

Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999

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

Oxyde de bis(2-chloroéthyle)

octobre 2002

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS	5
1.0 INTRODUCTION	6
2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE QUE POSE L'OXYDE DE BIS(2-CHLOROÉTHYLE) EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN FÉVRIER 1992 (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1993A)	6
3.0 ANALYSE SUBSÉQUENTE À LA LSIP1 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES ENTRE FÉVRIER 1992 ET DÉCEMBRE 2000)	7
3.1 PRODUCTION, IMPORTATION, UTILISATION ET REJET	7
3.2 EXPOSITION DE LA POPULATION.....	8
3.3 CARACTÉRISATION DU DANGER	8
3.4 CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE ET CONCLUSIONS	9
3.5 INCERTITUDES ET DEGRÉ DE CONFIANCE LIÉS À LA CARACTÉRISATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE.....	10
3.6 MESURES DE SUIVI.....	10
4.0 BIBLIOGRAPHIE	11
ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE – NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS POUR L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE «TOXIQUE» POUR LA SANTÉ HUMAINE AU SENS DE L'ALINÉA 64C) DE LA LCPE 1999	17
 LISTE DES TABLEAUX	
TABLEAU 1: PRÉDICTIONS DU RQCA POUR L'OXYDE DE BIS(2-CHLOROÉTHYLE) PAR TOPKAT (VERSION 5.01)	14

LISTE DES ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

OBCE	oxyde de bis(2-chloroéthyle)
CAS	Chemical Abstracts Service
LCPE 1988	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
LCPE 1999	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999</i>
kg p.c.	kilogrammes de poids corporel
DL ₅₀	dose létale médiane
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
LES	Liste extérieure des substances
LSIP1	première Liste des substances d'intérêt prioritaire
RQCA	rapport quantitatif constitution-activité
RQCT	rapport quantitatif constitution-toxicité

SYNOPSIS

Présentement, l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) ne semble pas être produit ou importé au Canada; par le passé, cette substance a été utilisée dans la synthèse du fongicide Metam-Sodium aux États-Unis et comme parfum, désodorisant et aromatisant au Canada. On n'a pas relevé de données récentes sur la présence de ce composé dans les produits importés au Canada.

L'oxyde de bis(2-chloroéthyle) a été inscrit sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) publiée en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* 1988 (LCPE 1988) afin d'évaluer le risque qu'il peut poser pour l'environnement et la santé humaine. Il figure aussi sur la liste extérieure des substances. L'importation et la fabrication sont donc limitées à 1000 kg/an par déclarant potentiel en vertu de l'article 81 de la LCPE 1999 et du Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles.

Tel qu'indiqué dans le Rapport d'évaluation publié en 1993, les données pertinentes relevées avant février 1992 ont été jugées insuffisantes pour déterminer si l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) était «toxique» pour la santé humaine au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988.

Après la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1 et avant décembre 2000, on n'a pas relevé d'autres données de surveillance ni d'étude valable sur des espèces expérimentales ou des humains visant à déterminer les risques que pose l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) pour la santé humaine. Toutefois, les prédictions faites à la suite de la modélisation du rapport quantitatif constitution-activité (RQCA) indiquent que cette substance est probablement cancérigène et mutagène chez les animaux de laboratoire. Il est donc proposé qu'il existe des raisons de suspecter que l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) est « toxique » sur le plan de la santé humaine.

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

À la suite de la publication du présent avis, toute entreprise faisant usage de l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) est priée de se faire connaître et de fournir les données pertinentes à une évaluation plus complète et à la formulation d'une conclusion plus certaine concernant la toxicité de cette substance ou la décision de considérer qu'elle n'est pas toxique. **Il est proposé que, faute de recevoir des renseignements pertinents, les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent que cette substance est « toxique » au sens de l'alinéa 64(c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999.**

1.0 INTRODUCTION

Une Introduction commune décrivant la façon dont a été préparée la mise à jour des Rapports d'évaluation des sept substances (y compris l'oxyde de bis(2-chloroéthyle)) figurant sur la première Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) et pour lesquelles les données ont été jugées insuffisantes pour déterminer si elles étaient «toxiques» pour la santé humaine au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1988* (LCPE 1988) est affichée sur tous les sites Web où les Rapports d'évaluation paraissent.¹

La stratégie de recherche bibliographique employée pour relever les nouvelles données critiques (y compris l'activité commerciale au Canada, l'exposition humaine et les effets) sur l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) est présentée dans l'Annexe A du présent Rapport d'évaluation. Seules les données utiles acquises avant décembre 2000 ont été prises en compte pour déterminer si l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) était «toxique» pour la santé humaine au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE 1999).

2.0 RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTÉ HUMAINE QUE POSE L'OXYDE DE BIS(2-CHLOROÉTHYLE) EFFECTUÉE EN VERTU DE LA LCPE 1988 (FONDÉE SUR LES DONNÉES RELEVÉES JUSQU'EN FÉVRIER 1992 (GOUVERNEMENT DU CANADA, 1993A))

L'oxyde de bis(2-chloroéthyle) (ODCE), dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (CAS) est 111-44-4 et la formule brute $C_4H_8Cl_2O$, fait partie d'une grande catégorie de substances chimiques connues sous le nom d'éthers de chloroalkyles. Lorsque le Rapport d'évaluation de cette substance a été rédigé en vertu de la LCPE 1988, le commerce de l'ODCE au Canada ne dépassait pas 1 kg en 1990 ou 1991 bien que, entre 1984 et 1986, cette substance ait été utilisée au pays comme parfum, désodorisant et aromatisant. Aux États-Unis, l'ODCE a été utilisé comme intermédiaire dans la synthèse du fongicide Metam-Sodium et il était, croit-on, présent à l'état de traces dans le produit final. Le Metam-Sodium a été importé pour utilisation au Canada sans y être fabriqué.

Les données étaient insuffisantes pour estimer quantitativement l'exposition de la population du Canada. On a relevé des données de surveillance limitées pour l'eau potable (en

¹ Voir « Introduction aux Rapports d'évaluation visant à réexaminer les substances de la LSIP1 pour lesquelles il n'existait pas suffisamment de données permettant de juger si elles étaient « toxiques » pour la santé humaine (alinéa 11c) de la LCPE 1988; alinéa 64c) de la LCPE 1999) » au site Web suivant : <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/lcip1.htm>

général, l'ODCE n'a pas été décelé) et pour les effluents industriels au Canada et aux États-Unis. Comme le commerce de cette substance au Canada était peu important, on n'a pas jugé utile de calculer l'absorption de cette substance par la population du Canada en modélisant la fugacité.

Au moment de la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1, on n'avait pas relevé de données satisfaisantes sur les effets toxicologiques chez les humains ou les animaux à la suite d'une exposition à court terme ou subchronique à l'ODCE. Les études étaient limitées à celles où l'accent était surtout mis sur la cancérogénèse, et on a jugé qu'aucune ne permettait de fournir des renseignements valables sur l'évaluation du danger ou la dose-réponse pour la cancérogénicité, ou les effets non néoplasiques de l'exposition à long terme à l'ODCE. Ces études ont apporté une preuve limitée de la cancérogénicité de l'ODCE (de la production «d'hépatomes») chez deux lignées de souris hybrides F₁ exposées par voie orale à cette substance (Innes *et al.*, 1969). On n'a pas relevé d'étude des effets de l'ODCE sur la croissance ou la reproduction d'espèces expérimentales. Les résultats d'un nombre modéré d'essais portant principalement sur la mutagénicité chez les bactéries étaient équivoques. Les données disponibles ont donc été jugées insuffisantes pour évaluer les risques que comporte pour la santé humaine l'exposition à l'ODCE dans l'environnement général.

Par conséquent, les données ont été jugées insuffisantes pour déterminer si l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) était « toxique » au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988.

D'autres éthers de chloroalkyles dont la structure est reliée à celle de l'ODCE (l'oxyde di-(chlorométhylique) et le chlorométhoxy-méthane) figurant sur la LSIP1 ont été classés dans le groupe 1 (« cancérogène pour les humains ») du système de classification mis au point pour la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 11c) de la LCPE 1988 (Gouvernement du Canada, 1993b).

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

3.1 Production, importation, utilisation et rejet

On n'a pas relevé de données quantitatives ou qualitatives sur la production commerciale, l'importation ou le rejet de l'ODCE au Canada ou aux États-Unis, mais il est probable que cette substance n'est pas encore produite ou importée au Canada. L'ODCE est actuellement utilisé comme adjuvant dans trois pesticides homologués au Canada. Ces derniers sont des myxobactéricides utilisés à des fins industrielles seulement (pour éliminer les bactéries et le limon dans les réseaux d'eau non potable, y compris les systèmes d'injection d'eau et les systèmes de recirculation de l'eau de refroidissement); les concentrations d'ODCE dans ces produits varient entre 4,2 et 8,7 % (Santé Canada, 2000). On n'a pas relevé de données récentes sur la présence de cette substance dans les produits de consommation importés au Canada ou ailleurs, mais les données disponibles limitées indiquent qu'il peut y avoir de l'ODCE dans les

peintures, les vernis, les laques et les solvants (IPCS, 1998; HSDB, 2000). Actuellement, l'ODCE figure sur la Liste extérieure des substances (LES) établie conformément à la LCPE 1999; son importation et sa fabrication sont donc limitées à 1 000 kg/année par déclarant potentiel en vertu de l'article 81 de la Loi et du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles*.

3.2 Exposition de la population

Des données récentes relevées au sujet des concentrations mesurées d'ODCE dans les milieux naturels au Canada se limitent à des études où cette substance n'a pas été décelée (sans mention de la limite de détection) dans des échantillons de sol agricole (Webber et Wang, 1995) ou d'air intérieur résidentiel (Otson *et al.*, 1994) prélevés partout au Canada et à une étude où l'on a retrouvé de l'ODCE (sans le quantifier) dans l'eau souterraine de puits de surveillance dans un emplacement industriel au Québec (Lesage, 1991). Comme il n'existe pas de données expérimentales sur les concentrations d'ODCE dans plusieurs milieux naturels auxquels les humains sont exposés, il est impossible de calculer l'absorption de cette substance par la population du Canada. Comme il est probable que l'ODCE est peu commercialisé au Canada, il est improbable que la population canadienne soit exposée à cette substance dans l'environnement général résultant de l'activité commerciale, et il est donc inutile de calculer l'absorption en modélisant la fugacité.

À la lumière des données limitées présentées dans HSDB (2000), où l'on a signalé que la concentration maximale d'ODCE dans les fumigants, les solvants, les peintures, les laques et les vernis était de 204 µg/L (fréquence de détection de 14 %), il est possible que la population générale soit exposée à cette substance dans les produits de consommation qui en contiennent. Toutefois, les données disponibles étaient insuffisantes pour calculer l'exposition à partir de ces sources.

3.3 Caractérisation du danger

Les données toxicologiques pertinentes relevées depuis la publication du Rapport d'évaluation de la LSIP1 (et avant décembre 2000) se limitent à des études de mutagénicité et de recombinaison mitotique chez les bactéries et *Drosophila*, dont les résultats sont équivoques (Vogel et Nivard, 1993; Fourman *et al.*, 1994; Ballering *et al.*, 1996; JETOC, 1997; Vogel *et al.*, 1999), et à deux études épidémiologiques limitées (Benson et Teta, 1993; Olsen *et al.*, 1997), où la mortalité due au cancer a été étudiée chez des travailleurs affectés à la production de la chlorohydrine qui étaient exposés à l'ODCE et à d'autres substances (y compris l'oxyde d'éthylène et le dichloro-1,2 éthane). Des données quantitatives sur le niveau ou la durée de l'exposition à l'ODCE n'ont pas été présentées dans ces publications et les résultats ont été insuffisants pour examiner de façon valable la possibilité d'une association entre la mortalité due au cancer et l'exposition à l'ODCE (ou à d'autres substances). Les études disponibles sur les humains sont donc jugées insuffisantes pour évaluer la cancérogénicité de l'ODCE.

Faute de données expérimentales valables sur les animaux ou les humains permettant de caractériser le danger et l'exposition-réponse pour cette substance, le potentiel d'induction d'effets toxiques a été prédit au moyen des modèles informatisés du rapport quantitatif constitution-activité (RQCA) TOPKAT (version 5.01) et Pallus Hazard Expert (version 3.0).

Le tableau 1 présente un résumé détaillé des prédictions et des critères de validation du modèle TOPKAT. D'après ces prédictions, il existe un degré élevé de confiance dans le fait que l'ODCE peut induire des effets mutagènes. Les prédictions concernant la cancérogénicité de cette substance chez les souris mâles ou les rats femelles sont très positives, mais la confiance qu'on y accorde est faible.

Le modèle TOPKAT a calculé une DL₅₀ par voie orale de 100 mg/kg p.c. par jour pour les rats, ce qui est semblable aux valeurs expérimentales (Gouvernement du Canada, 1993c). Les prédictions concernant le potentiel de toxicité de l'ODCE pour la croissance des espèces expérimentales ou le potentiel cancérogène chez les rats mâles ou les souris femelles étaient invalides. De même, le modèle a été incapable de prédire avec certitude une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) chronique par voie orale pour les rats.

Les prédictions concernant le danger de l'ODCE pour la santé faites au moyen de Hazard Expert² concordent avec les résultats du modèle TOPKAT. D'après le modèle Hazard Expert, l'ODCE peut être à la fois mutagène et cancérogène pour les mammifères (catégorie 2A : toxicité relative de 48 à 59 %, « probable ») et peut aussi induire une irritation (catégorie 2B : toxicité relative de 36 à 47 %), même s'il est peu probable qu'il occasionne une immunotoxicité, une neurotoxicité ou une sensibilisation chez les mammifères (catégorie 4 : toxicité relative de 0 à 2 %). Ce modèle a été incapable de prédire avec confiance le potentiel d'induction par l'ODCE de la tératogénicité chez les mammifères (catégorie 3 : toxicité relative de 3 à 35 %, « incertaine »).

3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine et conclusions

Bien qu'il n'existe pas de données valables sur la toxicité à long terme chez les animaux expérimentaux, les résultats de la modélisation du RQCA appuient l'hypothèse selon laquelle l'ODCE peut être cancérogène et induit possiblement des tumeurs par interaction directe avec le matériel génétique. C'est pourquoi les ministres de l'Environnement et de la Santé ont des motifs de soupçonner que l'ODCE soit « toxique » pour la santé humaine au sens de l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999*.

²Hazard Expert évalue la toxicité potentielle d'une substance chimique en se fondant seulement sur la présence de fragments moléculaires ou de groupes fonctionnels dont le potentiel de toxicité est reconnu.

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

Il est improbable que la population générale y soit exposée dans l'environnement global résultant de l'activité commerciale. Toutefois, en raison du manque de données quantitatives sur la présence de cette substance dans les produits de consommation, le degré d'incertitude lié à l'exposition de la population à l'ODCE à partir de cette source est élevé.

Le degré de confiance dans les données toxicologiques utilisées pour conclure que l'ODCE est « toxique » au sens de la LCPE 1999 est faible. À la lumière des prédictions concernant la toxicité faites au moyen de deux modèles de RQCA, on conclut que l'ODCE peut être à la fois cancérigène et mutagène, mais la confiance dans les conclusions du premier modèle est faible. En outre, d'autres éthers de chloroalkyles dont la structure est apparentée (le chlorométhoxy-méthane et l'oxyde di-(chlorométhylque) ont été classés « cancérigènes pour les humains » par le gouvernement du Canada.

3.6 Mesures de suivi

En raison de la production, de l'importation, de l'utilisation ou du rejet de l'ODCE au Canada, qui sont probablement faibles, il est improbable que cette substance pénètre dans l'environnement canadien en quantités appréciables. Comme elle figure sur la LES, son importation et sa fabrication sont limitées à 1 000 kg/année par déclarant potentiel en vertu de l'article 81 de la LCPE 1999 et du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles*.

Puisqu'il est proposé que les ministres aient des raisons de soupçonner que l'ODCE soit toxique, **il est proposé que, faute de recevoir des renseignements pertinents, les ministres de l'Environnement et de la Santé considèrent que cette substance est « toxique » au sens de l'alinéa 64(c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 (LCPE 1999).**

4.0 BIBLIOGRAPHIE

- Ballering, L.A., N.P. Nivard et E.W. Vogel. 1996. Characterization by two-endpoint comparisons of the genetic toxicity profiles of vinyl chloride and related etheno-adduct forming carcinogens in *Drosophila*, *Carcinogenesis* 17: 1083-1092.
- Benson, L.O. et M.J. Teta. 1993. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers, *Br. J. Ind. Med.* 50: 710-716.
- Berry, M. et F. Bove. 1997. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill, *Environ. Health Perspect.* 105: 856-861.
- CIS (Camford Information Services). 2001. *Chemical Process Industries (CPI) Product Profiles*, Scarborough (Ont.).
- Environnement Canada. 2000a. Communication personnelle (août 2000) de Y. Bovet et E. Dowdall, Section de l'utilisation des produits et de l'exécution des contrôles, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Qué.).
- Environnement Canada. 2000b. Inventaire national des rejets de polluants, 1994–2000 (<http://www.ec.gc.ca/pdb/npri/>). Recherche en ligne effectuée en décembre 2000.
- Fourman, P., J.M. Mason, R. Valencia et S. Zimmering. 1994. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program, *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 51-63.
- Gouvernement du Canada. 1993a. Loi canadienne sur la protection de l'environnement, *Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Oxyde de bis (2-chloroéthyle)*, Ministre des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ont.), 15 p. (ISBN 0-662-20378-X).
- Gouvernement du Canada. 1993b. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. *Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Oxyde de bis (chlorométhane) et oxyde de chlorométhyle et de méthyle*, Ministre des Approvisionnements et Services, Ottawa (Ont.), 17 p. (ISBN 0-662-20377-1).
- Gouvernement du Canada. 1993c. Canadian Environmental Protection Act. *Priority Substances List supporting document. Bis(2-chloroethyl)ether*, Environnement Canada et Santé Canada, avril 1993.
- HDI (Health Designs, Inc.). 1997. TOPKAT 5.0 training manual, avril 1997. Préparé pour Oxford Molecular Group, Inc., Oxford (Royaume-Uni) (inédit).

- HSDB (Hazardous Substances Data Bank). 2000. National Library of Medicine, U.S. Department of Health and Human Services, 1988-2000.
- Innes, J.R.M., B.M. Ulland, M.G. Valerio, L. Petrucelli, L. Fishbein, A.A. Pallotta, R.R. Bates, H.L. Falk, J.J. Gart, M. Klein, I. Mitchell et J. Peters. 1969. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note, *J. Natl. Cancer Inst.* 42: 1101-1114.
- JETOC (Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center). 1997. *Mutagenicity test data of existing chemical substances*. Supplément, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center, Tokyo. p. 149-153.
- Kilburn, K. et R.H. Warshaw. 1995. Neurotoxic effects from residential exposure to chemicals from an oil reprocessing facility and Superfund site, *Neurotoxicol. Toxicol.* 17: 89-102.
- Lesage, S. 1991. Characterization of groundwater contaminants using dynamic thermal stripping and adsorption/thermal desorption–GC-MS, *J. Anal. Chem.* 339: 516-527.
- Olsen, G.W., S.E. Lacy, K.M. Bodner, M. Chau, T.G. Arceneaux, J.B. Cartmill, J.M. Ramlow et J.M. Boswell. 1997. Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production, *Occup. Environ. Med.* 54: 592-598.
- Otson, R., P. Fellin et Q. Tran. 1994. VOCs in representative Canadian residences, *Atmos. Environ.* 28: 3563-3569.
- PISSC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques). 1998. Selected chloroalkyl ethers. Première et deuxième ébauches préparées par le D^r R. Liteplo et M^{me} R. Gomes, Santé Canada, Organisation mondiale de la santé, Genève (Critères d'hygiène de l'environnement 201).
- Santé Canada. 2000. Communication personnelle (15 août 2000) de G. Moore, Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, Ottawa (Ont.).
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 2000. Toxic Release Inventory database (http://www.epa.gov/enviro/html/tris/tris_info.htm). Recherche en ligne effectuée en décembre 2000.
- Vogel, E.W. et M.J. Nivard. 1993. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination, *Mutagenesis* 8: 57-81.

Vogel, E.W., U. Graf, H.J. Frei et M.M. Nivard. 1999. The results of assays in *Drosophila* as indicators of exposure to carcinogens, *IARC Sci. Publ.* 146: 427-470.

Webber, M.D. et C. Wang. 1995. Industrial organic compounds in selected Canadian soils, *Can. J. Soil Sci.* 75: 513-524.

Tableau 1: Prédictions du RQCA pour l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) par TOPKAT (version 5.01)

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats¹	Conclusion
Potentiel de toxicité pour la croissance	Modèle aliphatique (version 3.1)	D'après les analyses univariées et multivariées d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée de la toxicité pour la croissance était de 0,999 (fortement positive). Toutefois, compte tenu des critères du test de l'hypothèse, cette valeur est jugée invalide (pour les deux analogues les plus proches, les distances de similarité du rapport quantitatif constitution-toxicité (RQCT) étaient respectivement de 0,262 et de 0,299).	Prédiction invalide.
Potentiel de mutagénicité d'Ames	Modèle d'Ames pour les composés acycliques (version 3.1)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée de mutagénicité chez <i>Salmonella typhimurium</i> était de 0,993 (fortement positive). Compte tenu des critères du test de l'hypothèse, la confiance dans cette prédiction est élevée. Pour l'analogue le plus proche (l'oxyde de di-(chloro-2 méthyléthyle), la distance de similarité du RQCT était de 0,156, et le modèle a correctement prédit qu'il était mutagène (conformément à la prédiction pour l'ODCE).	Mutagénicité; degré élevé de confiance dans la prédiction.
Cancérogénicité, souris femelle	National Toxicology Program (NTP), appel de cancérogénicité (version 3.2)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée de cancérogénicité était de 0,097 (négative). Toutefois, compte tenu des critères du test de l'hypothèse, cette valeur est jugée invalide (parce que, pour l'analogue le plus proche, la distance de similarité du RQCT était de 0,249).	Prédiction invalide.
Cancérogénicité, souris mâle	NTP, appel de cancérogénicité (version 3.2)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée de cancérogénicité pour	Probabilité positive; degré faible de

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats¹	Conclusion
		les souris mâles était de 1,00 (fortement positive). Toutefois, compte tenu des critères du test de l'hypothèse, le degré de confiance dans cette prédiction est faible. Pour l'analogue le plus proche (le dichloro-1,2 éthane), le modèle a correctement prédit (conformément à la prédiction positive pour l'ODCE) qu'il était cancérigène, mais sa distance de similarité du RQCT était de 0,207.	confiance dans la prédiction.
Cancérogénicité, rat mâle	NTP, appel de cancérogénicité (version 3.2)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée de cancérogénicité pour le rat mâle était de 0,989 (fortement positive). Toutefois, compte tenu des critères du test de l'hypothèse, cette prédiction n'a pas été jugée fiable. Pour l'analogue le plus proche (la γ -butyrolactone), qui n'est pas cancérigène, la distance de similarité du RQCT était de 0,216 (ce qui va à l'encontre de la prédiction selon laquelle l'ODCE est cancérigène).	Prédiction invalide.
Cancérogénicité, rat femelle	NTP, appel de cancérogénicité (version 3.2)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits. La probabilité calculée de cancérogénicité était de 0,977 (fortement positive) Toutefois, compte tenu des critères du test de l'hypothèse, le degré de confiance dans cette prédiction est faible. Le modèle a correctement prédit que l'analogue le plus proche (le tris(chloro-2 éthyl) phosphate) était cancérigène (conformément à la prédiction pour l'ODCE), mais que sa distance de similarité du RQCT était de 0,216.	Prédiction positive; faible degré de confiance.
DL ₅₀ par voie orale pour les rats	Modèle pour d'autres composés acycliques (version 3.1)	D'après les analyses d'interrogation, tous les critères de validation ont été satisfaits et la DL ₅₀ prédite par voie orale était de 100 mg/kg p.c. (intervalle de confiance de 95 % = 15–656 mg/kg p.c.). Compte tenu des	100 mg/kg p.c.; degré élevé de confiance dans la valeur prédite.

Paramètre toxicologique	Description du module TOPKAT	Résultats ¹	Conclusion
DMENO chronique par voie orale pour les rats	Modèle acyclique (version 3.1)	critères du test de l'hypothèse, le degré de confiance dans cette valeur est très élevé parce que, pour l'analogue le plus proche (le bis(chloro-2 éthoxy)méthane), la distance de similarité était de 0,49. La valeur prédite concorde avec la valeur expérimentale de la DL ₅₀ pour l'ODCE (75 mg/kg p.c.). Le modèle a prédit une DMENO chronique par voie orale de 104 mg/kg p.c. (intervalle de confiance de 95 % = 23–473 mg/kg p.c.), en raison des concentrations auxquelles une diminution du poids corporel et des dommages aux reins ont été observés dans le cas des deux analogues les plus proches (l'hexachlorobutadiène et le dichloro-1,2 éthane, dont les distances de similarité du RQCT étaient respectivement de 0,142 et de 0,146). Toutefois, comme la DMENO prédite pour l'ODCE est plus élevée que la DL ₅₀ prédite pour cette substance, on considère que la DMENO chronique par voie orale est très incertaine.	104 mg/kg p.c. par jour; valeur très incertaine.

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

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

Depuis que le Rapport d'évaluation de l'ODCE a été publié, d'autres données sur l'exposition à cette substance et ses effets ont été examinées par Santé Canada en vue de la préparation d'un document sur les critères d'hygiène de l'environnement (PISSC, 1998), fondé principalement sur le Rapport d'évaluation de l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) (Gouvernement du Canada, 1993a) et la mise à jour de nouvelles études critiques.

Pour relever (jusqu'en décembre 2000) les données utiles sur la production, l'importation, l'utilisation et le rejet dans l'environnement, des recherches ont été effectuées dans l'Inventaire national des rejets de polluants (Environnement Canada, 2000a) et le Toxic Release Inventory (U.S. EPA, 2000), à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada (Santé Canada, 2000) et à la Section de l'utilisation des produits et de l'exécution des contrôles d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2000b). Un profil d'information sur les produits concernant les données récentes sur le commerce de l'oxyde de bis(2-chloroéthyle) au Canada n'a pu être obtenu de Camford Information Services (CIS, 2001).

Pour relever les nouvelles données critiques sur l'exposition et dans le domaine de la toxicologie, une recherche bibliographique détaillée a été effectuée (jusqu'en décembre 2000) par nom ou numéro de registre CAS dans les bases de données suivantes : Canadian Research Index, CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute; 1982–2000), EMIC (Environmental Mutagen Information Center database, Oak Ridge National Laboratory), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine), Toxnet, Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1991–2000) et Medline (U.S. National Library of Medicine; 1991–2000). Une recherche dans les sites Web suivants a aussi été effectuée (jusqu'en décembre 2000): Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centre international de recherche sur le cancer, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Micromedix TOMES Plus SystemTM (comprenant CHRIS, ERG2000, HAZARDTEXT, HSDB, INFOTEXT, IRIS, MEDITEXT, New Jersey Fact Sheets, NIOSH Pocket Guide, OHM/TADS et RTECS), National Toxicology Program, Organisation de coopération et de développement économiques et U.S. Environmental Protection Agency.