

RAPPORT D'ÉTUDE
N° DRC-10-109947-12734A-

01/09/2010

**Seuils de Toxicité aiguë
Diméthylsulfate (DMS)**

Seuils de Toxicité aiguë

Diméthylsulfate (DMS)

INERIS

Direction des Risques Chroniques

Pôle VIVA « Dangers et Impact sur le Vivant »

Unité ETSC « Expertise et Evaluations en Toxicologie »

Client : Ministère de l'Écologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Jean Martin VINCENT – Sylvie TISSOT

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.


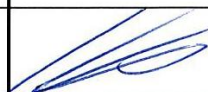
	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Jean-Martin VINCENT	Sylvie TISSOT	Eric THYBAUD
Qualité	Ingénieur à l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable de l'Unité « Expertise et Evaluations en Toxicologie »	Responsable du pôle « Dangers et Impact sur le Vivant »
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. RÉSUMÉ.....	7
2. INTRODUCTION	10
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	12
4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	13
4.1 Données épidémiocliniques	13
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	16
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	16
5.1 Etude des effets létaux.....	16
5.1.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	16
5.1.2 Chez le Lapin.....	23
5.1.3 Chez le chien et le chat	23
5.1.4 Chez les primates non humains	24
5.2 Etude des effets non létaux.....	24
5.2.1 Chez les Rongeurs : Rat, Souris et Cobayes	24
5.2.2 Chez le Lapin.....	25
5.2.3 Chez le Chat.....	26
5.2.4 Chez les Primates non humains	26
6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	26
6.1 Analyse des données de mortalité	26
6.1.1 Etudes qualitatives.....	26
6.1.2 Analyse quantitative.....	27
6.2 Analyse des effets non létaux	28
6.2.1 Synthèse des effets non létaux chez l'homme.....	28
6.2.2 Synthèse des effets non létaux chez l'animal	29
7. REVUE DES RESULTATS.....	31
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	31
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	31
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	33
7.4 Seuils des effets réversibles.....	33
7.5 Seuil de perception.....	33

8. CONCLUSION	34
9. REFERENCES.....	36
10. LISTE DES ANNEXES	38

1. RÉSUMÉ

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer des **seuils des effets létaux significatifs** (SELS), des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (SER) et un "**seuil de perception**" (SP) pour le diméthylsulfate.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues qui, compte tenu des connaissances, a défini les seuils suivants :

◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	284	55
10	132	26
20	105	20
30	91	18
60	73	14
120	36	7
240	18	3,5
480	9	1,8

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	236	46
10	109	21
20	87	17
30	76	15
60	60	12
120	30	6
240	15	2,9
480	8	1,5

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

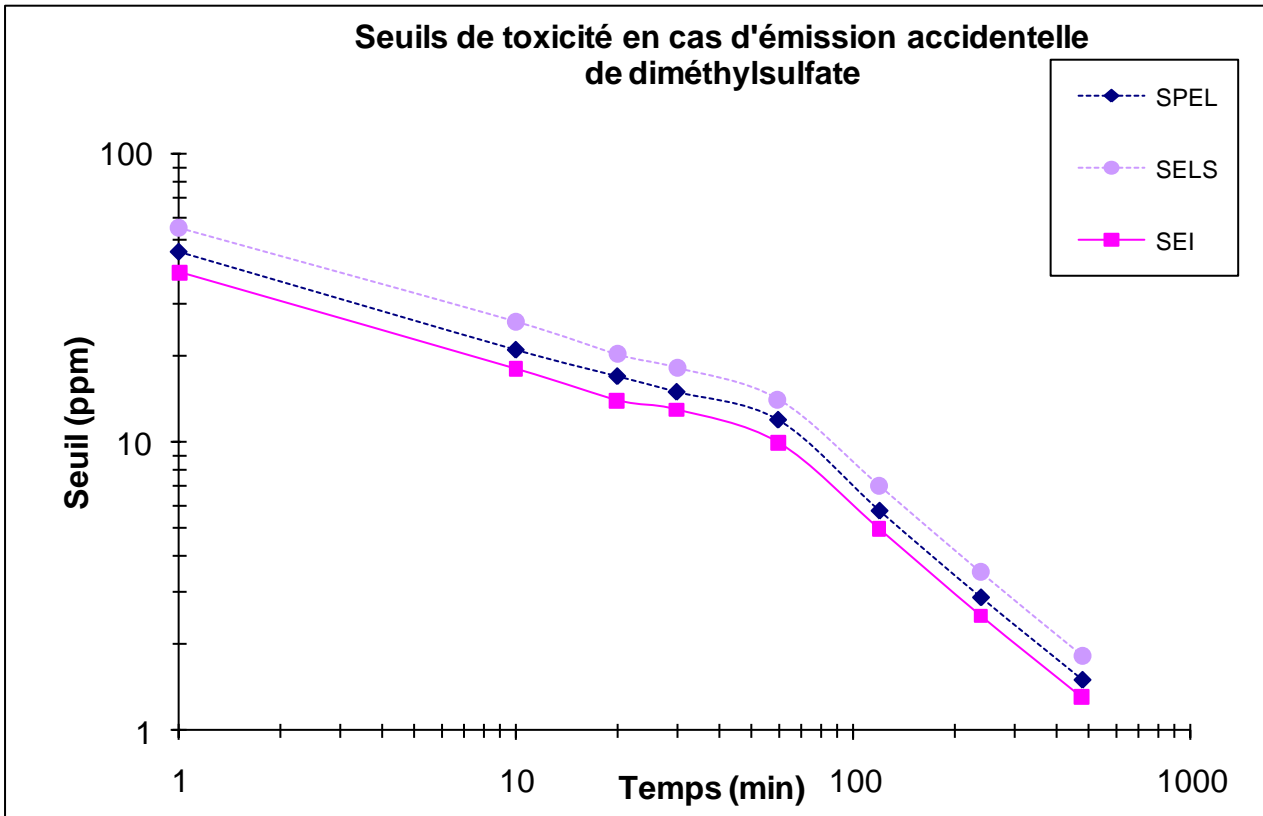
TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	202	39
10	94	18
20	74	14
30	65	13
60	52	10
120	26	5
240	13	2,5
480	6	1,3

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le diméthylsulfate.

◆ **Seuil de perception**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer un seuil de perception pour le diméthylsulfate.



Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

2. INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie, du Développement et de l'Aménagement Durables et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- ✓ les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- ✓ les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- ✓ les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Le ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM) a demandé à l'INERIS de lui proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le diméthylsulfate.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du diméthylsulfate sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Diméthylsulfate	-
Numéro CAS	77-78-1	ESIS
Numéro EINECS	201-058-1	ESIS
Formule chimique	(CH ₃) ₂ SO ₄	ESIS
Etat physique (température ambiante)	Liquide	TSD AEGL, 2006
Poids moléculaire	126,13 g.mol ⁻¹	CSST, 1991
Tension de vapeur (20°C)	0,07199388 kPa	CSST, 1991
Concentration de vapeur saturante à 20°C	3,73 g.m ⁻³ 722 ppm	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	4,35	CSST, 1991
Solubilité (eau)	28 g.L ⁻¹ à 20°C	
Température d'ébullition	188°C	TSD AEGL, 2006
Température de fusion	- 27°C	TSD AEGL, 2006
Limite d'explosivité	Limite haute : 23,2% Limite basse : 3,6% Point éclair : 83°C Température d'auto-ignition : 450°C	UAKron
Conversion	1 ppm = 5,16 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,19 ppm	TSD AEGL, 2006

¹Calcul de la concentration de vapeur saturante à 20°C:

$$C_{\text{vapeur saturante}} (\text{g.m}^{-3}) = (P * MM) / (R * T)$$

avec P (tension de vapeur) = 72 Pa

MM (masse molaire) = 126,13 g.mol⁻¹

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol⁻¹.K⁻¹

T (température) = 293,15 K

Le diméthylsulfate est un liquide incolore, huileux, avec une faible odeur d'oignon. Il est utilisé comme intermédiaire pour la synthèse de méthyl-esters, d'esters et d'amines, notamment pour les colorants, l'agriculture, les produits pharmaceutiques, les surfactants et l'industrie des parfums

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En France, l'émission accidentelle de diméthylsulfate n'a pas encore fait l'objet d'un examen.

Aux **Etats-Unis**, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au « Federal Register » de novembre 2006 les valeurs AEGL du diméthylsulfate. Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL (en français - traduction par le comité AEGL) sont :

- ✓ **AEGL 1:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **AEGL 2:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets adverses à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **AEGL 3:** concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs AEGL pour le diméthylsulfate sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	0,035	0,035	0,024	0,012	0,0087
AEGL-2 (ppm)	0,17	0,17	0,12	0,061	0,043
AEGL-3 (ppm)	4	2,3	1,6	0,82	0,58

Rappel : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le diméthylsulfate, cette valeur était initialement de 10 ppm mais a été révisée à 7 ppm en 1995. Cette révision se base sur des données humaines de toxicité aiguë par inhalation (Deichmann et Gerarde, 1969).

Classement du diméthylsulfate (tableau 3.1 de l'annexe VI du règlement CLP)

Carc. Cat. 2; R45

Muta. Cat. 3; R68

T+; R26

T; R25

C; R34

R43

Classement du diméthylsulfate (tableau 3.2 de l'annexe VI du règlement CLP)

Carc. 1B H350

Muta. 2 H341

Acute Tox. 2 (*) H330

Acute Tox. 3 (*) H301

Skin Corr. 1B H314

Skin Sens. 1 H317

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

✓ Weber, 1902

L'auteur rapporte le cas d'un travailleur exposé à du diméthylsulfate. Les premiers symptômes d'intoxication sont décrits comme une douleur au niveau de la poitrine, de la gorge et des yeux après une exposition de 4 heures, suite à une manipulation sur une chaudière présentant une fuite. Lorsque l'homme se présente à l'hôpital 48 h après l'exposition, il est atteint d'une pneumonie et décède le même jour. La lèvre et des parties du pharynx présentent des décolorations blanchâtres. L'autopsie révèle une destruction massive du tractus respiratoire ainsi que des pétéchies du péricarde, de l'endocarde, du duodénum et du bassinet rénal ; le parenchyme hépatique est hypertrophié.

✓ **Roßmann et Grill, 1952**

Les auteurs rapportent une intoxication létale d'un travailleur après exposition par inhalation, pendant 3 heures, due à une fuite sur un container. Quatre heures après exposition, l'homme a présenté une irritation des voies respiratoires supérieures et de la fièvre. Une irritation de la conjonctive et un œdème de la glotte ont été également observés. Le patient décède 3 jours plus tard à la suite d'un œdème pulmonaire et cérébral. L'histopathologie a révélé une sévère corrosion du tractus respiratoire (pharynx, larynx, trachée), une congestion des organes abdominaux et une hypertrophie du foie. Se référant aux résultats expérimentaux issus d'études chez le singe (Flury et Zernik, 1931) et par extrapolation à l'aide de la loi de Haber avec $n = 1$, les auteurs estiment une concentration létale de 28 mg.m^{-3} (soit 5,4 ppm) pour 3 heures d'exposition. Ce résultat n'est cependant qu'une évaluation approximative à partir de données expérimentales, dont la robustesse scientifique est discutable.

Les mêmes auteurs rapportent également le cas d'une intoxication non létale, après 8 heures d'exposition. Une heure après cessation de l'exposition, des signes cliniques apparaissent au niveau des yeux (conjonctivite, kératite) et du tractus respiratoire (toux, bronchospasme et dyspnée). Malgré la toux et la conjonctivite persistantes, l'ensemble des signes cliniques a cessé 8 jours après l'exposition. De la même manière les auteurs estiment une concentration induisant des effets sévères mais non létaux à 7 mg.m^{-3} (soit 1,35 ppm), d'après les résultats obtenus chez le singe (Flury et Zernik, 1931).

✓ **Nebelung, 1957**

L'auteur décrit le cas d'une intoxication non létale d'un travailleur de 60 ans après exposition à des vapeurs de diméthylsulfate (concentrations inconnues) suite à la fuite d'un container pendant toute une nuit. Six heures après exposition, les premiers signes d'intoxication comme des brûlures oculaires, des difficultés respiratoires apparaissent. Sept heures après exposition, un œdème de la glotte est diagnostiqué. De plus, un œdème pulmonaire est observé 13 heures après exposition. Le jour suivant, une pneumonie, une toux et une conjonctivite sont observés. Durant l'année suivante, le patient a présenté des épisodes de bronchite récurrente.

✓ **Barral-Chamaillard et Roux, 1979**

Les auteurs décrivent huit cas d'intoxication par le diméthylsulfate, suite à des expositions accidentelles dans le milieu professionnel. Les durées d'exposition sont de quelques minutes à 2 heures d'exposition. Les auteurs précisent que la symptomatologie résulte principalement de l'action caustique du produit. De plus, un temps de latence pour l'apparition des premiers symptômes est très souvent observé. Les symptômes décrits sont essentiellement oculaires (hyperhémie conjonctivale, œdème palpébral, chémosis, blépharospasme, vision floue, voire ulcération cornéenne et opacification), et respiratoires (état inflammatoire et congestif du rhinopharynx, dyspnée, toux, œdème aigu du poumon, inflammation étendue de la muqueuse bronchique avec hypersécrétion muqueuse).

✓ **Roux et al., 1977**

Les auteurs résumant quatre cas d'intoxication professionnelle par le diméthylsulfate en France. Les temps d'exposition sont de 30 minutes (2 cas), 90 minutes et 4 heures. Une phase de latence a été observée, de 30 minutes pour l'un des cas, et de 3 à 4 heures pour les autres. D'après les auteurs, plus le temps de latence est court, plus la sévérité de l'intoxication est importante. Les premiers symptômes décrits (phase 1) sont de type irritations de la muqueuse nasale (avec rhinorrhée), de la muqueuse oculaire (hypersécrétion lacrymale, inflammation conjonctivale, vision floue, mais aussi photophobie et œdème palpébral) et de la muqueuse du pharynx et du larynx (toux sèche, dysphonie). D'autres signes cliniques ont également été observés comme des nausées, vomissements, dysphagie, maux de tête, dyspnée, douleurs au niveau de la poitrine, agitation. La deuxième phase atteint les yeux avec une perte d'acuité visuelle, un œdème palpébral généralisé, le système respiratoire avec une dyspnée, des obstructions bronchiques, un œdème pulmonaire (avec un délai de 3 à 15 heures). Ces symptômes sont principalement dus à l'action corrosive du diméthylsulfate.

✓ **Testud et al., 1999**

Les auteurs présentent deux cas d'intoxication accidentelle par le diméthylsulfate en milieu professionnel. Le premier cas est une exposition à des vapeurs de diméthylsulfate suite à un débordement de cuve de stockage. Il est précisé que le travailleur, en dépit des consignes de sécurité, n'a pas revêtu de protections, et a tenté d'éliminer le produit par un arrosage avec de l'eau, ce qui a pu entraîner l'hydrolyse du diméthylsulfate en méthanol et en acide sulfurique. La durée d'exposition n'excède pas 5 minutes. Le second cas est lié à des projections de liquide au niveau du visage et du tronc.

Les manifestations pathologiques (kérato-conjonctivite, atteinte laryngée, broncho-pneumopathie chimique et œdème aigu du poumon retardé) résultent, d'après les auteurs, de l'hydrolyse du diméthylsulfate en acide sulfurique et en méthanol au contact de tissus.

✓ **Ip et al., 1989**

Deux cas d'intoxication en milieu professionnel sont exposés dans cette étude. Quelques heures après l'inhalation (due probablement à la vaporisation du diméthylsulfate), des douleurs au niveau de la gorge et des yeux apparaissent ainsi que de la toux. Le travail a été stoppé seulement 6 heures après. Pour un des deux cas, les signes cliniques sont restés relativement faibles, tandis que pour l'autre cas, le patient a développé de graves complications surtout au niveau respiratoire (hypoxémie, infiltrations parenchymateuses bilatérales pulmonaires, œdème pulmonaire). La toux, les expectorations et l'anosmie ont persisté pendant 4 mois.

✓ **Ying et al., 1988**

Les auteurs rapportent 62 cas d'intoxication par le diméthylsulfate en Chine, en milieu professionnel. Les temps d'exposition varient entre 1 minute et

8 heures. Les premiers symptômes apparaissent entre 20 minutes et 12 heures : il s'agit principalement de symptômes ophtalmiques comme des douleurs oculaires, photophobie, hypersécrétion lacrymale, mais aussi de l'enrouement. Dans les cas d'intoxications modérée et sévère, sont observées des toux productives paroxysmiques, de la dyspnée, et de la cyanose. Pour les cas les plus sévères, il est même observé des douleurs au niveau de la poitrine, des expectorations sanglantes. Les signes cliniques incluent également des élévations de la température corporelle, des pulsations cardiaques, et de la fréquence respiratoire. Il apparaît également des congestions et des œdèmes au niveau des yeux, du pharynx et du larynx. Après 3 à 14 jours, des desquamations des muqueuses trachéennes et bronchiques surviennent. Les radiographies pulmonaires ont pu révéler une péri-bronchite dans 18 cas, une bronchopneumonie dans 6 cas, un œdème pulmonaire interstitiel dans 2 cas, et un œdème pulmonaire alvéolaire dans 3 cas. L'électrocardiogramme a révélé des dommages myocardiques (inversion des ondes T) pour 39% des cas présentant une péri-bronchite. La fréquence des leucocytoses augmente avec l'aggravation des troubles. Aucune anomalie n'est détectée dans les urines, pour les hématies et les concentrations d'hémoglobine. Les examens pathologiques des expectorations issues des cas sévères révèlent la présence de fibrine, de fragments d'épithélium bronchique dégénéré, et de fragments de cellules inflammatoires.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Il n'existe aucune donnée expérimentale chez des volontaires sains dans la littérature.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Hein, 1969 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
 - ✓ **Espèce étudiée** : rat Wistar
 - ✓ **Conditions expérimentales**: Les animaux sont exposés « corps-entier » dans des chambres d'exposition de 224L. Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** (analytiques) : 10, 49, 64, 71 et 127 ppm

- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 3 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 femelles
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : le tableau ci-dessous rapporte les données de mortalité :

Concentrations nominales (ppm)	Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité	Mortalité (%)	Délai moyen de mortalité en heures
30	10	0/5	0	-
60	49	0/5	0	-
83	64	3/5	60	97
100	71	3/5	60	84
140	127	5/5	100	26

A 49 ppm, une respiration sifflante, une dyspnée et une hypersécrétion lacrymale sont observées. Après exposition à 127 ppm, tous les rats ont développé une sévère conjonctivite, avec apparition de pseudo-membrane au niveau de la trachée, avec une forte inflammation des épithéliums, induisant une obstruction plus ou moins intense des voies respiratoires. L'estomac et l'intestin sont hypertrophiés, même à 49 ppm. A l'autopsie, pour les animaux, un emphysème et une bronchiolite sont observés. La CL_{50%} calculée par les auteurs est de 64 ppm (57 – 71,6 ppm).

- **Hein, 1969 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée** : Souris NMRI
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les animaux sont exposés « corps-entier » dans des chambres d'exposition de 224L. Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse.
- ✓ **Concentrations d'exposition** (analytiques) : 10, 42, 49, 64, 71 et 127 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 3 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 et 20 femelles
- ✓ **Lot témoin** : non

✓ **Résultats** : le tableau ci-dessous rapporte les données de mortalité :

Concentrations nominales (ppm)	Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité	Mortalité (%)	Délai moyen de mortalité en heures
30	10	1/20	5	16
50	42	1/20	5	96
60	49	0/20	0	-
83	64	2/10	20	192
100	71	2/10	20	108
140	127	8/10	80	103

A 10 ppm, les premiers symptômes sont observés après 30 minutes, et comprennent des mouvements retardés, des réflexes de nettoyage, et les yeux sont fermés. De plus, une respiration thoracique est observée chez certains animaux, en lien avec des difficultés respiratoires. Plus les concentrations sont élevées, plus ces symptômes apparaissent rapidement. Après 2 heures d'exposition, la plupart des animaux présentent une respiration légèrement sifflante. A la plus forte concentration (127 ppm), les animaux sont dyspnéiques, avec des irritations de la conjonctive. Les deux souris survivantes ont retrouvé un état normal 24 heures après cessation de l'exposition. A l'autopsie, un emphysème, une dilatation des capillaires pulmonaires ainsi qu'une dilatation de la trachée ont été observés dès 42 ppm. Pour les souris exposées à 10 ppm, aucun signe pathologique n'a été observé, excepté un point hémorragique au niveau pulmonaire chez un seul animal (il n'est pas précisé si s'il s'agit de l'animal mort à cette concentration). A 127 ppm, l'estomac et l'intestin grêle sont hypertrophiés. Les auteurs ont calculé une CL_{50%} de 98 ppm (76,6 – 120 ppm).

- **Hein, 1969 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée** : Hamster doré
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les animaux sont exposés « corps-entier » dans des chambres d'exposition de 224L. Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse.
- ✓ **Concentrations d'exposition** (analytiques) : 33, 40, 49, 64, 71 et 127 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 3 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 femelles
- ✓ **Lot témoin** : non

✓ **Résultats** : le tableau ci-dessous rapporte les données de mortalité :

Concentrations nominales (ppm)	Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité	Mortalité (%)	Délai moyen de mortalité en heures
35	33	1/5	20	72,5
45	40	1/5	20	80
60	49	2/5	40	123
83	64	3/5	60	204
100	71	5/5	100	136
140	127	5/5	100	71

A 33 ppm et 40 ppm, seuls de faibles effets sont observés, similaires à ceux observés chez la souris (voir plus haut). A 64 ppm, 71 ppm et 127 ppm des modifications comportementales sont observées. Les animaux montrent des démarches chancelantes et des réflexes diminués voire abolis. Aucune anomalie histopathologique n'a été observée à 40 ppm. Aux concentrations plus élevées, un emphysème pulmonaire et un gonflement du tractus gastro-intestinal sont observés ; un animal du lot exposé à 49 ppm présentait un foie hypertrophié. Les auteurs ont calculé une CL_{50%} de 56 ppm (37,4 – 84 ppm).

- **Hein, 1969 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée** : Cobaye
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les animaux sont exposés « corps-entier » dans des chambres d'exposition de 224L. Les concentrations d'exposition sont analysées par chromatographie gazeuse.
- ✓ **Concentrations d'exposition** (analytiques) : 10, 33, 40 et 71 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 3 semaines
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 (sexe non précisé)
- ✓ **Lot témoin** : non

✓ **Résultats** : le tableau ci-dessous rapporte les données de mortalité :

Concentrations nominales (ppm)	Concentrations analytiques (ppm)	Mortalité	Mortalité (%)	Délai moyen de mortalité en heures
30	10	0/5	0	-
35	33	4/5	80	33,5
45	40	3/5	60	45
100	71	5/5	100	19

L'organe le plus sensible chez le cobaye semble être les yeux. A 33 ppm, l'ensemble des animaux sont probablement aveugles. Des infiltrations rouges en parties hémorragiques sont observées au niveau des tissus pulmonaires, alors que l'emphysème n'est observé seulement que chez les cobayes exposés 71 ppm. De toutes les espèces étudiées par Hein, 1969, le cobaye est l'espèce la plus sévèrement atteinte au niveau gastro-intestinal. Les auteurs ont calculé une CL_{50%} de 32 ppm (23,4-43,8 ppm) chez le cobaye.

- **DuPont de Nemours, 1971 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)
- ✓ **Espèce étudiée** : Rat ChR-CD
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les vapeurs de diméthylsulfate sont produites par chauffage. Elles sont distribuées dans la chambre d'exposition à l'aide d'un courant d'air à travers un tube en T. Les atmosphères sont analysées, 2 à 3 fois durant l'heure d'exposition.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 58, 90 (2 lots), 105 et 120 ppm (analytiques)
- ✓ **Temps d'exposition** : 60 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: 14 jours
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles
- ✓ **Lot témoin** : non

- ✓ **Résultats** : La mortalité, les signes cliniques pendant et après l'exposition sont rapportés dans le tableau suivant :

Concentration ppm	Mortalité	Signes cliniques (au cours de l'exposition)	Signes cliniques (après l'exposition)
58	0/6 (0%)	Nettoyage, difficultés respiratoires	-
90	2/6 (33%)	Hypersécrétion lacrymale - Halètement	Halètement, opacité cornéenne persistante
90	1/6 (17%)	Hypersécrétion lacrymale – Halètement – Difficultés respiratoires	Halètement, opacité cornéenne persistante
105	1/6 (17%)	Hypersécrétion lacrymale – Halètement – Difficultés respiratoires	Halètement, opacité cornéenne persistante
120	6/6 (100%)	Hypersécrétion lacrymale – Halètement – Difficultés respiratoires	Ecoulement nasal, halètement. Tous les animaux sont retrouvés morts 2 jours après exposition.

Les auteurs ont calculé une CL_{50%} de 100 (88 – 113) ppm pour une heure d'exposition (méthode de Litchfield et Wilcoxon). Des examens histopathologiques ont été effectués. Les rats exposés à 58 ppm ont été sacrifiés 1,2 et 7 jours après exposition et ceux exposés à 90 ppm ont été sacrifiés 14 jours après exposition. Les rats exposés à 58 ppm présentaient une dégénération et une nécrose de la cornée, ainsi qu'une inflammation aiguë de voies respiratoires supérieures. Un des rats a développé une bronchopneumonie. Deux rats exposés à 90 ppm présentaient, au terme des 14 jours d'observation, une cornée en cours de processus de réparation (croissances de nouveaux capillaires dans le stroma, et régénération de l'épithélium cornéen). De plus, ces deux rats ont présenté des cellules géantes multi-nucléées au niveau des alvéoles pulmonaires.

- **DuPont de Nemours, 1943 – Cotation 3** (manque de précisions, notamment la concentration d'exposition, le système de génération, seul le résumé des résultats est disponible)

Un cobaye a été exposé à un brouillard de diméthylsulfate, sous une cloche de 7 litres. Après 1 minute d'exposition, le cobaye est atteint de larmoiements et de signes d'irritation nasale. Durant l'exposition, l'animal présente des difficultés respiratoires, halètement, toux et cyanose. Une heure après cessation de l'exposition, le cobaye présentait des expectorations mousseuses, des yeux irrités et des larmoiements. Il est également observé une opacification cornéenne. Le cobaye a été autopsié 1h30 après exposition. Les poumons sont pâles et gonflés. L'examen microscopique pulmonaire a révélé que les bronches contenaient de l'albumine, qui pouvait occasionnellement obturer le lumen. Aucune congestion ni œdème n'est observé au niveau des parois et des cavités alvéolaires. Il existe également des desquamations de l'épithélium bronchique. Certaines parties des poumons sont emphysémateuses.

- **BASF AG, 1968 – Cotation 3** (manque de précisions, seul le résumé des résultats est disponible)

L'étude a été réalisée chez le rat, en atmosphère saturée en diméthylsulfate (592 ppm soit 3100 mg.m⁻³) et à 20°C. L'auteur rapporte une mortalité de 100% après 30 minutes d'exposition (12 rats sur 12) et 1 heure (6 rats sur 6). L'ensemble des animaux a survécu à une exposition de 3 minutes (6 rats) et de 10 minutes (12 rats). Au début de l'exposition, les animaux montrent un comportement de fuite. Les symptômes sont des irritations des muqueuses et une respiration difficile. A l'autopsie, un œdème pulmonaire est occasionnellement observé. Aucune précision complémentaire n'est fournie.

- **Ghiringhelli et al., 1957 – Cotation 3** (manque de précisions)

L'étude a été réalisée chez le rat, la souris et le cobaye. Les animaux sont exposés à 75 ppm dans des chambres d'exposition. Le temps d'exposition induisant 50% de mortalité est calculé (TL_{50%}). La détermination des concentrations en diméthylsulfate est réalisée par dosage chimique avec de l'hydroxyde de sodium et par mesure de la quantité de précipité de sel de baryum. La chambre d'exposition possède un volume de 8L et la température est régulée à 28°C. Les TL_{50%} pour le rat, la souris et le cobaye sont respectivement de 26,1 min, 17,6 min, 23,9 min. Tous les rats, les souris et les cobayes ont présenté une irritation de la conjonctive et du tractus respiratoire, ainsi qu'une dépression du système nerveux. A l'autopsie, des congestions rénale, splénique, hépatique et pulmonaires sont observées. Au niveau de l'examen histologique, d'autres effets sont observés comme de l'emphysème au niveau pulmonaire et des tuméfactions, des dégénérescences graisseuses et de la nécrose au niveau du foie.

- **Smyth et al., 1951 – Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

L'auteur rapporte un temps d'exposition maximum à des vapeurs à saturation de diméthylsulfate sans mortalité de 2 minutes. L'exposition à 30 ppm pendant 4 heures induit une mortalité de 83% (5 rats sur 6) après 14 jours. Aucune mortalité n'est observée après 4 heures d'exposition à 15 ppm (aucune précision supplémentaire).

- **Flury et Zernik, 1931- Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

L'étude montre que l'inhalation d'une concentration de 2000 ppm est létale chez le cobaye (aucune autre précision).

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

- **Mohlau, 1920 – cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

L'auteur rapporte le cas d'un lapin exposé sous cloche à une atmosphère saturée en diméthylsulfate. L'animal est rapidement mort après exposition. L'examen histopathologique a révélé une intense congestion ainsi qu'une dégénération parenchymateuse de tous les organes, de manière plus accentuée pour le foie. L'hématologie était normale, avec toutefois une lymphocytose modérée.

5.1.3 CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

- **Flury et Zernik, 1931- Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

Des chats ont été exposés (nombre inconnu), par inhalation corps entier, à trois concentrations différentes (19,5, 78 et 175 ppm) pendant 11 minutes. Les concentrations d'exposition ont été mesurées par dosage chimique (base et mesure de la quantité de sulfate de baryum). A toutes les concentrations, la létalité est due à une insuffisance respiratoire survenant entre quelques jours et une semaine et demi après exposition. Tous les animaux sont morts à 78 et 174 ppm. La plus faible concentration n'a pas été létale pour tous les animaux (aucune précision supplémentaire).

- **Weber, 1902- Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

L'auteur a exposé un chien à des concentrations non déterminées (selon l'auteur, diméthylsulfate mélangé avec beaucoup d'air), dans une cage en verre d'environ 100 L, pendant plusieurs minutes. Les vapeurs de diméthylsulfate sont produites à partir de la substance chauffée. Six minutes d'exposition induisent la mort de l'animal en 24 heures, suite à un œdème pulmonaire. Le chien a également présenté une toux, accompagnée de vomissements mucoïdes pendant plusieurs heures précédant la mort. L'autopsie a révélé une inflammation des voies respiratoires supérieures.

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **Flury et Zernik, 1931- Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

Les auteurs ont exposé des singes (nombre non précisé) à une concentration de 25,5 ppm pendant 40 minutes. Les animaux sont morts 3 jours après exposition.

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Mathison et al., 1995 – Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

- ✓ **Espèce étudiée** : Rat CrICD:BR
- ✓ **Conditions expérimentales**: Les rats sont exposés en « nose-only » et des mesures pléthysmographiques sont réalisées. Les mesures sont réalisées toutes les 15 secondes. Les concentrations d'exposition sont mesurées par chromatographie gazeuse.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 1, 3, 8, et 22 ppm (analytiques)
- ✓ **Temps d'exposition** : 20 minutes
- ✓ **Temps d'observation**: non précisé
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 males
- ✓ **Lot témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : Une augmentation transitoire de la fréquence respiratoire est observée chez les rats exposés à 8 ppm, en comparaison au lot témoin. A 22 ppm, une diminution de la fréquence respiratoire de 78% par rapport au lot témoin est observée, en corrélation avec l'augmentation du temps inspiratoire. Par contre, aucun signe d'inconfort ou de stress n'a été observé. D'après les auteurs, l'augmentation du temps inspiratoire serait due à une augmentation de la résistance au flux d'air causée par une constriction nasale.

- **Hein, 1969 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

Des rats femelles ont été exposés à 10 ppm et 49 ppm pendant 60 minutes, et aucune létalité n'a été rapportée à ces concentrations. Par contre, tous les animaux exposés à 49 ppm sont dyspnéiques, après 45 minutes d'exposition (contrairement à ceux exposés à 10 ppm). Chez les animaux exposés à 49 ppm, de l'aérogastrie est observée ainsi que des ballonnements intestinaux. A l'autopsie, pour deux rats exposés à 10 ppm, des zones hyperhémiques ont pu être observées au niveau des poumons, ainsi qu'une hypertrophie du foie (la fréquence d'observation de ces pathologies augmente avec les concentrations d'exposition).

- **Hein, 1969 - Cotation 2** (Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation)

Cinq cobayes ont été exposés en corps entier à 10 ppm, pendant 60 minutes. Tous les animaux avaient les yeux fermés, avec une hypersécrétion lacrymale et une hypersialorrhée (ptyalisme) après cessation de l'exposition. Après 5 heures, une opacification de la cornée survient, ainsi qu'une rhinite spumeuse. L'autopsie révèle des infiltrations rouges, hémorragiques, au niveau des tissus pulmonaires.

- **Smyth et al., 1951 - Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

Les auteurs rapportent une durée d'exposition maximum de 2 minutes n'induisant pas de mortalité chez le rat (après exposition à des vapeurs saturées en diméthylsulfate). Une inhalation de 4 heures à 15 ppm n'induit pas la mort des animaux. Plus tard, l'auteur a estimé à partir de ces résultats et avec d'autres résultats expérimentaux, que la valeur de 1 ppm est suffisamment faible pour éviter les troubles pulmonaires sans pour autant prévenir l'irritation bronchique (Smyth, 1956).

- **Batsura et al., 1980 – Cotation 4** (Résumé, référence originale en russe)

Les auteurs ont exposé des rats à 45 mg.m^{-3} (soit 8,65 ppm) pendant 4 heures (aucune précision s'il s'agit de concentrations nominales ou analytiques). Les animaux ont été sacrifiés juste après exposition et à différents intervalles de temps post-exposition. Les rats étaient dyspnéiques et présentaient un fort écoulement nasal. Le premier lot sacrifié présentait une cyanose des muqueuses, une hyperhémie des poumons, et des hémorragies des organes internes. A l'examen histopathologique, les poumons présentaient des hémorragies et des protéines coagulées dans les alvéoles. Les animaux qui ont été sacrifiés ultérieurement ont développé une accumulation de fluides dans des poumons œdémateux après une latence de 5 à 6 heures. Cette situation s'aggrave dans les 24 à 48 heures suivantes, indiquant une insuffisance respiratoire aiguë progressive). Les auteurs précisent également l'observation d'un épaississement de la barrière hémato-encéphalique ainsi que des perturbations de la microcirculation.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

- **Weber, 1902 - Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

L'auteur a exposé deux lapins à des concentrations non déterminées (selon l'auteur, diméthylsulfate mélangé avec beaucoup d'air), dans une cage en verre pendant plusieurs minutes. Les vapeurs de diméthylsulfate sont produites à partir de la substance chauffée. Chaque animal est exposé pendant 10 et 12 minutes. D'après l'auteur, les lapins semblent moins sensibles que les chiens (aucun effet sur le tractus respiratoire n'a été observé). Il a été observé un ptyalisme ainsi qu'une hypersécrétion lacrymale après exposition, des conjonctivites, une

opacification de la cornée et une dyspnée 1h30 plus tard. Un jour plus tard, les signes cliniques persistent, avec en plus les yeux clos à cause de l'œdème de la paupière. Un des lapins est sacrifié et autopsié 3 jours après exposition et l'autre après un temps indéterminé. L'autopsie révèle une hémorragie du larynx, une irritation et une corrosion de la trachée, une pneumonie, une trachéite, une bronchite et une bronchiolite. Le cortex rénal, ainsi que la région située entre le cortex et la medulla montrent des pétéchies.

5.2.3 CHEZ LE CHAT

- **Flury et Zernik, 1931 – Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

Des chats ont été exposés (nombre inconnu), par inhalation corps entier, à 19,5 ppm, pendant 11 minutes. Les concentrations d'exposition ont été mesurées par dosage chimique (base et mesure de la quantité de sulfate de baryum). Après une phase de latence de 1 à plusieurs heures, une sévère inflammation s'est développée. Les paupières sont fermées, et un liquide purulent s'écoule au niveau oculaire et nasal. Peu après, des difficultés respiratoires, ainsi que de la toux sont observées.

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **Flury et Zernik, 1931- Cotation 4** (Documentation insuffisante pour l'évaluation, nombreuses données manquantes)

Les auteurs ont exposé des singes (nombre non précisé) à des concentrations de 12,8 ppm pendant 20 minutes. Les animaux ont présenté des signes cliniques sévères après inhalation, avec un retour à l'état de santé initial après 4 semaines.

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Deux études valides correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) ont été retenues. Ces études sont celles de:

- ✓ **Hein, 1969**
- ✓ **DuPont de Nemours, 1971**

Le rat est l'espèce retenue car il s'agit de l'espèce la plus proche de l'homme en termes de physiologie respiratoire. Dans la plupart des cas, pour le diméthylsulfate, la mortalité chez l'animal, est due à une insuffisance respiratoire sévère causée notamment par l'obstruction des voies aériennes supérieures. Cet effet étant un effet local indépendant du métabolisme, le rat est ainsi le modèle de référence pour la détermination d'effets létaux chez l'homme (ACUTEX, 2006).

Les deux études sont de qualité équivalente. Cependant, l'étude de Hein (1969) est plus détaillée. De plus, Hein (1969) utilise des rats femelles, de manière

générale plus sensibles que les mâles. Enfin, la période d'observation est d'au moins 15 jours ce qui apporte des précisions complémentaires sur les délais de mortalité après exposition. Ainsi, l'étude de Hein est retenue pour établir les seuils des effets létaux.

Comme un seul temps d'exposition n'est disponible, les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculées avec la méthodologie française grâce à la loi de Haber avec $n = 3$ et $n = 1$ pour les temps plus courts que le POD et plus longs que le POD respectivement.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir de l'étude retenue en § 6.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL₅₀, CL₀₅ et CL₀₁ pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

L'analyse été effectuée à l'aide du modèle Probit standard couplée avec la loi de Haber en choisissant « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible.

Le calcul des CL₅₀, CL₀₅ et CL₀₁ en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m, μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

$$\text{CL1\%} = \exp (\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$\text{CL5\%} = \exp (\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$\text{CL50\%} = \exp (\mu - m\log(\tau))$$

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim[®]) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

L'équation probit établie, pour l'étude Hein (1969), est la suivante :

$$Y = 3,676 \ln(\text{concentration}) - 15,404$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps d'exposition	Effets	Références
Inconnue	480 min	Conjonctivite, kératite, toux, bronchospasme, dyspnée.	Roßmann et Grill, 1952
Inconnue	Une nuit	Brûlures oculaires, difficultés respiratoires, œdème de la glotte, œdème pulmonaire, pneumonie, toux, conjonctivite	Nebelung, 1957

Inconnue	Quelques minutes à 2 heures	Hyperhémie conjonctivale, œdème palpébral, chémosis, blépharospasme, vision floue voire ulcération et opacification cornéenne. Troubles respiratoires (inflammation, dyspnée, toux, œdème)	Barral-Chamaillard et Roux, 1979
Inconnues	De 30 min à 3 ou 4 heures	Irritations des muqueuses nasale, oculaire, pharyngée et laryngée. Nausées, vomissements, dysphagie, céphalées, dyspnée, œdème palpébral et pulmonaire	Roux <i>et al.</i> , 1977
Inconnues	Inférieur à 5 min	Kérato-conjonctivite, atteinte laryngée, bronchopneumopathie chimique et œdème pulmonaire retardé.	Testud <i>et al.</i> , 1999
Inconnue	Jusqu'à 6 heures	Douleurs au niveau de la gorge, des yeux, toux. Hypoxémie, œdème pulmonaire, anosmie.	Ip <i>et al.</i> , 1989
Inconnues	Entre 1 min et 8 heures	Symptômes oculaires, respiratoires et généraux.	Ying <i>et al.</i> , 1988

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèces	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Références
Rat	8	20	Augmentation légère de la fréquence respiratoire.	Mathison <i>et al.</i> , 1995
	22	20	Diminution de la fréquence respiratoire de 78% par rapport aux témoins	
	49	60	Dyspnée, aérogastrie, ballonnements intestinaux	Hein, 1969

	10	60	Zones hyperhémiques pulmonaires, hypertrophie du foie.	
Cobaye	10	60	Yeux fermés, hypersécrétion lacrymale, hypersialorrhée. Opacification de la cornée, rhinite spumeuse ¹ .	Hein, 1969

¹ Qui a l'aspect de l'écume

7. REVUE DES RESULTATS

7.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

Le diméthylsulfate est une substance qui induit des inflammations, principalement au niveau des voies respiratoires. Dans la plupart des cas, la mortalité, chez l'animal, est due à une insuffisance respiratoire sévère causée notamment par l'apparition d'œdème pulmonaire. Néanmoins, les études n'excluent pas des effets systémiques, en particulier au niveau du système nerveux et gastrointestinal. Ces effets sont probablement dus à l'hydrolyse du diméthylsulfate en acide sulfurique et en méthanol.

En raison de la méconnaissance de l'importance de la part de ces effets systémiques sur la survenue de la mortalité et des incertitudes sur la toxicocinétique du DMS, il est recommandé d'appliquer un facteur d'incertitude de 3.

Le cobaye bien que l'espèce la plus sensible n'a pas été retenue en raison d'une grande sensibilité au stress expérimental augmentant sa fréquence respiratoire et donc biaisant sa sensibilité réelle au toxique. Ainsi, les résultats de létalité chez le cobaye ne sont pas utilisés pour dériver les seuils d'effets létaux.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le tableau suivant donne les CL₀₁, CL₀₅ et CL₅₀ pour le diméthylsulfate d'après l'étude de Hein (1969) ainsi que leurs intervalles de confiance (95%) et pour une durée d'exposition de 60 minutes.

CL _{1%}	35,022	[0,02 ; 39,2]
CL _{5%}	42,198	[0,015 ; 46,9]
CL _{50%}	66,02	[30,8 ; 181]

Les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculées avec la méthodologie française grâce à la loi de Haber avec n = 3 et n = 1 pour les temps plus courts que le POD et plus longs que le POD respectivement.

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅, après application de la méthodologie française, sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	137	1	165
10	64	10	77
20	51	20	61

30	44	30	53
60	35	60	42
120	18	120	21
240	9	240	11
480	4	480	5

L'application d'un facteur d'incertitude 3 (justifié au §7.1.) aux valeurs de CL_{1%} et CL_{5%} permet de retenir les valeurs suivantes pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de diméthylsulfate :

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	284	55
10	132	26
20	105	20
30	91	18
60	73	14
120	36	7
240	18	3,5
480	9	1,8

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	236	46
10	109	21
20	87	17
30	76	15
60	60	12
120	30	6
240	15	2,9
480	8	1,5

$$Y = 3,676 \ln(\text{concentration}) - 15,404$$

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Pour les effets irréversibles, l'effet critique retenu est l'apparition d'une opacité cornéenne (lésion irréversible de la cornée). Cet effet est décrit dans l'étude de Hein (1969), chez des cobayes exposés à 10 ppm pendant 60 minutes. Cet effet est également retrouvé chez le rat (Dupont, 1971), mais à des concentrations induisant une létalité. Chez le cobaye (Hein, 1969), aucune létalité n'est observée à cette concentration (10 ppm pendant 60 minutes). Par contre, les animaux ont tous présenté une opacification de la cornée apparaissant dans les 5 h après l'exposition (100 % de prévalence).

Ce POD est utilisé pour dériver des seuils des effets irréversibles pour le diméthylsulfate. Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué, cet effet étant un effet purement local.

Les concentrations aux autres temps d'exposition ont été calculées en appliquant la loi de Haber avec $n = 3$ et $n = 1$ pour les temps plus courts que le POD et plus longs que le POD respectivement.

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	202	39
10	94	18
20	74	14
30	65	13
60	52	10
120	26	5
240	13	2,5
480	6	1,3

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le diméthylsulfate.

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer un seuil de perception pour le diméthylsulfate.

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m ³	ppm
1	284	55
10	132	26
20	105	20
30	91	18
60	73	14
120	36	7
240	18	3,5
480	9	1,8

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m ³	ppm
1	236	46
10	109	21
20	87	17
30	76	15
60	60	12
120	30	6
240	15	2,9
480	8	1,5

$$Y = 3,676 \ln(\text{concentration}) - 15,404$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m ³	ppm
1	202	39
10	94	18
20	74	14
30	65	13
60	52	10
120	26	5
240	13	2,5
480	6	1,3

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer des seuils des effets réversibles pour le diméthylsulfate.

◆ **Seuil de perception**

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer un seuil de perception pour le diméthylsulfate

9. REFERENCES

Barral-Chamaillard C. and Roux H. (1979) - Intoxication par le diméthyl sulfate. *Med. Hyg.*, **37**, 2584-2585.

BASF AG (1968) - Dimethylsulfat. Unpublished results. Ludwigshafen.

Batsura Y.D., Kasparov A.A., Kruglikov G.G. and Molodkina N.N. (1980) - [Pathogenesis of acute dimethyl sulfate poisoning (an experimental study)]. *Gig Tr Prof Zabol*, **11**, 55-57.

Deichmann W. and Gerarde H. (1969) Dimethylsulfate (DMS). vol, *In: Toxicology of drugs and chemicals.*, I. Academic Press Eds, 226,

DuPont de Nemours (1943) - Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Health. Prelim Tests on the Toxicity of Dimethyl Sulfate, Diethyl and Diethyl Peroxide W/CVR LTR outlining current Studies of Tetrahydrofuran Toxicity dated 05/10/94 (sanitized). Wilmington, Delaware.

DuPont de Nemours (1971) - Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Health. Initial Submission: Acute Inhalation Toxicity Study of Dimethyl Sulfate in male Rats with Cover Letter dated 10/27/92. Wilmington, Delaware.

Flury F. and Zernik F. (1931) Dimethylsulfat. vol, *In: Schädliche Gase*, J. S. Verlag Eds, 368-370,

Ghiringhelli L., Colombo U. and Monteverde A. (1957) - Observations on the toxicity of dimethylsulphate in animal experiments. *Med Lav*, **48**, 634-641.

Hein N. (1969) - Zur Toxizität von Dimethylsulfat. Med. Inaug.-Dissertation. *Universität Würzburg*.

Ip M., Wong K.L., Wong K.F. and So S.Y. (1989) - Lung Injury in Dimethyl Sulfate Poisoning. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, **31**, 2, 141-143.

Mathison B.H., Taylor M.L. and Bogdanffy M.S. (1995) - Dimethyl sulfate uptake and methylation of DNA in rat respiratory tissues following acute inhalation. *Fundam Appl Toxicol*, **28**, 2, 255-263.

Mohlau F.D. (1920) - Report of two cases of dim-methyl-sulphate poisoning. *J. Ind. Hyg.*, **2**, 238-240.

Nebelung W. (1957) - [Acute dimethylsulfate poisoning.]. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg*, **15**, 6, 581-585.

Roßmann H. and Grill W. (1952) - Zur Toxikologie des Dimethylsulfats. *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitssch.*, **2**, 72-75.

Roux H., Gallet M., Vincent V. and Frantz P. (1977) - Poisoning by dimethyl sulfate (clinical and bibliographic study). *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. 2, 428-433.

Smyth H.F. (1956) - Improved communication - hygienic standards for daily inhalation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **17**, 129-185.

Smyth H.F., Carpenter C.P. and Weil C.S. (1951) - Range-finding toxicity data: List IV. *Arch. Ind. Hyg.*, **4**, 119-112.

Testud F., Ravetier S., Genty A., Boggio M. and Saponi J.M. (1999) - Intoxication aigue par le sulfate de diméthyle en milieu industriel: deux observations. *Reanimation Urgences*, **8**, 247-251.

Weber S. (1902) - Über die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters (Dimethylsulfates) und einiger verwandter Ester der Fettreihe. *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, **47**, 113-127.

Ying W., Jing X. and Qin-wai W. (1988) - Clinical report on 62 cases of acute dimethyl sulfate intoxication. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 455-462.

10. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Sortie du logiciel	3
Annexe 2	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

Annexe 1

Sortie du logiciel

Simulations output

Binary regression with the single tau standard probit model

1/ The data

Substance : DMS

Species : Rat

Study reference : Hein 1969

Number of groups : 5

Concentration	Time	N_obs	N_incid
10	60	5	0
49	60	5	0
64	60	5	3
71	60	5	3
127	60	5	5

2/ Model parameter estimates and their confidence intervals

Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
mu	4.19	[3.43,5.2]
sigma	0.272	[0.23,3.53]

* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$3.676 \ln(C) - 15.404$$

3/ Reference concentrations and their 95% confidence intervals

Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	35.022	[0.02,39.2]

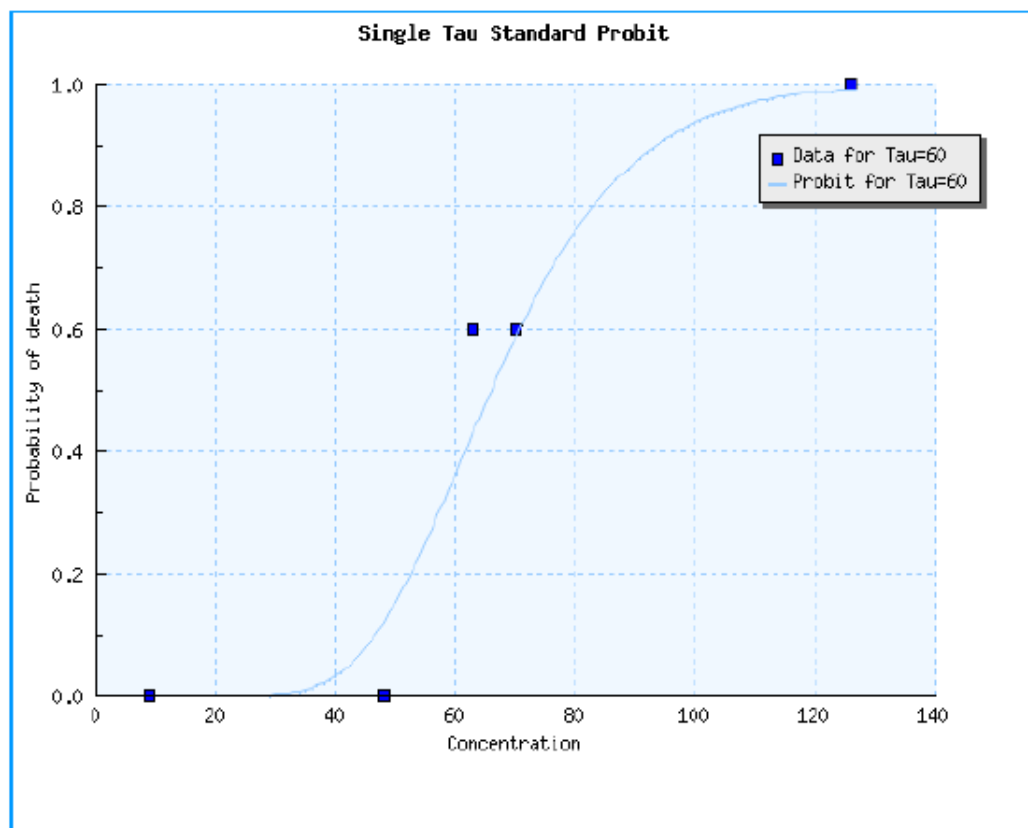
Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	42.198	[0.215,46.9]

Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Time	estimate	95% Confidence Interval
60	66.02	[30.8,181]

4. Probability of an adverse response of all the simulation



Annexe 2
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation