

**Évaluation préalable pour le Défi concernant
le
sulfate de diéthyle**

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service

64-67-5

**Environnement Canada
Santé Canada**

Août 2009

Synopsis

En application de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable du sulfate de diéthyle, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 64-67-5. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard de cette substance lors de la catégorisation visant la *Liste intérieure* dans le cadre du Défi. En effet, on considère que le sulfate de diéthyle présente un risque d'exposition intermédiaire pour les Canadiens et il a été classé par d'autres organismes sur la base de sa cancérogénicité et de sa génotoxicité. De plus, la substance ne répondait pas aux critères de la catégorisation écologique relatifs à la persistance, à la bioaccumulation ou à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. Par conséquent, la présente évaluation du sulfate de diéthyle est axée sur les risques pour la santé humaine.

Selon les renseignements transmis conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise canadienne n'a déclaré avoir fabriqué du sulfate de diéthyle en une quantité égale ou supérieure au seuil de 100 kg au cours de l'année civile 2006. Par ailleurs, on a déclaré qu'une quantité approximative de 1 000 kg de cette substance a été importée au Canada durant cette même année. Les réponses aux enquêtes menées sous le régime de l'article 71 ont indiqué que le sulfate de diéthyle est principalement utilisé au Canada comme intermédiaire chimique par l'industrie du papier mince. En se fondant sur l'information présentée dans la littérature scientifique et technique disponible, le sulfate de diéthyle peut être utilisé comme intermédiaire chimique dans la préparation d'une variété d'autres substances et produits, incluant des colorants, fragrances, sels d'ammonium quaternaires utilisés comme surfactants et floculants utilisés dans le traitement des eaux. Il peut aussi être utilisé comme agent d'éthylation pour convertir des composés, tels que les phénols et les thiols, en leurs dérivés éthyliques correspondants dans la fabrication de produits commerciaux comme les produits d'hygiène et les argiles organiques.

Le sulfate de diéthyle n'existe pas à l'état naturel. Les émissions de cette substance dans l'environnement ne devraient provenir que de sources anthropiques. La principale voie d'exposition de la population générale au sulfate de diéthyle est sans doute par inhalation, selon sa pression de vapeur modérée. Toutefois, comme il est principalement utilisé dans des systèmes fermés, ses rejets sont sans doute très faibles et seraient hydrolysés rapidement. Ainsi, l'exposition de la population dans l'environnement en général est probablement négligeable. En outre, l'exposition des consommateurs aux résidus de sulfate de diéthyle dans les produits est aussi probablement négligeable.

D'après les évaluations réalisées par d'autres organismes nationaux et internationaux selon la méthode du poids de la preuve, et à la lumière des données plus récentes, la cancérogénicité est un effet critique pour la caractérisation du risque que présente le sulfate de diéthyle pour la santé humaine. L'augmentation de l'incidence des tumeurs (principalement au site d'administration) a été observée chez les rats et les souris exposés

au sulfate de diéthyle par ingestion, par voie cutanée ou par injection sous-cutanée. Des tumeurs ont également été observées chez de jeunes rats exposés au sulfate de diéthyle pendant la gestation. Le sulfate de diéthyle, qui est un agent d'alkylation puissant de l'ADN, s'est constamment révélé génotoxique dans de nombreux essais *in vivo* et *in vitro*. Bien que le mode d'induction des tumeurs par le sulfate de diéthyle n'ait pas été complètement élucidé, on ne peut exclure la possibilité que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultent d'une interaction directe avec le matériel génétique.

Compte tenu de la cancérogénicité possible du sulfate de diéthyle, pour lequel il pourrait exister une possibilité d'effets nocifs quel que soit le degré d'exposition, il est conclu que le sulfate de diéthyle est une substance pénétrant ou pouvant pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Le sulfate de diéthyle ne répond pas aux critères de la persistance et du potentiel de bioaccumulation prévus dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. D'après le faible risque écologique que présentent le sulfate de diéthyle et ses rejets déclarés, il est conclu que cette substance ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Cette substance s'inscrira dans la prochaine mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure*. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des possibles mesures de contrôle définies à l'étape de la gestion des risques.

D'après les renseignements disponibles, le sulfate de diéthyle remplit au moins un des critères prévus à l'article 64 de la LCPE (1999).

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)] (Canada, 1999) impose aux ministres de l'Environnement et de la Santé de faire une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de la catégorisation énoncés dans la Loi afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Selon les résultats de cette évaluation, les ministres peuvent proposer de ne rien faire à l'égard de la substance, de l'inscrire sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire en vue d'une évaluation plus détaillée ou de recommander son inscription sur la Liste des substances toxiques de l'annexe 1 de la *Loi* et, s'il y a lieu, sa quasi-élimination.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de la catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque (Ti) pour les organismes aquatiques, et que l'on croit être commercialisées au Canada;
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu du classement attribué par d'autres organismes nationaux ou internationaux quant à la cancérogénicité, à la génotoxicité ou à la toxicité sur le plan du développement ou de la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), dans lequel ils priaient l'industrie et les autres parties intéressées de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements précis qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, ainsi qu'à élaborer et à évaluer les meilleures pratiques de gestion des risques et de bonne gestion des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

L'évaluation des risques que comportent le sulfate de diéthyle pour la santé humaine a été jugée hautement prioritaire, car on considère que cette substance présente un REI et qu'elle a été classé par d'autres organismes sur la base de sa cancérogénicité et de sa génotoxicité. Le volet du Défi portant sur le sulfate de diéthyle a été lancé le 17 novembre 2007 au moyen d'un avis paru dans la *Gazette du Canada* (Canada, 2007). En même temps a été publié le profil de cette substance qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. De nouveaux renseignements sur la substance ont été communiqués en réponse au Défi.

On considère qu'il faut évaluer les risques qui découlent de l'utilisation du sulfate de diéthyle pour la santé humaine en toute priorité, conformément à la LCPE (1999).

Toutefois, on n'a pas jugé prioritaire de procéder à l'évaluation des éventuels risques écologiques, compte tenu de l'évaluation de la persistance, du potentiel de bioaccumulation et de la toxicité inhérente aux organismes aquatiques qui a été effectuée lors de la catégorisation des substances figurant sur la Liste intérieure des substances. Par conséquent, la présente évaluation est axée sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) mettent l'accent sur les renseignements essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de toxicité des substances chimiques au sens de l'article 64 de la Loi :

- « 64. [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :
- a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
 - b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
 - c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. »

Les évaluations préalables visent à examiner des renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence.

La présente évaluation préalable prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition, y compris ceux fournis dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance ont été relevées dans des publications originales, des rapports de synthèse et d'évaluation, des rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés lors de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en juin 2008. Les études importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique; les résultats de la modélisation ont pu être utilisés dans la formulation des conclusions. L'évaluation des risques pour la santé humaine comprend l'examen de données pertinentes pour l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population dans son ensemble ainsi que de l'information sur les dangers pour la santé (surtout fondée sur des évaluations réalisées par d'autres organismes selon la méthode du poids de la preuve et ayant servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur l'écart (ou marge) entre les valeurs prudentes donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition, en tenant compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, cela dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire des éléments d'information les plus importants venant appuyer la conclusion proposée.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada, et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine ont fait l'objet de consultation ou d'étude rédigées par des pairs. Des commentaires sur les portions techniques concernant la santé humaine ont été reçus de la part d'experts scientifiques désignés et dirigés par la

Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), notamment M^{me} Joan Strawson (TERA), M. Harlee Strauss (H. Strauss Associates, Inc.) et M. Glenn Talaska (Université de Cincinnati). Gradient Corporation a aussi formulé des commentaires sur ces sections. Les parties de l'évaluation portent sur l'écologie ont également fait l'objet d'une consultation et d'un contrôle indépendants par des pairs. Par ailleurs, l'ébauche de cette évaluation préalable a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques. Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance dont il est question ici est appelée sulfate de diéthyle.

Tableau 1. Identité de la substance – sulfate de diéthyle

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)	64-67-5
Nom dans la Liste intérieure des substances (LIS)	Sulfate de diéthyle
Noms dans les National Chemical Inventories (NCI)¹	<i>Sulfate de diéthyle</i> (EINECS) <i>Diethyl sulfate</i> (ECL, PICCS) <i>Sulfuric acid diethyl ester</i> (ECL) <i>Sulfuric acid diethyl ester</i> (TSCA, ENCS, AICS, SWISS, PICCS, ASIA-PAC, NZIoC, ECL) <i>Ethyl sulfate</i> (TAIWAN)
Autres noms	<i>DES</i> <i>Ethyl sulfate</i> (Et_2SO_4) <i>NSC 56380</i> <i>UN 1594</i> <i>UN 1594 (DOT)</i>
Groupe chimique (Groupe de la LIS)	Produits chimiques organiques définis
Principale classe chimique ou utilisation	Ester
Principale sous-classe chimique	Sulfates de dialkyles
Formule chimique	$C_4H_{10}O_4S$
Structure chimique	

SMILES ²	O=S(=O)(OCC)OCC
Masse moléculaire	154,18 g/mol

¹ Source : National Chemical Inventories (NCI), 2006 : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes de substances de l'Asie-Pacifique); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); SWISS (Liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse); TAIWAN.(liste des substances chimiques toxique de Taïwan).

² Simplified Molecular Line Input Entry System.

Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 résume les propriétés chimiques et physiques importantes du sulfate de diéthyle. À la température ambiante, cette substance est un liquide huileux incolore ayant une odeur de menthe poivrée.

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du sulfate de diéthyle

Propriété	Type	Valeur	Classement ¹	Référence
Point de fusion (°C)	expérimental	-24,0 -25,0		CRC, 2006 HSDB, 2003
Point d'ébullition (°C)	expérimental	208,0		CRC, 2006
Masse volumique (kg/m ³ à 25 °C)	expérimental	1 172 (1,172 g/cm ³)		HSDB, 2003
Pression de vapeur (Pa)	expérimental	38,6 (0,29 mm Hg)	modéré	Daubert et Danner, 1991
	expérimental	28,26 (0,21 mm Hg)	modéré	HSDB, 2003
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	expérimental	0,53 ($5,22 \times 10^{-6}$ atm·m ³ /mol)		SRC, 1988 (calculée)
	expérimental	0,62 ($6,14 \times 10^{-6}$ atm·m ³ /mol)		SRC, 2003
Log K _{oe} (coefficent de partage octanol-eau)[sans dimension]	expérimental	1,14	faible	Hansch <i>et al.</i> , 1995
Log K _{co} (coefficent de partage carbone organique-eau) [sans dimension]	modélisé	1,45 ² – 1,72 ³	faible	KOCWIN, 2009

Propriété	Type	Valeur	Classement ¹	Référence
Solubilité dans l'eau (mg/L entre 15 et 25 °C)	expérimental	7 000	élevé	HSDB, 2003

¹ Taux qualitatif relatif pour les paramètre physique et chimique d'une substance

² K_{co} estimé à l'aide des ensembles de données d'apprentissage et de validation de l'Index de connectivité moléculaire (ICM)

³ K_{co} estimé à partir d'un log Koe calculé à l'aide du modèle EPISUITE

Sources

Le sulfate de diéthyle ne se forme pas naturellement dans l'environnement; sa présence dans l'environnement provient exclusivement de sources anthropiques. Cette substance chimique peut pénétrer dans l'environnement au moment de sa fabrication, au cours de son emploi dans l'industrie en tant qu'agent d'éthylation pour un large éventail de groupes fonctionnels organiques, de même que dans la préparation de nombreux produits intermédiaires et finis (HSDB, 2003). Les rejets de sulfate de diéthyle dans l'environnement peuvent provenir de différents flux de déchets (HSDB, 2003).

Selon les renseignements présentés conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise canadienne n'a déclaré avoir fabriqué du sulfate de diéthyle en une quantité égale ou supérieure au seuil de 100 kg au cours de l'année civile 2006. Par ailleurs, on a déclaré qu'une quantité approximative de 1 000 kg a été importée au Canada durant cette même année (Environnement Canada, 2008).

Utilisations

D'après les déclarations faites en conformité avec l'article 71 de la LCPE (1999) [Environnement Canada, 2008], le sulfate de diéthyle est principalement utilisé comme produit chimique intermédiaire, particulièrement dans l'industrie du papier. Cette substance peut également se trouver en quantité résiduelle dans des additifs chimiques employés comme adoucisseurs de tissus et comme aides à la technologie de rejet pour augmenter la capacité d'absorption du papier.

Selon d'autres publications scientifiques et techniques, le sulfate de diéthyle est un puissant agent d'éthylation utilisé dans la préparation d'une grande variété de produits intermédiaires, particulièrement dans les domaines des colorants, des produits chimiques agricoles, des produits pharmaceutiques et du textile. Le sulfate de diéthyle est couramment utilisé dans la fabrication de sels d'ammonium quaternaire dans les applications textiles comme agent de finition (NTP, 2005), comme adoucisseurs de tissus dans les détergents ainsi que dans la fabrication de pigments et de colorants afin de renforcer l'affinité des fibres pour les colorants (Dow, 2006a). Cependant, son utilisation dans la fabrication de sels d'ammonium quaternaire servant d'adoucisseurs de tissus et son utilisation dans les produits chimiques agricoles n'a pas été relevée au Canada. Les sels d'ammonium quaternaire, sont aussi utilisés dans les produits de soin des cheveux,

tels que les shampoings et les revitalisants, les germicides pour les désinfectants et les produits d'hygiène dans les nettoyants, les boues de forage et les applications de refroidissement par eau, ainsi que la fabrication d'argiles organiques (Dow, 2006a). L'argile organique est utilisée comme modificateur de la viscosité dans un large éventail de produits, dont les boues de forage, les lubrifiants, les peintures à l'huile, les catalyseurs de transfert de phase, l'électrodéposition et les agents émulsifiants, y compris les additifs ajoutés à l'asphalte et les inhibiteurs de corrosion (Dow, 2006a).

Le sulfate de diéthyle sert également de fixateur du colorant des papiers autocopiants (NTP, 2005) ainsi que d'accélérateur dans la sulfonation et la sulfatation de l'éthylène (HSDB, 2003).

Cette substance chimique ne figure actuellement pas sur la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est interdite dans les cosmétiques de Santé Canada (Santé Canada, 2008a). Au Canada, il n'est permis d'utiliser le sulfate de diéthyle ni comme additif alimentaire, ni dans les matières constituant l'emballage alimentaire, ni comme additif indirect aux plantes comestibles (courriel que la Direction des aliments a adressé au Bureau des substances existantes de Santé Canada en 2009; source non citée). Cette substance n'est pas homologuée comme principe actif, ni comme produit de formulation, dans les produits antiparasitaires (PMRA, 2008). Le sulfate de diéthyle n'est inscrit ni dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques, ni dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels, ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués, il n'est donc utilisé ni dans les produits pharmaceutiques, ni dans les produits de santé naturels, ni dans les médicaments vétérinaires au Canada. Le sulfate de diéthyle n'a pas été retrouvé dans ces produits au cours des études d'évaluation préalables. Le *Règlement sur les produits contrôlés* établi en vertu de la *Loi sur les produits dangereux* exige que cette substance soit déclarée sur la fiche technique santé/sécurité qui doit accompagner les substances chimiques sur les lieux de travail lorsqu'elles sont présentes à une concentration égale ou supérieure à 0,1 %, tel qu'il est précisé dans la Liste de divulgation des ingrédients (Santé Canada, 2008b).

Rejets dans l'environnement

Le sulfate de diéthyle n'est pas fabriqué au Canada, et la demande intérieure est comblée par des importations. Des émissions de sulfate de diéthyle dans l'environnement peuvent se produire durant son utilisation en tant qu'agent d'éthylation dans la préparation d'une diversité d'intermédiaires et de produits. La production et le traitement du sulfate de diéthyle se déroulent normalement dans des systèmes fermés, mais on ne dispose d'aucune donnée de surveillance des rejets.

Les émissions fugitives et l'évacuation de gaz pendant la manutention, le transport et l'entreposage du sulfate de diéthyle pourraient aussi être des sources d'émissions atmosphériques. Il est peu probable que cette substance soit directement rejetée dans l'environnement, car elle est surtout utilisée comme intermédiaire chimique et les résidus de la production seraient rapidement hydrolysés.

Un rapport publié au Royaume-Uni indique que le sulfate de diéthyle a été détecté comme contaminant dans les insecticides de thiophosphate, ce qui signifie qu'il peut être rejeté dans le sol et l'eau (EA, 2008). Toutefois, le sulfate de diéthyle n'est pas un produit de formulation dans les produits antiparasitaires utilisés au Canada (ARLA, 2008).

Selon l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP), aucun rejet de sulfate de diéthyle n'a été déclaré en 2006 ni au cours des années précédentes (INRP, 2006). D'après des renseignements recueillis dernièrement à la suite d'un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise n'a déclaré avoir rejeté cette substance en 2006 (Environnement Canada, 2008).

Devenir dans l'environnement

D'après les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (tableau 3), le sulfate de diéthyle demeure en grande partie dans le milieu où il est rejeté. En raison de ses utilisations, de ses rejets possibles et de sa pression de vapeur modérée, le sulfate de diéthyle devrait être présent dans l'air ambiant principalement sous forme de vapeur. La dégradation de cette substance dans l'atmosphère en présence d'humidité est rapide, sa demi-vie étant de moins d'une journée (HSDB, 2003).

Tableau 3. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003)¹

	Fraction de la substance répartie dans chaque milieu (%)			
Rejets de la substance dans :	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	99,75	0,14	0,11	0
l'eau (100 %)	0,10	99,9	0	0
le sol (100 %)	0,34	0,16	99,5	0
l'air, l'eau et le sol (33 % chacun)	77,6	11,2	11,2	0

1. Des taux d'hydrolyse identiques ont été utilisés pour l'eau, le sol et les sédiments

Le sulfate de diéthyle est très soluble dans l'eau, où il devrait s'hydrolyser rapidement (voir le tableau 4). Il a été établi que le sulfate de monoéthyle (Dow, 2006ab; Erhardt, 2006), l'éthanol et l'acide sulfurique sont des produits d'hydrolyse (HSDB, 2003). Le sulfate de diéthyle ne devrait pas s'adsorber fortement sur les matières en suspension ou les sédiments en raison de son faible K_{co} . La volatilisation ne devrait pas constituer un mécanisme d'élimination important du sulfate de diéthyle de l'eau, compte tenu de son taux d'hydrolyse rapide (HSDB, 2003) et de la faible valeur de la constante de la loi de Henry (0,53-0,62 Pa m³/mol). Bien que le sulfate de diéthyle devrait être relativement très mobile lorsqu'il est rejeté dans le sol, compte tenu de la faible valeur de son K_{oc} , la modélisation de la fugacité indique qu'une grande partie de cette substance demeure dans le sol, et que l'hydrolyse devrait être le mécanisme d'élimination dominant dans les sols humides (HSDB, 2003).

Persistance et potentiel de bioaccumulation

Persistance dans l'environnement

Le tableau 4 présente les données empiriques dont on dispose sur la persistance du sulfate de diéthyle.

Tableau 4. Données empiriques sur la persistance du sulfate de diéthyle

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Références
Air	photooxydation	4,436	demi-vie (jours, calculée) ^a	Japar <i>et al.</i> , 1990
Air	hydrolyse	$\geq 16,7$	demi-vie (heures, calculée) ^b	Japar <i>et al.</i> , 1990
Eau	biodégradation facile	89	biodégradation, %	MITI, 1992
Eau	hydrolyse	1,7	demi-vie (heures)	Robertson et Sugamori, 1966; HSDB, 2003
		1,9	demi-vie (heures)	Dow, 2006 ab; Erhardt, 2006

^a Calculée à partir d'une durée de vie dans l'atmosphère de 6,4 jours dans des conditions troposphériques propres ($[OH] = 1 \times 10^6 \text{ cm}^{-3}$), constante du taux de réaction de l' $[OH]$ de $1,8 \times 10^{-12} \text{ cm}^3 \text{ molécule}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Japar *et al.*, 1990)

^b Calculée à partir d'une durée de vie dans l'atmosphère de ≥ 1 jour dans des conditions troposphériques propres ($[H_2O] = 15 \text{ torr}$), constante du taux de réaction de l' $[H_2O] \leq 2,3 \times 10^{-23} \text{ cm}^3 \text{ molécule}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Japar *et al.*, 1990).

Dans l'air, la dégradation du sulfate de diéthyle sous l'effet de radicaux hydroxyle d'origine photochimique ne devrait pas être un processus du devenir important de cette substance selon la valeur calculée de sa demi-vie qui est de 4,4 jours (Japar *et al.*, 1990). Le sulfate de diéthyle ne devrait pas se dégrader par photolyse directe. Toutefois, la valeur calculée de la demi-vie $\geq 16,7$ heures suggère une possibilité de dégradation rapide par hydrolyse, ce qui indiquerait que le sulfate de diéthyle n'est pas persistant dans l'air (Japar *et al.*, 1990). Cette substance ne sera donc pas possible d'un transport atmosphérique à longue distance. De plus, la valeur empirique de demi-vie correspondant à l'hydrolyse dans l'air de moins d'une heure pour un analogue de la substance (sulfate de diméthyle) a été établie par Lee *et al.* (1980). On peut donc conclure que le sulfate de diéthyle n'est pas persistant dans l'air si l'on se fonde sur le critère d'une demi-vie dans l'air d'au moins deux jours énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Le sulfate de diéthyle devrait probablement se transformer et s'hydrolyser rapidement dans l'eau, compte tenu des valeurs de demi-vie enregistrées lors d'hydrolyse expérimentale, soit 1,7 heures (Robertson et Sugamori, 1966; HSDB, 2003) et 1,9 heures (Dow, 2006ab; Erhardt 2006). L'hydrolyse primaire du sulfate de diéthyle peut engendrer la formation de sulfate de monoéthyle et d'éthanol (Dow, 2006ab; Erhardt, 2006), alors que l'hydrolyse finale produit de l'éthanol et de l'acide sulfurique (HSDB, 2003). Les

résultats d'une étude expérimentale sur la biodégradation rapide indiquent que 89 % du sulfate de diéthyle se dégrade en 28 jours (MITI 1992), ce qui indique que cette substance subit des biodégradations primaires et ultimes rapides. Par conséquent, les données empiriques sur l'hydrolyse et la biodégradation permettent de conclure que le sulfate de diéthyle n'est pas persistant dans l'eau si l'on se fonde sur le critère énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (demi-vie dans l'eau \geq 182 jours).

En utilisant un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour la demi-vie associée à la biodégradation dans l'eau : le sol : les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), on obtient une demi-vie dans le sol qui est également inférieure à 182 jours et une demi-vie dans les sédiments qui est inférieure à 365 jours. Le sulfate de diéthyle ne devrait donc pas être persistant dans le sol et les sédiments selon les critères énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (demi-vie dans le sol \geq 182 jours et demi-vie dans les sédiments \geq 365 jours) [Canada, 2000].

Potentiel de bioaccumulation

La valeur expérimentale du $\log K_{\text{oe}}$ du sulfate de diéthyle (tableau 2) indique que cette substance a un faible potentiel de bioaccumulation dans l'environnement.

Faute de données expérimentales sur le facteur de bioaccumulation (FBA) et le facteur de bioconcentration (FBC) de cette substance, une approche fondée sur les prévisions de modèles a été appliquée. La valeur modélisée du FBA (1,8 L/kg) indique que le sulfate de diéthyle n'a pas le potentiel de se bioaccumuler dans l'environnement. Pour ce qui est du FBC, les valeurs modélisées varient de 1,5 à 15,9 L/kg (tableau 5) et viennent confirmer le faible potentiel de bioaccumulation de cette substance.

Compte tenu de leurs propriétés physiques et chimiques, le sulfate de monoéthyle, l'éthanol et l'acide sulfurique devraient également avoir un faible potentiel de bioaccumulation (BCFWIN, 2000).

Tableau 5. FBA et FBC prévus pour le sulfate de diéthyle chez les poissons sans le métabolisme

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Références
Poissons	FBA	1,8	Gobas, FBA, niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003)
Poissons	FBC	1,7	Gobas, FBC, niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003)
Poissons	FBC	4,3	ACD/pKaDB, 2005
Poissons	FBC	15,9	Modèle du FBC de base sans les facteurs atténuants (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005)

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Références
Poissons	FBC	9,5	Modèle du FBC de base avec les facteurs atténuants (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005)
Poissons	FBC	1,5	BCFWIN, 2000

Si l'on se fonde sur les valeurs obtenues par modélisation cinétique et les autres valeurs modélisées, le sulfate de diéthyle ne répond pas aux critères de la bioaccumulation (FBC ou FBA \geq 5 000) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Tel qu'il est indiqué précédemment, le sulfate de diéthyle ne remplit pas les critères de la persistance et de la bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Bien qu'on n'ait relevé aucune valeur expérimentale de toxicité pour cette substance, le sulfate de diéthyle ne devrait pas avoir d'effets nocifs importants sur les organismes aquatiques lorsqu'il est présent à de faibles concentrations (CL/CE₅₀ devrait être supérieur à 1,0 mg/L), compte tenu des données expérimentales obtenues pour son isomère, le sulfate de diméthyle. En effet, une évaluation du sulfate de diméthyle menée par l'Union européenne (EURAR, 2002) présente des valeurs empiriques de toxicité allant de 14 mg/L pour la CL₅₀ sur 96 h mesurée chez les poissons (Hoechst, 1990) à 46,9 mg/L pour la CE₅₀ sur 72 h obtenue chez les algues (Hoechst, 1988) en passant par 17 mg/L pour la CE₅₀ sur 48 h calculée chez les daphnies (Hoechst, 1990). Par ailleurs, son taux d'hydrolyse dans l'eau (demi-vie < 1,7-1,9 h) est élevé. Enfin, compte tenu des produits d'hydrolyse, le sulfate monoéthyle, l'éthanole et l'acide sulfurique, les données empiriques de toxicité relatives à ces composés indiquent que ces derniers ne devraient avoir aucun effet nocif important sur les organismes aquatiques lorsqu'ils sont présents à de faibles concentrations (le rapport CL/CE₅₀ associé à l'exposition aiguë devrait être supérieur à 1 mg/L) (Dow, 2006ab; Marino *et al.*, 2005ab; Hancock *et al.*, 2005; El Jay, 1996; Majewski, 1978 et Environnement Canada, 1984).

Étant donné que la quantité de sulfate de diéthyle importée ou utilisée au Canada (environ 1000 kg, selon Environnement Canada, 2007) n'est pas exceptionnellement importante et qu'elle sert surtout d'intermédiaire chimique dans des systèmes fermés, les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada devraient être très faibles. Étant donné ces raisons, en plus de la possibilité d'une hydrolyse rapide, il est peu probable que des organismes d'autres milieux soient exposés à cette substance.

À la lumière des données disponibles, il est donc improbable que le sulfate de diéthyle cause des effets nocifs sur l'environnement au Canada.

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement

Il existait peu de données expérimentales sur l'écotoxicité et la dégradation, et aucune donnée expérimentale pertinente sur la bioaccumulation n'a été relevée. Les propriétés de bioaccumulation ont donc été estimées principalement à partir des modèles de relations quantitatives structure-activité. Malgré certaines incertitudes liées à l'utilisation de modèles RQSA pour l'estimation des caractéristiques chimiques et biologiques, les méthodes employées sont considérées comme étant susceptibles de générer des résultats fiables, en fonction de la structure chimique de la substance et d'autres renseignements que l'on a recueillis à propos de son isomère, le sulfate de diméthyle (EURAR, 2002).

Il est à relever, par ailleurs, que l'évaluation était surtout axée sur les données concernant la toxicité des substances pour les organismes pélagiques. Bien que le rejet et la répartition de cette substance dans l'environnement puissent entraîner l'exposition d'organismes dans d'autres milieux (air et sol), aucune donnée pertinente sur la toxicité n'a été relevée.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

Évaluation de l'exposition

Aucune concentration mesurée de sulfate de diéthyle dans l'air n'a été recensée au Canada ou ailleurs. Bien que des études portant sur la présence de cette substance dans l'air intérieur et extérieur aient été réalisées, aucune donnée quantitative n'a été déclarée. En outre, il n'existe pas de données de surveillance pour l'eau et le sol permettant d'estimer les limites supérieures de l'exposition. Toutefois, comme le sulfate de diéthyle est rapidement hydrolysé, les concentrations de cette substance présentes dans l'environnement devraient être négligeables.

Les estimations modélisées fondées sur les rejets industriels dans l'atmosphère déclarés conformément à l'avis publié récemment en vertu de l'article 71 (Environnement Canada, 2008) prévoient que les concentrations de sulfate de diéthyle dans l'air sont faibles, soit de l'ordre de 0,7 ng/m³ (ChemCAN, 2003). Les concentrations prévues pour l'eau et le sol sont également très faibles (c.-à-d. largement inférieures à 10⁻³ ng/L et à 10⁻³ ng/g, respectivement) [ChemCAN, 2003]. De manière similaire, l'accumulation de la substance dans la chaîne alimentaire est peu probable, étant donné que le log K_{oe} est faible; par conséquent, les concentrations de sulfate de diméthyle dans les produits alimentaires ne devraient pas être importantes.

L'exposition possible des humains au sulfate de diéthyle peut avoir lieu en présence de résidus de cette substance décelés dans les préparations commerciales (p. ex. textiles, colorants et produits pharmaceutiques). Cependant, aucune donnée sur les résidus n'a été relevée. Selon les renseignements fournis par les entreprises canadiennes à la suite de l'avis concernant le sulfate de diéthyle publié en application de l'article 71 de la LCPE (1999), cette substance est principalement utilisée comme intermédiaire et n'est pas

utilisée directement dans les produits de consommation. De plus, elle ne figure pas dans la base de données américaine Household Products Database (HPD, 2008); l'exposition des consommateurs devrait donc être négligeable.

La confiance relative aux estimations quantitatives de l'exposition au sulfate de diéthyle dans l'environnement est très faible, car ces estimations sont fondées sur des modèles. Néanmoins, vu la nature extrêmement réactive du sulfate de diéthyle et le fait qu'il n'est pas rejeté dans l'environnement global au Canada, on est persuadé que l'exposition de la population générale à cette substance est très limitée.

Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 1 présente un aperçu de la base de données toxicologiques pour le sulfate de diéthyle.

Compte tenu des recherches sur des animaux de laboratoire, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le sulfate de diéthyle dans le groupe 2A (substances « probablement cancérogènes pour l'homme ») [CIRC, 1999]. La Commission européenne a classé le sulfate de diéthyle dans la catégorie 2 (« substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme ») [ESIS, 2008]. De plus, le National Toxicology Program (NTP) l'a classé parmi les « substances dont on peut raisonnablement présumer qu'elles sont cancérogènes pour l'homme » (NTP, 2005). Les études publiées sur le sulfate de diéthyle qui ont été utilisées dans le cadre de la présente évaluation sont résumées ci-après, et l'annexe 1 les résume de façon plus détaillée.

Le sulfate de diéthyle a provoqué l'apparition de tumeurs dans plusieurs organes chez les rongeurs exposés à cette substance par voie cutanée, par ingestion orale ou par injection sous-cutanée; aucun essai de cancérogénicité par inhalation pertinent n'a été recensé pour cette substance. Les souris mâles C3H/HeJ auxquelles on a administré du sulfate de diéthyle non dilué par voie cutanée (7,4 mg de sulfate de diéthyle/souris/application, 3 applications/semaine) sur des périodes allant jusqu'à 22 mois ont développé des tumeurs cutanées, dont des carcinomes squameux et des fibrosarcomes (21 des 27 souris exposées par rapport à aucune chez les témoins). Une augmentation de l'incidence des carcinomes squameux de l'estomac a également été observée chez les souris exposées; toutefois, les auteurs de l'étude ont formulé l'hypothèse selon laquelle ces tumeurs résulteraient peut-être de l'ingestion orale du sulfate de diéthyle pendant le toilettage (Union Carbide, 1979). Druckrey *et al.* (1970) ont examiné la cancérogénicité possible du sulfate de diéthyle chez les rats suivant une exposition orale, sous-cutanée et transplacentaire. Dans le cas des rats BD auxquels on a administré, par voie orale, des doses de sulfate de diéthyle (25 ou 50 mg/kg p.c.) par gavage une fois par semaine sur une période de 81 semaines, on a signalé peu d'incidences (1/12 dans chaque groupe d'exposition) de carcinomes squameux du préestomac. On a également observé des papillomes bénins chez les rats exposés (6/24 dans les deux groupes d'exposition combinés). Au cours de la même étude, on a administré une injection sous-cutanée de

sulfate de diéthyle (85 mg/kg p.c.) à des rats BD en gestation à la 15^e journée de gestation. Une faible incidence (2/30) de tumeurs malignes du système nerveux (neurinomes) a été signalée chez les survivants de la progéniture des mères exposées. Les auteurs ont noté qu'aucune tumeur spontanée de ce type n'a été observée chez les rats BD du groupe témoin historique. Les injections sous-cutanées hebdomadaires de sulfate de diéthyle (25 ou 50 mg/kg p.c.) chez les rats BD sur une période de 49 semaines ont également provoqué l'apparition de tumeurs au point d'injection ainsi que de métastases aux poumons à des doses plus élevées. Bien que ces études soient toutes limitées en raison du manque de témoins, du petit nombre de groupes exposés, de la petite taille des groupes, de l'examen pathologique limité ou des taux de mortalité élevés, elles fournissent, ensemble, une preuve de la cancérogénicité du sulfate de diéthyle chez les animaux de laboratoire.

Le sulfate de diéthyle s'est avéré constamment génotoxique dans divers essais *in vivo* et *in vitro*. La Commission européenne a classé cette substance dans la catégorie 2 des mutagènes (« substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme »; mention de risque R46 : peut causer des altérations génétiques héréditaires) [ESIS, 2008]. Le groupe de travail du CIRC a également conclu que le sulfate de diéthyle est un puissant agent d'alkylation qui provoque l'éthylation de l'ADN, ce qui signifie qu'il est génotoxique dans pratiquement tous les systèmes d'essai examinés, et entraîne notamment des effets puissants sur les cellules germinales et somatiques des mammifères exposés *in vivo* (CIRC, 1999). L'annexe 1 présente un aperçu détaillé des résultats des études de génotoxicité disponibles, et celles-ci sont résumées brièvement ci-après.

Le sulfate de diéthyle était clastogène dans tous les essais *in vivo* relevés pour plusieurs souches de rats et de souris et provoquait des micronoyaux, des aberrations chromosomiques et des aneuploïdies. Le sulfate de diéthyle a également endommagé l'ADN (rupture des brins) de divers tissus chez des rats et des souris. De plus, la mesure des adduits à l'ADN a montré que le sulfate de diéthyle est un agent d'alkylation direct *in vivo* (N7-éthylguanine) dans de nombreux tissus de souris suivant son administration par voie intraperitoneale. Malgré le caractère équivoque des résultats relatifs à la génotoxicité des cellules germinales chez les rongeurs exposés au sulfate de diéthyle *in vivo* (test de létalité dominante, test du locus spécifique et clastogénicité des spermatocytes), le CIRC (1999) et la Commission européenne (ESIS, 2008) considèrent que le sulfate de diéthyle est génotoxique pour les cellules germinales des mammifères. Un essai *in vivo* a produit des résultats non concluants en ce qui a trait aux mutations des cellules somatiques chez la souris (essai de mutation ponctuelle chez la souris). Dans le cas des drosophiles, bien qu'on ait signalé un résultat négatif pour les translocations héréditaires, on a observé divers effets mutagènes positifs liés à l'exposition au sulfate de diéthyle. Dans le cadre d'études réalisées *in vitro*, le sulfate de diéthyle a constamment produit des effets positifs en regard de nombreux essais sur la clastogénicité et la mutagénicité des cellules de mammifères en culture ainsi que sur la mutagénicité de plusieurs souches de bactéries.

En ce qui concerne la cancérogénicité et la mutagénicité possibles du sulfate de diéthyle chez les humains, on ne dispose que de renseignements tirés de deux études rétrospectives de cohorte et de trois études cas-témoins. Lynch *et al.* (1979) ont signalé

une augmentation du risque relatif de cancer du larynx (ratio standardisé de mortalité [RSM] = 5,04) dans une cohorte de 335 sujets, composée majoritairement de travailleurs mâles de race blanche, d'une usine de production d'éthanol et d'isopropanol et ils ont conclu « qu'il semblerait possible, à partir des données recueillies, que le sulfate de diéthyle soit le cancérogène principal ». Les auteurs ont cependant noté que cette conclusion est difficile à tirer en raison de la coexposition possible à plusieurs cancérogènes potentiels. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude cas-témoins de suivi au sein de cette cohorte de travailleurs, on a signalé une association statistiquement significative entre l'incidence des cancers des voies respiratoires supérieures (rapport de cotes [RC] = 5,2) ou des cancers du larynx (RC = 13,4) et une forte exposition à l'acide sulfurique (Soskolne *et al.*, 1984). Le groupe de travail du CIRC a conclu que ces données appuient le rôle de l'acide sulfurique indépendant de celui des sulfates de dialkyles, sans toutefois l'exclure (CIRC, 1992). Dans le cadre d'une autre étude rétrospective de cohorte, des chercheurs ont indiqué une augmentation considérable de l'incidence de lymphosarcomes et de réticulosarcomes chez 538 travailleurs de l'une des deux usines de production d'éthanol et d'isopropanol (RSM = 5,60), alors qu'aucune augmentation de la sorte n'a été observée chez 493 travailleurs de l'autre usine (Teta *et al.*, 1992). Dans deux études cas-témoins distinctes portant sur des travailleurs d'une même usine de produits plastiques, aucune association significative entre l'exposition professionnelle au sulfate de diéthyle et les cas de tumeurs du cerveau n'a été signalée (Leffingwell *et al.*, 1983; Austin et Schnatter, 1983). Le groupe de travail du CIRC a noté le manque de données empiriques sur l'exposition pour le sulfate de diéthyle dans les études mentionnées précédemment ainsi que la possibilité de coexposition à d'autres substances potentiellement cancérogènes et a estimé que les données épidémiologiques constituaient des indications insuffisantes de cancérogénicité du sulfate de diéthyle chez les humains (CIRC, 1999).

Bien qu'une analyse approfondie du mode d'action possible du sulfate de diéthyle dans l'induction de tumeurs soit au-delà de la portée de la présente évaluation préalable, le CIRC et le NTP ont tous deux déclaré que cette substance était un agent d'alkylation puissant et présentait un potentiel de réaction avec les macromolécules comme les acides nucléiques (CIRC, 1999; NTP, 2005). En effet, l'éthylation de l'ADN (7-éthylguanine, adduits de O⁶-éthylguanine) a été observée dans le foie, la moelle osseuse et les testicules de souris exposées au sulfate de diéthyle par une seule injection intrapéritonéale (Van Zeeland *et al.*, 1990).

La base de données disponible sur les effets non cancérogènes associés à l'exposition au sulfate de diéthyle est très limitée. Cette substance a causé l'apparition d'œdèmes et de nécroses cutanés chez les lapins suivant une exposition cutanée aiguë (Union Carbide, 1982; Smyth *et al.*, 1949), ainsi que des lésions de la cornée décelées au moyen d'un test d'irritation des yeux (Smyth *et al.*, 1949). Des œdèmes pulmonaires ainsi que des lésions hémorragiques aux muqueuses de l'intestin ont été signalés chez les rats exposés à 350 mg/kg p.c. de sulfate de diéthyle (DL₅₀) dans le cadre d'une étude portant sur l'exposition orale aiguë (Druckrey *et al.*, 1970). L'étude de badigeonnage chronique sur la peau des souris selon une administration de 7,4 mg de sulfate de diéthyle par animal, 3 fois par semaine sur des périodes allant jusqu'à 22 mois (Union Carbide, 1979) est la

seule étude à doses répétées que l'on a trouvée et dans laquelle aucun effet non néoplasique n'a été signalé. À l'exception des tumeurs d'estomac et de peau mentionnées précédemment, les auteurs ont indiqué qu'il n'y avait pas d'augmentation considérable de l'incidence des lésions aux tissus des souris exposées (Union Carbide, 1979). Chez les rats auxquelles on a administré la substance par injection intrapéritonéale à une dose de 150 mg/kg p.c., 4 heures avant l'accouplement, on a observé une augmentation statistiquement considérable de la perte préimplantatoire (Generoso *et al.*, 1991). De plus, on a observé des effets sur la reproduction dans d'autres études à environ la même plage de doses (170 mg/kg p.c. et 180 mg/kg p.c., respectivement) chez la souris (Bishop *et al.*, 1997).

Le niveau de confiance à l'égard des renseignements toxicologiques sur les animaux de laboratoire est jugé de faible à modéré. Bien que des données aient été obtenues pour la toxicité aiguë, les doses répétées, la toxicité pour la reproduction et le développement, la cancérogénicité et la génotoxicité, le nombre d'études à doses répétées est limité et il n'existe pas suffisamment de données épidémiologiques chez l'humain. Il demeure aussi des incertitudes quant au mode d'induction des tumeurs et aux niveaux d'exposition auxquels des effets non cancérogènes sont causés. Toutefois, la confiance à l'égard du fait que le sulfate de diéthyle est cancérogène et génotoxique chez les animaux de laboratoire est plus élevée.

Caractérisation des risques pour la santé humaine

En se fondant sur des évaluations réalisées par plusieurs organismes internationaux (CIRC, Commission européenne et NTP) selon la méthode du poids de la preuve, et en prenant en considération des données plus récentes, on est d'avis que la cancérogénicité, pour laquelle il est impossible d'exclure un mode d'induction comportant une interaction directe avec du matériel génétique, constitue un effet critique pour la caractérisation des risques que présente le sulfate de diéthyle pour la santé humaine. Bien que les nombreuses études individuelles menées auprès d'animaux de laboratoire comportent des limites, elles fournissent des données jugées suffisantes lorsqu'on les combine. Le sulfate de diéthyle est un agent d'alkylation puissant qui a induit des tumeurs chez les rats et les souris (y compris chez les jeunes exposés *in utero*) et a toujours produit des effets génotoxiques dans divers essais *in vivo* et *in vitro*. Les résultats des études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas de données concluantes sur la cancérogénicité du sulfate de diéthyle chez les humains, mais l'observation de tumeurs des voies respiratoires chez les travailleurs exposés confirme les résultats des études chez les rongeurs selon lesquelles le sulfate de diéthyle provoque l'apparition de tumeurs au point de contact.

La base de données disponible sur les effets non cancérogènes produits par le sulfate de diéthyle est très limitée. Plus particulièrement, on n'a trouvé aucune donnée permettant de calculer les marges d'exposition, c'est-à-dire des données sur les effets observés dans des études épidémiologiques ou chez les animaux de laboratoire exposés par inhalation (la voie d'exposition la plus susceptible pour la population générale). Cependant, en se

fondant sur l'estimation prudente de la limite supérieure des concentrations dans l'air intérieur au Canada et sur les données toxicologiques limitées disponibles pour les autres voies d'exposition, ces marges se situeraient probablement dans une plage de plusieurs ordres de grandeur et pourraient assurer une protection adéquate contre les effets non cancérogènes.

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

La présente évaluation préalable du sulfate de diéthyle ne prend pas en compte les écarts de la vulnérabilité à la substance pouvant exister entre les humains et les espèces de laboratoire, et cet aspect est accentué par le peu de données disponibles pour les humains. Toutefois, comme le sulfate de diéthyle est une substance génotoxique à action directe, il est possible que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire se retrouvent chez les humains. De plus, le mécanisme d'induction des tumeurs n'a pas été complètement élucidé, mais les données indiquent la possibilité d'un fort potentiel d'alkylation de cette substance. Il demeure aussi des incertitudes quant à l'ampleur précise de l'exposition au sulfate de diéthyle dans l'environnement global, bien que cette exposition devrait être très faible. Qui plus est, des sources de données indiquent que le sulfate de diéthyle n'est pas utilisé directement dans les produits auxquels est exposée la population générale. Par conséquent, comme les estimations de l'exposition présentées ici sont de nature prudente, le degré de confiance accordé au fait que les niveaux d'exposition réels de toutes les sources possibles ne sont pas supérieurs à ces estimations est élevé.

Conclusion

Les renseignements disponibles, permettent de conclure que la quantité, la concentration et les conditions de pénétration du sulfate de diéthyle dans l'environnement ne sont pas de nature ni à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Compte tenu de la cancérogénicité du sulfate de diéthyle, qui pourrait avoir des effets nocifs à tous les niveaux d'exposition, il est conclu que la quantité, la concentration et les conditions de pénétration effective ou éventuelle de cette substance dans l'environnement constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il en ressort donc que le sulfate de diéthyle ne répond pas aux critères des alinéas 64a) et 64b) de la LCPE (1999), mais il répond aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE (1999). De plus, la substance ne répond pas aux critères de la persistance et du potentiel de bioaccumulation tels que définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*.

Références

- Abbondandolo, A., Dogliotti, E., Lohman, P.H., Berends, F. 1982. Molecular dosimetry of DNA damage caused by alkylation. I. Single-strand breaks induced by ethylating agents in cultured mammalian cells in relation to survival. *Mutat. Res.* 92(1-2):361-77. [cité dans CIRC, 1999]
- Abraham, S.K., Goswami, V., Kesavan, P.C. 1979. Mutagenicity of inhaled diethyl sulphate vapour in *Drosophila melanogaster* and its implications for the utility of the system for screening air pollutants. *Mutat. Res.* 66(2):195-8. [cité dans CIRC, 1999]
- ACD/pK_aDB [module prédictif]. 2005. Version 9.04. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. Accès : http://www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/pka/
- [ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2008. Liste des produits de formulation de l'ARLA. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. [consulté le 28 juillet 2008]. Accès : <http://www.pmra-arl.gc.ca/francais/pdf/reg/reg2007-04-f.pdf>
- Arnot, J.A., Gobas, F.A. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. [Internet]. *QSAR Comb Sci* 22(3):337-345. [consulté le 15 mars 2007]. Accès : <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104557877/home> [accès restreint]
- Asita, A. 1989. A comparative study of the clastogenic activity of ethylating agents. *Mutagenesis* 4:432-436. [cité dans CIRC, 1999; Dow, 2006b]
- Asita, A.O., Hayashi, M., Kodama, Y., Matsuoka, A., Suzuki, T., Sofuni, T. 1992. Micronucleated reticulocyte induction by ethylating agents in mice. *Mutat. Res.* 271:29-37.
- Austin, S.G., Schnatter, A.R. 1983. A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J Occup Med* 25(4):313-20. [cité dans CIRC, 1992]
- [BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Bignami, M., Vitelli, A., Di Muccio, A., Terlizzese, M., Calcagnile, A., Zapponi, G.A., Lohman, P.H., den Engelse, L., Dogliotti, E. 1988. Relationship between specific alkylated bases and mutations at two gene loci induced by ethylnitrosourea and diethyl sulfate in CHO cells. *Mutat. Res.* 193(1):43-51. [cité dans CIRC, 1999]
- Bishop, J.B., Morris, R.W., Seely, J.C., Hughes, L.A., Cain, K.T., Generoso, W.M. 1997. Alterations in the reproductive patterns of female mice exposed to xenobiotics. *Fundam Appl Toxicol* 40(2):191-204.
- Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere*. 30(4):741-752.
- Bonatti, S., De Ferrari, M., Pisano, V., Abbondandolo, A. 1986. Cytogenetic effects induced by alkylated guanine in mammalian cells. *Mutagenesis* 1(2):99-105. [cité dans CIRC, 1999]
- Braun, R., Huttner, E., Schoneich, J. 1984. Transplacental genetic and cytogenetic effects of alkylating agents in the mouse. I: Induction of somatic coat color mutations. *Teratog., Carcinog. Mutagen.* 4(5):449-457. [cité dans CIRC, 1999; HSE, 1996]

Braun, R., Huttner, E., Schoneich, J. 1986. Transplacental genetic and cytogenetic effects of alkylating agents in the mouse. II: Induction of chromosomal aberrations. *Teratog., Carcinog. Mutagen.* 6:69-80. [cité dans CIRC, 1999; HSE, 1996]

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Statuts du Canada, ch. 33. Loi sanctionnée le 14 septembre 1999. Ottawa : Imprimeur de la Reine. Accès dans la Partie 3 de la *Gazette du Canada* [22(3): chapitre 33] : <http://canadagazette.gc.ca/partIII/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : 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° 7, p. 607-612. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partII/2000/20000329/pdf/g2-13407.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Ottawa : Imprimeur de la Reine. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20061209/pdf/g1-14049.pdf>.

Canada. Ministère de l'Environnement. 2007. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances identifiées dans le quatrième lot du Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 141, n° 46, p. 3193-3206. Accès : <http://gazetteducanada.gc.ca/partI/2007/20071117/pdf/g1-14146.pdf>

Campagna, M., Beffy, P., Del Carratore, R., Hauri, L., Simi, S., Bonatti, S., Simili, M. 2003. Diethylsulphate and methylnitrosourea affect different targets in Chinese hamsterfibroblasts: possible mechanisms of aneuploidy induction by these agents. *Mutagenesis*. 18(5):405-10.

ChemCAN [modèle de fugacité de niveau III de 24 régions au Canada]. 2003. Version 6.00. Peterborough (Ont.) : Trent University, Centre for Environmental Modelling and Chemistry. [consulté le jour mois année]. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/CC600.html>

[CE] Commission européenne. 1989. Diethyl sulfate. The Toxicology of Chemicals. 1 Carcinogenicity. Volume 1. Summary Reviews of the Scientific Evidence. Commission of the European Communities, Industrial Health and Safety. Directorate General for Employment, Social Affairs and Education – Health and Safety Directorate. Directorate General for Science Research and Development, Joint Research Centre – site Ispra. EUR 12029 EN 1989.

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 71(Pt3):1405-1415.

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1992. Occupational exposure to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 54:213-228.

Couch, D.B., Forbes, N.L., Hsie, A.W. 1978. Comparative mutagenicity of alkylsulfate and alkanesulfonate derivatives in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 57(2):217-224. [cité dans CIRC, 1999]

CRC Handbook of Chemistry and Physics. 2006. 87^e éd., CRC Press.

Daubert, T.E., Danner, R.P. 1991. Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals: Data Compilation. Supplement 1. Design Institute for Physical Property Data, America Institute of

Chemical Engineers. Hemisphere Publications. New York (NY).

[DECOS] Dutch Expert Committee for Occupational Standards. 1990. Health-based recommended occupational exposure limits for dimethyl sulfate and diethyl sulfate. Department of Social Affairs and Employment, Directorate-General of Labour (Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Directoraat-Generaal van de Arbeid), Postbus 69, 2270 MA Voorburg (Pays-bas), 1990. 29 p. (tiré du résumé en anglais)

[DECOS] Dutch Expert Committee for Occupational Standards. 1999. Diethylsulfate. Health based calculated occupational cancer risk values. Conseil de la santé des Pays-Bas. Publication n° 1999/08OSH.

De Ferrari, M., Bonatti, S., Pisano, V., Viaggi, S., Abbondandolo, A. 1988. The induction of numerical chromosome aberrations in human lymphocyte cultures and V79 Chinese hamster cells by diethyl sulfate. *Mutat Res.* 205:409-414. [cité dans CIRC, 1999]

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ Res.* 16(6):531–554.

Dogliotti, E., Lakhany, T., van der Schans, G.P., Lohman, P.H. 1984. Molecular dosimetry of DNA damage caused by alkylation. II. The induction and repair of different classes of single-strand breaks in cultured mammalian cells treated with ethylating agents. *Mutat Res.* 132(1-2):41-9. [cité dans CIRC, 1999]

[Dow] Dow Chemical Company. 2006a. Sulfuric Acid, Diethyl Ester (Diethyl Sulfate; CAS RN 64-67-5) High Production Volume (HPV) Challenge Program Final Test Status and Data Review. Préparé pour The Dow Chemical Company par Toxicology/Regulatory Services, Inc. le 10 novembre 2006. Accès : <http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/summaries/slfacdde/c15002rt3.pdf>

[Dow] Dow Chemical Company. 2006b. IUCLID Data Set. Diethyl sulfate. Préparé par The Dow Chemical Company. Révision finale le 8 novembre 2006. Accès : <http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/summaries/slfacdde/c15002rr3.pdf>

[Dow] Dow Chemical Company. 2006c. Product Safety Assessment: Diethyl Sulfate. 06/24/2006. Accès : http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_0056/0901b8038005696b.pdf?filepath=productsafety/pdfs/noreg/233-00270.pdf&fromPage=GetDoc

[Dupont] Dupont Specialty Chemicals. 1994. Preliminary Tests on the Toxicity of Deethyl Sulfate and Diethyl Peroxide. Dated 06/23/43. Medical Research Project No. MR-119 Haskell Laboratory of Industrial Toxicology. Submitted to US EPA by EI Dupont de Nemours & Co. 05/12/94. National Technical Information Service. OTS0557105.

Druckrey, H., Kruse, H., Preussman, R., Ivankovic, S., Landschutz, C.H. 1970. Carcinogene alkylierende substanzen. I. Alkylhalogenide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte heterocyclen. *Zeitschr Krebsforsch.* 74:241-273. [cité dans CIRC, 1992; DECOS, 1999; Greim, 2003; Dow, 2006b]

[EA] Environment Agency UK. Pollution Inventory Diethyl Sulfate. [consulté le 31 mars 2008]. Accès : http://www.environment-agency.gov.uk/business/444255/446867/255244/substances/?lang=_e

[ECOSAR] Ecological Structural Activity Relationships [Internet]. 2004. Version 0.99h. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Egorov, I.K., Blandova, Z.K. 1972. Histocompatibility mutations in mice: chemical induction and linkage with the H-2 locus. *Genet Res.* 19:133–143. [cité dans Greim, 2003; CE, 1989; Hoffmann, 1980]

Ehling, U.H., Neuhäuser-Klaus, A. 1988. Induction of specific-locus and dominant-lethal mutations in male mice by diethyl sulfate (DES). *Mutat Res.* 199(1):191-8. [cité dans CIRC, 1999; CE, 1989]

El Jay, A. 1996. Toxic effects of organic solvents on the growth of Chlorella vulgaris and Selenastrum capricornutum. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 57:191-198.

Environnement Canada, 1984. Sulphuric acid and oleum: environmental and technical information about problem spills. Programmes de protection de la santé et de l'environnement du Canada, Technical Services Branch, Service de protection de l'environnement, 132 p.

Environnement Canada. 2007. QSARs: Reviewed Draft Working Document, Science Resource Technical Series, Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA 1999. Division des substances existantes, Environnement Canada, Gatineau (Qc). Document de travail interne disponible sur demande.

Environnement Canada. 2008. Données sur les substances du lot 4 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999). *Avis concernant les substances du groupe 4 du Défi*. Données préparées par : Environnement Canada, Programme des substances existantes.

[EQC] [modèle d'estimation]. 2003. Version 2.02. Canadian Environmental Modelling Centre, Peterborough (Ont.). [consulté le 14 février 2008]. Disponible auprès de : Canadian Environmental Modelling Centre. Peterborough (Ont.). Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2new.html>

Erhardt, S. 2006. Diethyl Sulphate (DES): Determination of Hydrolysis as a Function of pH According to OECD Guideline 111. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company; Project Study ID 041110 (non publié) [cité dans Toxicology/Regulatory Service, Inc., 2003]

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données sur Internet]. Version 5.10. Bureau européen des substances chimiques (BESC). [consulté le 8 mai 2008]. Accès : <http://ecb.jrc.it/esis/>

[EURAR] European Union Risk Assessment Report: CAS 77-78-1 (dimethyl sulfate) [Internet]. 2002. Luxembourg. Office des publications officielles des Communautés européennes. N° de rapport : EUR 19838 EN. Accès : http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/dimethylsulfatereport030.pdf

Generoso, W.M., Shourbaji, A.G., Piegorsch, W.W., Bishop, J.B. 1991. Developmental response of zygotes exposed to similar mutagens. *Mutat Res.* 250:439-446. [cité dans CIRC, 1999]

Greim H (éd.). 2003. Occupational Toxicants, Volume 20, Diethyl sulfate, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 93-104. Accès : http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/db/articles/mbe6467/image_n/mb6467e0020.pdf

Hancock, G.A., Arnold, B.H., Najar, J.R., Sushynski, J.M. 2005. Ethanesulfuric Acid (A Hydrolysis Product of Diethyl Sulfate): Growth Inhibition Test with the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company; Project Study ID 05198. (non publié)

Hansch, C., A. Leo, D. Hoekman. 1995. Exploring QSAR – Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington (DC) : American Chemical Society.

Hernando, J., Alvarez, L., Ferreiro, J.A., Sancho, I., Comendador, M.A., Sierra, L.M. 2004. Female germ cell mutagenicity of model chemicals in *Drosophila melanogaster*: mechanistic information and analysis of repair systems. *Mutat Res.* 545(1-2):59-72.

Higashikuni, N., Sutou, S. 1995. An optimal, generalized sampling time of 30 +/- 6 h after double dosing in the mouse peripheral blood micronucleus test. *Mutagenesis.* 10(4):313-9. [cité dans Dow 2006b]

Hoffmann, G.R. 1980. Genetic effects of dimethyl sulfate, diethyl sulfate, and related compounds. *Mutat Res.* 75:63-129.

Hoffmann, G.R., Boyle, J.F., Freemer, C.S. 1988. Induction of genetic duplications in *Salmonella* *typhimurium* by dialkyl sulfates. *Environm Mol Mutagen.* 11:545-551.

[HPD] Household Products Database [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services[consulté le 22 septembre 2008] Accès : <http://hpdb.nlm.nih.gov/cgi-bin/household/searchall>

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [Internet]. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US). [révisé le 15 octobre 2003]. [consulté le 30 juin 2008] Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

[HSE] Health & Environment Executive. 1996. Dimethyl and diethyl sulphates. Criteria document for an occupational exposure limit. HSE Books.

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données sur Internet]. 2006. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [consulté en mars 2006]. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/queriesite/query_f.cfm

Japar, S.M., Wallington, T.J., Andino, J.M., Ball, J.C. 1990. Atmospheric chemistry of gaseous diethyl sulfate. *Environ. Sci. Technol.* 1990, 24, 894-897.

Jaylet, A., Deparis, P., Ferrier, V., Grinfeld, S., Siboulet, R. 1986. A new micronucleus test using peripheral blood erythrocytes of the newt *Pleurodeles waltl* to detect mutagens in fresh-water pollution. *Mutat Res.* 164(4):245-57. [cité dans CIRC, 1999]

[KOCWIN] Soil Adsorption Coefficient Program for Microsoft Windows [Modèle d'estimation]. 2009. Version 2.0. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en mai 2009]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Leffingwell, S.S., Waxweiler, R., Alexander, V., Ludwig, H.R., Halperin, W. 1983. Case-control study of gliomas of the brain among workers employed by a Texas City, Texas chemical plant, USA. *Neuroepidemiology.* 2:179-195.

Le Pla, R.C., Bowman, K.J., Farmer, P.B., Jones, G.D. 2006. Phosphate alkylation in different DNA substrates: the role of local DNA sequence and electrophile character in determining the nonrandom nature of phosphotriester adduct formation. *Chem Res Toxicol.* 19(3):407-13.

Léonard, A., Deknudt, G., Linden, G. 1971. Failure to detect meiotic chromosome rearrangement in male mice given chemical mutagens. *Mutat Res.* 13(1):89-92. [cité dans Greim, 2003; CE, 1989; Preston *et al.*, 1981]

Levin, D.E., Yamasaki, E., Ames, B.N. A new *Salmonella* tester strain, TA97, for the detection of frameshift mutagens. A run of cytosines as a mutational hot-spot. *Mutat Res.* 94(2):315-30. [cité dans CIRC, 1999]

Lynch, J., Hanis, N.M., Bird, M.G., Murray, K.J., Walsh, J.P. 1979. An association of upper respiratory cancer with exposure to diethyl sulfate. *J Occup Med.* 21(5):333-41. [cité dans CIRC, 1992]

Malashenko, A.M. 1976. Investigation of the effect of diethyl-sulphate applied at low doses in laboratory mice using the method of specific loci (en russe). *Sov Genet.* 12:163-165. [cité dans Greim, 2003; CE, 1989; Russell *et al.*, 1981; Hoffmann, 1980]

- Malashenko, A.M., Egorov, I.K. 1968. Induction of dominant lethals in mice by ethyleneimine and diethylsulfate. *Sov. Gene.* 4:14-18. [cité dans Greim, 2003; Hoffmann, 1980]
- Majewski, H., Klaverkamp, J., Scott, D. 1978. Acute mortality and sub-lethal effects of acetone, ethanol and propylene glycol on the cardiovascular and respiratory systems of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) *Water Res.* 13:217-221.
- Marino, T.A., Sushynski, J.M., Yaroch, A.M. 2005a. Ethanesulfuric Acid (A Hydrolysis Product of Diethyl Sulfate): An Acute Toxicity Test with the Daphnid, *Daphnia magna*. *Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company; Project Study ID 051163* (non publié).
- Marino, T.A., Sushynski, J.M., Yaroch, A.M. 2005b. Ethanesulfuric Acid (A Hydrolysis Product of Diethyl Sulfate): An Acute Toxicity Test with Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company; Project Study ID 051177* (non publié).
- McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E., Ames, B.N. 1975. Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 72(12):5135-9. [cité dans CIRC, 1999]
- [MITI] Ministry of International Trade & Industry (Jpn), Basic Industries Bureau, Chemical Products Safety Division. 1992. Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan. Tokyo (Japon) : Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Centre.
- Mohn, G.R., van Zeeland, A.A. 1985. Quantitative comparative mutagenesis in bacteria, mammalian cells, and animal-mediated assays. A convenient way of estimating genotoxic activity in vivo? *Mutat Res.* 150(1-2):159-75. [cité dans CIRC, 1999]
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T., Hayashi, M. 1997. Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat Res.* 389(1):3-122.
- Nishi, Y., Hasegawa, M.M., Taketomi, M., Ohkawa, Y., Inui, N. 1984. Comparison of 6-thioguanine-resistant mutation and sisterchromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells with forty chemical and physical agents. *Cancer Res.* 44:3270-3279. [cité dans CIRC, 1999]
- [NTP] National Toxicology Program. 2005. 11 th Report on carcinogens. Substance profile: Diethyl Sulfate. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program. Accès : <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s070diet.pdf>
- Nüsse, M., Viaggi, S., Bonatti, S. 1989. Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in V79 cells by the alkylating agent diethylsulphate. *Mutagenesis.* 4(3):174-8. [cité dans CIRC, 1999]
- Pelecanos, M. 1966. Induction of cross-overs, autosomal recessive lethal mutations, and reciprocal translocations in *Drosophila* after treatment with diethyl sulphate. *Nature.* 210:1294-1295. [cité dans CIRC, 1999]
- Preston, R.J., Au, W., Bender, M.A., Brewen, J.G., Carrano, A.V., Heddle, J.A., McFee, A.F., Wolff, S., Wassom, J.S. 1981. Mammalian in vivo and in vitro cytogenetic assays: a report of the U.S. EPA's gene-tox program. *Mutat Res.* Septembre 1981; 87(2):143-88.
- Preussmann, R. 1968. Direct alkylating agents as carcinogens. *Food Cosmet Toxicol.* 6:576-577. [cité dans Greim, 2003]

Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K., Neal, S.B. 1981. Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mol Mutagen.* 3(1):11-32. [cité dans CIRC, 1999]

Robertson, R.E., Sugamori, S.E. 1966. The hydrolysis of dimethylsulfate and diethylsulfate in water, *Canadian journal of chemistry*, volume 44, p. 1728-1730.

Robbiano, L., Brambilla, M. 1987. DNA damage in the central nervous system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. *Teratog Carcinog Mutagen.* 7(2):175-181. [cité dans CIRC, 1999]

Roldán-Arjona, T., Luque-Romero, F.L., Ruiz-Rubio, M., Pueyo, C. 1990. Quantitative relationship between mutagenic potency in the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenic potency in rodents. A study of 11 direct-acting monofunctional alkylating agents. *Carcinogenesis.* 11(6):975-80. [cité dans CIRC, 1999]

Russell, L.B., Selby, P.B., von Halle, E., Sheridan, W., Valcovic, L. 1981. The mouse specific-locus test with agents other than radiations: interpretation of data and recommendations for future work. *Mutat Res.* 86(3):329-54.

Santé Canada. 2008a. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques. [consulté le 28 juillet 2008]. Accès : <http://laws.justice.gc.ca/PDF/Regulation/S/SOR-88-64.pdf>

Santé Canada. 2008b. Liste de divulgation des ingrédients, *Loi sur les produits dangereux*. [consulté le 28 juillet 2008]. Accès : http://laws.justice.gc.ca/fr/showdoc/cs/H-3/bo-ga:l_I-gb:s_4//fr#anchorbo-ga:l_I-gb:s_4

Seiler, J.P. 1977. Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res.* 46:305-310.

Schutte, H.H., van der Schans, G.P., Lohman, P.H. 1988. Comparison of induction and repair of adducts and of alkali-labile sites in human lymphocytes and granulocytes after exposure to ethylating agents. *Mutat Res.* 194(1):23-37. [cité dans CIRC, 1999]

Sierra, L.M., Nivard, M.M., Vogel, E.W. 1999. Influence of nucleotide excision repair and of dose on the types of vermilion mutations induced by diethyl sulfate in postmeiotic male germ cells of *Drosophila*. *Mutat Res.* 431(1):69-79.

Singh, R., Kaur, B., Farmer, P.B. 2005. Detection of DNA damage derived from a direct acting ethylating agent present in cigarette smoke by use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chem Res Toxicol.* 18(2):249-56.

Skopek, T.R., Thilly, W.G. 1983. Rate of induced forward mutation at 3 genetic loci in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 108:45-56. [cité dans CIRC, 1999]

Smyth, H.F. Jr, Carpenter, C.P., Weil, C.S. 1949. Range finding toxicity data, List III. *J industr Hyg.* 31:60-62. [cité dans Greim, 2003; Dow, 2006b]

Soskolne, C.L., Zeighami, E.A., Hanis, N.M., Kupper, L.L., Herrmann, N., Amsel, J., Mausner, J.S., Stellman, J.M. 1984. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. *Am J Epidemiol.* 120(3):358-69. [cité dans CIRC, 1992]

[SRC] Syracuse Research Corporation. 1988. Interactive PhysProp Database Demo. [consulté en 2003]. Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

- [SRC] Syracuse Research Corporation. 2003. Interactive PhysProp Database Demo. [consulté en 2003]. Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>
- [TOPKAT] Toxicity Prediction Program [Internet]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>
- Surkova, N.I., Malashenko, A.M. 1974. Effects of diethyl sulfate on the chromosome apparatus of mouse bone marrow cells. *Sov Genet.* 8(11):1386–1389. [cité dans Greim, 2003; CE, 1989; HSE, 1996; Hoffmann, 1980]
- Teta, J.M., Perlman, G.D., Ott, G.M. 1992. Mortality study of ethanol and isopropanol production workers at two facilities. *Scand J Work Health.* 18:90-96. [cité dans CIRC, 1992]
- [TOPKAT] Toxicity Prediction Program [Internet]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. [consulté le 30 avril 2007]. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>
- Toxicology/Regulatory Services, Inc. 2003. Sulfuric Ester, Diethyl Ester: High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Test Plan and Data Review. Préparé pour The Dow Chemical Company, le 19 décembre 2003. [consulté le 25 juin 2007]. Accès : <http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/summaries/slfacdde/c15002tc.htm>
- Tsuda, S., Matsusaka, N., Madarame, H., Miyamae, Y., Ishida, K., Satoh, M., Sekihashi, K., Sasaki, Y.F. 2000. The alkaline single cell electrophoresis assay with eight mouse organs: results with 22 mono-functional alkylating agents (including 9 dialkyl N-nitrosoamines) and 10 DNA crosslinkers. *Mutat Res.* 467(1):83-98.
- Union Carbide, 1951. Étude non publiée. Project Report 14-50, 1951. Union Carbide Corp., Mellon Institute Research. [cité dans Dow, 2006b]
- Union Carbide, 1979. Evaluation of the Dermal Carcinogenic Potential of Diethyl Sulfate. Chemical Hygiene Fellowship. Carnegie-Mellon Institute of Research, Carnegie-Mellon University. Project report 42-49. National Technical Information Service OTS 0509703 [cité dans Dow, 2006a sous Peterson, 1979; cité dans HSE, 1996 sous EPA, 1983; cité dans Dow, 2006b sous Union Carbide Corp., 1979; cité dans DECOS, 1999 sous Carnegie-Mellon Institute of Research, 1979]. Accès : <http://www.ntis.gov/search/product.aspx?ABBR=OTS0509703>
- Union Carbide, 1982. Étude non publiée. Project Report 45-182, 1982. Union Carbide Corp., Bushy Run Research Center. [cité dans Dow, 2006b]
- [U.S. EPA] United States Environmental Protection Agency. 2003. Diethyl sulfate (CASRN 64-67-5) Screening-level Literature Review Findings (10/28/2003). Washington (DC) : U.S. EPA Intergrated Risk Information System (IRIS). Accès : <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0615.htm>
- Van Zeeland, A.A., de Groot, A., Neuhäuser-Klaus, A. 1990. DNA adduct formation in mouse testis by ethylating agents: a comparison with germ-cell mutagenesis. *Mutat Res.* 231(1):55-62. [cité dans CIRC, 1999]
- Vericat, J.A., Guerrero, R., Barbé, J. 1986. Effect of alkylating agents on the expression of inducible genes of *Escherichia coli*. *Gen Microbiol.* 132(10):2677-84. [cité dans CIRC, 1999]
- Vogel, E.W. 1989. Somatic cell mutagenesis in *Drosophila*: recovery of genetic damage in relation to the types of DNA lesions induced in mutationally unstable and stable X-chromosomes. *Mutat Res.* 211:153-170. [cité dans CIRC, 1999]
- Wakata, A., Miyamae, Y., Sato, S., Suzuki, T., Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Kondo, K., Hayashi, M. 1998. Evaluation of the rat micronucleus test with bone marrow and peripheral blood: summary of the 9th collaborative study by CSGMT/JEMS. MMS. Collaborative Study Group for the Micronucleus Test.

Environmental Mutagen Society of Japan. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Environ Mol Mutagen.* 32(1):84-100.

Waskell, L. 1978. A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat Res.* 57:141-153. [cité dans CIRC, 1999]

Waxweiler, R.J., Alexander, V., Leffingwell, S.S., Haring M, Lloyd JW. 1983. Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. *J Natl Cancer Inst.* 70(1):75-81. [cité dans CIRC, 1992]

Xu, J., Whong, W.Z., Ong, T. 1984. Validation of the *Salmonella* (SV50)/arabinose-resistant forward mutation assay system with 26 compounds. *Mutat Res.* 130(2):79-86. [cité dans CIRC, 1999]

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
Toxicité aiguë	<p>LD₅₀ la plus faible, par voie orale (rats) = 350 mg/kg p.c. (Druckrey <i>et al.</i>, 1970) : Des œdèmes pulmonaires et des lésions hémorragiques aux muqueuses intestinales ont également été signalés chez les rats suivant une exposition orale aiguë (Druckrey <i>et al.</i>, 1970). [Autres études sur l'exposition aiguë par voie orale : Smyth <i>et al.</i>, 1949.]</p> <p>CL₅₀ la plus faible, par inhalation (rats) = entre 1 580 et 3 160 mg/m³ (Smyth <i>et al.</i>, 1949)². Après 4 h d'exposition, aucun cas de mortalité (0/6) à 250 ppm (1 580 mg/m³) et mortalité de tous les sujets (6/6) à 500 ppm (3 160 mg/m³) [Smyth <i>et al.</i>, 1949]. Aucune observation clinique n'a été mentionnée dans cette étude. [Autres études sur l'exposition aiguë par inhalation : Dupont 1994.]</p> <p>DL₅₀ la plus faible, par voie cutanée (lapin) = 706 mg/kg p.c. (Union Carbide, 1951). On a signalé que le sulfate de diéthyle était irritant chez les lapins et qu'il provoquait des nécroses (Smyth <i>et al.</i>, 1949) ainsi que des œdèmes (Union Carbide, 1982). On n'a signalé aucune irritation chez les cobayes après une exposition par voie cutanée (Dupont, 1994). [Autres études sur l'exposition aiguë par inhalation : aucune étude relevée.]</p> <p>Autres effets : On a signalé que le sulfate de diéthyle était irritant et causait des lésions de la cornée chez les lapins (Smyth <i>et al.</i>, 1949) et les cobayes (Dupont, 1994) suivant son administration dans l'œil.</p>
Toxicité à court terme [doses répétées]	Aucune donnée recensée
Toxicité subchronique	Aucune donnée recensée
Toxicité chronique et cancérogénicité	<p>Paramètres non néoplasiques</p> <p><i>Voie orale :</i> Dans l'étude de toxicité chronique par voie orale réalisée par Druckrey <i>et al.</i> (voir le point plus haut pour de plus amples renseignements) aucun effet non néoplasique n'a été signalé (Druckrey <i>et al.</i>, 1970).</p> <p><i>Voie cutanée :</i> Dans l'étude de badigeonnage chronique sur la peau réalisée par Union Carbide (voir le point ci-dessous pour de plus amples renseignements), on a appliqué sur la peau rasée du dos de souris mâles C3H/HeJ (40/groupe) une dose de 7,4 mg de sulfate de diéthyle non dilué par application sur chaque souris (équivalent de 247 mg/kg p.c. par application)³, 3 fois par semaine sur une période de 22 mois (mortalité de 100 % après 23 mois). L'examen direct et l'examen histopathologique des divers organes n'ont montré aucune</p>

²Après 4 h d'exposition, aucun cas de mortalité (0/6) à 250 ppm (1 580 mg/m³) et mortalité de tous les sujets (6/6) à 500 ppm (3 160 mg/m³) [Smyth *et al.*, 1949].

³ Conversion en dose de 247 mg/kg-p.c. = 7,4 mg/0,03 kg-p.c. pour une souris, poids de la souris tiré de Santé Canada (1994)

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>différence apparente liée à l'exposition entre le groupe exposé au sulfate de diéthyle et le groupe témoin. Les auteurs de l'étude ont pris en compte toute légère différence observée, qu'ils ont qualifiée d'une « importance minime » et ils ont indiqué qu'il n'y avait « aucune incidence accrue de ces lésions mineures chez les souris traitées par le sulfate de diéthyle » (Union Carbide, 1979).</p> <p>[Autres études de toxicité chronique : Druckrey <i>et al.</i>, 1970.]</p> <p>Paramètres néoplasiques :</p> <p><i>Inhalation</i> : Sans objet (aucune étude à doses répétées par inhalation n'a été recensée)</p> <p><i>Voie orale</i> : Des rats BD (12/groupe) ont été exposés (gavage) au sulfate de diéthyle à des doses de 25 ou de 50 mg/kg p.c. par jour, 1 journée par semaine pendant 81 semaines. Des carcinomes squameux du préestomac ont été décelés dans chacun des groupes exposés (1/12 dans chaque groupe exposé) et certains animaux des groupes exposés (6/24, distribution parmi les groupes non indiquée) présentaient des « papillomes bénins » (Druckrey <i>et al.</i>, 1970). [Selon le groupe de travail du CIRC, le petit nombre d'animaux utilisés ainsi que l'absence de groupes témoins constituaient des limites pour cette étude (CIRC, 1992)].</p> <p><i>Voie cutanée</i> : Des souris mâles C3H/HeJ (40/groupe) ont été exposées par voie cutanée (peau rasée du dos) à une dose de 7,4 mg de sulfate de diéthyle non dilué par application sur chaque souris (équivalent de 247 mg/kg p.c. par application)⁴, 3 fois par semaine sur une période de 22 mois (mortalité de 100 % après 23 mois). Les animaux du groupe témoin ont été exposés à une dose d'acétone de 12,6 mg par souris, 3 fois par semaine pendant toute leur vie (jusqu'à 27 mois) et les animaux du groupe témoin positif ont été exposés au méthylcholantrène (à une concentration de 0,2 %, dilué dans le benzène) à une dose moyenne de 0,033 mg par souris, 3 fois par semaine pendant 6 mois (mortalité de 100 % dans le groupe témoin positif après 6 mois). Tous les animaux utilisés dans le cadre de ces essais étaient âgés entre 8 et 9 semaines au début de l'étude et faisaient l'objet d'un examen mensuel. Dans le groupe exposé au sulfate de diéthyle, des tumeurs cutanées malignes ont été observées chez 21/27 des souris survivantes après 22 mois d'exposition (27/40 souris vivantes dans le groupe exposé au sulfate de diéthyle au moment de l'apparition de la première tumeur). L'incidence de ces tumeurs est comparable à celle du groupe témoin positif, soit de 36/39 souris survivantes après 6 mois d'exposition, tandis qu'aucune tumeur n'a été observée chez le groupe témoin ayant reçu le véhicule après 27 mois. L'examen microscopique d'un sous-groupe des tumeurs observées chez le groupe d'exposition au sulfate de diéthyle et le groupe témoin positif a indiqué que les types de tumeurs étaient des carcinomes squameux et des fibrosarcomes (Union Carbide, 1979).</p> <p><i>Autres voies d'exposition</i> : Des rats BD (12/groupe) ont reçu des injections sous-cutanées de sulfate de diéthyle à des doses de 25 ou de 50 mg/kg p.c. par jour (dans l'huile d'arachide), 1 fois par semaine pendant 49 semaines. Dans le groupe à dose élevée, 11 rats survivants ont développé des tumeurs locales au point d'injection (3 sarcomes fusocellulaires, 3 fibrosarcomes, 3 myosarcomes, 1 sarcome polymorphocellulaire et 1 carcinome glandulaire). Deux des</p>

⁴ Conversion en dose de 247 mg/kg-p.c. = 7,4 mg/0,03 kg-p.c. pour une souris, poids de la souris tiré de Santé Canada (1994)

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>11 rats survivants présentaient également des métastases aux poumons. Chez les rats ayant reçu une faible dose, 6/12 avaient des tumeurs locales au point d'injection (3 fibrosarcomes, 2 sarcomes fusocellulaires et 1 myosarcome) [Druckrey <i>et al.</i>, 1970; également cité dans Preussman, 1968].</p> <p>[Le groupe de travail du CIRC a noté l'absence de groupe témoin simultané dans le cadre de cette étude, bien qu'aucune tumeur locale n'ait été observée chez les témoins historiques ayant reçu le véhicule (CIRC, 1992).]</p> <p>Trois rats BD en gestation ont reçu une seule injection sous-cutanée de sulfate de diéthyle (85 mg/kg p.c., huile véhicule inconnue) à la 15^e journée de gestation. Les ratons des mères traitées ont été observés jusqu'à leur mort. Des tumeurs malignes du système nerveux (neurinomes) ont été signalées chez 2 des 30 ratons survivants. Les auteurs ont noté que l'incidence des tumeurs spontanées de ce type était faible chez les rats BD du groupe témoin historique (Druckrey <i>et al.</i>, 1970).</p> <p>[Selon le groupe de travail du CIRC, le petit nombre d'animaux testés ainsi que l'absence de groupes témoins simultanés constituaient des limites pour cette étude (CIRC, 1992).]</p>
Toxicité pour la reproduction	<p>DMEO = 150 mg/kg : statistiquement considérable ($p < 0,01$) [une augmentation de la perte postimplantation a été observée chez les souris (C3HxC57BL)F₁ exposées par injection intrapéritonéale 1 heure après l'accouplement avec des mâles non exposés. Aucun effet significatif n'a été noté chez les rats exposés à 150 mg/kg p.c. (dose unique) administrés 4 heures avant l'accouplement ou administrés 6, 9 ou 25 heures après l'accouplement.] (Generoso <i>et al.</i>, 1991)</p> <p>[Autres études : Bishop <i>et al.</i>, 1997; Seiler, 1977.]</p>
Toxicité pour le développement	<p>DMEO = 180 mg/kg : statistiquement considérable ($p < 0,01$) [augmentations de la mortalité postimplantation et incidence accrue de malformations chez les souriceaux (C3HxC57BL)F₁ exposés par injection intrapéritonéale (i.p.) à 180 mg/kg p.c. (dose unique) administrés 4 heures avant l'accouplement ou 1, 6, 9 ou 25 heures après l'accouplement avec des mâles non exposés] (Generoso <i>et al.</i>, 1991).</p> <p>[Autres études : Bishop <i>et al.</i>, 1997; Druckrey <i>et al.</i>, 1970.]</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p>Clastogénicité :</p> <p>D'après les résultats de 3 essais indépendants menés sur des souris BDF1 (i.p.), le sulfate de diéthyle a été déclaré positif à l'égard de l'induction de micronoyaux dans les cellules du sang périphérique et les cellules sanguines de la moelle osseuse (Morita <i>et al.</i>, 1997).</p> <p>D'après les résultats de 2 essais indépendants menés sur des rats SD (i.p.), le sulfate de diéthyle a été déclaré positif à l'égard de l'induction de micronoyaux dans les cellules du sang périphérique et les cellules sanguines de la moelle osseuse (Wakata <i>et al.</i>, 1998).</p> <p>Résultats positifs chez les souris mâles ddY (i.p.) pour l'induction de micronoyaux dans les réticulocytes circulants (Asita <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>Résultats positifs chez les souris mâles de souche MS/Ae (i.p.) pour l'induction de micronoyaux dans les réticulocytes circulants (Higashikuni et Sutou, 1995).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules d'embryons des souris NMRI (i.p.) pour les aberrations chromosomiques (Braun <i>et al.</i>, 1986).</p> <p>Résultats positifs des cellules de la moelle osseuse des souris CBA/CaLacY (i.p.) pour</p>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>les aneuploïdies (Surkova et Malashenko, 1974).</p> <p>Génotoxicité dans les cellules somatiques :</p> <p>Résultats positifs/négatifs/non probants chez les souris C57BL/6 Jena XT (i.p.), pour les essais de mutation ponctuelle (Braun <i>et al.</i>, 1984). Le CIRC a déclaré que cette étude était non probante (1999).</p> <p>Génotoxicité dans les cellules germinales :</p> <p>Résultats positifs chez les souris (101/E1 x C3H/E1) F₁ (i.p.) pour le test du locus spécifique (Ehling et Neuhauser-Klaus, 1988).</p> <p>Résultats positifs/négatifs/non probants (l'interprétation des résultats varie dans les sources secondaires) chez les souris mâles C3H et femelles YT pour le test du locus spécifique (Malashenko, 1976).</p> <p>Résultats positifs/négatifs/non probants (l'interprétation des résultats varie dans les sources secondaires) chez les souris C57BL/10ScSnEg D (H-2d) pour le test du locus spécifique (Egorov et Blandova, 1972).</p> <p>Résultats négatifs chez les souris BALB/c pour les changements des chromosomes méiotiques dans les spermatoctyes (Leonard <i>et al.</i>, 1971).</p> <p>Résultats positifs chez les souris mâles (101/E1 x C3H/E1)F₁ (i.p., accouplement avec des femelles non exposées) pour le test de létalité dominante (Ehling et Neuhauser-Klaus, 1988).</p> <p>Résultats positifs/négatifs/non probants (l'interprétation des résultats varie dans les sources secondaires) chez les souris (i.p., souche inconnue) pour le test de létalité dominante (Malashenko et Egorov, 1968).</p> <p>Résultats non probants chez les souris (injection intrascrotale chez les mâles C3H, accouplement avec des femelles CBA non traitées) pour le test de létalité dominante (Malashenko et Egorov, 1968).</p> <p>Résultats non probants chez les souris C57BL (injection intrascrotale, accouplement avec des femelles CBA) pour le test de létalité dominante (Malashenko et Egorov, 1968).</p> <p>Altération ou réparation de l'ADN :</p> <p>Résultats positifs pour l'essai de Comet chez les souris ddY (i.p.), mesurés dans les noyaux isolés des cellules de divers tissus (estomac, côlon, rein, foie, vessie, poumon, cerveau et moelle osseuse) [Tsuda <i>et al.</i>, 2000].</p> <p>Résultats positifs pour la fragmentation de l'ADN (par élution alcaline) chez les rats albinos (injection intraveineuse [i.v.]) [Robbiano et Brambilla, 1987].</p> <p>Résultats positifs pour les adduits à l'ADN (N7-éthylguanine) chez les souris mâles (101/E1 x C3H/E1)F₁ (i.p.), détectés dans divers tissus (foie, cellules germinales, testicules, tumuli, moelle osseuse) [Van Zeeland <i>et al.</i>, 1990].</p>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>Génotoxicité chez les drosophiles et d'autres animaux :</p> <p>Résultats positifs pour les essais d'expression d'allèles récessifs létaux liés au sexe (Alderon, 1964).</p> <p>Résultats positifs chez le <i>Pleurodeles waltl</i>ii pour l'induction de micronoyaux (Jaylet <i>et al.</i>, 1986).</p> <p>Résultats positifs chez <i>Drosophila melanogaster</i> pour l'enjambement et la recombinaison génétique (Pelecanos, 1966).</p> <p>Résultats positifs chez <i>Drosophila melanogaster</i> pour les mutations létales d'allèles récessifs liés au sexe (Vogel, 1989).</p> <p>Résultats positifs chez <i>Drosophila melanogaster</i> pour les mutations létales d'allèles récessifs liés au sexe (Abraham <i>et al.</i>, 1979).</p> <p>Résultats négatifs chez <i>Drosophila melanogaster</i> pour les translocations héritables (Pelecanos, 1966).</p> <p>Résultats positifs chez <i>Drosophila melanogaster</i> pour les mutations létales d'allèles récessifs dans les cellules germinales des femelles (Hernando <i>et al.</i>, 2004).</p> <p>Résultats positifs chez <i>Drosophila melanogaster</i> pour les mutations létales d'allèles récessifs dans les cellules germinales des femelles (Sierra <i>et al.</i>, 1999).</p>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Clastogénicité :</p> <p>Résultats positifs dans les lymphocytes pour l'induction de micronoyaux chez les humains (De Ferrari <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les fibroblastes des ovaires de hamsters chinois pour l'induction de micronoyaux (Campagna <i>et al.</i>, 2003).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour l'induction de micronoyaux (Bonatti <i>et al.</i>, 1986).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour l'induction de micronoyaux (De Ferrari <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour l'induction de micronoyaux (Nusse <i>et al.</i>, 1989).</p> <p>Résultats positifs dans les lymphocytes pour l'aneuploïdie chez les humains (De Ferrari <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules ovariennes de hamsters chinois pour les aberrations chromosomiques (Asita, 1989).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour les échanges de chromatides sœurs (Nishi <i>et al.</i>, 1984).</p> <p>Mutagénicité dans des lignées cellulaires de mammifères :</p> <p>Résultats positifs dans les cellules ovariennes CHO de hamsters chinois pour les mutations génétiques (Couch <i>et al.</i>, 1978).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules ovariennes CHO de hamsters chinois pour les mutations génétiques sur le locus hgprt (Bignami <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules ovariennes CHO de hamsters chinois pour les mutations génétiques sur le locus Na/K ATPase (Bignami <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour les mutations génétiques sur le locus hgprt (Mohn et Van Zeeland, 1985).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour les mutations génétiques sur le locus hgprt (Nishi <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Altération ou réparation de l'ADN :</p> <p>Résultats positifs dans les lymphocytes et les polynucléaires chez les humains pour les ruptures et les adduits d'éthyle à l'ADN (Schutte <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules ovariennes CHO de hamsters chinois pour les ruptures des brins simples de l'ADN (Abbondandolo <i>et al.</i>, 1982).</p>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>Résultats positifs dans les cellules ovariennes CHO de hamsters chinois pour les ruptures des brins simples de l'ADN (Dogliotti <i>et al.</i>, 1984).</p> <p>Résultats positifs dans les principaux hépatocytes chez des rats pour la synthèse de l'ADN non programmée (Bradley <i>et al.</i>, 1987).</p> <p>Résultats positifs dans les cellules h2E1/OR pour les adduits à l'ADN (LePla <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Résultats positifs dans l'ADN isolé de thymus de veau pour la méthylation de l'ADN (Singh <i>et al.</i>, 2005).</p> <p>Mutagénicité chez les bactéries :</p> <p>Résultats positifs dans les souches TA88, 90, 97, 1537, 2637, 3243 et hisC3076 de <i>S. typhimurium</i> et négatifs dans les souches TA1537 et hisD3052 pour les mutations (Levin <i>et al.</i>, 1982).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TS1121, 1157) pour les mutations (Hoffmann <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs dans les souches TA100 de <i>S. typhimurium</i> et négatifs dans les souches TA98 pour les mutations (Waskell, 1978).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA100, 1535) pour les mutations (McCann <i>et al.</i>, 1975).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (BA13, BAL13) pour les mutations (Roldan-Arjona <i>et al.</i>, 1990).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TM677) pour les mutations (Skopek et Thilly, 1983).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (SV50) pour les mutations (Xu <i>et al.</i>, 1984).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA1535/pSK1002) pour les mutations (Vericat <i>et al.</i>, 1986).</p> <p>Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA100) pour les mutations (Probst <i>et al.</i>, 1981).</p> <p>Résultats positifs chez <i>E. Coli</i> (WP2, WP2 uvrA) pour les mutations (Probst <i>et al.</i>, 1981).</p> <p>Résultats positifs chez <i>E. Coli</i> (K12) pour les mutations (Mohn et Van Zeeland, 1985).</p>
<i>Études épidémiologiques</i>	<p>Une étude rétrospective de cohorte a été menée de 1950 à 1977 au sein de l'usine de production d'éthanol et d'isopropanol d'Exxon Corp., à Baton Rouge. Cette étude comportait deux groupes expérimentaux, soit la « cohorte de travailleurs de l'usine de traitement » (335 travailleurs) et la « cohorte totale » (743 travailleurs, travailleurs de l'usine de traitement + autres), pour laquelle un ratio standardisé de mortalité (RSM) a été calculé à l'égard du cancer du larynx, comme mesure du risque relatif. Selon l'histoire de l'unité et les entrevues réalisées avec les superviseurs de l'unité, les travailleurs de l'usine devaient être exposés régulièrement au sulfate de diéthyle, au brouillard d'acide sulfurique ainsi qu'à d'autres substances chimiques. Un RSM de 5,04 (IC de 95 % entre 1,36 et</p>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>12,90) pour le risque relatif du cancer du larynx a été signalé pour la « cohorte de travailleurs de l'usine de traitement », tandis qu'un RSM de 3,2 (IC de 95 % entre 1,3 et 6,6) a été signalé pour la « cohorte totale ». Les chercheurs ont conclu que « d'après les données, il serait probable que le sulfate de diéthyle soit le carcinogène principal ». Les auteurs de l'étude ont toutefois noté que cette conclusion était difficile à tirer en raison de la coexposition possible à plusieurs autres carcinogènes potentiels (Lynch <i>et al.</i>, 1979). [Prendre note que l'article original ne faisait pas état de l'IC de 95 %, mais qu'il a été fourni directement par le CIRC (1992). Le groupe de travail du CIRC a décelé la coexposition à l'acide sulfurique chez les travailleurs faisant l'objet de l'étude.]</p> <p>Une étude cas-témoins de suivi au sein de cette cohorte réalisée par Lynch <i>et al.</i> (1979) a établi une association entre les cancers des voies respiratoires supérieures et de fortes expositions à l'acide sulfurique. Cinquante cas confirmés par examen histologique de cancer des voies respiratoires supérieures parmi tous les employés qui ont travaillé à l'usine Exxon de Baton Rouge pendant au moins 12 mois entre 1944 et 1980 ont été appariés à au moins trois témoins chacun non atteints de cancer des voies respiratoires au sein de la même population (n = 175). On a établi une corrélation entre le cancer des voies respiratoires supérieures et de fortes expositions à l'acide sulfurique par rapport à aucune ou à une faible exposition à l'acide sulfurique (n = 50 cas non corrigés pour le facteur de confusion, RC = 4,0, IC à 95 % entre 1,26 et 12,70). Les chercheurs ont mis en évidence une association entre les expositions à l'acide sulfurique (forte exposition par rapport à aucune ou à une faible exposition) et tous les cas de cancer des voies respiratoires supérieures (n = 43 cas corrigés pour le tabac, l'alcool et les maladies otorhinolaryngologiques (ORL) antérieures, RC estimé = 5,2, IC de 95 % entre 1,23 et 22,09). Une forte relation entre l'exposition à l'acide sulfurique et le cancer du larynx (n = 30 cas corrigés pour le tabac, l'alcool et les maladies ORL, RC estimé = 13,4, IC de 95 % entre 2,08 et 85,99) a également été mentionnée. L'association positive avec l'exposition intense à l'acide sulfurique était également manifeste lorsque les cas de cancer du larynx de l'étude sur l'éthanol réalisée par Lynch <i>et al.</i> (1979) ont été exclus (n = 35 cas corrigés pour le facteur de confusion, RC = 5,4, IC de 95 % entre 1,18 et 24,30) [Soskolne <i>et al.</i>, 1984]. (Le groupe de travail du CIRC a noté que ces résultats appuient le rôle de l'acide sulfurique indépendant de celui des sulfates de dialkyles, sans toutefois l'exclure [CIRC, 1992].)</p> <p>Dans une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de l'usine de produits plastiques Union Carbide Texas City, des tumeurs primitives du cerveau (gliomes) ont été relevées dans des études rétrospectives antérieures de cohorte sur la mortalité montrant la mortalité globale (Waxweiler <i>et al.</i>, 1983; Austin et Schnatter, 1983) pour les employés de l'usine de produits plastiques Union Carbide Corporation (UCC) à Texas City. Dix-sept cas de décès de tumeurs du cerveau malignes (gliomes) chez les employés travaillant à l'usine UCC de Texas City entre 1950 et 1977 ont été appariés à au moins six témoins non atteints de cancer du cerveau de la cohorte d'employés qui avait travaillé à l'usine. Des chercheurs ont mentionné qu'il n'y avait aucune différence significative apparente entre les cas et les témoins durant l'exposition à toute substance chimique étudiée (Leffingwell <i>et al.</i>, 1983).</p> <p>Dans une étude cas-témoins sur l'usine de produits plastiques Union Carbide de Texas City, 21 cas de tumeurs primitives du cerveau chez des anciens employés de l'usine de produits plastiques UCC de Texas City ont été déclarés. Parmi les 21 cas, on comptait 17 gliomes (comme indiqué dans Leffingwell <i>et al.</i>, 1983, voir l'étude décrite plus haut) et 4 méningiomes. Les cas ont été appariés à deux groupes témoins comptant 80 hommes, qui ont tous été sélectionnés parmi des employés de l'usine UCC de Texas City décédés, et un groupe témoin comptant seulement des sujets non atteints de cancer. Les chercheurs</p>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diéthyle (n° CAS 64-67-5) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<p>n'ont établi aucune preuve d'une association significative entre l'exposition à des substances chimiques précises et le travail à l'usine de Texas City (Austin et Schnatter, 1983).</p> <p>Dans une étude rétrospective de cohorte menée dans les usines de production d'alcool Union Carbide à South Charleston et à Texas City, une cohorte composée majoritairement de travailleurs mâles de race blanche (total n = 1 031) assignés à la production d'éthanol et d'isopropanol soit à l'usine de South Charleston (n = 538 assignés uniquement à la production d'éthanol et d'isopropanol entre 1940 et 1978, procédé à l'acide fort seulement) soit à l'usine de Texas City (n = 493 travailleurs assignés pendant un mois ou plus aux unités d'éthanol ou d'isopropanol, aux procédés à l'acide fort et à l'acide faible) a été examinée. Des augmentations statistiquement considérables de lymphosarcomes et de réticulosarcomes (5 cas c. 0,9 attendu, RSM = 5,60, IC de 95 % entre 1,8 et 13,0) à l'usine de South Charleston ont été signalées. Cet effet n'a toutefois pas été confirmé à l'usine de Texas City et n'a pas fait l'objet d'une analyse plus poussée par les chercheurs (Teta <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>[Le groupe de travail du CIRC a noté le manque de données empiriques sur l'exposition pour le sulfate de diéthyle dans les études mentionnées précédemment ainsi que la possibilité de coexposition à d'autres substances potentiellement cancérogènes et a estimé que, dans l'ensemble, les données épidémiologiques constituaient une <i>preuve insuffisante de la cancérogénicité du sulfate de diéthyle chez les humains</i> (CIRC, 1999).]</p>

^aDL₅₀ = dose létale médiane; CL₅₀ = concentration létale médiane; DMEO = dose minimale avec effet observé; CMEO = concentration minimale avec effet observé; DSEO = dose sans effet observé; CSEO = concentration sans effet observé

^bFacteur de conversion : mg/m³ = 6,31 × ppm (CIRC, 1999)