



Government of Canada
Gouvernement du Canada

Évaluation préalable

Groupe de substances classifiées à l'échelle internationale

Carbamate d'éthyle

**Numéro de registre du
Chemical Abstract Service 51-79-6**

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Mai 2016

Canada 

N° de cat. : En14-254/2016F-PDF
ISBN 978-0-660-05409-4

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

On demande seulement :

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

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

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

Also available in English

Sommaire

Conformément à l'article 68 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* [LCPE], les ministres de l'Environnement et Changement climatique et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable du carbamate d'éthyle (ester éthylique de l'acide carbamique), numéro de registre du Chemical Abstract Service (n° CAS) 51-79-6. Cette substance fait partie du groupe de substances classifiées à l'échelle internationale, qui comprend des substances considérées comme d'intérêt prioritaire en vue d'une évaluation préalable, en raison de préoccupations qu'elles suscitent sur le plan de la santé humaine selon certains organismes internationaux.

Le carbamate d'éthyle est un sous-produit du processus de fermentation et il a été détecté dans de nombreux types d'aliments et de boissons fermentés. C'est aussi un composant des plants de tabac et il est présent dans la fumée principale du tabac.

Selon les renseignements obtenus après consultation des intervenants en 2012-2013, aucune entreprise n'a importé ni utilisé du carbamate d'éthyle au-delà du seuil de déclaration de 100 kg par an au Canada. Au Canada et à l'échelle internationale, les utilisations actuelles du carbamate d'éthyle sont limitées à la recherche médicale en laboratoire.

Le carbamate d'éthyle a une hydrosolubilité élevée, un très faible coefficient de partage octanol-eau et une pression de vapeur modérée. Lorsqu'il est rejeté dans l'environnement, il ne devrait pas se retrouver dans l'air en quantités significatives. En se basant sur sa faible constante de Henry, la majorité du carbamate d'éthyle devrait demeurer dans l'eau et le sol. La répartition dans les sédiments devrait être limitée, mais étant donné que cette substance est très hydrosoluble, il est possible qu'elle se retrouve dans l'eau interstitielle.

Le carbamate d'éthyle présente une faible toxicité pour les organismes aquatiques, mais certains effets génétiques et biochimiques ont été observés chez les vers et les grenouilles. Étant donné la faible quantité de carbamate d'éthyle commercialisée au Canada et ses utilisations limitées, les rejets de cette substance dans l'environnement ne devraient pas être significatifs. Par conséquent, l'exposition des organismes dans l'environnement devrait être négligeable et le carbamate d'éthyle ne devrait pas présenter de risque pour les organismes au Canada.

Compte tenu de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, le carbamate d'éthyle présente un faible risque d'effets nocifs sur les organismes et sur l'intégrité globale de l'environnement. Il est conclu qu'il ne satisfait pas aux critères des paragraphes 64a) et b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions ayant ou pouvant avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou à mettant ou pouvant mettre en danger l'environnement essentiel à la vie.

La cancérogénicité constitue un effet critique pour la caractérisation du risque pour la santé humaine associé à l'exposition au carbamate d'éthyle. Des études sur les animaux ont démontré que le carbamate d'éthyle est un cancérogène pour plusieurs organes. Les marges d'exposition entre les estimations limites supérieures de l'exposition alimentaire des adultes due à la consommation d'alcool et le niveau d'effet critique pour le cancer sont potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. Les marges d'exposition de la population générale correspondantes, à l'exception de la consommation d'alcool, sont jugées appropriées pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

En se basant sur les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, il est conclu que le carbamate d'éthyle satisfait aux critères du paragraphe 64c) de la LCPE, car il pénètre dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature constituant ou pouvant constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Conclusion générale

Il est conclu que le carbamate d'éthyle satisfait à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE.

Le carbamate d'éthyle ne satisfait pas aux critères sur la persistance ou la bioaccumulation stipulés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE.

Table des matières

Sommaire	i
Table des matières.....	iv
1. Introduction	1
2. Identité de la substance	3
3. Propriétés physiques et chimiques.....	3
4. Sources.....	5
5. Utilisations.....	6
6. Rejets dans l'environnement.....	6
7. Devenir dans l'environnement.....	7
8. Persistance dans l'environnement et bioaccumulation.....	8
8.1 Persistance dans l'environnement.....	8
8.1.1 Données empiriques sur la persistance	8
8.1.2 Modélisation de la persistance	9
8.1.3 Résumé de la persistance.....	10
8.2 Potentiel de bioaccumulation.....	11
8.2.1 Bioaccumulation déterminée de manière empirique	11
8.2.2 Bioaccumulation modélisée.....	12
8.2.3 Résumé de la bioaccumulation	12
9. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	13
9.1 Évaluation des effets sur l'environnement	13
9.1.1 Écotoxicité pour les organismes aquatiques	13
9.1.2 Écotoxicité pour les organismes terrestres	14
9.2 Évaluation de l'exposition de l'environnement.....	15
9.3 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	15
9.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour l'environnement.....	16
10. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	16
10.1 Évaluation de l'exposition	16
10.2 Évaluation des effets sur la santé	19
10.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine	41
10.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine.....	43
11. Conclusions.....	44
Références.....	45
Annexe A. Apport alimentaire quotidien estimé en carbamate d'éthyle dans les boissons et les aliments	59

Annexe B. Statistiques de distribution du poids corporel.....	63
Annexe C. Modélisation de la dose repère (BMD) et détermination d'un point de départ pour la caractérisation du risque concernant le carbamate d'éthyle.....	64

1. Introduction

En vertu de l'article 68 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* [LCPE] (Canada 1999), les ministres de l'Environnement et Changement climatique et de la Santé procèdent à une évaluation préalable d'une substance afin de déterminer si elle présente ou est susceptible de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

L'Initiative des groupes de substances constitue un élément clé du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) du gouvernement du Canada. Le groupe de substances classées à l'échelle internationale comprend six substances qui ont été déclarées d'intérêt prioritaire pour la prise de mesures, car elles satisfaisaient aux critères de catégorisation de l'article 73 de la LCPE et/ou étaient considérées comme des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre du PGPC, en raison de préoccupations pour la santé humaine (Environnement Canada et Santé Canada, 2013). D'autres juridictions ont déterminé que certaines substances de ce groupe représentaient une source de préoccupation pour la santé humaine en raison du potentiel de risque élevé reconnu par des organismes internationaux.

Ce groupe de substances classées à l'échelle internationale comprend quatre crésols (substances de type phénol méthylé) ainsi que deux autres substances, le 2-[(2-aminoéthyl)amino]éthanol (n° CAS 111-41-1) et le carbamate d'éthyle (n° CAS 51-79-6). Ces substances ne sont pas nécessairement identiques en termes de composition chimique, de propriétés physiques et chimiques, d'utilisations ou d'autres paramètres d'évaluation. Pour cette raison, trois évaluations préalables distinctes ont été menées pour ce groupe de substances classées à l'échelle internationale : une pour le sous-groupe comprenant les quatre crésols et deux distinctes pour le 2-[(2-aminoéthyl)amino]éthanol et le carbamate d'éthyle.

Les évaluations préalables sont centrées sur des renseignements critiques permettant de déterminer si une substance satisfait aux critères de l'article 64 de la LCPE. Pour ce faire, les renseignements scientifiques sont examinés afin de tirer des conclusions en suivant une approche basée sur le poids de la preuve et le principe de prudence¹.

La présente évaluation préalable tient compte des renseignements sur les propriétés physiques et chimiques, les quantités, les utilisations, l'exposition et les dangers, y compris de renseignements supplémentaires soumis par les intervenants. Nous avons relevé des données pertinentes jusqu'en septembre 2014. Les données empiriques provenant d'études clés, ainsi que certains résultats provenant de modèles, ont été

¹ La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères de l'article 64 repose sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine liés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, cela comprend, sans toutefois s'y limiter, les expositions dues à l'air ambiant et intérieur, à l'eau potable, aux produits alimentaires et à l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE pour des substances du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) n'est pas pertinente, ni n'empêche une évaluation en fonction des critères de risque du *Système d'information sur les matières dangereuses au travail* (SIMDUT), qui sont définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés* pour les produits destinés à être utilisés au travail. De même, une conclusion basée sur les critères de l'article 64 de la LCPE n'empêche pas de prendre des mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

utilisés pour formuler des conclusions. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations des risques et des dangers effectuées par d'autres instances ont été pris en compte.

La présente évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Elle fait plutôt état des études et des éléments de preuve les plus pertinents pour tirer des conclusions.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada, et elle intègre des résultats provenant d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable portant sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'un examen consigné par écrit par des pairs et d'une consultation de ces derniers. Des commentaires sur les parties techniques ayant trait à l'environnement ont été reçus de la part de Tim Fletcher (ministère de l'Environnement de l'Ontario) et de Pamela Welbourn (Université Queen's). Des commentaires sur les parties techniques ayant trait à la santé humaine ont été reçus de la part de Penny Fenner-Crisp (consultante de Toxicology Excellence for Risk Assessment [TERA]), Michael Jayjock (LifeLine Group Inc.), Jerry M. Rice (Georgetown University Medical Center) et Sue Ross (TERA). En outre, l'ébauche du rapport de la présente évaluation préalable a fait l'objet d'une période de consultation publique de 60 jours. Bien que des commentaires externes aient été pris en compte, Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada demeurent seuls responsables du contenu final et du résultat de la présente évaluation préalable.

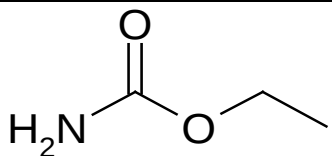
Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

2. Identité de la substance

La présente évaluation préalable porte sur le carbamate d'éthyle (n° CAS 51-79-6), le nom commun de cette substance dans la nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA). Le carbamate d'éthyle peut également être désigné par le nom *uréthane*, qui est parfois aussi utilisé pour décrire une substance sans rapport, le polyuréthane. Même si le carbamate d'éthyle et les polyuréthanes ont le même synonyme, il s'agit de molécules totalement distinctes. Les polyuréthanes sont des polymères ayant une masse moléculaire élevée. Le carbamate d'éthyle ne sert pas à la synthèse des polyuréthanes, et les polyuréthanes ne se décomposent pas en carbamate d'éthyle. La présente évaluation préalable ne concerne d'aucune manière les polyuréthanes.

L'identité du carbamate d'éthyle est présentée dans le tableau 2-1 ci-dessous.

Tableau 2-1. Identité de la substance : carbamate d'éthyle

N° CAS	Structure chimique	Masse moléculaire	Formule chimique	SMILES ^a
51-79-6		89,09	C ₃ H ₇ NO ₂	CCOC(N)=O

^a Simplified Molecular Input Line Entry System.

3. Propriétés physiques et chimiques

Les données expérimentales sur les propriétés physiques et chimiques du carbamate d'éthyle ont été recensées et sont résumées dans le tableau 3-1.

Lorsqu'il n'existe aucune donnée empirique sur un paramètre, des modèles de relations quantitatives structure-activité (RQSA) sont utilisés pour l'estimer. Ces modèles sont basés principalement sur des méthodes d'addition de fragments, c'est-à-dire qu'ils additionnent les contributions des fragments sous-structuraux d'une molécule pour effectuer des prévisions concernant une propriété ou un paramètre. La plupart de ces modèles fonctionne avec comme intrant la forme neutre d'un produit chimique (dans une chaîne SMILES comme CCOC(N)=O). Le carbamate d'éthyle est une substance chimique neutre simple et, par conséquent, la modélisation RQSA peut s'appliquer simplement à ce composé.

À la température ambiante, le carbamate d'éthyle se présente sous forme de solide cristallin colonnaire, incolore et presque inodore ou de poudre granulaire blanche (Budavari, 2000). Il est miscible dans l'eau ainsi que dans plusieurs solvants organiques

(Speyers, 1902). Il est peu susceptible de se dissocier (pK_a modélisé de 12) et devrait rester sous sa forme neutre aux pH pertinents pour l'environnement (de 6 à 9). Les données expérimentales indiquent que le carbamate d'éthyle a un coefficient de partage octanol-eau très faible ($\log K_{oe} = -0,15$). D'après la prévision du modèle, le coefficient de partage carbone organique-eau devrait également être très faible ($\log K_{co}$ modélisé d'environ 1).

Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques du carbamate d'éthyle

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Expérimental	46–50 ^a		Modarresi-Alam <i>et al.</i> 2007; Kurita <i>et al.</i> 1986; O'Neil 2006; Haynes 2011
Point d'ébullition (°C)	Expérimental	182–184		O'Neil 2006
Point d'ébullition (°C)	Expérimental	185		Haynes 2011
Masse moléculaire (kg/m ³)	Expérimental	986		Haynes 2011
Masse moléculaire (kg/m ³)	Expérimental	1100		O'Neil 2006
Pression de vapeur (Pa)	Expérimental	1333	77,8	Sigma-Aldrich 2013
Pression de vapeur (Pa)	Extrapolé	34,9 ^b	25	Perry et Green 1984
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	55,3	25	MPBPWIN 2010
Constante de Henry (Pa·m ³ /mol)	Extrapolé	$6,52 \times 10^{-3}$	25	HENRYWIN 2011
$\log K_{oe}$ (sans dimension)	Expérimental	-0,15	37	Houston <i>et al.</i> 1974
$\log K_{co}$ (sans dimension)	Modélisé	0,76, 1,08		KOCWIN 2010
Hydrosolubilité (mg/L)	Expérimental	$6,62 \times 10^4$	11,1	Speyers 1902
Hydrosolubilité (mg/L)	Expérimental	$4,37 \times 10^5$ ^b	23,5	Speyers 1902
Hydrosolubilité (mg/L)	Expérimental	$7,56 \times 10^5$	37,0	Speyers 1902

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Référence
Solubilité dans le méthanol (mg/L)	Expérimental	$5,9 \times 10^5$	22,5	Speyers 1902
Solubilité dans l'éthanol (mg/L)	Expérimental	$5,2 \times 10^5$	21,7	Speyers 1902
Solubilité dans le propanol (mg/L)	Expérimental	$5,3 \times 10^5$	21,6	Speyers 1902
Solubilité dans le chloroforme (mg/L)	Expérimental	$4,9 \times 10^5$	17,4	Speyers 1902
pK _a	Modélisé	12		ACD/Percepta c1997-2012

Abréviations : pK_a = - log de la constante de dissociation acide; K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau.

^a Une valeur du PF de 48 °C a été choisie pour la modélisation.

^b Valeur choisie pour la modélisation.

4. Sources

Le carbamate d'éthyle est un sous-produit du processus de fermentation et il a été détecté dans de nombreux types d'aliments fermentés (JECFA 2006a; 2006 b) et de boissons fermentées (Conacher et Page 1986; Sen *et al.* 1993; Velisek 1995). La formation de carbamate d'éthyle dans les boissons alcoolisées et d'autres aliments dépend des précurseurs chimiques et des catalyseurs potentiels disponibles dans la matière première ainsi que des conditions de stockage au cours de la fermentation (c.-à-d. la lumière, la température, le pH et la durée). Dans le cas du vin, par exemple, l'arginine est un acide aminé naturellement présent dans le raisin et représente une source de nourriture pour la levure (Zimmerli et Schlatter 1991). La levure consomme de l'arginine et produit de l'urée, qui réagit avec l'éthanol produit au cours de la fermentation alcoolique pour former du carbamate d'éthyle. La formation du carbamate d'éthyle à partir de l'urée est favorisée par des températures élevées (Weber et Sharypov 2009), les températures pendant le transport et le stockage peuvent donc avoir des répercussions sur ses niveaux. L'acide cyanhydrique est un précurseur clé du carbamate d'éthyle dans les eaux-de-vie à base de fruit à noyau. Il a été démontré que le cuivre pouvait catalyser la formation de carbamate d'éthyle dans le whisky et qu'il participait à la conversion du cyanure en carbamate d'éthyle dans les eaux-de-vie distillées (Aresta *et al.* 2001). Il s'agit également d'un composant naturel des plants de tabac et se retrouve dans la fumée principale du tabac (Zimmerli et Schlatter 1991; NTP 2011).

En 2009, le carbamate d'éthyle a été inclus dans un avis émis en vertu de l'article 71 de la LCPE, dans le but de mettre à jour l'inventaire de la Liste intérieure des

substances (LIS) pour l'année 2008 (Canada, 2009). D'après les réponses à cet avis, aucune production de cette substance au-dessus du seuil de déclaration de 100 kg n'a été recensée au Canada (Environnement Canada 2009), mais des quantités importées importantes ont été déclarées. Cependant, le carbamate d'éthyle peut aussi être désigné par son nom commun, *uréthane*, qui est aussi un synonyme de polyuréthane. À cette époque, il était peu évident de déterminer si les quantités importées déclarées en 2008 concernaient le carbamate d'éthyle, le polyuréthane, ou les deux. Toutefois, d'après les nouvelles données fournies volontairement par l'intermédiaire d'une consultation avec les intervenants en 2012-2013, à titre de suivi des renseignements soumis dans le cadre de la mise à jour de la LIS (Canada 2009), aucune entreprise n'a été identifiée comme important ou utilisant du carbamate d'éthyle au-dessus du seuil de déclaration de 100 kg par an, et les volumes déclarés en 2008 sont jugés comme non représentatifs des volumes importés au Canada.

Ces nouveaux renseignements sont soutenus par les données indiquant que de faibles quantités de carbamate d'éthyle ont été utilisées au Canada par le passé, et que la capacité actuelle de production mondiale de carbamate d'éthyle est faible. De 1984 à 1986, la quantité totale de carbamate d'éthyle rapportée dans le commerce au Canada était de 100 kg par an (Environnement Canada 1988).

Depuis 1987, la production de carbamate d'éthyle aux États-Unis n'a pas dépassé 25 000 lb (11 340 kg) par an (10 000 lb ou 4536 kg par an avant 2006) (EPA, 2012). En 2009, la production mondiale de carbamate d'éthyle provenait d'un seul producteur situé aux États-Unis (quantité de production indisponible) (SRI 2009).

5. Utilisations

Au Canada et à l'échelle internationale, les utilisations actuelles du carbamate d'éthyle se limitent à la recherche médicale sur des animaux de laboratoire, chez lesquels cette substance est utilisée pour ses propriétés anesthésiques (Hara et Harris 2002; Janssen *et al.* 2004) ou néoplasiques (Kawano *et al.* 1995; Hara et Harris 2002; Miller *et al.* 2003; Avanzo 2004, 2006; Minowada et Miller 2009).

Aucune fiche signalétique mentionnant le carbamate d'éthyle en tant qu'ingrédient n'a été relevée.

6. Rejets dans l'environnement

Au Canada, aucune donnée de surveillance n'a été relevée pour le carbamate d'éthyle, quel que soit le milieu de l'environnement.

L'Inventaire national des rejets de polluants (INRP 1995) fournit des renseignements sur les rejets et les transferts des polluants clés au Canada. Toutefois, le carbamate d'éthyle n'est pas inscrit sur la liste des substances à déclarer à l'INRP.

D'après les résultats de la mise à jour de la LIS (Environnement Canada, 2009) et de la consultation de suivi avec les intervenants, aucun carbamate d'éthyle n'a été produit ni importé au Canada au-dessus du seuil de déclaration de 100 kg par an, en 2008 et en 2011. Dès lors, les rejets de cette substance dans l'environnement dus à des activités anthropiques devraient être négligeables.

Aux États-Unis, où du carbamate d'éthyle est produit, cette substance a été inscrite en tant que polluant atmosphérique dangereux dans la *Clean Air Act* de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis et est soumise à des déclarations depuis 1990 (CFR 1990). Aucune concentration détectable de carbamate d'éthyle n'a été détectée dans l'air ambiant ou dans l'eau aux États-Unis.

7. Devenir dans l'environnement

Le devenir dans l'environnement d'une substance décrit le processus par lequel elle se déplace et est transformée dans l'environnement. En se basant sur ses propriétés physiques et chimiques, le devenir dans l'environnement du carbamate d'éthyle a été prédit grâce à un modèle de fugacité de niveau III (EQC 2011). Ce modèle simule la distribution dans l'environnement d'une substance chimique à l'échelle régionale (soit 10 000 km² pour l'eau et les sédiments et 100 000 km² pour l'air et le sol) et permet d'obtenir la fraction massique totale dans chaque milieu provenant d'une émission dans le monde unitaire et les concentrations qui en résultent dans chaque milieu. Il prend également pour hypothèse des conditions hors de l'équilibre entre les milieux de l'environnement, mais des conditions à l'équilibre au sein de chaque milieu.

La distribution masse-fraction du carbamate d'éthyle est présentée dans le tableau 7-1. Ces résultats représentent les effets nets du partage chimique, du transport entre divers milieux et de la perte par advection (hors de la région modélisée) et par dégradation/transformation.

Tableau 7-1. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC 2011) (pourcentage de substance dans chaque milieu)

Rejet de la substance dans	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	6	27	67	négligeable
l'eau (100 %)	négligeable	100	négligeable	négligeable
le sol (100 %)	négligeable	22	78	négligeable

En cas de rejet dans l'air, on prévoit que le carbamate d'éthyle se retrouvera principalement dans le sol (67 %) et, dans une moindre mesure, dans l'eau (27 %). Une petite quantité de cette substance demeurera dans l'air (6 %), un résultat soutenu par sa pression de vapeur modérée. Le carbamate d'éthyle ne devrait pas être présent

dans les sédiments en raison de son hydrosolubilité très élevée et de son faible potentiel d'adsorption.

En cas de rejet dans l'eau, le carbamate d'éthyle devrait demeurer dans ce milieu (100 %) étant donné qu'il a une hydrosolubilité élevée. Dans ce cas, il est peu vraisemblable que cette substance se répartisse dans un autre milieu naturel.

En cas de rejet dans le sol, il devrait demeurer dans ce milieu (78 %) et être largement associé à l'eau interstitielle du sol. Cette substance devrait afficher une grande mobilité dans le sol et pourrait ruisseler à partir des sols de surface vers le milieu aquatique (22 %). L'évaporation dans l'air ne devrait pas être importante.

8. Persistance dans l'environnement et bioaccumulation

8.1 Persistance dans l'environnement

Des études limitées sur le potentiel de persistance du carbamate d'éthyle sont disponibles. Par conséquent, les modèles RQSA sont également utilisés pour estimer le potentiel de biodégradation de cette substance.

8.1.1 Données empiriques sur la persistance

Aucune donnée sur la dégradation du carbamate d'éthyle dans l'atmosphère n'a été recensée.

Cette substance ne contient aucun groupe fonctionnel pouvant s'hydrolyser dans des conditions environnementales; l'hydrolyse ne devrait donc pas représenter un processus du devenir important pour cette substance.

Il existe des études expérimentales sur le potentiel de biodégradation du carbamate d'éthyle. Cependant, les conclusions avancées dans ces études sont contradictoires.

Le carbamate d'éthyle a été classé comme facilement biodégradable lors de tests d'élimination dans l'eau de rivière (HSDB 1983-). Le ministère de l'économie, du commerce et de l'industrie du Japon (MITI) a rapporté une demi-vie dans l'eau de 15 jours pour le carbamate d'éthyle à partir d'une étude de biodégradation immédiate (NITE 2002). Cependant, étant donné que l'étude originale n'est pas accessible, les renseignements clés de cette étude (p. ex. la concentration testée de la substance ou les conditions des tests) sont inconnus. Au Japon, la base de données Chemical Risk Information Platform (CHRIP) actuelle du National Institute of Technology and Evaluation (NITE) comprend des données de dégradation sur cette substance. Lors d'un test de dépistage, un inoculum contenant des boues activées à 30 mg/L a été exposé à du carbamate d'éthyle à une concentration de 100 mg/L pendant 28 jours, et aucune dégradation rapide n'a été relevée à la fin de l'étude (CHRIP c2008). D'après ce

résultat, la substance a été considérée comme « non biodégradable » en vertu de la *Chemical Substances Control Law* du Japon (CHRIP c2008).

Lutin *et al.* (1965) ont mené une étude sur l'oxydation du carbamate d'éthyle et d'autres substances cancérogènes sélectionnées. Chaque substance chimique testée à une concentration de 500 mg/L a été exposée séparément à trois échantillons de boues, à une température de 20 °C pendant 144 heures. Aucune des substances chimiques testées n'a été oxydée de manière significative par les boues activées (Lutin *et al.* 1965). Lors d'une autre étude, on a signalé la biodégradation du carbamate d'éthyle comme étant lente à des concentrations élevées (Malaney *et al.* 1967); toutefois, cette étude n'est pas disponible aux fins d'examen.

Les conclusions de ces études laissent entendre que la vitesse de biodégradation du carbamate d'éthyle dépend de sa concentration dans le milieu testé. Cette substance peut se dégrader rapidement à faible concentration mais, à concentration élevée, le carbamate d'éthyle est toxique pour les microbes, ce qui peut ralentir la biodégradation (HSDB 1983-).

8.1.2 Modélisation de la persistance

Une approche de type poids de la preuve basée sur des RQSA a été suivie, les prévisions du modèle sont résumées dans le tableau 8-1 ci-dessous.

Tableau 8-1. Données modélisées sur la dégradation du carbamate d'éthyle

Processus du devenir	Modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jour)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN 2008 ^a	Demi-vie = 17,46 h	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008 ^a	s.o. ^b	s.o.
Hydrolyse	HYDROWIN 2008 ^a	s.o. ^b	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN 2010 ^a Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	3,91 ^c « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN 2010 ^a Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,96 ^c « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN 2010 ^a Sous-modèle 5 Probabilité du modèle linéaire du MITI)	0,45 ^d « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation	BIOWIN 2010 ^a	0,69 ^d	< 182

Processus du devenir	Modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jour)
ultime (aérobie)	Sous-modèle 6 (Probabilité non linéaire MITI modélisée)	« se biodégrade rapidement »	
Biodégradation ultime (aérobie)	TOPKAT 2004 (Probabilité de biodégradabilité)	1,00 ^d « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	CPOP 2012 % DBO (demande biologique en oxygène)	% DBO après 28 jours = 89,95 % « se biodégrade rapidement »	< 182

^a Sous-modèles dans EPI Suite (2008)

^b Le modèle ne produit pas d'estimation pour ce type de structure.

^c Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

^d Le résultat s'exprime par un taux de probabilité de 0 à 1.

s.o., sans objet

Dans l'air, le carbamate d'éthyle a une demi-vie prévue pour l'oxydation atmosphérique de 17,46 heures (consulter le tableau 8-1), ce qui indique que la substance s'oxyde relativement rapidement. Cependant, cette substance ne devrait pas réagir avec d'autres espèces photo-oxydantes dans l'atmosphère, notamment O₃, et elle ne devrait pas se dégrader par photolyse directe. Les réactions avec des radicaux hydroxyles devraient donc constituer le processus le plus important pour son devenir dans l'atmosphère. Sa demi-vie de 17,46 heures sous l'effet des réactions avec des radicaux hydroxyles permet de conclure que le carbamate d'éthyle n'est pas persistant dans l'air.

Dans l'eau, les résultats pour tous les sous-modèles de biodégradation BIOWIN (sous-modèles BIOWIN 3, 4, 5 et 6) indiquent un potentiel de biodégradation rapide du carbamate d'éthyle. En outre, les prévisions de dégradation ultime issues des modèles TOPKAT (2004) et CPOP (2012) laissent également supposer une biodégradation rapide.

Les produits résultant d'une dégradation primaire sont probablement l'acide acétique (n° CAS 64-19-7) et l'acide carbamique (n° CAS 463-77-4) (CPPOP 2012). L'acide carbamique n'est pas stable et peut être hydrolysé pour produire du dioxyde de carbone et de la méthanimine. D'après les données empiriques, l'acide acétique et la méthanimine ont tous deux une toxicité modérée pour les organismes aquatiques. Combinés avec la source limitée du composé parent, ces métabolites ne représentent pas une préoccupation importante pour les organismes.

8.1.3 Résumé de la persistance

Le carbamate d'éthyle n'est pas considéré comme persistant dans l'air, d'après la prévision d'un modèle (AOPWIN 2008). Les études de biodégradation du carbamate

d'éthyle disponibles laissent supposer que cette substance se biodégrade rapidement dans l'eau à faible concentration. À concentration plus élevée, une certaine toxicité pour les microorganismes a été observée, entraînant des vitesses de biodégradation plus lentes. Tous les résultats modélisés indiquent que le carbamate d'éthyle se biodégrade rapidement dans l'eau (consulter le tableau 8-1) (BIOWIN 2010; TOPKAT 2004; CPOP 2012). Le carbamate d'éthyle devrait également subir une biodégradation rapide dans le sol et les sédiments, d'après les critères d'extrapolation à partir de la demi-vie dans l'eau (Boethling *et al.* 1995).

D'après les données empiriques et les données modélisées, le carbamate d'éthyle devrait avoir une persistance limitée dans les milieux de l'environnement et ne satisfait pas aux critères de persistance dans l'air, l'eau, les sédiments ou le sol (demi-vie dans l'air ≥ 2 jours, demi-vie dans l'eau et le sol ≥ 182 jours et demi-vie dans les sédiments ≥ 365 jours) du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada 2000).

Le faible potentiel de persistance du carbamate d'éthyle au Canada laisse supposer que cette substance ne devrait pas demeurer dans l'environnement ni causer d'exposition à long terme.

8.2 Potentiel de bioaccumulation

8.2.1 Bioaccumulation déterminée de manière empirique

8.2.1.1 Facteur de bioconcentration (FBC)

On dispose de données empiriques limitées sur la bioaccumulation du carbamate d'éthyle. Il a été déterminé, en vertu de la *Chemical Substances Control Law* (CHRIP c2008) du Japon, que cette substance avait un faible potentiel de bioconcentration. Le FBC a été rapporté jusqu'à 6 L/kg chez le poisson (*Cyprinus carpio*) après une exposition de 28 jours à cette substance, à des concentrations de 0,2 et 2 mg/L.

Un FBC expérimental (3,98 L/kg) a été inclus dans l'ensemble d'intrants du modèle canadien POP (CPop 2012). Ces données ont été fournies par le Chemicals Inspection and Testing Institute du Japon (CITI 1992). Toutefois, les détails relatifs à l'étude d'origine ne sont pas disponibles.

8.2.1.2 Facteur de bioaccumulation (FBA)

Les facteurs de bioaccumulation (FBA) sont mesurés dans des conditions de terrain en tant que rapport entre la charge corporelle totale absorbée due à toutes les expositions et les concentrations dans l'eau ambiante. Le calcul du FBA est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances, car il intègre toutes les voies d'exposition d'un organisme à la substance chimique, y compris l'exposition alimentaire qui prédomine pour les substances présentant un $\log K_{oe}$ supérieur à environ 4 (Arnot et Gobas 2003). Étant donné que le $\log K_{oe}$ du carbamate d'éthyle est de - 0,15, l'accumulation par absorption alimentaire ne devrait pas représenter un

processus important pour cette substance. Par conséquent, la valeur du FBA pour le carbamate d'éthyle devrait être semblable à son FBC.

Aucune donnée empirique sur le FBA n'a été trouvée pour le carbamate d'éthyle. Au lieu, le modèle RQSA disponible a été utilisé pour estimer ce paramètre (consulter le tableau 8-2).

8.2.2 Bioaccumulation modélisée

Des modèles RQSA ont été utilisés pour obtenir un élément de preuve supplémentaire pour évaluer le potentiel de bioaccumulation du carbamate d'éthyle. Les valeurs prédites de FBC et de FBA sont données dans le tableau 8-2.

Les FBA et FBC faibles calculés pour le carbamate d'éthyle concordent avec la valeur empirique très faible du $\log K_{oe}$ (- 0,15). Les prévisions du modèle semblent indiquer que le potentiel de bioconcentration chez les organismes aquatiques est faible.

Tableau 8-2. Facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration modélisés pour le carbamate d'éthyle

Organisme testé	Paramètre et valeur	Référence
Poisson	FBC = 0,95 L/kg FBA = 0,95 L/kg (poisson de niveau trophique intermédiaire)	BCFBAF 2010
Poisson	FBC = 3,53 L/kg	CPOP 2012

Compte tenu du faible FBC du carbamate d'éthyle, l'absorption par voie alimentaire de cette substance n'est pas importante chez les organismes aquatiques. Par conséquent, le FBA estimé est semblable au FBC pour cette substance (consulter le tableau 8-2).

8.2.3 Résumé de la bioaccumulation

Les propriétés physiques et chimiques du carbamate d'éthyle, y compris son hydrosolubilité élevée et son $\log K_{oe}$ très faible, laissent supposer qu'une bioaccumulation de cette substance ne devrait pas se faire dans le biote. Les données expérimentales portant sur le potentiel de bioconcentration du carbamate d'éthyle sont limitées. La valeur empirique du FBC est en accord avec les prévisions du modèle, et le FBA est semblable au FBC. Toutes ces caractéristiques semblent indiquer un faible potentiel de bioaccumulation pour cette substance. Étant donné que l'accumulation de cette substance dans les organismes est peu vraisemblable, il est plus difficile de démontrer des effets causés par le dépassement d'un seuil de toxicité interne. La bioamplification du carbamate d'éthyle dans le réseau trophique ne devrait pas non plus être importante.

En se basant sur les propriétés connues du carbamate d'éthyle et les preuves de bioaccumulation modélisées et empiriques disponibles, le carbamate d'éthyle ne satisfait pas aux critères de bioaccumulation (FBC ou FBA ≥ 5000) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada 2000).

9. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

9.1 Évaluation des effets sur l'environnement

9.1.1 Écotoxicité pour les organismes aquatiques

Les effets du carbamate d'éthyle sur l'environnement ont été caractérisés d'après les données empiriques disponibles pour cette substance (consulter le tableau 9-1).

En général, le carbamate d'éthyle s'est avéré peu toxique pour les espèces aquatiques. Pour la plupart des études à court terme, on a rapporté des concentrations médianes produisant un effet et des concentrations létales médianes (CE₅₀ et CL₅₀) égales ou supérieures à 1000 mg/L (Tonogai *et al.* 1982; Schultz 1997; Russom *et al.* 1997; Geiger *et al.* 1990). Lors d'une autre étude, on a rapporté une dose sans effet observé de 10 700 mg/L chez *Daphnia pulex* après une exposition d'une heure au carbamate d'éthyle (Gannon et Gannon 1975).

Tableau 9-1. Données d'écotoxicité aiguë empiriques pour le milieu aquatique

Organisme testé	Durée du test	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Medaka japonais (<i>Oryzias latipes</i>)	24 heures	CL ₅₀	1000	Tonogai <i>et al.</i> 1982
Medaka japonais (<i>Oryzias latipes</i>)	48 heures	CL ₅₀	1000	Tonogai <i>et al.</i> 1982
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	96 heures	CL ₅₀	5250	ECOTOX 2006; Russom <i>et al.</i> 1997
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	96 heures	CL ₅₀	5240	Geiger <i>et al.</i> 1990
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	96 heures	CE ₅₀ (comportement et réaction)	3770	Geiger <i>et al.</i> 1990
<i>Daphnia pulex</i>	1 heure	CE ₀ (mouvement)	> 10 700	Gannon et Gannon 1975
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	48 heures	CE ₅₀ (croissance)	3980	Schultz 1997

Abréviations : CL₅₀ = concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes testés; CE₀ = concentration d'une substance qu'on estime susceptible de ne causer aucun effet sublétaux chez tous les organismes testés; CE₅₀ = concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet toxique sublétaux chez 50 % des organismes testés.

Lors d'un test de toxicité chronique, des medakas japonais (*Oryzias latipes*) ont été exposés à du carbamate d'éthyle à une concentration de 3,86 mg/L. Une mortalité de 100 % a été observée à la fin de cette étude de 28 jours (Johnson *et al.* 1993). Étant donné que cette substance a une hydrosolubilité élevée, elle devrait atteindre l'équilibre dans le poisson très rapidement. La toxicité de base, la concentration qui entraîne des effets chroniques, ne devrait donc pas être beaucoup plus faible que celle qui entraîne des effets aigus. Cependant, l'étude d'origine (Johnson *et al.* 1993) n'était pas disponible aux fins d'examen, les données expérimentales et les données rapportées n'ont donc pas pu être évaluées.

Lors d'une étude de toxicité chez les amphibiens (*Xenopus laevis*), on a rapporté une CL₅₀ de 5580 mg/L (Verschuere 2001). Les détails de cette étude ne sont pas disponibles, l'âge des organismes testés et la période d'exposition restent donc inconnus.

9.1.2 Écotoxicité pour les organismes terrestres

Roberts et Dorough (1984) ont mené une étude pour comparer les toxicités relatives de 90 substances chimiques sur des lombrics et d'autres invertébrés terricoles. Ces substances chimiques comprenaient divers pesticides, acides aminés, solvants, mutagènes/cancérogènes, médicaments, métaux lourds et autres produits chimiques. Les organismes testés ont été exposés à des dépôts sur du papier filtre pendant 48 heures, et les concentrations d'exposition étaient exprimées en µg/cm². Au cours de cette étude de toxicité de contact aiguë sur 48 heures, la CL₅₀ rapportée pour le carbamate d'éthyle était supérieure à 1000 µg/cm² pour le lombric (*Eisenia foetida*) (Roberts et Dorough 1984). D'après les conclusions de cette étude, le carbamate d'éthyle était jugé relativement non toxique parmi les 90 substances chimiques.

Il existe deux études de toxicité sur des planaires (*Dugesia bengalensis*). Lors d'une de ces études, certains effets biochimiques génériques ont été observés sur les lombrics testés après une exposition au carbamate d'éthyle à une concentration de 1500 mg/L pendant 24 à 96 heures (Aditya et Mahapatra 1992). Lors de l'autre étude, des effets génétiques ont été observés sur les organismes testés après une exposition au carbamate d'éthyle à une concentration de 2500 mg/L pendant des durées pouvant atteindre 96 heures (Aditya *et al.* 1994). Cependant, aucune de ces deux études n'était disponible aux fins d'examen, et les conditions expérimentales et l'incidence des effets biochimiques ainsi que des changements génétiques n'ont pas pu être évalués. Néanmoins, l'effet observé sur les organismes testés (Aditya *et al.* 1994) est cohérent avec le potentiel de génotoxicité du carbamate d'éthyle observé à partir des données sur des mammifères (consulter la section 10.2 « Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine »).

9.2 Évaluation de l'exposition dans l'environnement

Aucun rapport sur la mesure ou la détection du carbamate d'éthyle dans l'environnement au Canada n'a été recensé.

D'après les résultats de la mise à jour de la LIS (Environnement Canada 2009) et le suivi et de la consultation d'intervenants, cette substance n'a pas été produite ni importée au Canada en quantité supérieure au seuil de déclaration de 100 kg par an. Les utilisations connues de cette substance au Canada se limitent à de la recherche en laboratoire. Par conséquent, les rejets de cette substance dus à des activités anthropiques au Canada devraient être négligeables. Aucune exposition des organismes dans l'environnement au Canada n'est prévue.

9.3 Caractérisation des risques pour l'environnement

L'approche suivie dans la présente évaluation préalable pour ce qui a trait à l'environnement était d'examiner divers renseignements pertinents afin de tirer des conclusions basées le poids de la preuve et le principe de prudence, conformément aux dispositions de la LCPE. Les éléments de preuve pris en compte dans l'évaluation du carbamate d'éthyle comprennent des renseignements sur les propriétés physiques et chimiques, les sources, les utilisations, le potentiel de persistance et de bioaccumulation, l'écotoxicité pour les organismes aquatiques ou terrestres et la présence de cette substance dans l'environnement au Canada.

Il existe quelques données expérimentales sur la biodégradation du carbamate d'éthyle, indiquant des vitesses de biodégradation à diverses concentrations. En même temps, les modèles disponibles laissent supposer une biodégradation rapide de cette substance dans l'eau. Les métabolites devraient être l'acide acétique et l'acide carbamique. Toutefois, toute production significative de ces métabolites à partir du carbamate d'éthyle serait faible en raison de la source limitée du composé parent au Canada. Les données empiriques et les prévisions des modèles semblent indiquer un faible potentiel de bioaccumulation pour cette substance. En raison de son hydrosolubilité élevée (10^4 - 10^5 mg/L) et de son très faible coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{oe} = -0,15$), cette substance ne devrait pas se bioaccumuler dans les organismes.

Étant donné les faibles quantités importées et utilisées au Canada, et tout en reconnaissant que son utilisation se limite à la recherche en laboratoire, les rejets de carbamate d'éthyle dans l'environnement devraient être négligeables. De plus, cette substance ne présente pas de toxicité aiguë pour les organismes aquatiques. Aucune caractérisation quantitative des risques n'a donc été faite pour cette substance.

En tenant compte de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, le carbamate d'éthyle présente un faible risque d'effets nocifs sur les organismes et sur l'intégrité globale de l'environnement. Il est conclu que le carbamate d'éthyle ne satisfait pas aux critères du paragraphe 64a) ou 64b) de la LCPE, car il ne

pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions ayant ou pouvant avoir un effet nocif immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou constituant ou pouvant constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie.

9.4 Incertitudes sur l'évaluation des risques pour l'environnement

Il existe une incertitude liée aux données sur la persistance rapportées pour cette substance. Seules quelques études ont été recensées sur la biodégradation du carbamate d'éthyle, et pour la plupart leurs détails sont indisponibles. Des divergences existent entre les conclusions de ces différentes études expérimentales. Une demi-vie mesurée de 15 jours et une biodégradation rapide ont été rapportées lors de tests d'élimination dans l'eau de rivière, sous-entendant une biodégradation rapide du carbamate d'éthyle dans l'eau. Cependant, les résultats de deux autres études indiquent une lente dégradation de cette substance lors d'une exposition à concentrations élevées dans des boues activées. Le carbamate d'éthyle peut être toxique pour les microbes à ces concentrations élevées et, par conséquent, la dégradation n'a pas pu se faire rapidement. D'après les sources et les utilisations rapportées, la concentration dans l'environnement du carbamate d'éthyle devrait être très faible au Canada, cette substance devrait donc se biodégrader rapidement dans l'eau. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, des modèles RQSA ont été utilisés. Les estimations semblent indiquer une biodégradation rapide du carbamate d'éthyle en cas de rejet dans l'eau. La classe structurelle de cette substance est couverte par le domaine d'application des modèles RQSA utilisés. Les prévisions de ces modèles sont donc jugées fiables et adéquates pour formuler des conclusions quant au potentiel de persistance du carbamate d'éthyle.

10. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

10.1 Évaluation de l'exposition

Milieus de l'environnement

Aucune donnée sur la concentration de carbamate d'éthyle dans l'environnement au Canada n'a été recensée. Le carbamate d'éthyle n'est pas produit ni importé au Canada en quantité supérieure à 100 kg par an, et son utilisation au Canada se limite à la recherche en laboratoire. D'après ces éléments, les rejets dans l'environnement au Canada devraient être négligeables, et aucune exposition de la population générale due aux milieux de l'environnement n'est attendue.

Aliments

Le carbamate d'éthyle est une substance chimique qui se forme naturellement au cours du processus de fermentation ou du stockage des aliments fermentés (Santé Canada 2008). Même si les niveaux les plus élevés sont typiquement relevés dans les aliments

fermentés par des levures comme les boissons alcoolisées distillées, on en retrouve des niveaux plus faibles dans d'autres aliments, comme le pain, la sauce soja, le fromage, le yogourt, le vinaigre, la pâte de soja (p. ex. le miso), le kimchi et d'autres produits alimentaires fermentés (JECFA 2006a, 2006 b; Kim *et al.* 2000; Tang *et al.* 2011; Wu *et al.* 2011).

Étant donné la solidité de la base de données sur l'exposition due aux niveaux de carbamate d'éthyle dans les aliments et les boissons et les faibles seuils d'effets critiques du carbamate d'éthyle, il a été jugé approprié de mener une évaluation probabiliste de l'exposition (à l'aide d'une simulation Monte-Carlo 2D).

La simulation Monte-Carlo nécessite des données sur la distribution des occurrences et de la consommation. Pour la distribution des occurrences, les niveaux de carbamate d'éthyle mesurés dans les aliments ont été principalement obtenus dans la littérature scientifique et incluaient des aliments commercialisés au Canada et à l'étranger. Les données sur le carbamate d'éthyle dans les boissons alcoolisées ont été obtenues à partir des résultats de la surveillance de la conformité collectés par la Régie des alcools de l'Ontario (LCBO), la Société des alcools du Québec (SAQ) et l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA). Entre 2000 et 2011, plus de 50 000 résultats de surveillance du carbamate d'éthyle dans une large gamme de boissons alcoolisées ont été collectés. Les aliments identifiés dans la littérature scientifique comme ne contenant pas de carbamate d'éthyle ont été exclus des simulations d'absorption. Les statistiques sommaires pour les niveaux de carbamate d'éthyle dans les aliments utilisées pour prédire l'absorption de carbamate d'éthyle, ainsi que leurs références bibliographiques, sont fournies à l'annexe A.

Pour la distribution de la consommation, la fréquence et les quantités d'aliments et de boissons consommés par la population canadienne ont été tirées du cycle 2.2 (Nutrition) de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) (Statistique Canada 2008). Cette enquête a été menée en 2004-2005 au moyen d'un plan en grappes stratifié à plusieurs degrés qui a permis d'obtenir un échantillon de 35 107 répondants de tous âges vivant dans des habitations privées dans les 10 provinces.

L'ESCC a indiqué les poids corporels mesurés ou auto-déclarés des participants âgés de deux ans ou plus. Des poids corporels de substitution pour les participants de moins de deux ans ont été obtenus à partir de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey IV, menée aux États-Unis (Portier *et al.* 2007). Les statistiques portant sur la distribution du poids corporel d'après les données de l'ESCC sont présentées à l'annexe B.

L'exposition au carbamate d'éthyle due à l'absorption alimentaire est une exposition à long terme, et des estimations de la consommation à long terme sont nécessaires pour caractériser les risques associés. Cependant, aucune moyenne à long terme des apports quotidiens pour la population canadienne n'était disponible. À titre de solution de rechange, une distribution de l'absorption a été produite en s'appuyant sur les

réponses des répondants de l'ESCC qui consommaient des aliments susceptibles de contenir du carbamate d'éthyle au cours des deux jours de rappel de 24 h (soit environ 2000 répondants), en suivant la méthode de Nusser *et al.* (1996). Des estimations de l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle ont été produites pour toutes les catégories d'âge au-dessus d'un an grâce à cette approche.

Des estimations d'absorption pour les nourrissons de moins d'un an n'ont pas pu être obtenues à partir des données de cette enquête en raison du nombre limité de répondants pour cette tranche d'âge. Par conséquent, une estimation déterministe de la limite supérieure d'absorption de 13,1 ng/kg p.c. par jour a été calculée. Cette estimation déterministe de l'absorption s'appuie sur des données canadiennes (Santé Canada 1998) de consommation de jus de fruit, de produits laitiers, de pains et de craquelins par les enfants de moins d'un an, en supposant des niveaux de carbamate d'éthyle dans les aliments au 95^e percentile (annexe A) et un poids corporel de 7,5 kg.

Pour les autres groupes d'âge, au 90^e percentile de la répartition, les apports habituels en carbamate d'éthyle provenant de tous les aliments, à l'exception des boissons alcoolisées, étaient compris entre 11,9 ng/kg p.c. (hommes âgés de 14 à 19 ans) et 24 ng/kg p.c. (hommes et femmes âgés de 1 à 14 ans), tel qu'indiqué dans le tableau 10-1.

Tableau 10-1. Absorption alimentaire estimée, au 50^e, au 90^e et au 95^e percentile, en carbamate d'éthyle (en ng/kg p.c. par jour) [intervalle de confiance de 95 %]

Tranche d'âge (année)	Sexe	P50 ^a	P90 ^a	P95 ^a
1 < 14	Hommes et femmes	9,6 [8,1, 12]	24,0 [16, 32]	32,3 [20, 48]
14 < 19	Hommes	6,6 [4,8, 11]	11,9 [7,4, 28]	14,0 [8,1, 40]
14 < 19	Femmes	7,6 [5,0, 15]	12,5 [7,8, 41]	14,4 [8,5, 62]
≥ 19	Hommes (excepté l'alcool)	7,2 [5,0, 8,8]	20,3 [11, 27]	28,0 [14, 41]
≥ 19	Hommes (alcool uniquement)	50,0 [37, 70]	106 [75, 149]	132 [90, 185]
≥ 19	Femmes (excepté l'alcool)	7,2 [5,4, 9,7]	20,0 [13, 33]	27,0 [17, 52]
≥ 19	Femmes (alcool uniquement)	28,8 [18, 40]	59,0 [38, 93]	73,3 [46, 121]

Abréviation : p.c. = poids corporel.

^a 50^e, 90^e et 95^e percentile d'apport en carbamate d'éthyle, respectivement.

Pour les hommes et les femmes d'au moins 19 ans, les apports provenant des boissons alcoolisées ont été distingués de ceux provenant des aliments. Les boissons alcoolisées ont généralement les niveaux de carbamate d'éthyle rapportés dans la littérature les plus élevés de tous les produits alimentaires, bien qu'une tendance à la baisse de ces niveaux au fil du temps ait été observée à l'échelle mondiale (JEFCA 2006a, 2006 b). Au 90^e percentile, pour les hommes et les femmes d'au moins 19 ans, l'apport en carbamate d'éthyle provenant des boissons alcoolisées a été respectivement estimé à 106 et 59 ng/kg p.c. par jour.

La confiance en ces estimations de l'exposition alimentaire au carbamate d'éthyle est jugée modérée à élevée. Bien qu'aucun ensemble de données complet n'ait pu être disponible pour le carbamate d'éthyle dans la plupart des aliments fermentés présents sur le marché au Canada, les données canadiennes sur cette substance dans les boissons alcoolisées étaient très complètes. Lorsqu'elles étaient disponibles, les données canadiennes sur l'occurrence de cette substance ont été utilisées, mais pour de nombreux groupes d'aliments, les seules données publiées dans divers pays étaient présentées sous une forme de résumés (consulter l'annexe A). En revanche, seule une partie des données provenant de l'ESCC a été utilisée, afin de ne retenir que les consommateurs réguliers d'aliments contenant du carbamate d'éthyle (donc les deux jours de rappel), ce qui pourrait avoir entraîné une surestimation de l'exposition au carbamate d'éthyle.

Même s'il est possible que tous les aliments contenant du carbamate d'éthyle n'aient pas été pris en compte pour l'évaluation de l'exposition, les produits alimentaires non représentés ne devraient pas contribuer de manière importante à l'exposition alimentaire globale. Le 90^e percentile de la distribution des estimations d'exposition est considéré comme une limite supérieure suffisamment prudente lorsqu'on envisage la consommation chronique d'aliments et de boissons alcoolisées pour tenir compte de ces incertitudes, tout comme l'est l'évaluation déterministe de l'exposition pour les enfants de moins d'un an.

10.2 Évaluation des effets sur la santé²

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a fait en 1974 une première évaluation du risque de cancer posé par le carbamate d'éthyle (Monographie du CIRC, vol. 7) Il a classé cette substance comme cancérigène du groupe 2B « substance possiblement cancérigène pour l'homme » (CIRC 1974). Cette substance a été réévaluée par le CIRC en 2010, conjointement avec une évaluation de la consommation d'alcool (Monographie du CIRC, vol. 96). Elle a été reclassée dans le groupe 2A « substance probablement cancérigène pour l'homme » (CIRC 2010). Outre les évaluations menées par le CIRC, le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis a évalué le carbamate d'éthyle et l'a inscrit dans son 12th Report on Carcinogens (RoC) en tant que substance « dont on peut raisonnablement présumer qu'elle est

² Des précisions supplémentaires à propos de l'évaluation des effets sur la santé décrite dans la présente section peuvent être consultées dans les documents à l'appui disponibles sur demande (Santé Canada 2013).

cancérogène pour l'homme ». De plus, le NTP a précisé que l'inscription du carbamate d'éthyle dans son RoC s'appuyait sur des éléments de preuve de cancérogénicité suffisants provenant d'études chez des animaux de laboratoire. Cette substance a été inscrite pour la première fois par le NTP en 1983 dans son troisième rapport annuel sur les substances cancérogènes (NTP 2011).

Cette substance a aussi été classée dans le cadre de la Directive sur les substances dangereuses de l'Union européenne (EU) en tant que substance cancérogène de catégorie 2/R45³, comme l'indique le 29th Adaptation to Technical Progress (ATP) qui, en vertu de ce système de classification, indique qu'il s'agit d'une substance « pouvant causer le cancer » (annexe I de la Directive 67/548/CEE). Les modifications ultérieures apportées aux systèmes de classification concernant la classe de risque au sein du *Règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage* (CLP) de l'Union européenne (CE n° 1272/2008) ont entraîné un changement du statut du carbamate d'éthyle à la « catégorie 1B – Produits chimiques présumés présenter un risque cancérogène pour les humains; la classification dans cette catégorie s'appuie largement sur des données animales » (Commission européenne 2008). Il convient de remarquer que ce changement de classification au sein de l'Union européenne de la catégorie 2 à la catégorie 1B reflète plus des changements au sein du système de classification qu'un changement réel de la gravité perçue des effets ou de l'adéquation de la preuve de cancérogénicité.

Toxicocinétique et métabolisme

Depuis les années 1960, on sait que le carbamate d'éthyle est activé métaboliquement, produisant des métabolites réactifs qui interagissent et se lient par covalence avec des acides nucléiques et des protéines (OMS 2006). Le carbamate d'éthyle est soluble dans l'eau et dans les lipides, il se répartit dans tout le corps (il s'agit de la première substance cancérogène hydrosoluble découverte) et, par conséquent, les organes touchés ne se limitent pas nécessairement aux sites sur lesquels la substance est appliquée ou administrée (Mirvish 1968). Il est bien absorbé, que ce soit à partir du tube digestif ou de la peau (OMS 2006). Après une exposition, la répartition du carbamate d'éthyle, quelle que soit la voie d'administration (soit intrapéritonéale, orale ou cutanée), semble être uniforme, et aucune différence significative de concentration dans les différents tissus n'a été constatée chez les rats ou les souris. Le carbamate d'éthyle se métabolise rapidement par de multiples voies. On considère la toxicocinétique comme un facteur important dans la relation dose-effet pour la cancérogénicité ainsi que dans la variabilité de sensibilité en fonction de l'âge, des souches, des espèces, et ainsi de suite (Salmon et Zeise 1991).

Diverses études indiquent que 90 à 95 % du carbamate d'éthyle se métabolise en éthanol, en CO₂ et en NH₃ avant son élimination, 2 à 8 % et 0,3 à 1 % de la substance parent étant respectivement récupérés dans l'urine et les matières fécales chez les souris et les rats (Nomeir *et al.* 1989; NTP 2004). Les voies métaboliques

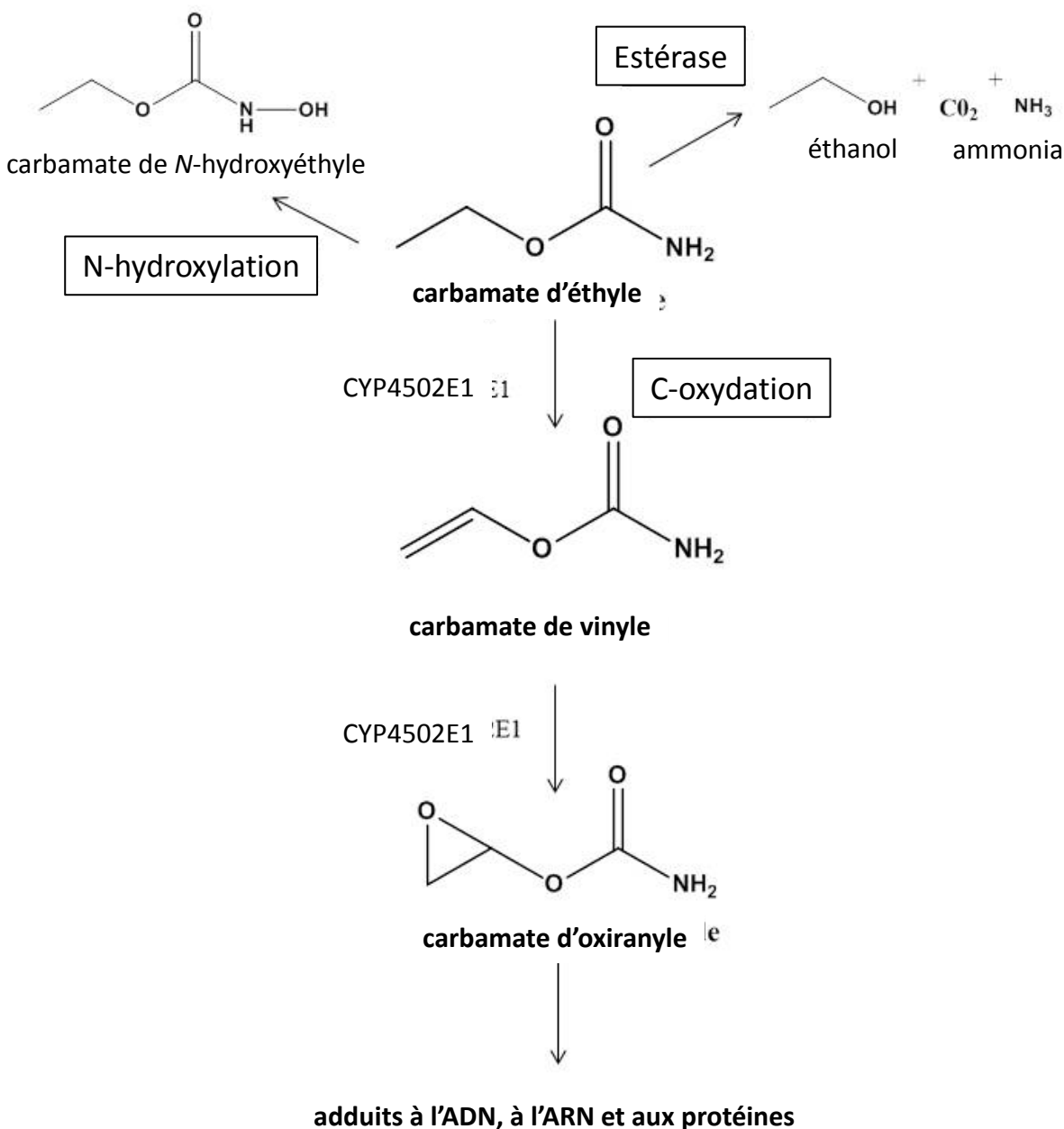
³ Le « R » signifie « mention de risque » en vertu de la *Directive sur les substances dangereuses* de l'Union européenne.

potentiellement importantes comprennent l'hydrolyse en éthanol et en ammoniac, ainsi que l'oxydation de la chaîne latérale en carbamate de vinyle (JECFA 2006a). D'après les renseignements disponibles à l'époque, Salmon et Zeise (1991) ont indiqué que l'hydrolyse était le principal mécanisme responsable de la métabolisation du carbamate d'éthyle. Cependant, des études plus récentes ont démontré que CYP2E1 était le principal enzyme responsable d'environ 95-96 % de la métabolisation du carbamate d'éthyle en dioxyde de carbone (Carlson 1994; Hoffler *et al.* 2003; OMS 2006). Chez les rats et les souris, on estime que cette activité du CYP2E1 entraîne des métabolites actifs qui interagissent et se lient par covalence avec des acides nucléiques et des protéines. Ghanayem (2007) a mis en évidence une réduction importante de la cancérogénicité chez des souris désactivées (soit CYP2E1 -/-) par rapport à des souris de type sauvage (CYP2E1 +/+). Il a également montré que l'oxydation médiée par CYP2E1 jouait un rôle essentiel dans la cancérogénicité induite par le carbamate d'éthyle (cette étude est décrite plus précisément dans la section portant sur la cancérogénicité). La voie d'activation proposée pour le carbamate d'éthyle est l'oxydation séquentielle par le CYP2E1, commençant par l'oxydation de la chaîne latérale carbonée (c.-à-d. C-oxydation) du carbamate d'éthyle pour former du carbamate de vinyle, suivie par une oxydation rapide pour former du carbamate d'oxiranyle (Dahl *et al.* 1978, 1980) (consulter la figure 1).

Au cours de leurs recherches, Dahl *et al.* (1978, 1980) ont étudié le rôle de l'oxydation du carbone dans l'activation métabolique du carbamate d'éthyle. Les auteurs ont pris pour hypothèse que cette voie pourrait entraîner la formation du carbamate de vinyle, un métabolite cancérogène immédiat. Ils ont ensuite pris pour hypothèse que, lorsque le carbamate de vinyle était formé, ce métabolite était oxydé à son tour en carbamate d'oxiranyle, le cancérogène ultime. Ils ont constaté que le carbamate de vinyle était de 10 à 50 fois plus cancérogène que le carbamate d'éthyle, que ce soit par contact cutané ou avec les poumons chez des souris CD-1 femelles. Les études subséquentes ont permis d'obtenir des résultats similaires chez des rats F344 et des souris B6C3F1 (Dahl *et al.* 1980). On considère que le carbamate d'oxiranyle est responsable des réactions avec l'ADN qui entraîne, au final, des adduits à l'ADN, notamment du type éthéno (Guengerich et Kim 1991).

Le NTP (2004) a considéré que l'oxydation du carbamate d'éthyle en carbamate de vinyle et l'oxydation subséquente pour produire l'époxyde étaient responsables des propriétés cancérogènes du carbamate d'éthyle observées chez les rongeurs. En outre, le CIRC a conclu que les « preuves expérimentales semblaient indiquer des similitudes importantes dans les voies métaboliques de l'activation du carbamate d'éthyle chez les rongeurs et les humains », la bioactivation devant se faire principalement par l'intermédiaire du CYP2E1 et par la production subséquente de métabolites à partir de ces voies (CIRC 2010).

Figure 1. Métabolisme du carbamate d'éthyle (tiré de NTP [2004] et de Ghanayem [2007])



Par le passé, il a été proposé que le carbamate d'éthyle puisse être activé métaboliquement par d'autres voies, comme la dégradation supplémentaire des produits N-hydroxylés. Boyland et Nery (1965) ont constaté que 3 à 4 % du carbamate d'éthyle était excrété dans l'urine, que ce soit en tant que composé parent (carbamate d'éthyle) ou en tant que l'un de ses nombreux métabolites, dont : *N*-hydroxyuréthane; *N*-acétyl-*N*-hydroxyuréthane; *N*-acétyl-*S*-éthylcystéine et *N*-acétyl-*S*-carbéthoxycystéine. À un moment, il a été sous-entendu qu'en raison de l'activation

métabolique des amides et des amines aromatiques par l'intermédiaire d'une N-hydroxylation, cela aurait pu signifier que le carbamate d'éthyle était activé métaboliquement par cette même voie (Boyland et Nery 1965; NTP 2004). Cependant, des études ont montré que le N-hydroxyuréthane présentait un potentiel cancérigène d'environ la moitié de celui du carbamate d'éthyle, et qu'environ 70 % de la dose administrée de N-hydroxyuréthane était métabolisée par la réduction en carbamate d'éthyle (Mirvish 1968). Par conséquent, il est aujourd'hui considéré que cette voie possible d'activation métabolique du carbamate d'éthyle ne devrait pas contribuer de manière importante à la cancérigénicité du carbamate d'éthyle (NTP 2004). Les produits de la C-oxydation sont désormais considérés comme les plus importants pour le carbamate d'éthyle, car les produits de la N-hydroxylation (p. ex. le N-hydroxyuréthane) sont généralement assez faibles, en plus d'être transitoires, la plupart d'entre eux étant reconvertis en carbamate d'éthyle (Mirvish *et al.* 1969; Salmon et Zeise 1991; NTP 2004).

Le NTP (2004) recense également d'autres études (p. ex. Ribovich *et al.* 1982; Miller et Miller 1983) qui ont mis en évidence la présence de divers adduits, comme la 1,N(6)-éthénoadénosine et la 3,N(4)-éthénocytidine dans l'ARN (hépatique) après une exposition au carbamate d'éthyle. Il a été noté que ces adduits découlaient de l'activation métabolique du carbamate d'éthyle et non d'un autre composé (p. ex. éthanol formé par hydrolyse). Il a par conséquent été conclu que le carbamate de vinyle et son époxyde étaient les métabolites cancérigènes du carbamate d'éthyle (Ribovich *et al.* 1982; Miller et Miller 1983). Le carbamate de vinyle forme beaucoup plus d'adduits que le carbamate d'éthyle, une preuve suffisante pour avancer que le carbamate de vinyle est plus cancérigène que le carbamate d'éthyle et qu'il est, par conséquent, susceptible d'être son métabolite cancérigène immédiat (Park *et al.* 1990). Park *et al.* (1993) ont aussi montré que le carbamate d'oxiranyle était un initiateur de tumeurs plus puissant que le carbamate d'éthyle ou le carbamate de vinyle sur la peau de souris CD-1.

Il a été montré par Guengerich et Kim (1991) que le CYP2E1 humain jouait un rôle majeur dans l'oxydation du carbamate d'éthyle et du carbamate de vinyle. Cette étude a aussi montré que l'oxydation microsomale de ces deux substances en présence d'adénosine entraînait la formation de 1,N(6)-éthénoadénosine. En outre, Guengerich et Kim (1991) ont montré que la vitesse de conversion conduisant à ces adduits était environ 400 fois plus rapide pour le carbamate de vinyle que pour le carbamate d'éthyle. Cette différence de rapidité semble être la raison pour laquelle les précédentes études sur le métabolisme ne sont pas parvenues à détecter le carbamate de vinyle en tant que métabolite du carbamate d'éthyle, étant donné qu'une oxydation aussi rapide du carbamate de vinyle par le CYP2E1 par rapport à celle du carbamate d'éthyle signifie vraisemblablement que le niveau de l'état stable du carbamate de vinyle est extrêmement bas (Guengerich et Kim 1991; NTP 2004).

L'élimination du carbamate d'éthyle et de ses métabolites est rapide, et bien qu'elle soit plus longue à des doses plus élevées en raison de la saturation des processus métaboliques, elle s'effectue respectivement en 24 et 72 heures chez les souris et les

rats. Aucune bioaccumulation significative du carbamate d'éthyle (sous la forme du composé parent) n'a été rapportée.

Cancérogénicité

Des études approfondies ont été menées sur la cancérogénicité du carbamate d'éthyle, à commencer par des preuves, au début des années 1940, à l'effet que des injections de carbamate d'éthyle induisaient des adénomes pulmonaires chez les souris (Mirvish 1968). Les études suivantes ont également permis de découvrir que la cancérogénicité du carbamate d'éthyle ne se limitait pas aux poumons et qu'il s'agissait d'un cancérogène pour plusieurs organes, induisant des tumeurs sur la peau, des lymphomes du thymus, des hépatomes et des hémangiomes, entre autres (p. ex. Pietra et Shubik 1960; Tannenbaum 1964; Mirvish 1968; Innes *et al.* 1969; Van Esch et Kroes 1972). La plupart de ces travaux préliminaires sont recensés dans une étude bibliographique réalisée par Mirvish (1968). L'étude de la cancérogénicité du carbamate d'éthyle se poursuit, notamment avec une épreuve biologique de deux années menée par le NTP, dès 2004. La preuve de la cancérogénicité du carbamate d'éthyle a culminé lorsque cette substance a été utilisée en tant que témoin positif dans des épreuves *in vivo* de toxicité génétique et de cancérogénicité (p. ex. Tomatis *et al.* 1972; Van Esch et Kroes 1972; Salmon et Zeise 1991; Dogan *et al.* 2005).

Il s'est avéré que le carbamate d'éthyle induisait des tumeurs chez de nombreuses espèces animales (y compris les rats, les souris, les hamsters et les primates), que ce soit chez les nouveau-nés ou les adultes, en cas d'exposition par voie orale, cutanée, sous-cutanée, intrapéritonéale ou par inhalation (Mirvish 1968; OMS 2006; CIRC 2010). Il a été montré que cette substance était un cancérogène plus puissant chez les nouveau-nés des souris que chez les souris adultes (Mirvish 1968). Mirvish (1968) cite aussi des études qui signalent que les nouveau-nés de souris éliminent le carbamate d'éthyle beaucoup plus lentement que les souris adultes et que cela peut expliquer leur taux de sensibilité à la carcinogenèse plus élevé. En outre, le carbamate d'éthyle est considéré comme la première substance pour laquelle une cancérogénicité transplacentaire a été observée chez des animaux exposés avant leur naissance à une substance chimique (OMS 2006).

Il a été démontré que l'induction des tumeurs par le carbamate d'éthyle se produisait quelle que soit la voie d'exposition (Schmahl *et al.* 1977; OMS 2006; CIRC 2010). On estime cependant que la principale source d'exposition au carbamate d'éthyle pour les humains est la voie alimentaire, et la présente évaluation des effets sur la santé se concentre principalement sur les études qui se sont penchées sur une voie d'administration, une fréquence de traitement et une durée qui reflète cette voie d'exposition. Même si les données sont nombreuses sur la toxicité du carbamate d'éthyle chez plusieurs espèces de rongeurs, les ouvrages scientifiques semblent indiquer que les souris sont plus sensibles que les rats aux effets tumorigéniques du carbamate d'éthyle (NTP 2004). En conséquence, l'accent sera davantage porté sur les données provenant études sur les souris.

Voie orale

L'épreuve biologique de 2 ans sur des souris menée par le NTP à partir de 2004 est une étude clé qui s'est penchée sur un large éventail d'effets au cours de toute une vie dus à une exposition au carbamate d'éthyle par absorption d'eau potable. Cette étude a étudié l'incidence des néoplasmes à toutes les concentrations de carbamate d'éthyle dans l'eau potable, que ce soit la substance seule ou en conjonction avec 2,5 % ou 5 % d'éthanol; les preuves étaient limitées concernant le possible effet de l'éthanol sur la tumorigénicité du carbamate d'éthyle. Cette étude a permis de conclure que les modifications de tumorigénicité observées en présence d'éthanol étaient modestes et qu'elles pouvaient être liées à une variation biologique normale (NTP 2004; Beland *et al.* 2005). Les résultats pour le carbamate d'éthyle seul (c.-à-d. groupes à 0 % d'éthanol) se sont avérés, pour les auteurs, liés à des preuves claires d'activité cancérogène (chez les souris), que ce soit chez les mâles ou les femelles, alors que les effets de l'éthanol sur la cancérogénicité du carbamate d'éthyle ont été jugés insuffisants pour être établis avec certitude car, dans l'ensemble, il y avait peu d'indications d'une interaction entre l'éthanol et la cancérogénicité du carbamate d'éthyle (NTP 2004; Beland *et al.* 2005; OMS 2006).

L'épreuve biologique de 2 ans du NTP consistait à administrer du carbamate d'éthyle dans de l'eau potable à des groupes de souris B6C3F₁ mâles et femelles à des concentrations de 0 (témoins), 10, 30 et 90 parties par million (ppm). Cela a permis d'obtenir une consommation quotidienne moyenne de 40, 115, et 360 µg de carbamate d'éthyle pour les mâles et de 35, 105 et 325 µg de carbamate d'éthyle pour les femelles (NTP 2004). L'Organisation mondiale de la Santé (2006) a calculé que cela équivalait à des doses de 0, 1,2/0,9, 3,3/2,8, et 10,1/8,2 mg/kg p.c. par jour chez les mâles/femelles. Il a été déterminé que ces niveaux étaient équivalents à des doses d'environ 0,9, 2,7 et 8,7 mg/kg p.c. par jour chez les deux sexes (Beland *et al.* 2005). Chaque groupe d'exposition comptait 48 animaux par sexe. Tous les animaux étaient observés deux fois par jour. Les conclusions cliniques étaient consignées chaque semaine et la consommation d'eau était constante. Les poids corporels étaient consignés chaque semaine et à la fin de l'étude. Des autopsies et des examens microscopiques complets ont été menés sur toutes les souris. Le foie et les poumons étaient pesés, et tous les organes et tissus étaient examinés afin de détecter toute lésion facilement visible. Pour cette étude, un pathologiste d'évaluation de la qualité a évalué des lames comportant toutes les tumeurs. En outre, des échantillons ont été prélevés sur le cœur, le foie, les poumons, la glande de Harder, la rate et le thymus chez les mâles et les femelles, sur les glandes surrénales, coagulantes et préputiales chez les mâles ainsi que sur les ovaires et l'utérus des femelles (NTP 2004).

À la concentration la moins élevée de carbamate d'éthyle dans l'eau potable testée (10 ppm), on a constaté une incidence importante de lésions néoplasiques sur les poumons et la glande de Harder chez les souris mâles et une incidence importante de lésions néoplasiques sur la glande de Harder chez les souris femelles. Sur ces deux sites, chez les deux sexes, une augmentation des concentrations de carbamate d'éthyle entraînait également une augmentation liée à la dose des cas d'adénome ou de

carcinome du poumon ou de la glande de Harder. Le tableau 10-2 fournit un résumé de l'incidence des néoplasmes pulmonaires chez les souris mâles et femelles (consulter le tableau 10-3 pour la glande de Harder).

Tableau 10-2. Incidence des néoplasmes pulmonaires chez des souris B6C3F1 mâles et femelles

Sexe	Néoplasme (alvéolaire/bronchiolaire)	Témoin (0 ppm)	Dose faible (10 ppm)	Dose moyenne (30 ppm)	Dose élevée (90 ppm)
Mâle	Adénome	3 (6,2 %)	15 (31,2 %)	15 (31,9 %)	14 (29,2 %)
Mâle	Adénomes multiples	1 (2,1 %)	2 (4,2 %)	7 (14,9 %)	20 (41,7 %)
Mâle	Carcinome	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)	8 (17,0 %)	8 (16,7 %)
Mâle	Carcinomes multiples	-	-	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)
Mâle	Taux global (adénomes/carcinomes)	5/48 (10,4 %)	18/48 (37,5 %)*	29/47 (61,7 %)*	37/48 (77,1 %)*
Femelle	Adénome	4 (8,3 %)	6 (12,5 %)	13 (27,1 %)	12 (25,5 %)
Femelle	Adénomes multiples	-	-	4 (8,3 %)	17 (36,2 %)
Femelle	Carcinome	2 (4,2 %)	4 (8,3 %)	10 (20,8 %)	6 (12,8 %)
Femelle	Carcinomes multiples	-	-	3 (6,2 %)	13 (27,7 %)
Femelle	Taux global (adénomes/carcinomes)	6/48 (12,5 %)	8/48 (16,7 %)	28/48 (58,3 %)*	39/47 (82,9 %)*

Abréviation : ppm, parties par million

* Statistiquement significatif par rapport aux témoins

Comme l'indique le tableau 10-2, le taux d'incidence global des néoplasmes pulmonaires chez les souris mâles à la concentration dans l'eau potable la plus faible (10 ppm) se chiffrait à 18/48 (37,5 %), et il s'agissait principalement d'adénomes alvéolaires/bronchiolaires. Des augmentations liées à la dose ont été observées chez les souris mâles avec un taux global de 29/47 (61,7 %) à 30 ppm et de 37/48 (77,1 %) à 90 ppm. Chez les souris femelles, une augmentation liée à la dose du taux d'incidence des néoplasmes pulmonaires a été constatée avec un taux global de 8/48 (16,7 %), de 28/48 (58,3 %) et de 39/47 (82,9 %) chez les animaux exposés respectivement à 10, 30 et 90 ppm de carbamate d'éthyle dans l'eau potable. Cependant, l'incidence des néoplasmes pulmonaires n'était pas significative par rapport aux témoins dans le groupe traité avec 10 ppm dans l'eau potable. Le taux global pour les témoins femelles se chiffrait à 6/48 (12,5 %).

L'incidence des néoplasmes dans la glande de Harder était significative pour tous les groupes exposés, chez les souris mâles comme chez les souris femelles. Une augmentation liée à la dose des néoplasmes a été observée chez les deux sexes, principalement des adénomes à la dose faible, les carcinomes devenant plus fréquents à des doses plus élevées. Le tableau 10-3 fournit le taux global de néoplasmes par dose, sexe et type de tumeur.

Tableau 10-3. Incidence des néoplasmes de la glande de Harder chez des souris B6C3F1 mâles et femelles

Sexe	Néoplasme (glande de Harder)	Témoin (0 ppm)	Dose faible (10 ppm)	Dose moyenne (30 ppm)	Dose élevée (90 ppm)
Mâle	Adénome	3 (6,4 %)	10 (21,3 %)	21 (44,7 %)	21 (44,7 %)
Mâle	Adénomes multiples	-	1 (2,1 %)	4 (8,5 %)	7 (14,9 %)
Mâle	Carcinome	-	1 (2,1 %)	6 (12,8 %)	14 (29,8 %)
Mâle	Carcinomes multiples	-	-	1 (2,1 %)	2 (4,2 %)
Mâle	Taux global (adénomes/carcinomes)	3/47 (6,4 %)	12/47 (25,5 %)*	30/47 (63,8 %)*	38/47 (80,9 %)*
Femelle	Adénome	3 (6,3 %)	10 (20,8 %)	8 (16,7 %)	20 (41,7 %)
Femelle	Adénomes multiples	-	-	-	1 (2,1 %)
Femelle	Carcinome	-	1 (2,1 %)	11 (22,9 %)	7 (14,6 %)
Femelle	Carcinomes multiples	-	-	-	4 (8,3 %)
Femelle	Taux global (adénomes/carcinomes)	3/48 (6,3 %)	11/48 (22,9 %)*	19/48 (39,6 %)*	30/48 (62,5 %)*

Abréviation : ppm, parties par million

* Statistiquement significatif par rapport aux témoins

Le taux global de néoplasmes à 10 ppm est semblable chez les mâles et chez les femelles à 12/47 (25,5 %) et à 11/48 (22,9 %), respectivement. Des augmentations liées à la dose ont été constatées chez les souris mâles et les souris femelles. Aux concentrations dans l'eau potable moyenne (30 ppm) et élevée (90 ppm), le taux global d'adénomes ou de carcinomes était plus élevé chez les mâles que chez les femelles, soit 63,8 % contre 39,6 % et 80,9 % contre 62,5 % à 30 ppm et à 90 ppm.

En plus des néoplasmes sur les poumons et la glande de Harder, une incidence considérablement accrue des néoplasmes a également été observée sur un certain nombre d'autres sites, chez les mâles comme chez les femelles. Néanmoins, ces sites se sont avérés moins sensibles que les poumons et la glande de Harder. Des augmentations liées à la dose ont notamment été constatées pour les adénomes ou carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles, et ces augmentations étaient importantes à 30 ppm chez les deux sexes. À 30 ppm, les taux globaux d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles se chiffraient respectivement à 24/46 (52,2 %) et 20/47 (42,5 %). Des augmentations liées à la dose ont été constatées pour les hémangiosarcomes du foie chez les deux sexes, pour les tumeurs des glandes mammaires et des ovaires chez les femelles et pour les papillomes spinocellulaires ou les carcinomes de la peau et de l'estomac antérieur chez les mâles. Cependant, les augmentations de néoplasmes sur ces sites n'étaient statistiquement significatives par rapport aux témoins qu'à la dose élevée (90 ppm). Le tableau 10-4 présente un résumé de certains des néoplasmes les plus pertinents observés sur d'autres sites/organes chez les souris mâles et femelles.

Tableau 10-4. Incidence des autres néoplasmes importants chez des souris B6C3F1 mâles et femelles

Sexe	Site	Néoplasme	Témoin (0 ppm)	Dose faible (10 ppm)	Dose moyenn e (30 ppm)	Dose élevée (90 ppm)
Mâles	Foie	Hémangiosarcome (ensemble)	1/46 (2,2 %)	2/47 (4,3 %)	5/46 (10,9 %)	13/44* (29,5 %)
Mâles	Foie	Adénomes hépatocellulaires	5 (10,9 %)	10 (21,3 %)	13 (28,3 %)	10 (22,7 %)
Mâles	Foie	Adénomes hépatocellulaires multiples	2 (4,3 %)	3 (6,4 %)	4 (8,7 %)	7 (15,9 %)
Mâles	Foie	Carcinome hépatocellulaire	6 (13,0 %)	6 (12,8 %)	8 (17,4 %)	8 (18,2 %)
Mâles	Foie	Carcinomes hépatocellulaires multiples	1 (2,2 %)	0 (0 %)	1 (2,2 %)	1 (2,3 %)
Mâles	Foie	Taux global d'adénome ou de carcinome hépatocellulaire	12/46 (26,1 %)	18/47 (38,3 %)	24/46* (52,2 %)	23/44* (52,3 %)
Femelle	Foie	Hémangiosarcome (ensemble)	0/48 (0 %)	0/47 (0 %)	1/47 (2,1 %)	7/47* (14,9 %)
Femelle	Foie	Adénomes hépatocellulaires	3 (6,2 %)	8 (17,0 %)	10 (21,2 %)	2 (4,3 %)
Femelle	Foie	Adénomes hépatocellulaires multiples	2 (4,2 %)	2 (4,3 %)	9 (19,2 %)	16 (34,0 %)
Femelle	Foie	Carcinome hépatocellulaire	0 (0 %)	1 (2,1 %)	2 (4,2 %)	1 (2,1 %)
Femelle	Foie	Taux global d'adénome ou de carcinome hépatocellulaire	5/48 (10,4 %)	11/47 (23,4 %)	20/47* (42,6 %)	19/47* (40,4 %)
Femelle	Ovaires	Tumeur bénigne de la granulosa	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	3 (6 %)
Femelle	Ovaires	Tumeur maligne de la granulosa	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (6 %)
Femelle	Ovaires	Taux global de tumeur bénigne ou maligne de la granulosa	0/48 (0 %)	0/46 (0 %)	2/46 (4,3 %)	5/39* (12,8 %)
Femelle	Glandes mammaire s	Adénoacanthome	0 (0 %)	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)	11 (22,9 %)
Femelle	Glandes mammaire s	Adénocarcinome	4 (8,5 %)	3 (6,5 %)	3 (6,5 %)	11 (22,9 %)

Sexe	Site	Néoplasme	Témoin (0 ppm)	Dose faible (10 ppm)	Dose moyenn e (30 ppm)	Dose élevée (90 ppm)
Femelle	Glandes mammaire s	Taux global d'adénoacanthome et d'adénocarcinome	4/47 (8,5 %)	4/46 (8,7 %)	4/46 (8,7 %)	22/48* (45,8 %)
Mâles	Peau	Carcinome spinocellulaire	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	1 (2,1 %)
Mâles	Peau	Papillome spinocellulaire	0 (0 %)	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)	3 (6,2 %)
Mâles	Peau	Papillomes spinocellulaires multiples	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4,2 %)
Mâles	Peau	Taux global de papillome ou de carcinome	0/47 (0 %)	1/48 (2,1 %)	3/47 (6,4 %)	6/48* (12,5 %)

Abréviation : ppm, parties par million

* Statistiquement significatif par rapport aux témoins (indiqué uniquement pour les taux globaux)

Dans une étude menée par Inai *et al.* (1991), des groupes de 50 souris B6C3F₁ mâles se sont vus administrer du carbamate d'éthyle dans de l'eau potable pendant 70 semaines. L'étude comptait six groupes d'animaux, chacun testé avec une dose différente, dans de l'eau potable à volonté (0 [témoins simultanés], 0,6, 3, 6, 60 ou 600 ppm, soit 0, 0,1, 0,58, 1, 10, 100 mg/kg p.c. par jour). À la fin de la période de traitement de 70 semaines, toutes les souris survivantes ont été autopsiées. Les souris retrouvées mortes ou moribondes au cours du traitement ont été autopsiées. Au moment de l'autopsie, tous les principaux organes ont été pesés et tous les organes, tissus et masses tumorales ont été examinés au microscope. Les quantités d'eau potable consommées par cage au cours de 3 jours consécutifs ont été mesurées une fois par semaine pendant la période de traitement. Chaque souris était pesée une fois toutes les deux semaines jusqu'à la 14^e semaine et, par la suite, une fois toutes les quatre semaines (Inai *et al.* 1991).

Le carbamate d'éthyle a entraîné des augmentations liées à la dose des tumeurs aux poumons, au foie et au cœur. Une augmentation statistiquement significative des adénomes alvéolaires/bronchiolaires ($P < 0,01$) a été constatée à partir de 60 ppm. L'incidence de cette tumeur dans les groupes soumis à la dose faible (8 à 15 %) était semblable, voire inférieure, à celle constatée chez les témoins (18 %). L'incidence des adénomes alvéolaires/bronchiolaires dans les groupes soumis à une dose de 60 ppm et dans les groupes soumis à la dose la plus élevée (600 ppm) était respectivement de 68 % et de 95,5 % (toutes les souris de ce groupe sont mortes à la 46^e semaine). Une incidence importante de carcinomes alvéolaires/bronchiolaires du poumon a seulement été observée dans le groupe soumis à la dose la plus élevée (600 ppm). Des augmentations importantes des autres lésions néoplasiques ont également été observées à 600 ppm sur le foie et le cœur (Inai *et al.* 1991).

Ghanayem (2007) a étudié des groupes de 28-30 souris mâles CYP2E1 +/+ (type sauvage) et CYP2E1 -/- (désactivées) auxquelles a été administré du carbamate d'éthyle par gavage à des concentrations de 1, 10 et 100 mg/kg p.c. par jour. Des témoins correspondants ont reçu par gavage 10 mL d'eau/kg p.c. par jour. Les doses étaient administrées une fois par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines. La moitié de chaque groupe (14-15 individus) a été tué 24 heures après le dernier traitement. L'autre moitié a été conservée pendant sept mois. Une autopsie macroscopique et un examen microscopique complets ont été effectués sur toutes les souris, y compris les individus morts avant la date de sacrifice prévue. À la fin de la période de récupération de sept mois, des altérations macroscopiques ont été notées dans les poumons, le foie et la glande de Harder chez les souris traitées. Ces altérations étaient plus fréquentes chez les souris sauvages traitées que chez les souris désactivées traitées. Chez les souris de type sauvage, on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes de la glande de Harder (14/14 et 13/15 à 10 et à 100 mg/kg p.c. contre 1/14 chez les témoins), des adénomes bronchioalvéolaires (14/14 et 14/15 à 10 et à 100 mg/kg p.c. contre 0/14 chez les témoins) et des tumeurs hépatiques à la dose la plus élevée (hémangiosarcome 8/15 et hémangiome 5/15 contre 0/14 chez les témoins) (Ghanayem 2007).

Des preuves d'une incidence plus élevée des tumeurs chez des souris exposées au carbamate d'éthyle dans de l'eau potable ont également été constatées lors d'études menées par Tomatis *et al.* (1972), Schmahl *et al.* (1977) et Mirsalis *et al.* (2005), lors d'une étude sur des souris exposées par l'alimentation par Van Esch et Kroes (1972) et lors d'une étude sur des souris exposées par gavage menée par Carmichael *et al.* (2000). Une étude menée par Toth et Boreisha (1969) a aussi permis d'observer des augmentations significatives du nombre de plusieurs types de tumeurs chez des hamsters de Syrie exposés au carbamate d'éthyle dans l'eau potable tout au long de leur vie. Une seule étude portant sur la cancérogénicité du carbamate d'éthyle chez les primates a été recensée. Pour cette étude de Thorgeirsson *et al.* (1994), on a examiné la toxicité de divers composés chez des primates non humains (macaques de Buffon, macaques rhésus et singes verts africains) pendant une période de 30 ans. Au total, 32 singes provenant d'une colonie mixte ont été exposés à une dose de 250 mg/kg p.c. par jour dans de l'eau stérile, cinq jours par semaine pendant cinq ans. Tout au long de leur vie, des examens de chimie clinique ont été menés sur les singes tous les trois à six mois, en plus d'examens physiques de routine. Des autopsies complètes ont été menées sur tous les animaux au moment de leur mort. Au moins cinq animaux n'ont été traités qu'avec de l'eau stérile (témoins). Près de 20 % (6 sur 32) des témoins traités présentaient des tumeurs malignes au moment de leur mort, y compris : des adénocarcinomes des poumons, du pancréas et des conduits biliaires et des hémangiosarcomes du foie. Certains des singes traités ont aussi fait l'objet d'une radioexposition (seuls deux des six singes présentant des tumeurs malignes avaient été irradiés). Cependant, les auteurs ont conclu que le carbamate d'éthyle est cancérogène, avec ou sans radioexposition (Thorgeirsson *et al.* 1994; OMS 2006).

Inhalation

L'ensemble de données concernant cette voie d'exposition est limité. Des études à doses répétées à court terme indiquent que le carbamate d'éthyle peut aussi induire des tumeurs dans plusieurs sites par cette voie d'exposition.

Lors d'une étude menée par Nomura *et al.* (1990), des groupes de souris JCL:ICR femelles ont été exposés en continu à une concentration (deux concentrations différentes) de carbamate d'éthyle dans l'air. Différents groupes ont été exposés pendant des durées différentes, allant de 0,25 à 10 jours. Les groupes de souris femelles étaient exposés à de l'air contenant soit 0,25 µg/mL de carbamate d'éthyle pendant 1, 3, 5 ou 10 jours, soit 1,29 µg/mL de carbamate d'éthyle pendant 0,25, 1, 2, 4 ou 5 jours. Des groupes de souris mâles ont été exposés à de l'air contenant 0,25 µg/mL de carbamate d'éthyle pendant 10 jours ou 1,29 µg/mL de carbamate d'éthyle pendant 4 jours. Des témoins simultanés ont été exposés à de l'air uniquement. Les souris femelles ont été sacrifiées cinq mois après la période d'exposition, et les souris mâles ont été sacrifiées 12 mois après l'exposition. Une augmentation statistiquement significative des tumeurs pulmonaires chez les souris femelles a été observée à 0,25 mg/L, après une exposition continue à cette dose pendant un jour. Le type de tumeur pulmonaire n'était pas précisé par les auteurs. Une incidence en hausse significative des tumeurs pulmonaires (non précisées) a été observée aux deux doses et dans tous les groupes d'exposition, quelle que soit la durée, chez les souris femelles. Chez les mâles, une incidence élevée d'adénocarcinomes pulmonaires a été constatée et s'est avérée significative par rapport aux témoins, que ce soit pour les groupes soumis à une dose élevée ou à une dose faible. Cependant, ces résultats ont été remis en question par le groupe de travail du CIRC, car l'incidence élevée d'adénocarcinomes était associée à une incidence élevée de survie (CIRC 2010). Dans le tableau 10-5, nous résumons l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les souris mâles et femelles soumises à diverses doses pendant différentes durées d'exposition (Nomura *et al.* 1990).

Tableau 10-5. Incidence des tumeurs pulmonaires chez des souris mâles et femelles (Nomura *et al.* 1990)

Sexe	Néoplasme	Durée de l'exposition (en jour)	Témoins (0 µg/mL)	Concentration faible (0,25 µg/mL)	Concentration élevée (1,29 µg/mL)
Femelle	Non précisé	0,25	-	-	38/79 (48,1 %)*
Femelle	Non précisé	1	-	27/51 (52,9 %)*	37/40 (92,5 %)*
Femelle	Non précisé	2	-	-	66/70 (94,3 %)*
Femelle	Non précisé	3	-	44/51 (86,3 %)*	-
Femelle	Non précisé	4	-	-	81/86 (94,2 %)*
Femelle	Non précisé	5	-	46/53 (86,8 %)*	18/18 (100 %)*
Femelle	Non précisé	7	-	-	75 % de mortalité dans les 7 jours après la fin de l'exposition

Sexe	Néoplasme	Durée de l'exposition (en jour)	Témoins (0 µg/mL)	Concentration faible (0,25 µg/mL)	Concentration élevée (1,29 µg/mL)
Femelle	Non précisé	10	2/51 (3,9 %)	9/11 (81,8 %)*	-
Femelle	Non précisé	Témoins regroupés (non traités)	8/198 (4,0 %)	-	-
Mâles	Adénocarcinome	10	1/51 (2,0 %)	40/50 (50 %)*	-
Mâles	Adénocarcinome	4	-	-	14/40 (35 %)*

* Statistiquement significatif par rapport aux témoins

Outre les tumeurs pulmonaires, Nomura *et al.* (1990) ont aussi observé une augmentation de l'incidence de leucémies chez les souris mâles et femelles exposées à des doses élevées ou faibles. Cette augmentation n'était significative que chez les souris femelles exposées pendant au moins 2 jours dans le groupe à dose élevée, et pendant 5 jours dans le groupe à dose faible. Chez les souris mâles, les augmentations étaient significatives dans les groupes exposés à des doses élevées ou faibles. L'incidence des hémangiomes utérins chez les souris exposées pendant 4 jours était significativement plus élevée que dans le groupe témoin.

Voie cutanée

Des augmentations importantes de l'incidence des tumeurs chez les souris ont été constatées après des expositions par voie cutanée au carbamate d'éthyle. Dahl *et al.* (1978) ont mené une étude sur des souris CD-1 femelles prétraitées avec de l'huile de croton, un promoteur de tumeurs. De 18 à 24 heures plus tard, chaque souris a été exposée à des doses topiques de 5 ou de 60 mg de carbamate d'éthyle ou de 5 mg de carbamate de vinyle dans 200 µL d'acétone, ou à du solvant seul. L'application des composés du carbamate ou du solvant a été répétée une semaine plus tard. Une semaine après la seconde application, toutes les souris ont été traitées deux fois par semaine avec 900 µg d'huile de croton dans 150 µL d'acétone. Les témoins négatifs ont reçu les pré et post-traitements à l'huile de croton, mais ne se sont vus administrer que l'excipient sans carbamate. L'expérience a duré 32 semaines, après lesquelles au moins 88 % des souris étaient toujours en vie. Tous les animaux ont fait l'objet d'une autopsie macroscopique.

Dahl *et al.* (1978) ont observé une augmentation significative de l'incidence des adénomes pulmonaires chez les souris exposées à une dose totale de 10 mg de carbamate d'éthyle (17/40, 42 %), de 120 mg de carbamate d'éthyle (33/40, 82 %) ou de 10 mg de carbamate de vinyle (34/35, 97 %) par rapport aux témoins (7/40, 17 %), avec un nombre moyen respectif d'adénomes par souris de 1, 8,8 et 18,9, par rapport à 0,4 chez les témoins. Une augmentation significative de l'incidence des papillomes

cutanés a aussi été constatée chez les souris exposées au carbamate d'éthyle et au carbamate de vinyle (Dahl *et al.* 1978).

Park *et al.* (1993) ont examiné la cancérogénicité de deux métabolites du carbamate d'éthyle, le carbamate de vinyle et le carbamate d'oxiranyle, chez des groupes de souris CD-1 femelles exposées par voie cutanée dans le cadre d'une série d'expériences. Les trois expériences consistaient en une application topique de carbamate de vinyle ou de carbamate d'oxiranyle dans 200 µL d'acétone à 15 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) chez les groupes traités. Cette étude comprenait une série de groupes distincts de 30 souris CD-1 femelles, âgées de 6 à 8 semaines, toutes étant exposées par une application topique à divers régimes de doses de carbamate de vinyle et de carbamate d'oxiranyle après un prétraitement à l'acétate de 12-O-tétradécanoylphorbol-13-yle (ATP), un promoteur de tumeurs. L'expérience s'achevait 22 semaines après la première application de carbamate de vinyle ou de carbamate d'oxiranyle. Dans tous les cas, le nombre de papillomes cutanés par souris était plus élevé chez les souris exposées au carbamate d'oxiranyle que chez les témoins, et le nombre de papillomes par souris était significativement plus élevé chez les souris exposées à l'époxyde carbamate de vinyle que chez les animaux exposés au carbamate de vinyle. Quarante-deux semaines après la première application de carbamate de vinyle ou de carbamate d'oxiranyle lors d'une expérience, plusieurs autres tumeurs malignes ont été constatées (p. ex., adénocarcinomes mammaires, carcinomes épidermoïdes, etc.). Aucune tumeur maligne n'a été recensée chez les témoins dans cette expérience (Park *et al.* 1993).

Génotoxicité

Le carbamate d'éthyle est génotoxique (mutagène et clastogène), particulièrement en présence d'activation métabolique (OMS 2006; CIRC 2010). La génotoxicité du carbamate d'éthyle et de ses métabolites (p. ex. le carbamate de vinyle) a fait l'objet d'études approfondies, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*. Le carbamate d'éthyle produit généralement des résultats positifs *in vivo* dans la plupart des systèmes expérimentaux. À l'inverse, les essais menés *in vitro* permettent habituellement d'obtenir des résultats négatifs (ou très variables). Les métabolites vraisemblablement responsables de la génotoxicité du carbamate d'éthyle (carbamate de vinyle et ses époxydes) ont également fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo*. Il s'est avéré qu'ils étaient aussi génotoxiques et, en outre, qu'ils engendraient des réponses positives plus fortes (Cheng et Conner 1982; Allen *et al.* 1986; Leithauser *et al.* 1990; Park *et al.* 1990). Plusieurs études et examens de la base de données sur la génotoxicité du carbamate d'éthyle ont été menés, depuis les études d'Allen *et al.* (1982) et de Salmon et Zeise (1991) à celles du NTP (1996) et de l'OMS (2006), et encore plus récemment celle du CIRC (2010). Un résumé de certains des résultats de ces essais s'appuyant sur divers systèmes expérimentaux *in vitro* et *in vivo*, tant pour le carbamate d'éthyle que pour ses métabolites, est fourni ci-dessous.

In vitro

Des examens approfondis des données sur la génotoxicité *in vitro* disponibles pour le carbamate d'éthyle ont également été menés par l'OMS et le CIRC, notamment celles des études menées à partir de 1991 (OMS 2006; CIRC 2010).

L'examen, par l'OMS (2006), des données sur la génotoxicité disponibles pour le carbamate d'éthyle résumait les résultats de plus de 30 études, et concordait avec ce qui avait été observé auparavant d'après l'examen entrepris précédemment par Salmon et Zeise (1991). Les résultats provenant de trois épreuves sur des cellules de lymphome de souris étaient uniformément négatifs, mais ceux d'épreuves sur des cellules d'autres mammifères n'étaient pas uniformes. Les résultats variaient en ce qui a trait aux aberrations chromosomiques, à l'échange de chromatides sœurs et à la synthèse d'ADN non programmée chez les rats, les souris, les hamsters et les cellules humaines. De même, les résultats d'épreuves *in vitro* sur des non-mammifères, comme la mutation des bactéries (p. ex. test d'Ames) et de certaines souches de levures, variaient (OMS 2006).

Le CIRC (2010) a aussi conclu que la mutagénicité et la génotoxicité variaient grandement parmi les diverses souches de contrôle. Le carbamate d'éthyle s'est avéré faiblement mutagène chez *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* et chez des champignons. Les résultats portant sur la capacité du carbamate d'éthyle à induire des mutations ponctuelles dans les cellules de mammifères *in vitro* étaient aussi variés, avec des réponses positives souvent obtenues aux doses élevées. Les études portant sur la clastogénicité du carbamate d'éthyle sur des cellules humaines *in vitro* ont montré que cette substance pouvait induire un échange des chromatides sœurs dans les lymphocytes humains et entraîner des dommages à l'ADN dans les fibroblastes humains. Toutefois, les résultats étaient négatifs pour la formation de micronoyaux et les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et les cellules germinales. En outre, aucun effet sur la mutation génique dans un système expérimental avec des cellules lymphoblastoïdes humaines n'a été observé (CIRC 2010).

Salmon et Zeise (1991), en plus de passer en revue les données disponibles sur la génotoxicité *in vitro* pour le carbamate d'éthyle, ont également compilé les résultats concernant plusieurs métabolites du carbamate d'éthyle. Les résultats concernant la mutagénicité chez *Salmonella* étaient généralement négatifs, avec et sans activation métabolique, pour le carbamate d'éthyle. Les résultats pour les métabolites du carbamate d'éthyle avaient cependant tendance à être positifs pour les épreuves sur *Salmonella*. Par exemple, le *N*-hydroxyuréthane présentait des résultats positifs, avec ou sans activation métabolique, tandis que le carbamate de vinyle ne présentait des résultats positifs qu'avec une activation métabolique (Salmon et Zeise 1991).

In vivo

L'OMS (2006) a entrepris un examen approfondi des épreuves de génotoxicité *in vivo* disponibles et a compilé les résultats de plus de 70 épreuves *in vivo* pour le carbamate d'éthyle. Les résultats des études cités indiquent que le carbamate d'éthyle est

mutagène chez *Drosophila melanogaster*. Les études portant sur des épreuves *in vivo* chez les mammifères sont disponibles pour un large éventail de souches de rats et de souris, avec une grande variété de doses administrées (principalement par des injections intrapéritonéales) dans un nombre substantiel de systèmes expérimentaux. Les résultats étaient presque uniformément positifs pour les tests du micronoyau portant sur divers types de tissus (p. ex. sang périphérique, moelle osseuse) ainsi que pour les tests d'induction de l'échange des chromatides sœurs et d'aberration chromosomique chez les souris et les rats. Des résultats négatifs ont été obtenus dans un certain nombre d'épreuves sur des cellules germinales de mammifères (p. ex. épreuves de létalité dominante et tests du locus spécifique).

La génotoxicité *in vivo* pour les cellules germinales a été évaluée chez des souris mâles et femelles exposées avant l'accouplement (avec des animaux non traités) à des doses élevées de carbamate d'éthyle administrées par injections intrapéritonéales ou sous-cutanées. Une augmentation importante de l'incidence des tumeurs chez la progéniture adulte exposée (principalement dans les poumons) a été relevée dans un certain nombre de ces études (OMS 2006).

Les résultats de plus de 60 épreuves *in vivo* (y compris sur *D. melanogaster*) ont été examinés par le CIRC lors de son évaluation des effets génétiques du carbamate d'éthyle (CIRC 2010). D'après l'examen des données, le carbamate d'éthyle s'est avéré clairement mutagène *in vivo* chez *D. melanogaster*, causant des mutations récessives liées au sexe ou des translocations réciproques dans les cellules germinales dans l'ensemble des huit études citées. Les résultats des épreuves *in vivo* portant sur des espèces de mammifères se sont généralement avérés positifs. Des effets génotoxiques se sont produits pour un large éventail de doses chez les souris, les rats et les hamsters ainsi que pour un large éventail de tissus (p. ex. le foie, la moelle osseuse et les poumons). Les types d'effets génotoxiques induits par le carbamate d'éthyle comprenaient les aberrations chromosomiques, l'échange des chromatides sœurs, la mutation génique, les dommages à l'ADN et la formation de micronoyaux (CIRC 2010).

En plus des résultats d'épreuves *in vivo* sur le carbamate d'éthyle, Salmon et Zeise (1991) ont également compilé les résultats provenant d'un certain nombre d'épreuves *in vivo* avec le carbamate de vinyle et le *N*-hydroxyuréthane. Ces épreuves ont permis de montrer que, comme pour le carbamate d'éthyle, ces substances induisaient des aberrations chromosomiques, une formation de micronoyaux et un échange des chromatides sœurs chez toutes les souches de souris, de rats et de hamsters testées (Salmon et Zeise 1991).

Comme nous l'indiquions précédemment, la majorité des épreuves *in vivo* sur les mammifères passés en revue portaient sur le carbamate d'éthyle administré par injection intrapéritonéale. Cependant, de nombreuses études ont été menées sur l'exposition orale, une voie plus pertinente pour l'exposition de la population générale. Les résultats de certaines de ces études sont fournis ci-dessous.

Une étude du NTP (1996) avec de l'eau potable a été menée avec cinq groupes d'exposition (et un groupe témoin) de souris B6C3F₁ (10 mâles et 10 femelles). Ces souris ont été exposées 7 jours par semaine pendant 13 semaines à du carbamate d'éthyle administré *ad libitum* dans de l'eau potable. Les animaux ont reçu des doses de 0, 50, 200, 750 ou 2000 ppm. Les résultats du test du micronoyau étaient positifs. Une réponse liée à la dose dans les fréquences des micronoyaux au sein des érythrocytes (normochromatiques et polychromatiques) dans le sang périphérique prélevé chez des souris mâles et femelles après 45 jours d'exposition a été constatée, et l'augmentation s'est avérée significative par rapport aux témoins à 200 ppm, tant chez les mâles (érythrocytes normochromatiques et polychromatiques) que chez les femelles (érythrocytes normochromatiques). Des résultats semblables ont été observés dans les analyses du sang périphérique menées après 13 semaines. Dans la moelle osseuse, on a observé une réponse semblable liée à la dose dans les fréquences d'érythrocytes polychromatiques, avec des augmentations après 13 semaines significatives par rapport aux témoins à 200 ppm chez les femelles et à 750 ppm chez les mâles (NTP 1996).

Des souris C57BL femelles ont reçu du carbamate d'éthyle 7 jours par semaine *ad libitum* pendant 18 semaines. Les groupes d'exposition, comprenant 5 animaux par groupe, se sont vus administrer du carbamate d'éthyle à des concentrations de 0, 5000, 10 000 ou 15 000 ppm. La consommation d'eau et les poids corporels ont été consignés chaque semaine. Après 2 semaines d'exposition, les souris recevant 10 000 et 15 000 ppm ont été retirées de l'étude et ont reçu de l'eau potable normale en raison d'une déshydratation grave et d'une baisse du poids corporel. Les réponses observées pour les tests du micronoyau ont permis de découvrir que, dans le groupe exposé à une faible dose (5000 ppm), les micronoyaux dans les érythrocytes (normochromatiques) dans le sang périphérique étaient en forte hausse par rapport aux témoins à tous les points d'échantillonnage (Director *et al.* 1998).

Dans une étude par gavage, il a été administré à des souris désactivées et de type sauvage du carbamate d'éthyle à des doses de 0 (excipient seul), 1, 10 ou 100 mg/kg p.c. par jour, 5 jours par semaine pendant 6 semaines. L'augmentation liée à la dose des micronoyaux dans les érythrocytes était importante chez les souris de type sauvage. Les effets ont été largement observés chez les souris présentant un gène CYP2E1 désactivé avec seulement une légère augmentation à la dose élevée des micronoyaux polychromatiques dans les érythrocytes (Hoffler *et al.* 2005).

Toxicité subchronique et chronique (effets non cancérogènes)

Des effets chroniques et subchroniques non cancérogènes du carbamate d'éthyle ont été observés chez plusieurs espèces de rongeurs. Les effets se produisaient généralement à des doses équivalentes ou supérieures à celles pour lesquelles des effets néoplasiques avaient été constatés. Dans une étude de 13 semaines avec de l'eau potable chez les rongeurs (NTP 1996), divers effets toxiques non cancérogènes ont été observés. Les groupes de rats F344/N (10 femelles et 10 mâles) et de souris B6C3F₁ (10 femelles et 10 mâles) ont été exposés à des doses de 0, 110, 330,

1100, 3300 et 10 000 ppm de carbamate d'éthyle dans l'eau potable. Le carbamate d'éthyle s'est avéré bien plus létal pour les souris que pour les rats. Toutes les souris des deux groupes d'exposition aux doses les plus élevées (3300 et 10 000 ppm) sont mortes au cours de l'étude, alors qu'un taux de mortalité plus élevé a seulement été observé dans le groupe d'exposition à la dose la plus élevée (10 000 ppm) chez les rats. Les poids corporels des souris des deux sexes étaient plus faibles dans le groupe d'exposition à une dose moyenne (1100 ppm) que chez les témoins. Dans les groupes d'exposition à la dose la plus faible, chez les rats comme chez les souris, plusieurs lésions non néoplasiques ont été constatées.

Chez les rats femelles (à des doses de 110 ppm et plus) et chez les mâles (à des doses de 330 ppm et plus), on a constaté une réduction significative, par rapport aux témoins, du nombre de leucocytes (leucopénie) et de lymphocytes (lymphocytopenie). Ces baisses étaient significatives et observées chez tous les groupes de rats femelles traités, et chez tous les groupes de rats mâles traités à des doses de 330 ppm et plus. Les rats femelles exposés à 330 ppm ou plus de carbamate d'éthyle présentaient également une incidence significativement plus élevée de myocardopathies que les témoins. Une déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et du thymus a été observée chez les rats mâles et femelles exposés à des doses de 1100 ppm et plus. Une déplétion cellulaire de la moelle osseuse s'est produite chez les mâles et les femelles dans les groupes exposés à des doses de 10 000 ppm. Des modifications graisseuses au niveau des cellules hépatiques ainsi que des foyers d'altération cellulaires évidents ont été remarqués sur le foie des mâles et des femelles exposés à des doses de 3300 ou 10 000 ppm. L'incidence des néphropathies a significativement augmenté chez les rats femelles exposés à des doses de 1100 ppm ou plus; la gravité de ces lésions chez les mâles et les femelles exposés était plus importante que chez les témoins.

Chez les souris, des lésions non cancéreuses ont été observées aux doses les plus élevées (3300 et 10 000 ppm) (déplétion des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus), avec l'incidence significative d'une inflammation pulmonaire chez les mâles et les femelles à des doses de 1100 ppm. Une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire s'est produite dans les poumons des mâles dans les groupes exposés à des doses de 330 et 1100 ppm et chez les femelles dans le groupe exposé à des doses de 1100 ppm. Une néphropathie a été observée chez les femelles exposées à des doses de 1100 ou 10 000 ppm et chez les mâles exposés à des doses de 10 000 ppm qui sont morts précocement. Chez les souris femelles, les lésions étaient plus graves que chez les souris mâles. Une cardiomyopathie se produisait chez les mâles et les femelles exposés à des doses de 1100 ou 3300 ppm. Une concentration de 1100 ppm permettait de faire cesser efficacement le cycle œstral. Les signes cliniques de toxicité se limitaient généralement aux deux groupes de rats et de souris exposés aux doses les plus élevées (soit 3300 et 10 000 ppm), y compris la léthargie et la diminution du nettoyage du pelage (NTP 1996).

Dans le cadre de l'étude sur 2 ans menée par le NTP (NTP 2004) sur des souris B6C3F₁, une étude mécaniste distincte de 4 semaines a aussi été menée pour

analyser la prolifération cellulaire et l'apoptose dans le foie et les poumons, l'induction de glutathion, de CYP450 total et de CYP450 2E1 ainsi que la formation d'adduits de l'ADN. Des groupes de 4 souris mâles et de 4 souris femelles ont été exposés à des doses de 0, 10, 30 ou 90 ppm de carbamate d'éthyle dans de l'eau potable disponible *ad libitum*. Dans les groupes soumis à la dose moyenne et à la dose élevée, des effets dans le foie des femelles ont été constatés, tant par des augmentations que par des baisses du pourcentage d'hépatocytes observés, en fonction de la phase. L'étendue de l'apoptose était significative dans le foie des mâles dans les groupes exposés à la dose moyenne et à la dose faible (mais pas dans le groupe exposé à la dose élevée), et les différences n'étaient pas significatives chez les femelles, quel que soit le groupe d'exposition. Le pourcentage de marquage de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA) baissait dans les poumons des mâles et des femelles exposés à 30 ou 90 ppm. La teneur totale en cytochrome P450, l'activité du cytochrome P450 2E1 et la teneur en glutathion dans le foie des mâles et des femelles n'étaient pas touchées. Les concentrations d'adduits à l'ADN (éthéno-dA) dans l'ADN hépatique (mais pas dans l'ADN pulmonaire) avaient augmenté de façon importante à la dose élevée (souris mâles et femelles combinées). Le poids corporel et le poids des poumons n'étaient pas modifiés par l'exposition au carbamate d'éthyle (NTP 2004).

Chez les souris exposées aux mêmes concentrations (0, 10, 30 ou 90 ppm) de carbamate d'éthyle pendant 2 ans, l'incidence d'angiectasie dans le foie était significativement plus élevée chez les mâles et les femelles que chez les témoins à 10 ppm, avec une augmentation liée à la dose constatée. Également dans le foie, on a constaté une augmentation de l'incidence des foyers éosinophiles à 10 ppm chez les femelles (30 ppm chez les mâles) par rapport aux témoins, avec une tendance positive aux doses les plus élevées. Chez les femelles, l'incidence d'autres lésions non cancéreuses était aussi significative dans le foie (nécrose et thrombose) chez le groupe exposé à la dose élevée. En outre, des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des lésions non cancéreuses dans le cœur se sont produites; l'incidence des hyperplasies endothéliales était significative par rapport aux témoins chez les mâles dans les groupes exposés à 30 et 90 ppm, ainsi que pour les femelles dans le groupe exposé à 90 ppm. L'incidence d'angiectasies dans le cœur était significative chez les mâles du groupe exposé à 90 ppm. Dans l'utérus des femelles, on a observé des augmentations significatives de l'incidence d'angiectasies et de thromboses aux doses de 30 et 90 ppm. La baisse du nombre d'animaux survivants jusqu'à la fin de l'étude était importante chez les souris femelles dans les groupes exposés à la dose moyenne et à la dose élevée, ainsi que chez les mâles dans le groupe exposé à la dose la plus élevée. Les poids corporels moyens des souris exposées à des concentrations accrues de carbamate d'éthyle affichent des réductions induites, notamment chez les femelles (NTP 2004).

Dans une étude de 6 semaines, des souris mâles CYP2E1 +/- ont été exposées par gavage à des doses de 0, 1, 10, 100 mg/kg p.c. par jour, 5 jours par semaine. Pour toutes les doses, une augmentation significative des hyperplasies dans la glande de Harder a pu être observée chez les animaux exposés. Dans le foie, une incidence accrue d'hypertrophies hépatocellulaires a été relevée chez les groupes exposés aux

doses moyennes et élevées. Des foyers éosinophiles et des angiectasies augmentaient de façon statistiquement significative dans le groupe exposé à la dose élevée. Dans les poumons, on a constaté une augmentation significative de l'incidence des hyperplasies de l'épithélium bronchioalvéolaire dans les groupes exposés aux doses moyennes et élevées (Ghanayem 2007). Inai *et al.* (1991) ont observé une baisse significative du temps de survie chez des souris B6C3F₁ exposées à la dose la plus élevée (600 mg/L) (administrée dans de l'eau potable). De même, des souris Swiss exposées par voie alimentaire à 150 mg/kg p.c. par jour de carbamate d'éthyle, 7 jours par semaine pendant 116 semaines, présentaient une durée de vie moyenne (chez les deux sexes) de 40 semaines, par rapport à une durée de vie moyenne de 75 semaines chez les témoins (Van Esch et Kroes 1972).

Effets sur la reproduction et le développement

Des données sont disponibles sur la toxicité du carbamate d'éthyle pour le système reproducteur et la fertilité chez les rats et les souris. Cependant, les données semblent indiquer que ces effets sont minimes ou secondaires, et qu'ils ne se produisent que chez les groupes exposés à la dose élevée lors de ces études (CIRC 2010).

Une étude de 13 semaines sur des rats F344/N et des souris B6C3F₁ a révélé certains effets sur la reproduction, généralement légers à minimes, à des doses élevées. Chez les rats mâles, la motilité des spermatozoïdes dans l'épididyme baissait significativement dans les groupes exposés à 1100 ppm et à 3300 ppm, et la concentration de spermatozoïdes baissait significativement dans le groupe exposé à 3300 ppm. Chez les souris, une dégénérescence légère à minime des testicules a été observée chez les mâles exposés à 10 000 ppm. Des différences significatives de motilité des spermatozoïdes existaient chez les mâles du groupe exposé à 1100 ppm. Les concentrations de spermatozoïdes dans l'épididyme étaient aussi plus faibles chez les mâles traités que chez les témoins, les baisses étant significatives chez les groupes exposés à 110 et 1100 ppm. Chez les souris femelles exposées à 1100 ppm, le cycle œstral s'interrompait et des modifications dégénératives (follicule) dans les ovaires étaient constatées dans les groupes exposés à 3300 et 10 000 ppm. Cependant, les auteurs ont envisagé que les modifications histopathologiques dans les testicules et les ovaires découlaient de l'état globalement affaibli des souris et que ces effets n'étaient constatés que chez les souris mortes prématurément (NTP 1996).

Des effets sur la reproduction ont également été relevés dans l'étude de 2 ans du NTP (2004) chez des souris B6C3F₁ femelles. Une incidence accrue et une tendance positive des effets non cancéreux (angiectasie et thrombose) dans l'utérus ont été observées dans les groupes exposés à 2,7 mg/kg p.c. par jour (30 mg/L) et à 8,7 mg/kg p.c. par jour (90 mg/L). L'étude n'a recensé aucun effet significatif sur le système reproducteur mâle (NTP, 2004). D'autres études portant sur les effets sur la reproduction chez les souris mâles ont été examinées et résumées par l'OMS (2006). En se basant sur ce résumé, aucune anomalie n'a été constatée sur les spermatozoïdes dans l'une des études, et seulement de légers effets marginaux ont été

observés dans le développement des spermatozoïdes et la taille des portées dans l'autre étude.

En ce qui a trait à la toxicité pour le développement, il existe des preuves (chez les rongeurs) d'effets sur le développement chez les petits de femelles gravides exposées au carbamate d'éthyle, ainsi que d'effets lorsque les mâles et les femelles sont exposés avant l'accouplement (CIRC 2010). Il s'est avéré que l'exposition au carbamate d'éthyle avant l'accouplement, principalement administré par injection sous-cutanée ou intrapéritonéale et à des concentrations élevées, entraînait une augmentation de l'incidence des tumeurs chez les petits des adultes, principalement dans les poumons (OMS 2006). Des taux élevés de mortalité embryonnaire/fœtale et des malformations des petits ont été observés dans la plupart des études au cours desquelles des animaux parents avaient été exposés au carbamate d'éthyle par diverses voies d'administration. Cependant, si les études mesurant ces effets du carbamate d'éthyle administré par voie orale sont limitées, les effets observés (p. ex. anomalies squelettiques et malformations accrues) concordent avec ceux constatés lors d'études portant sur d'autres voies d'exposition (p. ex. par injection intrapéritonéale). Aucune étude multigénérationnelle sur la reproduction réalisée de manière adéquate n'était disponible (OMS 2006).

À titre d'exemple, l'étude de Tomatis *et al.* (1972) est décrite ci-après. Des groupes de souris CF-1 (60 mâles et 60 femelles - génération P) ont été exposés à du carbamate d'éthyle à une dose de 0 ou 100 mg/L (0,01 %) dans de l'eau potable administrée *ad libitum*, 7 jours par semaine tout au long de leur vie (à partir de 6 à 7 semaines et jusqu'à 140 semaines pour la génération P et jusqu'à 130 semaines pour la génération F1). La dose correspondait à environ 15 mg/kg p.c. par jour. Au total, 23 femelles de la génération P ont été accouplées à l'âge de 9 à 10 semaines (ce n'est pas indiqué, mais on suppose que cela s'est produit avec des mâles exposés) pour donner naissance à la génération F1 (61 mâles et 38 femelles). Toutes les souris ont été autopsiées et des examens histologiques ont été menés sur les poumons, le cœur, le thymus, le foie, les reins, la rate, les gonades et le cerveau, ainsi que sur tout autre organe affichant des anomalies évidentes (OMS 2006). L'incidence des tumeurs pulmonaires était significativement plus élevée chez la génération P, respectivement à 83 % (42 % chez les témoins) et à 70 % (23 % chez les témoins) chez les mâles et les femelles. L'incidence accrue des tumeurs pulmonaires était aussi significative chez la génération F1, à 92 % (31 % chez les témoins) et à 82 % (40 % chez les témoins) chez les mâles et les femelles. Une incidence accrue et une apparition plus précoce des tumeurs pulmonaires chez les générations P et F1 ont été constatées à 15 mg/kg p.c. par jour (la seule dose testée). Il convient aussi de noter que le carbamate d'éthyle avait été choisi comme témoin positif dans cette étude qui visait à analyser les effets multigénérationnels du dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) (Tomatis *et al.*, 1972). Des précisions sur plusieurs autres études peuvent être consultées dans CIRC (2010).

Des injections intraveineuses de doses de 200 mg/kg p.c. chez des hamsters femelles au 8^e jour de gestation ont entraîné des anomalies chez 33 % des fœtus examinés 1 à

3 jours plus tard (Ferm et Hanover 1966). Des doses plus élevées de 400, 800 ou 1200 mg/kg p.c. administrées par injections intrapéritonéales ou intraveineuses ont engendré une fœtotoxicité ainsi que des anomalies fœtales. Les malformations rapportées étaient les suivantes : exencéphalie, *spina bifida*, tubes cardiaques vrillés, non-fermeture du bourrelet médullaire et dégénérescence marquée du tube neural antérieur. Nomura (1988) a observé, après une injection sous-cutanée unique de 1000, 1500 ou 2000 mg/kg p.c. de carbamate d'éthyle chez des souris femelles (à des intervalles différents avant la conception ou pendant la gestation), une augmentation liée à la dose de l'incidence des malformations comme la fente palatine, les paupières ouvertes et le nanisme chez les petits nés des accouplements ultérieurs. Des précisions sur plusieurs autres études peuvent être consultées dans OMS (2006) et CIRC (2010).

Les effets sur les petits après l'exposition paternelle au carbamate d'éthyle ont aussi été relativement bien étudiés. Des souris mâles exposées à 1500 mg/kg p.c. par l'intermédiaire d'une injection sous-cutanée unique ont été accouplées avec des souris femelles non traitées. Les auteurs ont indiqué que le taux de malformations (p. ex. paupières ouvertes, fentes palatines) chez les petits augmentait significativement (Nomura, 1975). Nomura (1988) a découvert des résultats similaires avec une injection sous-cutanée unique (1000, 1500 ou 2000 mg/kg p.c.) chez des souris mâles, entraînant une augmentation liée à la dose des cas de malformations. Aucun effet n'a été observé par Edwards *et al.* (1999) chez les petits de souris CD-1 mâles exposées soit à une concentration aiguë par injection intrapéritonéale de 1250 et 1750 mg/kg p.c., ou à une concentration subchronique dans l'eau potable de 190 mg/kg p.c. pendant 10 semaines et de 370 mg/kg p.c. pendant 9 semaines.

Nomura (1988) a montré que certaines anomalies induites par le carbamate d'éthyle étaient héréditaires, en accouplant des petits de génération F1 provenant de parents traités avec des souris non traitées pour engendrer de nouvelles générations. L'incidence totale de ces anomalies chez les générations F3 s'élevait à 9,9 % (14 anomalies de la queue, 6 nains et 7 paupières ouvertes chez 274 individus de la génération F3). Parmi les anomalies viables dans la génération F3, une anomalie de la queue sur quatre était héritée avec une faible expressivité (7 %), et 3 paupières ouvertes sur 6 étaient héritées avec des expressivités respectives de 11 %, de 5 % et de 50 %, lorsque ces souris malformées de la génération F3 étaient comparées avec des souris ICR normales.

10.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

D'après les classifications basées sur le poids de la preuve du CIRC (2010) et du NTP (2011), et d'après les données disponibles sur les effets sur la santé, l'effet critique pour la caractérisation des risques pour la santé humaine associés à l'exposition au carbamate d'éthyle est la cancérogénicité. Les preuves indiquent que les voies métaboliques pour l'activation du carbamate d'éthyle observées chez les rongeurs sont semblables à celles des humains, et que la cancérogénicité observée chez les animaux de laboratoire est pertinente pour les humains (CIRC 2010).

Le carbamate d'éthyle induit des tumeurs chez de nombreuses espèces animales (y compris les rats, les souris, les hamsters et les primates), que ce soit chez les petits ou les adultes exposés par voie orale, cutanée, sous-cutanée, intrapéritonéale ou par inhalation. Dans les études sur les animaux, il a été démontré que le carbamate d'éthyle se répartissait équitablement dans le corps au moment de l'exposition et que les organes touchés ne se limitaient pas nécessairement à ceux sur lesquels la substance avait été appliquée ou administrée. Le carbamate d'éthyle s'est également avéré génotoxique *in vivo* dans un grand nombre d'épreuves sur des mammifères. Par conséquent, même si le mode d'action de cette substance n'est pas totalement élucidé, des preuves solides indiquent que le carbamate d'éthyle est génotoxique, qu'il s'agit d'un cancérigène pour plusieurs organes et que l'induction de tumeurs peut se produire par n'importe quelle voie d'exposition.

L'épreuve biologique de 2 ans menée sur des souris par le NTP (2004) et pour laquelle du carbamate d'éthyle était administré aux souris par l'intermédiaire de l'eau potable a été jugée pertinente pour la caractérisation des risques. Une modélisation de la dose repère (BMD) a été appliquée en vue de calculer un point de départ (POD) pour les effets néoplasiques critiques à partir d'une exposition par voie orale, d'après l'étude sur la toxicité chronique (tout au long de la vie) orale menée par le NTP (2004). La courbe dose-effet a été utilisée pour calculer une limite inférieure d'un intervalle de confiance de 95 % pour la dose repère (BMDL) prévue pour une incidence de tumeurs à 10 % (BMDL₁₀). Les critères de sélection du modèle et les résultats obtenus sont fournis à l'annexe C.

Les niveaux de BMDL₁₀ ont été calculés pour chaque ensemble de données sur les tumeurs provenant des neuf modèles mis à disposition dans le logiciel Benchmark Dose Software (BMDS v.24) de l'Environmental Protection Agency des États-Unis, et un modèle a été sélectionné sur la base de la meilleure correspondance. Une analyse dose-effet sur chaque site de tumeur par le logiciel BMDS indique que le poumon (cellules alvéolaires/bronchiolaires) est l'organe le plus sensible. Il a été conclu que, sur la base de l'incidence des tumeurs pulmonaires à toutes les concentrations observée chez les deux sexes, ainsi que sur la base de l'absence de différence significative dans la relation dose-effet entre les sexes, la tumorigénicité du carbamate d'éthyle dans les poumons des souris B6C3F₁ n'était pas propre à un genre. En conséquence, les résultats du modèle de BMD obtenus à l'aide d'un ensemble de données comprenant une combinaison de mâles et de femelles ont été utilisés. D'après les résultats de l'analyse de la BMD, une BMDL₁₀ de 0,3 mg/kg p.c. par jour a été choisie comme point de départ pour la caractérisation des risques.

L'OMS (JECFA⁴) avait aussi entrepris une modélisation de la BMD du carbamate d'éthyle dans son évaluation (OMS 2006) et avait choisi une BMDL₁₀ de 0,3 mg/kg p.c. par jour pour les tumeurs pulmonaires chez les souris mâles et femelles. L'absence de différence significative des relations dose-effet entre les sexes a aussi été notée par

⁴ Le Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA) est un comité international d'experts scientifiques qui est administré conjointement par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

l'OMS, poussant cette organisation à combiner les données concernant les mâles et les femelles pour obtenir une BMDL₁₀.

Les marges d'exposition provenant de la comparaison du niveau d'effet néoplasique critique pour l'exposition par voie orale (BMDL₁₀ pour l'incidence de tumeurs pulmonaires estimée à 0,3 mg/kg p.c. par jour) et des estimations des apports quotidiens de carbamate d'éthyle pour tous les groupes sont présentées dans le tableau 10-6.

Tableau 10-6. Marges d'exposition (ME) entre l'apport alimentaire de carbamate d'éthyle et la BMDL₁₀ de 0,3 mg/kg p.c. par jour obtenue pour les tumeurs pulmonaires chez les souris

Catégorie d'âge, en année	Sexe	ME ^a
<1	Hommes et femmes	22 900 ^b
1<14	Hommes et femmes	12 500
14<19	Hommes	25 200
14<19	Femmes	24 000
≥19	Hommes (excepté l'alcool)	14 800
≥19	Hommes (alcool uniquement)	2 800
≥19	Femmes (excepté l'alcool)	15 000
≥19	Femmes (alcool uniquement)	5 100

BMDL₁₀, limite inférieure d'un intervalle de confiance de 95 % pour la dose repère prévue pour une incidence de tumeurs à 10 %; p.c., poids corporel; ME = marge d'exposition.

^a D'après une comparaison du niveau d'effet critique pour l'exposition par voie orale (0,3 mg/kg p.c. par jour) et du 90^e percentile des apports quotidiens en carbamate d'éthyle (consulter le tableau 10-1).

^b D'après une comparaison du niveau d'effet critique pour l'exposition par voie orale (0,3 mg/kg p.c. par jour) et de l'apport déterministe en carbamate d'éthyle de 13,1 mg/kg p.c. par jour.

Les marges d'exposition entre les effets critiques et l'estimation de l'apport quotidien en carbamate d'éthyle par l'intermédiaire de l'alimentation (alcool non compris) étaient comprises entre 12 500 et 25 200 pour tous les groupes d'âge. Ces marges sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition. Cependant, les marges d'exposition entre la BMDL₁₀ et l'apport quotidien en carbamate d'éthyle, d'après la consommation d'alcool uniquement, se chiffrent respectivement à 2800 et à 5100 pour les hommes et les femmes âgés de plus de 19 ans. On considère que ces marges d'exposition sont potentiellement inadéquates pour tenir compte des incertitudes des bases de données.

10.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Le niveau de confiance de la base de données sur les effets sur la santé est jugé élevé. La présente évaluation préalable ne présente pas d'analyse complète du mode d'induction des effets, y compris cancéreux, qui sont associés à l'exposition au carbamate d'éthyle. Elle ne prend pas non plus en compte les différences possibles entre l'homme et les espèces examinées en termes de sensibilité aux effets provoqués par cette substance.

Des preuves existent dans des études sur des animaux que le carbamate d'éthyle est associé à des effets sur le développement lorsqu'une exposition a lieu pendant la gestation. Cependant, comme le notent l'OMS (2006) et le CIRC (2010), la plupart des études concernaient des doses uniques à concentration élevée ainsi que des voies d'exposition qui n'étaient pas directement applicables aux voies d'exposition anticipées pour la population générale. Bien qu'une incertitude existe pour la détermination de la dose la plus faible associée aux effets sur le développement, les doses testées sont plusieurs fois plus élevées que la BMD pour les tumeurs pulmonaires chez les souris, et le paramètre le plus sensible pour l'exposition au carbamate d'éthyle par voie orale serait vraisemblablement la cancérogénicité.

La confiance est modérée à élevée quant au fait que les estimations de l'exposition alimentaire calculées sont représentatives de la population générale au Canada, car des données fiables sur la présence de carbamate d'éthyle dans les boissons alcoolisées étaient disponibles dans ce pays (la principale source d'exposition prévue au carbamate d'éthyle pour les Canadiens d'au moins 19 ans). En outre, tous les scénarios s'appuyaient sur deux enquêtes de rappel de consommateurs réguliers (c.-à-d. des personnes qui ont consommé des aliments ou des boissons contenant du carbamate d'éthyle) après 24 heures, ce qui est considéré comme une estimation prudente de l'exposition au carbamate d'éthyle.

11. Conclusions

En tenant compte de tous les éléments de preuve avancés dans la présente évaluation préalable, le carbamate d'éthyle présente un faible risque d'effets nocifs sur les organismes et sur l'intégrité globale de l'environnement. Il est conclu que le carbamate d'éthyle ne satisfait pas aux critères du paragraphe 64a) ou b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions ayant ou pouvant avoir un effet nocif immédiatement ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou constituant ou pouvant constituer un danger l'environnement essentiel à la vie.

À la lumière des renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, il est conclu que le carbamate d'éthyle satisfait aux critères énoncés au paragraphe 64c) de la LCPE, car il pénètre dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Il est conclu que le carbamate d'éthyle satisfait à un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE.

Le carbamate d'éthyle ne satisfait pas aux critères sur la persistance ou la bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE.

Références

ACD/Percepta [module de prévision]. c1997-2012. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. [consulté le 10 mai 2013]. Accès : www.acdlabs.com/products/percepta/

Aditya, A.K., Chattopadhyay, S., Anam, K. 1994. Rate of cell division in blastema of regenerating planarians (*Dugesia bengalensis*, *Kawakatsu*) under the influence of different mutagens. *Indian J. Exp. Biol.* 32:600-602. [cité dans ECOTOX, 2006].

Aditya, A.K., Mahapatra, S. 1992. Induced changes in behaviour and protein level in *Dugesia bengalensis* with exposure to ethyl-carbamate and 2-thiouracil. *J. Mendel* 9(2-4):81-82. [cité dans ECOTOX, 2006].

Allen, J.W., Langenbach, R., Nesnow, S., Sasseville, K., Leavitt, S., Campbell, J., Brock, K., Sharief, Y. 1982. Comparative genotoxicity studies of ethyl carbamate and related chemicals: further support for vinyl carbamate as a proximate carcinogenic metabolite. *Carcinogenesis* 3(12):1437-1441.

Allen, J.W., Stoner, G.D., Pereira, M.A. 1986. Tumorigenesis and genotoxicity of ethyl carbamate and vinyl carbamate in rodent cells. *Cancer Res.* 46:4911-4915.

[AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 1.92. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Aresta, M., Boscolo, M., Franco, D.W. 2001. Copper(II) catalysis in cyanide conversion into ethyl carbamate in spirits and relevant reactions. *J. Ag. Food Chem.* 49(6):2819-2824.

Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345.

Avanzo, J.L., Mesnil, M., Hernandez-Blazquez, F.J., Mackowiak, I.I., Mori, C.M.C., da Silva, T.C., Oloris, S.C.S., Garate, A.P., Massironi, S.M.G., Yamasaki, H. 2004. Increased susceptibility to urethane-induced lung tumors in mice with decreased expression of connexin43. *Carcinogenesis* 25(10):1973-1982.

Avanzo, J.L., Mesnil, M., Hernandez-Blazquez, F.J., Mackowiak, I.I., da Silva, T.C., Fukumasu, H., Mori, C.M.C., Yamasaki, H., Dagli, M.L.Z. 2006. Altered expression of connexins in urethane-induced mouse lung adenomas. *Life Sci.* 79:2202-2208.

[BCFBAF] Bioaccumulation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 3.01. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis,

Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Beland, F.A., Benson, R.W., Mellick, P.W., Kovatch, R.M., Roberts, D.W., Fang, J.L., Doerge, D.R. 2005. Effect of ethanol on the tumorigenicity of urethane (ethyl carbamate) in B6C3F1 mice. *Food Chem. Toxicol.* 43(1):1-9.

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 4.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermediate extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4):741-752.

Boyland, E., Nery, R. 1965. The metabolism of urethane and related compounds. *Biochem. J.* 94:198-208.

Budavari, S. (éd.) 2000. The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 12^e éd. Whitehouse Station (NJ) : Merck & Co Inc.

Canada. 1988. Liste de divulgation des ingrédients [en ligne]. DORS/88-64. [consulté le 7 septembre 2012]. Accès : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-88-64/TexteComple.html>

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, ch.33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n^o 3. Accès : <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107. *Gazette du Canada*, Partie II, vol. 134, n^o 7, p. 607-612. Accès : <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement. 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS)*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 143, n^o 40, p. 2945-2969. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-10-03/pdf/g1-14340.pdf>

Cañas, B.J., Havery, D.C., Joe, F.L. 1988. Rapid gas-chromatographic method for determining ethyl carbamate in alcoholic beverages with thermal-energy analyzer detection. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 71:509-511.

Carlson, G.P. 1994. The effect of inducers and inhibitors of urethane metabolism on its in vitro and in vivo metabolism in rats. *Cancer Lett.* 87:145-150.

Carmichael, *et al.*, 2000. The p53 heterozygous knockout mouse as a model for chemical carcinogenesis in vascular tissue. *Environ. Health Perspect.* 108:61-65.

[CFR] Code of Federal Regulations (États-Unis). 1990. *The Clean Air Act*. Title 40 *Code of Federal Regulations*, Part 50-88.

Cheng, M., Conner, M.K. 1982. Comparison of sister chromatid exchange induction and known carcinogenic activities of vinyl and allyl carbamates. *Cancer Res.* 42:2165–2167.

[CHRIP] Chemical Risk Information Platform [base de données sur Internet]. c2008.Tokyo (Japon) : National Institute of Technology and Evaluation, Chemical Management Centre (CMC). [consulté en mai 2013]. Accès : <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. 1974. Urethane. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Man: Some Anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. Volume 7. Organisation mondiale de la Santé. CIRC. Lyon (France) p. 111-140.

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. 2010. Urethane. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Volume 96. Organisation mondiale de la Santé. CIRC. Lyon (France).

[CITI] Chemicals Inspection and Testing Institute. 1992. Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan. Japan Chemical Industry Ecology–Toxicology and Information Center. ISBN 4-89074-101-1. QH545.b56. [cité dans CPOP, 2012].

Commission européenne. 2008. Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. 16 décembre 2008. [29^e adaptation au progrès technique].

Conacher, H.B.S., Page, B.D. 1986. Ethyl carbamate in alcoholic beverages: A Canadian case history. *In* Proceedings of Euro Food Tox II: interdisciplinary conference on natural toxicants in food; Conférence tenue du 15 au 18 octobre 1986, à Schwerzenbach, Suisse. European society of toxicology.

Counil, É., Verger, P., Volatier, J.-L. 2005. Handling of contamination variability in exposure assessment: a case study with ochratoxin A. *Food Chem. Toxicol.* 43:1541-1555.

[CPOP] Modèle de polluants organiques persistants canadien. 2012. Version 1.1.18. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques; Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible auprès de la Division des évaluations écologiques d'Environnement Canada.

Dahl, G.A., Miller, E.C., Miller, J.A. 1980. Comparative carcinogenicities and mutagenicities of vinyl carbamate, ethyl carbamate, and ethyl N-hydroxycarbamate. *Cancer Res.* 40:1194-1203.

Dahl, G.A., Miller, J.A., Miller, E.C. 1978. Vinyl carbamate as a promutagen and a more carcinogenic analog of ethyl carbamate. *Cancer Res.* 38:3793-3804.

Dennis, M.J., Howarth, N., Key, P.E. 1989. Investigation of ethyl carbamate levels in some fermented foods and alcoholic beverages. *Food Addit. Contam.* 6:383-389.

Dennis, M.J., Massey, R.C., Ginn, R. 1997b. The contribution of azodicarbonamide to ethyl carbamate formation in bread and beer. *Food Addit. Contam.* 14:101-108.

Dennis, M.J., Massey, R.C., Ginn, R., Parker, I., Crews, C., Zimmerli, B., Zoller, O., Rhyn, P., Osborne, B. 1997a. The effect of azodicarbonamide concentrations on ethyl carbamate concentrations in bread and toast. *Food Addit. Contam.* 14(1):95-100.

Diachenko, G.W., Cañas, B.J., Joe, F.L., DiNovi, M. 1992. Ethyl carbamate in alcoholic beverages and fermented foods. *In Food Safety Assessment, ACS Symposium Series*, vol. 484. Chap. 34, p.419-428. 484.

Director, A.E., Tucker, J.D., Ramsey, M.J., Nath, J. 1998. Chronic ingestion of clastogens by mice and the frequency of chromosome aberrations. *Environ. Mol. Mutagen.* 32:139-147.

Dogan, E.E., Yesilada, E., Ozata, L., Yologlu, S. 2005. Genotoxicity testing of four textile dyes in two crosses of *Drosophila* using wing somatic mutation and recombination test. *Drug Chem. Toxicol.* 28:289-301.

[ECOTOX] ECOTOXicology database [base de données sur Internet]. 2006. Version 4. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Research and Development, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, Mid-Continent Ecology Division. Accès : cfpub.epa.gov/ecotox

Edwards, A.J., Anderson, D., Brikworth, M.H., Parry, J.M. 1999. An investigation of male-mediated F1 effects in mice treated acutely and sub-chronically with urethane. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 19:87-103.

[EFSA] European Food Safety Authority Journal. 2007. Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages. *EFSA J.* 551:1-44.

Environnement Canada, Santé Canada. 2013. Substances chimiques : Catégorisation [en ligne]. Ottawa (Ont.) : Gouvernement du Canada. [mis à jour le 20 avril 2007; consulté le 25 septembre 2014]. Accès : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/approach-approche/categor-fra.php>

Environnement Canada. 1988. Données de la Liste intérieure des substances (LIS), 1984-1986, recueillies en vertu du paragraphe 25(1) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1988)*, et conformément à la Liste intérieure des substances : guide du déclarant. Données préparées par Environnement Canada.

Environnement Canada. 2009. Données pour l'uréthane recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* : *Avis concernant certaines substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS)*. Données préparées par Environnement Canada, Santé Canada, Programme des substances existantes.

[EPIsuite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. [2008]. Version 4.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2011. Version 1.0 (Beta). Peterborough (Ont.) : Université Trent, Canadian Environmental Modelling Centre. Accès : www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/NewEQCv100.html

Fauhl, C., Catsburg, R., Wittkowski, R. 1993. Determination of ethyl carbamate in soy-sauces. *Food Chem.* 48:313-316.

Ferm, V.H., Hanover, N.H. 1966. Severe developmental malformations. Malformations induced by urethane and hydroxyurea in the hamster. *Arch. Pathol.* 81:174-177.

[FSA NZ] Food Standards Australia New Zealand. 2007. Ethyl carbamate in Australian foods. [consulté le 1 décembre 2012]. Accès : <http://www.foodstandards.gov.au/scienceandeducation/monitoringandsurveillance/foods-surveillance/ethylcarbamateinaust5520.cfm>

[FSA UK] Food Standards Agency, Royaume-Uni. 2005. Survey of ethyl carbamate in food and beverages. [consulté le 1 décembre 2012]. Accès : <http://www.food.gov.uk/science/surveillance/fsis2005/fsis7805>

Gannon, J.E., Gannon, S.A. 1975. Notes and news. Observation on the narcotization of crustacean zooplankton. *Crustaceana* 28(2):220-224.

Geiger, D.L., Brooke, L.T., Call, D.J. 1990. Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. Superior (WI) : Center for

Lake Superior Environmental Studies, Université du Wisconsin-Superior. 332 p. [cité dans boîte à outils de l'OCDE].

Ghanayem, B.I. 2007. Inhibition of urethane-induced carcinogenicity in Cyp2e1^{-/-} in comparison to Cyp2e1^{+/+} mice. *Toxicol. Sci.* 95(2):331-339.

Groux, M.J., Zoller, O., Zimmerli, B. 1994. Ethylcarbamate in Brot und Getränken. *Mitt. Geb. Lebensm. Hyg.* 85:69-80.

Guengerich, F.P., Kim, D.H. 1991. Enzymatic oxidation of ethyl carbamate to vinyl carbamate and its role as an intermediate in the formation of 1,N(6)-Ethenoadenosine. *Chem. Res. Toxicol.* 4(4):413-421.

Haddon, W.F., Mancini, M.L., McLaren, M., Effio, A., Harden, L.A., Degre, R.L., Bradford, J.L. 1994. Occurrence of ethyl carbamate (urethane) in U.S. and Canadian breads: measurements by gas chromatography-mass spectrometry. *Cereal Chem.* 71(2):207-215.

Hamlet, C.G., Jayaratne, S.M., Morrison, C. 2005. Application of positive ion chemical ionisation and tandem mass spectrometry combined with gas chromatography to the trace level analysis of ethyl carbamate in bread. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 19(16):2235-2243.

Hara, K., Harris, R.A. 2002. The anesthetic mechanism of urethane: the effects on neurotransmitter-gated ion channels. *Anesth. Analg.* 94:313-318.

Hartman, T.G., Rosen, R.T. 1988. Determination of ethyl carbamate in commercial protein based condiment sauces by GC-MS. *J. Food Safety.* 9(3):173-182.

Hasegawa, Y., Nakamura, Y., Tonogai, Y., Terasawa, S., Ito, Y., Uchiyama, M. 1990. Determination of ethyl carbamate in various fermented foods by selected ion monitoring. *J. Food Protect.* 53:1058-1061.

Hasnip, S., Crews, C., Potter, N., Christy, J., Chan, D., Bondu, T., Matthews, W., Walters, B., Patel, K. 2007. Survey of Ethyl Carbamate in fermented foods sold in the United Kingdom in 2004. *J. Agric. Food Chem.* 55(7):2755-2759.

Haynes, W.M. (éd.) 2011. CRC handbook of chemistry and physics. 92^e éd. Boca Raton (FL) : CRC Press LLC. p. 3-109.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2011. Version 3.20. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 1^{er} février 2013]. Accès : <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>

Hoffler, U., Dixon, D., Peddada, S., Ghanayem, B.I. 2005. Inhibition of urethane-induced genotoxicity and cell proliferation in CYP2E1-null mice. *Mutat. Res.* 572:58-72.

Hoffler, U., El-Masri, H.A., Ghanayem, B.I. 2003. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) is the principal enzyme responsible for urethane metabolism : comparative studies using CYP2E1-null and wild-type mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305:557-564.

Houston, J.B., Upshall, D.G., Bridges, J.W. 1974. A re-evaluation of the importance of partition coefficients in the gastrointestinal absorption of nutrients. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189(1):244-254.

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983- . Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). Révisé le 14 avril 2006. [consulté le 21 janvier 2013]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 2.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Inai, K., Arihiro, K., Takeshima, Y., Yonehara, S., Tachiyama, Y., Khatun, N., Nishisaka, T. 1991. Quantitative risk assessment of carcinogenicity of urethane (ethyl carbamate) on the basis of long-term oral administration to B6C3F1 mice. *Jpn J. Cancer Res.* 82:380-385.

Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Pallotta, A.J., Bates, R.R., Falk, H.L., Gart, J.J., *et al.* 1969. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Natl Cancer Inst.* 42(6):1101-1114.

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données sur Internet]. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [consulté le 19 avril 2013]. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/querysite/query_f.cfm

Janssen, B.J.A., De Celle, T., Debets, J.J.M., Brouns, A.E., Callahan, M.F., Smith, T.L. 2004. Effects of anesthetics on systemic hemodynamics in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287:H1618-H1624.

[JECFA] Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. 2006a. Evaluation of certain food contaminants. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 930. Soixante-quatrième rapport du JECFA. [consulté le 9 juillet 2012]. Accès : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_930_eng.pdf

[JECFA] Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. 2006 b. Safety evaluation of certain contaminants in food. Série de l'OMS sur les additifs alimentaires,

n° 55. FAO Food and Nutrition Paper 82. Préparé par la Soixante-quatrième réunion du JECFA. [consulté le 9 juillet 2012]. Accès : http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554_eng.pdf.

Johnson, R., Tietge, J., Stokes, G. 1993. Validation of the Medaka assay for chemical carcinogens. Technical Report 9306, Compendium of the FY1988 & FY1989 Research Reviews for the Research Methods Branch. Ft. Detrick, Frederick (MD) : U.S. Army Biomedical Research & Development Lab. p. 45-60. [cité dans ECOTOX, 2006].

Kawano, R., Nishisaka, T., Takeshima, Y., Yonehara, S., Inai, K. 1995. Role of point mutation of the K-ras gene in tumorigenesis of B6C3F₁ mouse lung lesions induced by urethane. *Jpn J. Cancer Res.* 86:802-810.

Kim, Y.K.L., Koh, E., Chung, H., Kwon, H. 2000. Determination of ethyl carbamate in some fermented Korean foods and beverages. *Food Addit. Contam.* 17:469-475.

[KOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 2.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 1^{er} février 2013]. Accès : <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>

Koh, E., Kwon, H. 2007. Quantification of ethyl carbamate in soy sauce consumed in Korea and estimated daily intakes by age. *J. Sci. Food Agric.* 87(1):98-102.

Kurita, J., Kojima, H., Tsuchiya, T. 1986. Studies on diazepines. XXIV. Reactions of monocyclic 1H-1,3-diazepines. (2). Photo-sensitized oxygenation. *Chem. Pharm. Bull.* 34(11):4871-4874.

Leithauser, M.T., Liem, A., Stewart, B.C., Miller, E.C., Miller, J.A. 1990. 1,N6-Ethenoadenosine formation, mutagenicity and murine tumor induction as indicators of the generation of an electrophilic epoxide metabolite of the closely related carcinogens ethyl carbamate (urethane) and vinyl carbamate. *Carcinogenesis* 11(3):463-473.

Lutin, P.A., Cibulka, J.J., Malaney, G.W. 1965. Oxidation of selected carcinogenic compounds by activated sludge. *Purdue Univ. Eng. Bull. Exit Series* 118:131-45. [cité dans HSDB 1983-].

Malaney, G.W., Lutin, P.A., Cibulka, J.J., Hickerson, L.H. 1967. Resistance of carcinogenic organic compounds to oxidation by activated sludge. *J. Water Pollut. Control Fed.* 39:2020-9. [cité dans HSDB 1983-].

Matsudo, T., Aoki, T., Abe, K., Fukuta, N., Higuchi, T., Sasaki, M., Uchida, K. 1993. Determination of ethyl carbamate in soy-sauce and its possible precursor. *J. Agric. Food Chem.* 41:352-356.

Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs : a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.

Miller, J.A., Miller, E.C. 1983. The metabolic activation and nucleic acid adducts of naturally-occurring carcinogens: Recent results with ethyl carbamate and the spice flavors safrole and estragole. *Br. J. Cancer* 48:1-15.

Miller, Y.E., Dwyer-Nield, L.D., Keith, R.L., Le, M., Franklin, W.A., Malkinson, A.M. 2003. Induction of a high incidence of lung tumors in C57BL/6 mice with multiple ethyl carbamate injections. *Cancer Lett.* 198:139-144.

Minowada, G., Miller, Y.E. 2009. Overexpression of *sprouty 2* in mouse lung epithelium inhibits urethane-induced tumorigenesis. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 40:31-37.

Mirsalis, J.C., Shimon, J.A., Johnson, A., Fairchild, D., Kanazawa, N., Nguyen, T., de Boer, J., Glickman, B., Winegar, R.A. 2005. Evaluation of mutant frequencies of chemically induced tumors and normal tissues in lambda/cII transgenic mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 45(1):17-35.

Mirvish, S.S. 1968. The carcinogenic action and metabolism of urethan and N-hydroxyurethan. *Adv. Cancer Res.* 11:1-42.

Mirvish, S.S., Chen, L., Nechama, H.-N., Berenblum, I. 1969. Comparative study of lung carcinogenesis, promoting action in leukaemogenesis and initiating action in skin tumorigenesis by urethane, hydrazine and related compounds. *Int. J. Cancer* 4(3):318-326.

Modarresi-Alam, A.R., Khamooshi, F., Nasrollahzadeh, M., Amirazizi, H.A. 2007. Silica supported perchloric acid ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$): an efficient reagent for the preparation of primary carbamates under solvent-free conditions. *Tetrahedron* 63(36):8723-8726.

[MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 1.43. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 1^{er} février 2013]. Accès : <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>

[NITE] National Institute of Technology and Evaluation. 2002. Japon. Biodegradation and Bioconcentration of Existing Chemical Substances under the Chemical Substances Control Law. CAS No 51-79-6.

Nomeir, A.A., Ioannou, Y.M., Sanders, J.M., Mathews, H.B. 1989. Comparative metabolism and disposition of ethyl carbamate (urethane) in male Fischer 344 rats and male B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97:203-215.

Nomura, T. 1975. Transmission of tumors and malformations to the next generation of mice subsequent to urethane treatment. *Cancer Res.* 35:264-266.

Nomura, T. 1988. X-ray and chemically induced germ-line mutation causing phenotypical anomalies in mice. *Mutat. Res.* 198:309-320.

Nomura, T., Hayashi, T., Masuyama, T., Tanaka, S., Nakajima, H., Kurokawa, N., Isa, Y. 1990. Carcinogenicity of sublimed urethane in mice through the respiratory tract. *Jpn J. Cancer Res.* 81,742-746 (août).

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 1996. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Urethane in Drinking Water and Urethane in 5% Ethanol Administered to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Technical Report Series no. 52. NIH Publication 96-3937. Laboratoire d'essai : TSI Mason Laboratories, Worchester (MA). Report no. 52.

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2004. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Urethane, Ethanol and Urethane/Ethanol (Urethane, CAS No. 51-79-6; Ethanol CAS No. 64-17-5) in B6C3F(1) Mice (Drinking Water Studies). Technical Report Series no. 510, NIH Publication no. 04-4444. Report no. 510.

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2011. Urethane. National Toxicology Program 12. [Report on Carcinogens, 12^e éd.] p. 1-3.

Nusser, S.M., Carriquiry, A.L., Dodd, K.W., Fuller, W.A. 1996. A semi-parametric transformation approach to estimating usual nutrient intake distributions. *J. Amer. Statist. Assoc.* 91:1440-1449.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques, Direction de l'environnement. 2008. QSAR Application Toolbox. Version 1.1.0.2. Élaboré par : Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Boîte à outils QSAR de l'OCDE.

[OMS] Organisation mondiale de la Santé. 2006. Safety evaluation of certain contaminants in food. Préparé pour la soixante-quatrième réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA). *FAO Food Nutr. Pap.* 82:205-316.

O'Neil, M.J. (éd.) 2006. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals [en ligne]. 14^e éd., version en ligne 14.9. Whitehouse Station (NJ) : Merck

Ough, C.S. 1976. Ethyl carbamate in fermented beverages and foods : part I. Naturally occurring ethyl carbamate. *J. Agric. Food Chem.* 24:323-328.

- Park S.-K., C.T. Kim, J.-W. Lee, O.H. Jhee, A.S. Om, J.S. Kang, T.W. Moon. 2007. Analysis of ethyl carbamate in Korean soy sauce using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection or tandem mass spectrometry and gas chromatography with mass spectrometry. *Food Control* 18(8):975-982.
- Park S.-R., S.-D. Ha, J.-H. Yoon, S.-Y. Lee, K.-P. Hong, E.-H. Lee, H.-J. Yeom, N.-G. Yoon, D.-H. Bae. 2009. Exposure to ethyl carbamate in alcohol-drinking and nondrinking adults and its reduction by simple charcoal filtration. *Food Control* 20:946-952.
- Park, K.-K., Liem, A., Stewart, B.C., Miller, J.A. 1993. Vinyl Carbamate epoxide, a major strong electrophilic, mutagenic and carcinogenic metabolite of vinyl carbamate and ethyl carbamate. *Carcinogenesis* 14:441-450.
- Park, K.-K., Surh, Y.-J., Stewart, B.C., Miller, J.A. 1990. Synthesis and properties of vinyl carbamate epoxide, a possible ultimate electrophilic and carcinogenic metabolite of vinyl carbamate and ethyl carbamate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 169:1094-1098.
- Perry, R.H., Green, D. 1984. Perry's chemical handbook. Physical and chemical data. New York (NY) : McGraw-Hill. 6^e éd. [cité dans HSDB, 2013].
- Pietra, G., Shubik, P. 1960. Induction of melanotic tumors in the Syrian golden hamster after administration of ethyl carbamate. *J. Natl Cancer Inst.* 25:627-30.
- Portier, K., Tolson, J.K., Roberts, S.M. 2007. Body weight distributions for risk assessment. *Risk Anal.* 27(1):11-26.
- Ribovich, M.L., Miller, J.A., Miller, E.C., Timmins, L.G. 1982. Labeled I,N(6)-ethenoadenosine and 3,N(4)-ethenocytidine in hepatic RNA of mice given [ethyl-I,2-(3)H or ethyl-I-14C] ethyl carbamate (urethan). *Carcinogenesis* 3(5):539-546.
- Roberts, B.L., Dorough, H.W. 1984. Relative toxicities of chemicals to the earthworm *Eisenia foetida*. *Environ. Toxicol. Chem.* 3(1):67-78.
- Russom, C.L., Bradbury, S.P., Broderius, S.J., Drummond, R.A., Hammermeister, D.E. 1997. Predicting modes of toxic action from chemical structure: acute toxicity in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.* 16(5):948-967.
- Salmon, A.G., Zeise, L. 1991. Carcinogenic effects. In Salmon, A.G., Zeise, L. (éd.) Risks of Carcinogenesis from Urethane Exposure. Boca Raton (FL) : CRC Press p. 48-77.
- Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Santé Canada. 2008. Produits chimiques résultant de la transformation des aliments. [consulté le 9 juillet 2012]. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/index-fra.php>.

Santé Canada. 2013. Supporting document for Screening Assessment for ethyl carbamate. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Disponible sur demande : substances@ec.gc.ca

Schmahl, D., Port, R., Wahrendorf, J. 1977. A dose-response study on urethane carcinogenesis in rats and mice. *Int. J. Cancer* 19:77-80.

Schultz, T.W. 1997. Tetratox: *Tetrahymena pyriformis* population growth impairment endpoint—a surrogate for fish lethality. *Toxicol. Mech. Methods* 7(4):289-309.

Sen, N.P., Seaman, S.W., Boyle, M., Weber, D. 1993. Methyl carbamate and ethyl carbamate in alcoholic beverages and other fermented foods. *Food Chem.* 48:359-366.

Sharp & Dohme Corp. [consulté le 30 janvier 2013] Accès : http://www.knovel.com/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=1863&VerticalID=0

Sigma-Aldrich Corporation. U2500 Sigma : Urethane ≥99 % [renseignements sur le produit]. [consulté le 1^{er} février 2013]. Accès :

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/u2500?lang=en®ion=CA>

Speyers, C.L. 1902. Solubilities of some carbon compounds and densities of their solutions. *Am. J. Sci.* 4(14):293-302.

SRI. 2009. Directory of Chemical Producers. Menlo Park (CA) : SRI Consulting. Édition base de données. [cité dans NTP, 2011].

Statistique Canada. 2008. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition (ESCC). Information détaillée pour 2004 (cycle 2.2). Ottawa (Ont.) : Statistique Canada. [consulté le 8 avril 2010]. Accès :

<http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&SDDS=5049&lang=en&db=imdb&adm=8&dis=2>

Tang, A.S.P., Chung, S.W.C., Kwong, K., Xiao, Y., Chen, M.Y.Y., Ho, Y.Y., Ma, S.W.Y. 2011. Ethyl carbamate in fermented foods and beverages: dietary exposure of the Hong Kong population in 2007-2008. *Food Addit. Contam.* 4(3):195-204.

Tannenbaum, A. 1964. Contribution of urethan studies to the understanding of carcinogenesis. *Natl Cancer Inst. Monogr.* 14:341-56.

Thorgeirsson, U.P., Dalgard, D.W., Reeves, J., Adamson, R.H. 1994. Tumor incidence in a chemical carcinogenesis study of nonhuman primates. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 19(2):130-151.

Tomatis, L., Turusov, V., Day, N., Charles, R.T. 1972. The effect of long-term exposure to DDT on CF-1 mice. *Int. J. Cancer* 10:489-506.

Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y., Iwaida, M. 1982. Actual survey on TLM (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *J. Toxicol. Sci.* 7(3):193-203.

[TOPKAT] TOXicity Prediction by Komputer Assisted Technology [en ligne]. 2004. Version 6.1. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : <http://accelrys.com/products/discovery-studio/predictive-toxicology.html>

Toth, B., Boreisha, I. 1969. Tumorigenesis with isonicotinic acid hydrazide and urethan in the Syrian golden hamsters. *Eur. J. Cancer* 10(3):373-81.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2012. Inventory Update Reporting, past IUR data: non-confidential 2006 IUR company/chemical records: Carbamic acid, ethyl ester, CAS RN 51796 [en ligne]. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis. [consulté le 24 novembre 2012]. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/iur/tools/data/index.html>

Vahl, M. 1993. A survey of ethyl carbamate in beverages, bread and acidified milks sold in Denmark. *Food Addit. Contam.* 10:585-592.

Van Esch, G.J., Kroes, R. 1972. Long-term toxicity of chlorpropham and propham in mice and hamsters. *Food Cosmet. Toxicol.* 10(3):373-381.

Velisek, J. 1995. Ethyl carbamate. In Davidek, J. (éd.) Natural toxic compounds of foods: formation and change during processing and storage. Boca Raton (FL) : CRC Press, Inc. p. 249-252.

Verschueren, K. 2001. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. Volumes 1-2. 4^e éd. New York (NY) : John Wiley & Sons. p. 1085. [cité dans HSDB, 1983-].

Wang, S.-H.W., Yen, G.C. 1998. Determination of ethyl carbamate in non-alcoholic fermented foods marketed in Taiwan. *J. Food Drug Anal.* 6:517-527.

Weber, J.V., Sharypov, V.I. 2009. Ethyl carbamate in foods and beverages—a review. Sustainable agriculture reviews: climate change, intercropping, pest control and beneficial microorganisms. Vol. 2. Pays-Bas : Springer. p. 429-452.

Wu, P.-G., Yang, D.-J., Shen, X.-H., Wang, L.-Y., Pan, X.-D., Zhang, J., Zhao, Y.-X., Tan, Y. 2011. [Survey and analysis of ethyl carbamate in commercial fermented foods in Hangzhou in 2010]. *Chin. J. Prevent Med.* 45(7):609-611.

Zimmerli, B., Baumann, V., Nageli, P., Battaglia, R. 1986. Occurrence and formation of ethyl carbamate (urethane) in fermented foods, some preliminary results. *In* Proceedings of Euro Food Tox II: interdisciplinary conference on natural toxicants in food. Conférence tenue à Zurich, Suisse. p. 243-248. [cité dans Battaglia *et al.*, 1990].

Zimmerli, B., Schlatter, J. 1991. Ethyl carbamate: analytical methodology, occurrence, formation, biological activity and risk assessment. *Mutat. Res.* 259(3-4):325-350.

Annexe A : Apport alimentaire quotidien estimé en carbamate d'éthyle dans les boissons et les aliments

Annexe A1. Statistiques sommaires des niveaux de carbamate d'éthyle dans les boissons alcoolisées utilisées pour estimer l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle

Boissons alcoolisées	Moyenne (ng/g)	Médiane (ng/g)	P90 ^a (ng/g)	Gamme ^b (ng/g)
Bière ^c	5,1	5,0	6,0	4,0–6,4
Brandy	66,0	28,0	150	3,3–241
Liqueur	24,8	8,1	55,0	0,7–94,6
Vin ^d	7,1	6,0	12,6	2,3–15,6
Vin fortifié	40,8	27,2	86,3	6,2–120
Eaux-de-vie distillées ^e	39,8	28,2	81,8	7,2–111

^a 90^e percentile des échantillons.

^b Du 5^e au 95^e percentile.

^c Le terme « bière » comprend les bières légères, normales, fortes et sans alcool. Les statistiques ne représentant que la bière normale sont affichées. La bière normale a été jugée représentative de toutes les variétés, sauf des bières sans alcool.

^d Le terme « vin » comprend les vins rouges, blancs et rosés. Les statistiques ne représentant que le vin rouge sont affichées. Le vin rouge est jugé représentatif de toutes les variétés de vin.

^e Le terme « eaux-de-vie distillées » comprend le gin, le rhum, la tequila, la vodka et le whisky (bourbon, irlandais, rye et scotch). Les statistiques ne représentant que le scotch sont affichées. Les eaux-de-vie distillées présentaient le niveau le plus élevé de variation de concentration de carbamate d'éthyle entre les différentes variétés. Le scotch est jugé représentatif de toutes les variétés d'eaux-de-vie distillées.

Sources : Cañas *et al.* 1988; Groux *et al.* 1994; ACIA (données d'enquête non publiées); LCBO (données d'enquête non publiées); SAQ (données d'enquête non publiées).

Annexe A2. Statistiques sommaires des niveaux de carbamate d'éthyle dans les boissons non alcoolisées utilisées pour estimer l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle

Boissons non alcoolisées	Moyenne (ng/g)	Médiane (ng/g)	P90 ^a (ng/g)	Gamme ^b (ng/g)
Jus de fruits et de légumes	<0,1	<0,1	0,1	<0,1–0,1
Boissons à base de jus de fruits	<0,1	<0,1	0,1	<0,1–0,1
Cidre sans alcool	3,1	2,3	6,1	0,6–8,2
Thé	2,3	0,1	2,4	<0,1–5,9

^a 90^e percentile des échantillons.

^b Du 5^e au 95^e percentile.

Sources : Cañas *et al.* 1988; Groux *et al.* 1994; Wang et Yen 1998; FSA NZ 2007; Tang *et al.* 2011

Annexe A3. Statistiques sommaires des niveaux de carbamate d'éthyle dans les produits laitiers utilisées pour estimer l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle

Produits laitiers	Moyenne (ng/g)	Médiane (ng/g)	P90 ^a (ng/g)	Gamme ^b (ng/g)
Fromage	0,4	0,1	0,9	<0,1–1,7
Lait (autres laits acidifiés)	0,4	0,2	0,9	<0,1–1,4
Yogourt	0,4	0,1	0,9	<0,1–1,7

^a 90^e percentile des échantillons.

^b Du 5^e au 95^e percentile.

Sources : Ough, 1976; Zimmerli *et al.*, 1986; Cañas *et al.*, 1988; Dennis *et al.*, 1989; Hasegawa *et al.*, 1990; Diachenko *et al.*, 1992; Sen *et al.*, 1993; Vahl, 1993; Wang et Yen, 1998; FSA UK, 2005; EFSA, 2007; FSA NZ, 2007; Hasnip *et al.*, 2007; Tang *et al.*, 2011.

Annexe A4. Statistiques sommaires des niveaux de carbamate d'éthyle dans les pains et craquelins utilisées pour estimer l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle

Pains et craquelins	Moyenne (ng/g)	Médiane (ng/g)	P90^a (ng/g)	Gamme^b (ng/g)
Pain (blanc)	3,3	2,4	6,8	0,6–9,1
Pain (blanc, grillé)	6,0	4,5	12,0	1,3–15,8
Pain (grains entiers)	3,1	2,7	5,4	1,1–6,7
Pain (grains entiers, grillé)	6,3	5,4	11,3	2,1–13,9
Pain (seigle, brun)	2,1	1,6	4,0	0,5–5,2
Pain (seigle, brun, grillé)	3,8	3,2	6,7	1,2–8,2
Pain (seigle, léger)	4,8	4,7	6,1	3,4–6,6
Pain (seigle, léger, grillé)	9,0	8,8	11,1	6,5–11,9
Pain (seigle, complet)	4,7	4,0	8,0	1,7–9,6
Pain (seigle, complet, grillé)	8,7	7,6	14,7	3,2–17,8
Pain (autre)	2,9	0,3	4,9	<0,1–10,2
Craquelins et pains plats	1,1	0,3	2,4	<0,1–4,2

^a 90^e percentile des échantillons.

^b Du 5^e au 95^e percentile.

Sources : Cañas *et al.*, 1988; Sen *et al.*, 1993; Vahl, 1993; Haddon *et al.*, 1994; Dennis *et al.*, 1997a, b; Hamlet *et al.*, 2005; Tang *et al.*, 2011.

Annexe A5 Statistiques sommaires des niveaux de carbamate d'éthyle dans les autres aliments fermentés utilisées pour estimer l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle

Autres aliments fermentés	Moyenne (ng/g)	Médiane (ng/g)	P90^a (ng/g)	Gamme^b (ng/g)
Produits à base de tofu	82,0	1,6	59,5	<0,2–163
Légumes marinés, en conserve ou séchés	2,7	1,5	6,1	<0,2–9,2

^a 90^e percentile des échantillons.

^b Du 5^e au 95^e percentile.

Sources : Zimmerli *et al.*, 1986; Diachenko *et al.*, 1992; Wang et Yen, 1998; Kim *et al.*, 2000; FSA UK, 2005; FSA NZ, 2007; Hasnip *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2009; Tang *et al.*, 2011.

Annexe A6. Statistiques sommaires des niveaux de carbamate d'éthyle dans les sauces et condiments utilisées pour estimer l'apport alimentaire en carbamate d'éthyle

Sauces et condiments	Moyenne (ng/g)	Médiane (ng/g)	P90 ^a (ng/g)	Gamme ^b (ng/g)
Sauces soja	17,0	3,3	33,2	0,3–64,6
Vinaigres	23,4	3,9	43,9	0,2–86,7
Sauces à base de vinaigre	1,0	0,4	2,2	0,1–3,6
Autres sauces et condiments	1,0	0,4	2,3	0,1–3,6

^a 90^e percentile des échantillons.

^b Du 5^e au 95^e percentile.

Sources : Zimmerli *et al.*, 1986; Cañas *et al.*, 1988; Hartman et Rosen, 1988; Diachenko *et al.*, 1992; Fauhl *et al.*, 1993; Matsudo *et al.*, 1993; Sen *et al.*, 1993; Wang et Yen, 1998; Kim *et al.*, 2000; FSA UK, 2005; FSA NZ, 2007; Koh et Kwon, 2007; Park *et al.*, 2007, 2009; Tang *et al.*, 2011.

Annexe B : Statistiques de distribution du poids corporel

Annexe B1. Statistiques de distribution du poids corporel

Catégorie d'âge, en année	Sexe	Moyenne (kg)	Gamme (kg) ^a
1 < 4	Hommes et femmes	15,1	13,5–16,6
4 < 9	Hommes et femmes	24,0	19,4–27,3
9 < 14	Hommes	45,7	35,0–53,7
9 < 14	Femmes	44,5	35,0–51,8
14 < 19	Hommes	70,3	59,7–78,0
14 < 19	Femmes	60,7	52,2–65,7
19 < 31	Hommes	80,1	69,7–87,8
19 < 31	Femmes	67,3	55,5–74,3
31 < 51	Hommes	84,1	73,1–93,2
31 < 51	Hommes	84,1	73,1–93,2
51 < 71	Hommes	85,0	73,9–93,6
51 < 71	Femmes	70,6	60,0–77,1
≥ 71	Hommes	79,0	69,9–87,2
≥ 71	Femmes	66,3	57,0–74,2

^a Du 25^e au 75^e percentile.

Sources : Les statistiques relatives à la distribution du poids corporel pour les nourrissons de moins de deux ans proviennent de Portier *et al.* (2007). Toutes les autres statistiques en la matière proviennent de Statistique Canada (2008)

Annexe C. Modélisation de la dose repère (BMD) et détermination d'un point de départ pour la caractérisation du risque concernant le carbamate d'éthyle

Méthodologie générale

Le logiciel Benchmark Dose Software de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (BMDS 2.4) a été utilisé pour calculer la dose repère (BMD) et la limite inférieure correspondante d'un intervalle de confiance de 95 % (BMDL) [[About the National Center for Environmental Assessment \(NCEA\)](#)] pour la caractérisation des risques de cancer associés à une exposition chronique au carbamate d'éthyle. L'approche de la BMD, qui comprend une modélisation dose-effet, fournit une solution de rechange quantitative à l'évaluation traditionnelle dose-effet qui définit avant tout le point de départ (POD), puis extrapole ce POD pour obtenir des niveaux pertinents pour l'exposition humaine. Un type de modèle dichotomique restreint est choisi pour l'analyse de la BMD et de la BMDL. Un niveau de réponse associé à une dose repère de 10 % de risques supérieur au niveau prévu pour les données dichotomiques est choisi, car 10 % est à la limite ou proche de la limite de sensibilité de la plupart des épreuves biologiques sur le cancer. Dans les études sur le cancer chez l'animal, la BMD₁₀ se rapporte à une dose de substance qui produit une augmentation de 10 % du taux de réponse d'une tumeur par rapport au taux de réponse associé à la dose repère de ladite tumeur. La BMDL₁₀ se rapporte à une limite inférieure d'un intervalle de confiance de 95 % sur la dose repère correspondante (BMD₁₀). Les niveaux de BMD₁₀ et de BMDL₁₀ sont calculés pour chaque ensemble de données sur la tumeur provenant de neuf modèles et un modèle est choisi sur la base de la meilleure correspondance (consulter les précisions dans la section du modèle). Ensuite, la plus faible des BMDL₁₀/BMD₁₀ parmi les différents types de tumeurs est choisie comme estimation prudente et raisonnable pour la caractérisation ultérieure des risques. Concernant le calcul d'une BMD et d'une BMDL pour le carbamate d'éthyle, neuf modèles ont été appliqués pour l'analyse de chacun des types de tumeur (décrits dans le tableau D1 ci-dessous) recensés dans l'étude du NTP de 2004 (NTP, 2004). Ces modèles comprennent Gamma, Logistic, LogLogistic, LogProbit, Multistage, Multistage-Cancer, Probit, Weibull et Quantal-Linear (consulter le tableau C2).

Tableau C1. Incidences des néoplasmes chez des souris B6C3F1 exposées au carbamate d'éthyle dans l'eau potable pendant 2 ans (NTP 2004)

Eau potable (ppm)	0	10	30	90
Souris B6C3F1 mâles				
Dose équivalente calculée pour les souris mâles (mg/kg p.c. par jour)	0	1,2	3,3	10,1
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	5/48	18/48	29/47	37/48
Adénomes ou carcinomes des glandes de Harder (combinés)	3/47	12/47	30/47	38/47
Hémangiosarcomes hépatiques	1/46	2/47	5/46	13/44

Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires (combinés)	12/46	18/47	24/46	23/44
Carcinomes ou papillomes spinocellulaires de l'estomac antérieur (combinés)	0/46	2/47	3/44	5/45
Hémangiosarcomes cardiaques	0/48	0/48	1/47	5/48
Adénomes ou carcinomes de la peau (combinés)	0/47	1/48	5/47	8/48
Souris B6C3F1 femelles				
Dose équivalente calculée pour les souris femelles (mg/kg p.c. par jour)	0	0,9	2.8	8.2
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	6/48	8/48	28/48	39/47
Adénomes ou carcinomes des glandes de Harder (combinés)	3/48	11/48	19/48	30/48
Hémangiosarcomes hépatiques	0/48	0/47	1/47	7/47
Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires (combinés)	5/48	11/47	20/47	19/47*
Adénoacanthomes ou adénocarcinomes des glandes mammaires (combinés)	4/47	4/46	4/46	22/48
Tumeurs malignes et bénignes de la granulosa des ovaires (combinées)	0/48	0/46	2/46	5/39

Abréviation : p.c., poids corporel.

Abréviation : ppm, parties par million

* La dose la plus élevée est omise de la modélisation pour améliorer l'adaptation du modèle.

Choix du modèle

Le modèle qui convient le mieux a été choisi à partir des neuf modèles pour chaque type de tumeur, généralement en fonction de la plus forte valeur prédictive de la validité de l'ajustement et de la plus faible valeur du critère d'information d'Akaike (CIA) (une mesure de l'information perdue à partir d'un modèle dose-effet qui peut servir à comparer un ensemble de modèles). Une correspondance était jugée adéquate en fonction de la valeur prédictive de la validité de l'ajustement, du résidu d'intérêt proportionné au plus proche du taux métabolique de base (10 % de risque supplémentaire) et de l'inspection visuelle du niveau de correspondance du modèle. Une valeur prédictive de la validité de l'ajustement > 0,1 et une valeur absolue du résidu d'intérêt proportionné (SRI - qui représente la réponse observée moins la réponse prévue, divisée par les erreurs types) < 2 indiquent une correspondance acceptable. Si les modèles pour un type de tumeur donné n'étaient pas acceptés (p. ex. valeurs prédictives < 0,1), alors les résultats provenant du groupe exposé à des doses élevées étaient omis et remodelisés.

Les résultats pour la BMD₁₀ et l'estimation de la BMDL₁₀ (en mg/kg p.c. par jour) pour les tumeurs induites par le carbamate d'éthyle dans l'étude de 2004 du NTP sont présentés aux tableaux C2, C3 et C4.

Tableau C2. Calculs de la BMD₁₀ et de la BMDL₁₀ (mg/kg p.c. par jour) pour les tumeurs induites par le carbamate d'éthyle

Tumeurs	Nom du modèle	N ^{bre} de groupes	CIA	Valeur prédictive	SRI	BMD ₁₀	BMDL ₁₀
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	LogLogistic	7	409,39	0,213	-1,64 7	0,505	0,276
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	LogProbit	7	411,72 5	0,039	-0,83 4	0,9094 36	0,75351
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	Multistage	7	412,05 6	0,0486	-1,49 1	0,5527 28	0,46215
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	Probit	7	429,55 6	0	1,25 9	1,2482 3	1,09661
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	Weibull	7	412,05 6	0,0486	-1,49 1	0,5527 28	0,46215
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	Quantal-Linear	7	412,05 6	0,0486	-1,49 1	0,5527 28	0,46215
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	Gamma	7	0,0486	-1,491	0,1	0,4621 53	0,0486
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	Logistic	7	0	1,236	0,1	1,0742 3	0

Abréviations : CIA, critère d'information d'Akaike; BMR, taux métabolique de base; p.c., poids corporel; SRI, résidu d'intérêt proportionné.

Tableau C3. Calculs de la BMD₁₀ et de la BMDL₁₀ (mg/kg p.c. par jour) pour les tumeurs induites par le carbamate d'éthyle chez des souris B6C3F1 mâles

Tumeurs	Nom du modèle	N ^{bre} de groupes	CIA	Valeur prédictive	SRI	BMD ₁₀	BMDL ₁₀
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	LogLogistic	4	214,32	0,773	-0,06	0,317	0,220
Adénomes ou carcinomes des glandes de Harder (combinés)	LogLogistic	4	190,72	0,209	0,09	0,501	0,237
Hémangiosarcomes hépatiques	Quantal-Linear	4	115,43	0,903	-0,11	3,375	2,273
Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires (combinés)	LogLogistic	4	246,75	0,246	0,31	1,702	0,809
Carcinomes ou papillomes spinocellulaires de l'estomac antérieur (combinés)	LogLogistic	4	75,42	0,440	0,63	6,788	3,847
Hémangiosarcomes cardiaques	LogProbit	4	44,29	0,892	0,30	9,171	6,614
Adénomes ou carcinomes de la peau (combinés)	LogLogistic	4	87,85	0,777	0,90	4,692	2,986

Abréviations : CIA, critère d'information d'Akaike; BMR, taux métabolique de base; p.c., poids corporel; SRI, résidu d'intérêt proportionné.

Tableau C4. Calculs de la BMD₁₀ et de la BMDL₁₀ (mg/kg p.c. par jour) pour les tumeurs induites par le carbamate d'éthyle chez des souris B6C3F1 femelles

Tumeurs	Nom du modèle	N ^{bre} de groupes	CIA	Valeur prédictive	SRI	BMD ₁₀	BMDL ₁₀
Adénomes ou carcinomes alvéolaires/bronchiolaires (combinés)	LogProbit	4	195,09	0,213	-0,71	0,859	0,669
Adénomes ou carcinomes des glandes de Harder (combinés)	LogLogistic	4	206,29	0,895	0,38	0,570	0,395
Hémangiosarcomes hépatiques	LogProbit	4	51,33	0,996	-0,07	6,350	4,650
Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires (combinés)	Multistage	3	151,36	0,885	0,12	0,656	0,434
Adénoacanthomes ou adénocarcinomes des glandes mammaires (combinés)	Multistage	4	152,05	0,943	-0,29	4,801	2,54
Tumeurs malignes et bénignes de la granulosa des ovaires (combinées)	Quantal-Linear	4	49,63	0,876	0,24	7,018	3,994

Abréviations : CIA, critère d'information d'Akaike; BMR, taux métabolique de base; p.c., poids corporel; SRI, résidu d'intérêt proportionné.