\geq 0,6$ mg/m ³ : infiltration de cellules inflammatoires et pneumonie interstitielle, épaissement des parois alvéolaires.
Toxicité par inhalation, 90 jours (corps entier) Rat Sprague-Dawley N° de l'ARLA 3550088	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles). Effets observés à $\geq 0,36$ mg/m ³ : \uparrow leucocytes polymorphonucléaires, \uparrow lymphocytes, \downarrow macrophages, infiltration de cellules inflammatoires et pneumonie interstitielle (σ/f); \uparrow poids des poumons (f).
Toxicité et inflammation pulmonaires aiguës (instillation intratrachéale) Rat Sprague-Dawley (σ seulement) N° de l'ARLA 3550089	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles). Les animaux ont été sacrifiés 1 ou 7 jours après l'instillation intratrachéale de CDDA et d'éthylène glycol (la pureté du CDDA n'a pas été indiquée). Le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) a été prélevé pour l'analyse des lésions des cellules pulmonaires et de l'inflammation pulmonaire. L'étude a montré que la teneur en protéines du LBA et le recrutement de cellules inflammatoires dans les poumons restaient élevés 7 jours après l'administration de CDDA avec la dose maximale d'éthylène glycol, ce qui semble indiquer que la combinaison de CDDA et d'éthylène glycol peut induire de manière synergique une cytotoxicité et une inflammation pulmonaires, et que l'éthylène glycol amplifie les effets nocifs du CDDA sur les poumons.
Toxicité et inflammation pulmonaires aiguës (instillation intratrachéale) Souris C57BL/6J (σ seulement) N° de l'ARLA 3550090	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles). Les animaux ont été sacrifiés 3, 7, 13 ou 20 jours après l'instillation intratrachéale d'une préparation saline de CDDA (contenant 87,2 % de CDDA). Le LBA a été prélevé pour l'analyse des lésions des cellules pulmonaires et de l'inflammation pulmonaire. L'étude a montré que l'inflammation pulmonaire avait atteint son maximum au jour 7 et que la phase inflammatoire était accompagnée ou suivie d'un remodelage et d'une fibrose pulmonaires.
Toxicité et inflammation pulmonaires aiguës (instillation intratrachéale) Souris C57BL/6J (σ seulement) N° de l'ARLA 3550091	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles). Les animaux ont été sacrifiés 1, 3 ou 7 jours après l'instillation intratrachéale d'une préparation saline de CDDA (contenant 87,2 % de CDDA). Le LBA a été prélevé pour l'analyse des lésions des cellules pulmonaires et de l'inflammation pulmonaire. L'étude a montré que la cytotoxicité pulmonaire était évidente aux jours 1 et 7, et que l'inflammation avait atteint son maximum au jour 7.
Toxicité et inflammation pulmonaires aiguës (instillation intratrachéale) Souris C57BL/6J (σ seulement)	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles). Les animaux ont été sacrifiés 1, 3 ou 7 jours après l'instillation intratrachéale d'une préparation saline de CDDA (contenant 87,2 % de CDDA). Les poumons ont été traités en vue d'un examen histologique et d'une analyse

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 3550092	<p>immunohistochimique. En outre, des fibroblastes pulmonaires de souris non traitées ont été incubés dans la préparation de CDDA, puis soumis à des analyses d'ARN et de protéines visant à examiner en profondeur la voie de signalisation du TGF-β.</p> <p>Dans le cadre de l'étude, des foyers fibrotiques ont été observés dans les poumons au jour 3; au jour 7, les foyers s'étaient largement étendus et étaient accompagnés de signes d'une augmentation des cellules mésenchymateuses positives pour l'actine musculaire lisse alpha et d'une régulation à la hausse de l'ARNm du procollagène de type I. Dans les fibroblastes pulmonaires isolés, le traitement au CDDA a provoqué une augmentation spécifique des niveaux d'ARNm du TGF-β, laquelle a été abolie par le traitement avec un inhibiteur de la kinase du TGF-β.</p>
<p>Évaluation du potentiel d'irritation et d'hypersensibilité après l'application topique de CDDA (voie cutanée – ELGL modifié)</p> <p>Souris BALB/c (♀ seulement)</p> <p>N° de l'ARLA 3550096</p>	<p>Résultat positif pour la sensibilisation cutanée</p> <p>$CE_3 = 0,17\%$ (équivalent à $42,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)</p> <p>Dans le cadre de l'étude, le CDDA a induit une irritation significative (à des concentrations de 0,5 et 1 %), évaluée d'après le gonflement de l'oreille. On a observé une augmentation, liée à la concentration, de la prolifération des lymphocytes avec une valeur CE_3 calculée de 0,17 %. L'exposition par voie cutanée au CDDA n'a pas provoqué d'augmentation de la production d'IgE, comme l'ont montré l'analyse phénotypique des cellules B dans les ganglions lymphatiques drainants ($\text{IgE}^+/\text{B220}^+$) et la mesure des concentrations sériques totales d'IgE. Des analyses phénotypiques supplémentaires ont révélé une augmentation significative et liée à la dose du nombre absolu de cellules B, de cellules T CD4^+, de cellules T CD8^+ et de cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques drainants, ainsi qu'une augmentation significative du pourcentage de cellules B (à des concentrations de 0,25 et 1 % de CDDA) au jour 10 après 4 jours d'exposition par voie cutanée. On a également observé une augmentation significative et liée à la dose du nombre de cellules T CD4^+, CD8^+ et CD44^+, de cellules B CD86^+ et de cellules dendritiques activées après l'exposition à toutes les concentrations de CDDA. Ces résultats démontrent le potentiel de développement de réactions d'irritation et d'hypersensibilité au CDDA à la suite d'une exposition par voie cutanée.</p> <p>Ces résultats témoignent de l'absence d'augmentation des IgE locales et totales, ainsi que d'un pourcentage accru de cellules T CD8^+ activées dans les ganglions lymphatiques drainants après l'exposition. Ces données semblent indiquer que le CDDA pourrait induire une réaction d'hypersensibilité médiée par les cellules T ou TH1.</p>
<p>Classification potentielle de la réponse immunologique chimique d'après les profils d'expression génique (voie cutanée – ELGL modifié)</p> <p>Souris BALB/c</p> <p>N° de l'ARLA 3550100</p>	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, le CDDA a provoqué une augmentation de l'expression de l'ARNm des signaux de danger TSLP (peau) et S100a8 (peau, sang, poumon). De plus, le CDDA a diminué l'expression de la molécule d'adhérence cellulaire E-cadhérine.</p>
<p>Évaluation du mécanisme immunologique à la suite d'une exposition par voie topique (voie cutanée – ELGL</p>	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; la pureté du CDDA est inconnue; les données brutes ne sont pas disponibles).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, l'exposition au CDDA a entraîné une augmentation</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
modifié) Souris BALB/c N° de l'ARLA 3550101	<p>rapide et spectaculaire de la cytokine lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) activant les cellules ILC2 et amplifiant la production de cytokines Th2. De même, les cellules ILC2 cutanées ont été activées 24 heures après l'exposition au CDDA, ce qui a engendré une augmentation de l'expression de CD25, d'ICOS et de KLRG1, et une diminution de CD127 pendant 7 jours d'exposition. Après l'activation des cellules ILC2, les niveaux d'IL-4 produits par les cytokines Th2 étaient élevés dans le lysat protéique total de l'oreille comparativement aux souris témoins (0,5 % de CDDA). On a utilisé des souris <i>Rag2^{-/-}</i> pour déterminer le rôle fonctionnel des cellules ILC2 dans la sensibilisation induite par le CDDA. Les cellules ILC2 provenant de souris <i>Rag2^{-/-}</i> ont été activées de la même manière par le CDDA et, surtout, ont produit des niveaux significatifs d'IL-4 et d'IL-5 dans la peau (0,5 % de CDDA). Les auteurs de l'étude ont conclu que ces données indiquent que les cellules ILC2 contribuent aux réponses immunitaires Th2 précoces après une exposition au CDDA. Il a déjà été démontré que les cellules ILC2 interviennent dans les réactions allergiques, mais, à la connaissance des auteurs, il n'y a pas eu d'étude approfondie sur leur rôle dans la sensibilisation aux produits chimiques. Ces résultats indiquent qu'après une exposition au CDDA, les cellules ILC2 de la peau sont activées et produisent des cytokines Th2, ce qui constitue un mécanisme possible pour le développement de réactions allergiques de type mixte.</p>
Réponse immunitaire à la suite d'une co-exposition à d'autres composés (voie cutanée – ELGL modifié) Souris BALB/c N° de l'ARLA 3550102	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; la pureté du CDDA est inconnue; les données brutes ne sont pas disponibles).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, la co-exposition au CDDA et à l'orthophtalaldéhyde a entraîné des changements phénotypiques dans les cellules des ganglions lymphatiques drainants, notamment une diminution de la fréquence des cellules T CD8⁺ et une augmentation de la fréquence et du nombre de cellules B par rapport aux souris traitées uniquement avec du CDDA. Les souris co-exposées présentaient également une réponse Th2 augmentée, caractérisée par une altération significative des cellules IL-4 (augmentation), de l'activation des cellules B (augmentation), de l'activation des cellules T CD8⁺ (diminution) et de la production locale et systémique d'IgE (augmentation). Ces changements n'ont pas été observés chez les souris exposées au CDDA avant l'orthophtalaldéhyde. Selon les auteurs de l'étude, ces résultats pourraient expliquer en partie les divergences entre les études épidémiologiques et les études de laboratoire concernant les désinfectants et renseigner sur les implications immunologiques potentielles d'une exposition mixte à des produits chimiques.</p>
Prévision du potentiel de sensibilisation cutanée (in vitro) Test d'activation de la lignée cellulaire humaine (h-CLAT) et essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (DPRA) N° de l'ARLA 3550103	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; la pureté du CDDA est inconnue; les données brutes ne sont pas disponibles).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, les mélanges de CDDA et d'éthylène glycol dans des proportions de 7:3 et 1:4 p/v donnaient tous des résultats positifs au test h-CLAT quant au potentiel de sensibilisation cutanée; toutefois, le pouvoir de sensibilisation cutanée était atténué lorsque la proportion d'éthylène glycol augmentait. Le CDDA et ses mélanges avec l'éthylène glycol étaient tous négatifs à l'essai DPRA.</p>
Tests épicutanés sur des humains (volontaires) N° de l'ARLA 3550104	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; la pureté du CDDA est inconnue; les données brutes ne sont pas disponibles).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, les tests épicutanés effectués sur 84 volontaires avec</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	du CDDA à 0,05 % ont donné lieu à des réactions faiblement positives, sans importance clinique, chez 5 patients. Les tests épicutanés effectués avec du CDDA à 0,03 % n'ont révélé aucune réaction positive lors des lectures faites au jour 3.
<p>Tests épicutanés sur des humains (volontaires)</p> <p>N° de l'ARLA 3550105</p>	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; les données brutes ne sont pas disponibles).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, aucun des 12 volontaires n'a réagi au CDDA à 0,01 %, mais on a observé 7 réactions faiblement positives et 2 réactions érythémateuses (douteuses) au CDDA à 0,1 % au jour 3. L'importance clinique a pu être confirmée chez deux volontaires positifs au CDDA, qui présentaient une dermatite professionnelle des mains, les deux personnes ayant été exposées à des désinfectants de surface contenant du CDDA. Chez les 5 autres patients dont la réaction au CDDA était positive, les renseignements disponibles n'ont pas révélé d'exposition récente au CDDA.</p>
<p>Composés d'ammonium quaternaire dans les réactions d'hypersensibilité</p> <p>N° de l'ARLA 3550225</p>	<p>Étude complémentaire (article de synthèse)</p> <p>L'article fait état des données de plus en plus nombreuses sur le rôle joué par les composés d'ammonium quaternaire dans les réactions d'hypersensibilité. Distinguer les propriétés irritantes des propriétés sensibilisantes des produits chimiques est une tâche complexe et, par conséquent, les propriétés sensibilisantes des composés d'ammonium quaternaire sont encore controversées. En outre, les mécanismes précis qui sous-tendent l'éventuel effet de sensibilisation sont toujours à l'étude et, à ce jour, seules quelques études ont mis en évidence un mécanisme immunologique. Par ailleurs, les composés d'ammonium quaternaire pourraient être responsables de la sensibilisation aux curares par une réactivité croisée. Cette hypothèse est étayée par la prévalence plus élevée d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires dans les populations exposées en milieu professionnel, notamment dans les domaines de la coiffure, du nettoyage et de la santé, ce qui semble indiquer que la sensibilisation se produit avec des composés structurellement similaires et présents dans l'environnement.</p>
<p>Composés d'ammonium quaternaire et dermatite de contact : examen et facteurs à considérer pendant la pandémie de COVID-19</p> <p>N° de l'ARLA 3550110</p>	<p>Étude complémentaire (article de synthèse)</p> <p>Dans cette étude, on présente plusieurs études de cas qui ont démontré que des produits contenant du CDDA constituaient une source de dermatite de contact. Les composés d'ammonium quaternaire peuvent provoquer une irritation et une dermatite de contact; ils doivent donc être utilisés avec prudence par les patients dont la barrière cutanée est compromise. Les réactions signalées comprenaient des lésions cutanées ulcéreuses, une hyperpigmentation et un érythème. Compte tenu de l'utilisation répandue des composés d'ammonium quaternaire, un complément de recherche est nécessaire pour mieux classer les effets cutanés de ces composés et déceler d'autres produits provoquant une réaction croisée.</p>
<p>Évaluation des anomalies du tube neural à la suite d'une exposition ambiante et directe à des désinfectants contenant de l'ammonium quaternaire (exposition ambiante, régime alimentaire, gavage)</p> <p>Rat Sprague-Dawley (exposition ambiante uniquement)</p>	<p>Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; la substance à l'essai était un produit formulé; les données brutes ne sont pas disponibles; l'exposition ambiante aux composés d'ammonium quaternaire n'a pas été entièrement prise en compte).</p> <p>Dans le cadre de l'étude, l'introduction dans le vivarium d'un nettoyant formulé contenant 6,76 % de CABDA et 10,1 % de CDDA a provoqué des anomalies du tube neural (ATN) chez des souris et des rats. Les ATN ont persisté sur deux générations après l'arrêt de l'exposition. Il est à noter que l'exposition des mâles a suffi à provoquer des ATN. De manière tout aussi significative, l'exposition ambiante due à l'utilisation de désinfectant dans le vivarium a</p>

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Souris CD-1 (exposition ambiante, régime alimentaire et gavage) N° de l'ARLA 3550093	influé sur les niveaux d'ATN dans une plus grande mesure que l'administration par voie orale. Aucune malformation macroscopique ou significative du squelette axial n'a été observée chez les fœtus en fin de gestation. Les ATN, les anomalies placentaires et les morts fœtales en fin de gestation ont augmenté chez les souris après 8 semaines d'exposition, par le régime alimentaire, au nettoyant formulé à raison de 120 mg/kg p.c./j avant l'accouplement. Une augmentation des ATN a également été observée lorsque les souris ♂ ont été gavées tous les 2 jours pendant 10 jours à raison de 30 mg/kg p.c./j avant l'accouplement, et que les souris ♀ ont reçu une dose unique de 15 mg/kg p.c./j au JG 8. Cependant, des ATN ont également été relevées chez certains animaux témoins, ce qui semble indiquer une exposition environnementale continue.
Évaluation de la fertilité (régime alimentaire) Souris CD-1 N° de l'ARLA 3550094	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites, dont le manque de clarté du protocole; la substance à l'essai était un produit formulé; les données brutes ne sont pas disponibles). Dans le cadre de l'étude, des couples reproducteurs exposés pendant 6 mois à un désinfectant commercial contenant 6,7 % de CABDA et 10,1 % de CDDA à raison de 120 mg/kg p.c./j ont présenté une diminution de la fertilité et de la fécondité, une augmentation du délai avant la première portée, des intervalles de gestation plus longs, une diminution du nombre de petits par portée et une diminution du nombre de grossesses. Une morbidité significative a également été observée chez les mères proches du terme de leur gestation.
Évaluation de la fertilité (régime alimentaire) Souris CD-1 N° de l'ARLA 3550095	Étude complémentaire (l'étude comporte certaines limites; la substance à l'essai était un produit formulé; une seule dose a été utilisée; les données brutes ne sont pas disponibles). Dans le cadre de l'étude, on a observé une diminution du nombre de corps jaunes et d'embryons viables après 8 semaines d'exposition à un désinfectant commercial contenant 6,7 % de CABDA et 10,1 % de CDDA à raison de 120 mg/kg p.c./j dans l'eau potable. Les mères exposées pendant 2 semaines à 120 mg/kg p.c./j de désinfectant commercial dans le régime alimentaire ont connu un œstrus nettement plus court. L'analyse des spermatozoïdes des souris ♂ ayant reçu par gavage, pendant 8 jours, le désinfectant commercial à raison de 7,5 mg/kg p.c./j a révélé une réduction du nombre de spermatozoïdes.

Tableau 3 Allégations d'utilisations (pour l'étiquette) proposées par le demandeur et décision prise à leur égard

Utilisations appuyées	Dose d'utilisation appuyée
Polymères (dispersions, réseaux, solutions et résines)	Ajouter une quantité de 0,02 à 0,2 kg à 100 kg de produit pour obtenir 100 à 1 000 ppm de chlorure de didécyldiméthylammonium.

Références

A. Liste des études et des renseignements soumis par le titulaire

1.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	Référence
3299700	2020, Acticide DDQ 50-E Use Description Scenario, DACO: 5.2
3510610	2023, DDAC Waiver for 28 Day Inhalation Study, DACO: 4.3.7
3510611	2016, Subchronic inhalation toxicity study of DDAC - EPA DER, DACO: 4.3.7
1236494	1989, Addendum to Report Entitled "Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies of Didecyldimethylammoniumchloride (DDAC) in the Rat (P01421), DACO: 4.5.9
1236495	1989, Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies of Didecyldimethylammoniumchloride (DDAC) in the Rat, DACO: 4.5.9
1238158	Bardac 2250/80 - Acute Oral LD50 in Rats, DACO: 4.2.1
1145748	Acute Oral Toxicity in Rats-Median Lethal Dosage Determination with Didecyldimethylammoniumchloride (DDAC)(91-8114-21(A)) (Bardac 2280), DACO: 4.2.1
1238159	Bardac 2250/80 - Acute Dermal LD50 in Rabbits, DACO: 4.2.2
1135426	Primary Eye Irritation Study in Rabbits with Didecyldimethylammoniumchloride (DDAC) (91-8114-21(C)) (Bardac 2280), DACO: 4.2.4
1135428	Primary Skin Irritation Study in Rabbits with Didecyldimethylammoniumchloride (DDAC) (91-8114-21(B)) (Bardac 2280), DACO: 4.2.5
1011676	2004, Bardac 2280 Dermal Sensitization Test in Guinea Pigs, DACO: 4.2.6
1226313	1988, Subchronic Dietary Dose Range Finding Study with DDAC in Mice (51-507), DACO: 4.3.1,4.3.8
1214214	1975, 90-Day Feeding Study in Dogs, DACO: 4.3.1
1226314	Ninety-Day Subchronic Dermal Toxicity Study with DDAC in Rats (51-554), DACO: 4.3.4
1236493	1991, Chronic Dietary Oncogenicity Study with Didecyldimethylammoniumchloride in Mice, DACO: 4.4.1,4.4.2
1239056	1991, Chronic Dietary Toxicity/Oncogenicity Study with Didecyldimethylammoniumchloride in Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2

1239057	Chronic Dietary Toxicity/Oncogenicity Study with Didecyldimethylammoniumchloride in Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2
1214218	1986, Chromosomal Aberrations Assay with Chinese Hamster Ovary Cells In Vitro (4236), DACO: 4.5.4
1214219	1982, Salmonella/Mammalian - Microsome Assay with Bardac 22, DACO: 4.5.4
1214220	1987, Analysis of Metaphase Chromosomes Obtained from Bone Marrow of Rats... (LZA 24/8761), DACO: 4.5.4
1226288	1988, Mutagenicity Test on DDAC in the CHO/HGPRT Forward Mutation Assay (10141-0-435), DACO: 4.5.4
1226301	1998, Mutagenicity Test on DDAC In The Rat Primary Hepatocyte Unscheduled Dna Synthesis Assay (10141-0-447), DACO: 4.5.4
xzc1226312	1988, Ninety-Day Dietary Subchronic Oral Toxicity Study with DDAC in Rats (51-506), DACO: 4.3.1
1226315	1989, Developmental Toxicity Study of DDAC Administered by Gavage to New Zealand White Rabbits (51-590), DACO: 4.5.2
1236492	1991, Two-Generation Reproduction Study in Sprague-Dawley (CD) Rats with Didecyldimethylammoniumchloride Administered in the Diet (52-648), DACO: 4.5.1
1239055	1991, Chronic Oral Toxicity Study of Didecyldimethylammoniumchloride in Dogs. Final Report, DACO: 4.3.1
1239058	1991, Developmental Toxicity Evaluation of Didecyldimethylammoniumchloride Administered by Gavage to CD (Sprague-Dawley) Rats, DACO: 4.5.2

2.0 Valeur

N° de document de l'ARLA	Référence
3299699	2019, To Provide Efficacy Data for Acticide 50-E in Polymers, DACO 10.2

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	Référence
3550087	Cheol-Hong Lim and Yong-Hyun Chung, 2014, Effects of Didecyldimethylammonium Chloride on Sprague-Dawley Rats after Two Weeks

- of Inhalation Exposure, *Toxicol. Res.*, Vol. 30, No. 3, pp. 205-210 (2014), DACO: 12.5.4
- 3550088 Yong-Soon Kim, Sung-Bae Lee and Cheol-Hong Lim, 2017, Effects of Didecyldimethylammonium Chloride (DDAC) on Sprague-Dawley Rats after 13 Weeks of Inhalation Exposure, *Toxicol. Res.*, Vol. 33, No. 1, pp. 7-14 (2017), DACO: 12.5.4
- 3550089 Do Young Kwon, Hyun-Mi Kim, Eunji Kim, Yeon-Mi Lim, Pilje Kim, Kyunghee Choi and Jung-Taek Kwon, 2016, Acute pulmonary toxicity and inflammation induced by combined exposure to didecyldimethylammonium chloride and ethylene glycol in rats, *J. Toxicol. Sci.*, Vol. 41, No. 1, pp. 17-24 (2016), DACO: 12.5.4
- 3550090 Aya Ohnuma, Toshinori Yoshida, Haruka Tajima, et al, 2010, Didecyldimethylammonium chloride induces pulmonary inflammation and fibrosis in mice, , *Experimental and Toxicologic Pathology*, Vol. 62, pp. 643-651 (2010), DACO: 12.5.4
- 3550091 Aya Ohnuma, Toshinori Yoshida, Haruka Horiuchi, et al., 2011, Altered pulmonary defense system in lung injury induced by didecyldimethylammonium chloride in mice, *Inhalation Toxicology*, Vol. 23, No. 8, pp. 476-485 (2011), DACO: 12.5.4
- 3550092 Aya Ohnuma-Koyoma, Toshinori Yoshida, Haruka Tajima-Horiuchi, et al, 2013, Didecyldimethylammonium chloride induces pulmonary fibrosis in association with TGF-B signaling in mice, *Experimental and Toxicologic Pathology*, Vol. 65, pp. 1003-1009 (2013), DACO: 12.5.4
- 3550096 Stacey E. Anderson, Hillary Shane, Carrie Long, et al, 2016, Evaluation of the irritancy and hypersensitivity potential following topical application of didecyldimethylammonium chloride, *J. Immunotoxicol.*, Vol. 13, No. 4, pp. 557-566 (2016), DACO: 12.5.4
- 3550100 Stacey E. Anderson, Rachel Baur, Michael Kashon, et al, 2020, Potential classification of chemical immunologic response based on gene expression profiles, *J. Immunotoxicol.*, Vol. 17, No. 2, pp. 122-134 (2020), DACO: 12.5.4
- 3550101 Hillary L. Shane, Ewa Lukomska, and Stacey E. Anderson, 2019, Topical application of the quaternary ammonium compound didecyldimethylammonium chloride activates type 2 innate lymphoid cells and initiates a mixed-type allergic response, *Toxicol. Sci.*, Vol. 168, No. 2, pp. 508-518 (2019), DACO: 12.5.4
- 3550102 Hillary L. Shane, Ewa Lukomska, Lisa Weatherly, Rachel Baur, and Stacey E. Anderson, 2020, Prior exposure to ortho-phthaldehyde augments IgE-mediated immune responses to didecyldimethylammonium chloride: Potential for 2 commonly used antimicrobials to synergistically enhanced allergic disease, *Toxicological Sciences*, Vol. 178, No. 1, pp. 127-137 (2020), DACO: 12.5.4
- 3550103 JaeHee Lee, AhRang Cho, Ravi Gautam, et al, 2019, Prediction of skin sensitization potential of didecyldimethylammonium chloride and 3,7-dimethyl-2,6-octadienal and mixtures of these compounds with the excipient ethylene glycol through the human Cell Line Activation Test and the Direct Peptide Reactivity Assay, *Toxicology and Industrial Health*, Vol. 35, No. 8, pp. 507-519 (2019), DACO: 12.5.4

- 3550104 Katharina Kreipe, Susann Forkel, Kim-Elisabeth Heinemann, et al, 2021, Contact sensitizations to disinfectants containing alcohols or quarternary ammonium compounds are rarely of clinical relevance, *Contact Dermatitis*, Vol. 85, pp. 211-214 (2021), DACO: 12.5.4
- 3550105 Johannes Geier, Holger Lessmann, Naciye Cevik, et al., 2016, Patch testing with didecyldimethylammonium chloride, *Contact Dermatitis*, Vol. 74, pp. 373-384 (2016), DACO: 12.5.4
- 3550110 Chibudem AV Okeke, Ramona Khanna, Alison Ehrlich, 2023, Quaternary ammonium compounds and contact dermatitis: A review and considerations during the COVID-19 pandemic, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Vol. 16, pp. 1721-1728 (2023), DACO: 12.5.4
- 3550218 Anthony Luz, Paul DeLeo, Nathan Pechacek, Mike Fremantle, 2020, Human health hazard assessment of quaternary ammonium compounds: Didecyl dimethyl ammonium chloride and alkyl (C12-C16) dimethyl benzyl ammonium chloride, *Regulatory Toxicology and Pharmacology.*, Vol. 116, 104717 (2020)., DACO: 12.5.4
- 3550093 Terry C. Hrubec, Vanessa E. Melin, Caroline S. Shea, et al, 2017, Ambient and dosed exposure to quaternary ammonium disinfectants causes neural tube defects in rodents, *Birth Defects Research*, Vol. 109, No. 14, pp. 1166-1178 (2017), DACO: 12.5.4
- 3550094 Vanessa E. Melin, Haritha Potineni, Patricia Hunt, et al, 2014, Exposure to common quaternary ammonium disinfectants decreases fertility in mice, *Reproductive Toxicology*, Vol. 50, pp. 163-170 (2014), DACO: 12.5.4
- 3550095 Vanessa E. Melin, Travis E. Melin, Brian J. Dessify, et al, 2016, Quaternary ammonium disinfectants cause subfertility in mice by targeting both male and female reproductive processes, *Reproductive Toxicology*, Vol. 59, pp. 159-166 (2016), DACO: 12.5.4
- 3550225 Marine Peyneau, Luc de Chaisemartin, Nicolas Gigant, et al, 2022, Quaternary ammonium compounds in hypersensitivity reactions, *Frontiers in Toxicology*, Vol. 4, Article 973680 (2022), DACO: 12.5.4
- 3558884 USEPA, 2017. Didecyl Dimethyl Ammonium Chloride (DDAC) Final Work Plan, Registration Review Initial Docket Case Number 3003. March 2017