

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement Durable et de la Mer (MEEDDM)**

**Seuils de Toxicité aiguë**

**DISULFURE DE DIMETHYLE  
(DMDS)**



**N° CAS : 624-92-0**

**Date : 17 Février 2010**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RESUME .....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES.....</b>	<b>8</b>
<b>3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....</b>	<b>10</b>
3.1 Données épidémiocliniques.....	10
3.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains .....	10
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>11</b>
4.1 Etude des effets létaux .....	11
4.2 Etude des effets non létaux .....	21
<b>5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE.....</b>	<b>27</b>
5.1 Analyse des données de mortalité.....	27
5.2 Analyse des effets non létaux.....	29
<b>6. REVUE DES RESULTATS .....</b>	<b>31</b>
6.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme.....	31
6.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme .....	32
6.3 Seuils des effets irréversibles .....	33
6.4 Seuils des effets réversibles .....	33
6.5 Seuil de perception.....	35
<b>7. CONCLUSION .....</b>	<b>36</b>
<b>8. REFERENCES.....</b>	<b>38</b>
<b>9. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>40</b>

## **RESUME**

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 groupe d'experts du MEEDDM propose des **seuils des effets létaux significatifs** (S.E.L.S), des **seuils des premiers effets létaux** (S.P.E.L), des **seuils des effets irréversibles** (S.E.I.), des **seuils des effets réversibles** (S.E.R.) et un **seuil de perception** (S.P.) pour le disulfure de diméthyle (DMDS).

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)	S.E.L.S	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1329302	345273
10	44454	11547
20	15984	4152
30	8787	2282
60	3159	821
120	1136	295
240	409	106
480	409	106

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1166965	303108
10	39025	10136
20	14032	3645
30	7714	2004
60	2773	720
120	997	259
240	358	93
480	358	93

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1369	356
10	636	165
20	504	131
30	441	114
60	350	91
120	278	72
240	220	57
480	220	57

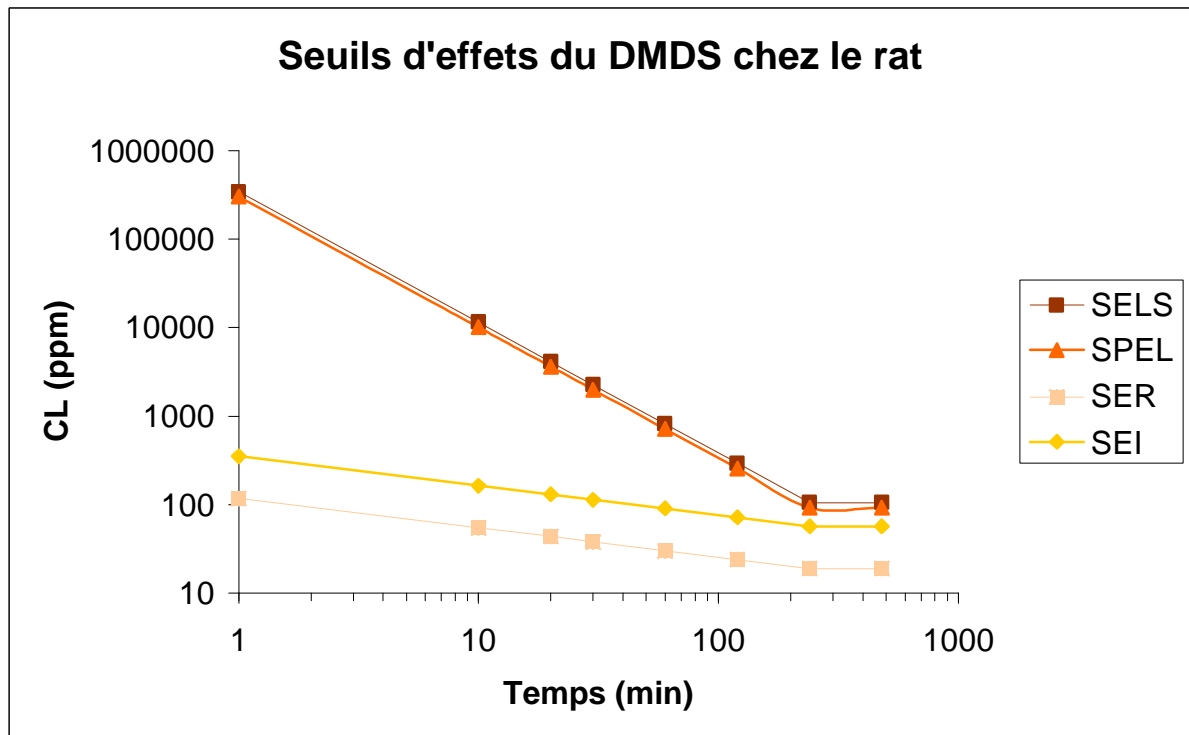
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	455	118
10	211	55
20	167	44
30	146	38
60	116	30
120	92	24
240	73	19
480	73	19

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 8-10 ppb (0,0308 – 0,0385 mg/m<sup>3</sup>).

**Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë pour le DMDS**



## 1. 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 MEEDDM 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**" (S.E.L.S), les "**seuils des premiers effets létaux**" (S.P.E.L), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.), les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

- ✓ 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 pourraient 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).

Les seuils ont été élaborés par un groupe d'experts toxicologues du MEEDDM 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](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du disulfure de diméthyle (DMDS) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Disulfure de diméthyle	EC-JRC
Synonyme	2,3-dithiobutane 1,2-éthanedithiol Dithioéthylèneglycol Ethylènedimercaptan DMDS	Merck index 14 <sup>th</sup> édition 2006
Numéro CAS	624-92-0	EC-JRC
Numéro EINECS	210-871-0	EC-JRC
Formule chimique	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	EC-JRC
Etat physique (température ambiante)	Liquide	Merck index 14 <sup>th</sup> édition 2006
Poids moléculaire	94,20 g/mol	Merck index 14 <sup>th</sup> édition 2006
Tension de vapeur	38.6 hPa à 25°C 30.0 hPa à 20°C	Arkema. Cerexagri B.V. 2005a
Concentration de vapeur saturante à 25°C	140,68 g/m <sup>3</sup>	calculée
Densité vapeur (air=1)	3,25	FDS Arkema
Solubilité (eau)	2700 +/- 43 mg/l à 20°C	Arkema. Cerexagri B.V. 2006
Température d'ébullition	109.2°C à 760 mmHg	Arkema. Cerexagri B.V. 2005a
Température de fusion	-84,7°C	Arkema. Cerexagri B.V. 2005a
Limite d'explosivité	Le DMDS ne contient aucun	Arkema. Cerexagri B.V. 2005b

	groupement potentiellement explosif et ne présente aucune propriété thermodynamique alertant sur l'explosivité. Par conséquent, le DMDS n'a pas de propriétés explosives	
Stabilité dans l'air	La demi-vie du DMDS dans l'air est de 1 à 4 heures	Sickles et col, 1978 Yin et col., 1990
Conversion mg/m <sup>3</sup> -ppm	1 ppm = 3,85 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,260 ppm	calculée

Un seuil d'odeur a été déterminé approximativement à 8-10 ppb (McKown, 2008).

Le DMDS est employé dans un grand nombre d'applications :

- En raffineries, comme agent de sulfuration et de pré-sulfuration, afin d'activer les catalyseurs des unités d'hydrotraitement,
- En pétrochimie (réduction du nombre d'opérations de décokage),
- En chimie fine, comme intermédiaire de synthèse,
- En métallurgie, pour ses propriétés anti-corrosion,



## 2. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de DMDS n'a jamais fait l'objet d'un examen. Il n'existe pas en France de valeurs seuils officielles d'effets létaux et irréversibles.

Les valeurs E.R.P.G. (Emergency Response Planning Guidelines) sont définies par l'A.I.H.A. (American Industrial Hygienist Association) en cas d'émission de substances. Trois niveaux sont définis:

- ERPG-1: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air en dessous de laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur la santé autres que des effets mineurs et transitoires ou sans que ces individus perçoivent une odeur clairement définie.
- ERPG-2: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air en dessous de laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sérieux et irréversibles sur la santé ou sans qu'ils éprouvent des symptômes qui pourraient les empêcher de se protéger.
- ERPG-3: Concentration maximale d'une substance dangereuse dans l'air en dessous de laquelle presque tous les individus peuvent être exposés jusqu'à une heure sans qu'il y ait d'effets sur leur santé susceptibles de menacer leur vie.

Ces valeurs seuils sont pour le DMDS (2007):

ERPG 1	0,01 ppm
ERPG 2	50 ppm
ERPG 3	250 ppm

Des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suit:

- TEEL-0 : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- TEEL-1 : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- TEEL-2 : seuil d'effets irritants et réversibles
- TEEL-3 : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Ces valeurs seuils sont pour le DMDS :

TEEL-0	0.0035 ppm
TEEL-1	0.01 ppm
TEEL-2	50 ppm
TEEL-3	250 ppm

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) n'a publié aucune valeur A.E.G.L. pour le DMDS.

### **Classement du DMDS**

#### **Annexe I de la directive 67/548/CEE**

Non listé.

#### **Classement volontaire par le fabricant**

Symboles : F, Facilement inflammable  
Xn, Nocif  
N, Dangereux pour l'environnement

Phrases R : 11, Facilement inflammable.  
20/22, Nocif par inhalation et par ingestion.  
36, Irritant pour les yeux.  
51/53, Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

### **3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

#### **3.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Plusieurs cas d'intoxication involontaire ont été rapportés.

La rupture d'un flacon d'un litre de DMDS dans un laboratoire a entraîné chez le personnel exposé (2 hommes et 2 femmes) des signes de dépression du système nerveux central : céphalées, vertiges, jambes flageolantes, lourdeur des paupières. Aucune information sur la concentration ni sur la durée d'exposition n'est disponible mais tous les signes observés ont été réversibles en 24 heures (Fiches toxicologiques Elf Atochem n° 8906, 8908, 8909, 8910, 8911).

D'autres publications mentionnent des altérations cardio-vasculaires, respiratoires et neurologiques chez des ouvriers exposés accidentellement à des mélanges de substances soufrées (disulfure de diméthyle, dioxyde de soufre, méthylmercaptan...). Ces données sont toutefois difficiles à interpréter car les produits soufrés et leur concentrations respectives sont inconnues ou varient selon les études (Kangas 1984, Jäppinen et Tola 1990, Jäppinen 1993).

#### **3.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS**

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## 4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

### 4.1 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.

#### 4.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Les espèces les plus souvent étudiées sont le rat, la souris et le cobaye. Les principaux résultats sont disponibles ci après :

- **Kirkpatrick (2005)** Cotation 1a (Etude réalisée selon les BPL, la ligne directrice OPPTS 870.1300 et ligne directrice OCDE 403)

- **1<sup>ère</sup> partie**

- ✓ **Espèce étudiée** : rat CrI :CD@(SD)
- ✓ **Conditions expérimentales** : les rats sont exposés corps entier dans des enceintes en plexiglas de 165 litres.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 847, 1188, 1308 et 1650 ppm (moyennes analytiques par chromatographie en phase gazeuse)
- ✓ **Temps d'exposition** : 4 heures
- ✓ **Période d'observation** : La mortalité et les signes cliniques, ainsi que le poids corporel ont été observés pendant 14 jours. Une observation clinique détaillée a été réalisée immédiatement après exposition et à 1, 2, 4, 6 et 8h après exposition. Lors du sacrifice, tous les animaux ont subi un examen macroscopique
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 5 femelles
- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats** :

Les incidences de la mortalité et des signes cliniques sont résumées dans les tableaux suivants :

### Mortalité selon la concentration

Concentration DMDS (ppm)	Mortalité totale	Mortalité (mâles)	Mortalité (femelles)	Délai après le début du traitement
847	0/10	0/10	0/10	-
1188	4/10	3/10	1/10	3h12, 3h12, 3h25, 4h06
1308	4/10	2/10	2/10	4 morts à 3h00
1650	9/10	5/10	4/10	1 mort à 2h00, 6 morts à 3h00 et 2 morts à 4h00

Tous les décès enregistrés ont été observés pendant l'exposition ou immédiatement après exposition et aucune différence de mortalité liée au sexe n'a été mise en évidence. **Une CL<sub>50</sub> de 1310 (1167-1471) ppm a été calculée.**

## Incidence totale des observations cliniques immédiatement après l'exposition

	Mâles				Femelles			
Concentration en DMDS (ppm)	847	1188	1308	1650	847	1188	1308	1650
Nombre total de rats	5	2	3	0	5	4	3	1
Salivation (légère)		1/2	1/3				1/3	
Salivation (sévère)						3/4	2/3	1/1
Tremblements (légers - 1.5 mm) <sub>1</sub>					1/5		1/3	
Facilité de préhension pour sortie de cage (difficile) <sup>2</sup>							1/3	
Facilité de manipulation (modérément faible) <sup>3</sup>					4/5	4/4	3/3	1/1
Capacité d'alerte diminuée					1/5	1/4	1/3	1/1
Dos voûté, prostration							3/3	1/1
Ataxie						1/4		
Altération modérée de la mobilité <sup>4</sup>						1/4		

### <sup>1</sup> Tremblements

- Aucun 1
- Légers (1.5mm) 2
- Modéré (3 mm), légère altération de la locomotion 3
- Marqué (4.5 mm), altération modérée/marquée de la locomotion 4
- Extrême (6 mm), locomotion impossible 5

### <sup>2</sup> Facilité de préhension pour sortie de la cage

- Très facile : l'animal s'assoit tranquillement, n'empêchant aucunement la préhension par l'investigateur 1
- Facile: avec ou sans vocalisation, sans résistance ou avec une légère résistance à la préhension 2
- Modérément difficile: l'animal se dresse sur ses pattes arrières à l'approche de la main de l'investigateur 3
- Tétanie: l'animal se « tétanise », avec ou sans vocalisation 4
- Difficile: l'animal court dans la cage, et se laisse attraper difficilement, avec ou sans vocalisation 5
- Très difficile: l'animal est en boule avec ou sans vocalisation, possibilité d'attaque de la main de l'investigateur 6

### <sup>3</sup> Facilité de manipulation de l'animal

- Faible: aucune résistance 1
- Modérément faible: légère résistance à la manipulation, avec ou sans vocalisation 2
- Modérément élevée: le rat se « tétanise », est tendu ou rigide dans la main, avec ou sans vocalisation 3
- Élevée: l'animal se contorsionne, tente de mordre, avec ou sans vocalisation 4

### 4 Démarche

- Normale, tête horizontale, abdomen au-dessus du sol, léger mouvement de bas en haut à chaque pas 1
- Marche du bout des pattes 2

## Détail des observations cliniques après exposition au DMDS

	Mâles				Femelles			
	847	1188	1308	1650	847	1188	1308	1650
Nombre de rats	5	2	3	0	5	4	3	1
Salivation (immédiatement après exposition)	-	1/2	1/3	-	-	3/4	3/3	1/1
<b>Tremblements</b>								
immédiatement après exposition	-	-	-	-	1/5	-	1/3	-
1 heure après exposition	-	-	-	-	2/5	2/4	2/3	1/1
2 heures après exposition	-	-	-	-	3/5	2/4	2/3	1/1
4 heures après exposition	-	-	-	-	2/5	3/4	2/3	-
6 heures après exposition	-	-	-	-	2/5	3/4	3/3	-
8 heures après exposition	-	-	-	-	1/5	3/4	3/3	-
<b>Facilité de préhension</b>								
immédiatement après exposition – modérément difficile	-	-	-	-	-	-	1/3	-
1 heure après exposition	-	-	-	-	-	-	2/3	-
4 heures après exposition	-	-	-	-	-	-	2/3	-
6 heures après exposition	-	-	-	-	-	-	1/3	-

- 
- Le corps se traîne, l'abdomen fait contact avec le sol, le corps vacille 3
  - Les pattes postérieures écartées ou traînantes, incapacité à supporter le poids 4
  - Prostration, l'arrière en avant et le museau au sol, le corps arqué 5
  - Ataxie, vacillement et à-coups excessifs lors de la marche 6

	<b>Mâles</b>				<b>Femelles</b>			
	847	1188	1308	1650	847	1188	1308	1650
Nombre de rats	5	2	3	0	5	4	3	1
<b>Facilité de préhension</b>								
immédiatement après exposition – modérément faible	-	-	-	-	4/5	4/4	3/3	1/1
1 heure après exposition	-	-	-	-	5/5	4/4	3/3	1/1
2 heures après exposition	-	-	-	-	4/5	4/4	3/3	1/1
4 heures après exposition	-	-	-	-	4/5	4/4	3/3	-
6 heures après exposition	-	-	-	-	5/5	4/4	3/3	-
8 heures après exposition	-	-	-	-	5/5	4/4	1/3	-
<b>État d'alerte diminué</b>								
immédiatement après exposition	-	-	-	-	1/5	1/4	1/3	-
1 heure après exposition	-	-	-	-	4/5	2/4	1/3	-
2 heures après exposition	-	-	-	-	5/5	3/4	1/3	1/1
4 heures après exposition	-	-	-	-	5/5	1/4	2/3	-
6 heures après exposition	-	-	-	-	4/5	1/4	3/3	-
8 heures après exposition	-	-	-	-	4/5	1/4	2/3	-



	Mâles				Femelles			
	847	1188	1308	1650	847	1188	1308	1650
Nombre de rats	5	2	3	0	5	4	3	1
<b>Dos voûté, prostration</b>								
immédiatement après exposition	-	-	-	-	-	-	3/3	1/1
1 heure après exposition	-	-	-	-	-	1/4	2/3	-
2 heures après exposition	-	-	-	-	-	1/4	2/3	-
4 heures après exposition	-	-	-	-	-	2/4	-	-
6 heures après exposition	-	-	-	-	-	1/4	-	-
8 heures après exposition	-	-	-	-	-	1/4	-	-
<b>Ataxie</b>								
immédiatement après exposition	-	-	-	-	-	1/4	-	-
<b>Mobilité diminuée</b>								
immédiatement après exposition	-	-	-	-	-	1/4	-	-

Des râles ont été observés dans les groupes traités à 1188 et 1650 ppm. Une diminution de la défécation dans le groupe 1188 ppm ainsi que la présence de fourrure souillée (fèces séchées) ont été observées chez les femelles survivantes à la concentration de 1650 ppm.

Immédiatement après exposition ont été observés une hypersalivation (groupes 1188, 1308 et 1650 ppm), des tremblements (femelles des groupes 847 et 1308 ppm), une diminution de l'état d'alerte (femelles des groupes 847, 1188 et 1308 ppm), une ataxie et une altération de la mobilité (femelles du groupe 1188 ppm), une altération de la démarche (femelles des groupes 1308 et 1650 ppm) et légère augmentation de la difficulté de manipulation (femelles de tous les groupes).

A 8 heures après exposition, les femelles de tous les groupes ont présenté des tremblements, une diminution de l'état d'alerte, des difficultés à la préhension et à la manipulation. Dos voussés et prostration ont été observés chez les groupes 1188 et 1308 ppm.

Des matières fécales séchées ont été retrouvées au jour 1, 2 et 3 sur la face dorsale de la tête, autour de la bouche et /ou du nez chez les femelles traitées à 1650 ppm. Aucune autre observation pertinente n'a été relevée.

De légères pertes de poids corporel (2 à 7 g) ont été notées entre le J0 et J7 chez 2 femelles du groupe 1188 ppm et chez 2 femelles du groupe 1308 ppm.

Une coloration rouge sombre des poumons a été remarquée chez les animaux morts pendant ou consécutivement à l'exposition à 1308 et 1650 ppm. Aucune anomalie macroscopique n'a été observée chez les animaux traités à 1188 ppm.

•

▪ **2<sup>ème</sup> partie**

- ✓ **Espèce étudiée** : rat CrI :CD®(SD)
- ✓ **Conditions expérimentales** : les rats sont exposés corps entier dans des enceintes en plexiglas de 165 litres.
- ✓ **Concentrations d'exposition** : 637, 737, 894 ppm (moyennes analytiques par chromatographie en phase gazeuse).
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures
- ✓ **Période d'observation** : La mortalité et les signes cliniques ont été observés 120, 180, 240, 300, 360, 420 et 480 minutes après le début de l'exposition. Une observation clinique détaillée a été réalisée 15 minutes (notée comme heure 0 dans le tableau) et à 1h après exposition. Les animaux ont été sacrifiés après la fin de la dernière observation (8 heures après la fin de l'exposition). Aucune observation micro- ou macroscopique n'a été réalisée.
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 (637 ppm) ou 5 femelles (737 et 894 ppm)
- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats** : comme dans l'étude précédente, la mortalité est survenue pendant l'exposition ou immédiatement après l'exposition.

Concentration (ppm)	Mortalité
637	0/4
737	3/5
894	5/5

Quinze minutes après exposition, des dépôts rouges autour des yeux, de la bouche ou du nez ont été observés chez deux rats (un à 637 ppm et un à 894 ppm).

Une heure après exposition, des dépôts rouges autour des yeux, de la bouche ou du nez ont été observés chez deux rats (un à 637 ppm et un à 737 ppm).

Des fourrures souillées ont été observées chez 3/4, 3/4 et 2/2 femelles à 15 minutes après exposition et chez 1/4, 3/4 et 2/2 à 1 heure d'exposition, aux concentrations de 637, 737, 894 ppm respectivement.

	<b>Signes cliniques 15 minutes après exposition</b>		
	634 ppm	737 ppm	894 ppm
Nombre de rats femelles	4	4	2
Salivation (léger)	-	1/4	1/2
Salivation (sévère)	2/4	-	1/2
Dacryorrhée (sévère)	1/4	-	-
Facilité de manipulation (moyenne)	2/4	1/4	1/2
Diminution de l'état d'alerte	-	2/4	-
Dos voussé, prostration	2/4	1/4	-

	<b>Signes cliniques 1 heure après exposition</b>		
	637 ppm	737 ppm	894 ppm
Nombre de rats femelles	4	4	2
Facilité de manipulation (aisée)	-	1/4	-
Tremblements	-	1/4	2/2
Diminution de l'état d'alerte	3/4	4/4	2/2

- **Tansy (1981).** Cotation 3 (Cette étude non-BPL a été réalisée selon un protocole comparable à la ligne directrice 403, mais aucune information n'est disponible sur la pureté du produit testé et le contrôle analytique des concentrations).
  - ✓ **Espèce étudiée :** rat Sprague-Dawley
  - ✓ **Conditions expérimentales :** les animaux sont exposés en corps entier dans une enceinte de verre de 75 L.
  - ✓ **Concentrations d'exposition :** 0, 500, 700, 775, 800, 840, 875, 950, 1100 et 1581 ppm (concentrations nominales).
  - ✓ **Temps d'exposition :** 4 heures
  - ✓ **Période d'observation :** 14 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot :** 5 mâles et 5 femelles
  - ✓ **Groupe témoin :** oui
  - ✓ **Résultats :** Une **CL<sub>50</sub>** de **805 ppm** a été calculée.

### Mortalité des animaux selon la concentration

Concentrations (ppm)	Mortalité
0	0/10
500	0/10
700	0/10
775	3/10
800	4/10
840	5/10
875	9/10
950	10/10
1100	10/10
1581	10/10

Aucune donnée sur les signes cliniques et les examens macroscopiques n'est disponible dans la publication.

- **Ljunggren (1943).** Cotation 3 (Certaines données importantes manquent à cette étude : données sur les animaux, le produit et les concentrations réelles d'expositions)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rat
  - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés en corps entier dans une enceinte de 7.6 L
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 7,1, 11,9, 12,3, 19,9 et 26,0 mg/L (soit 1844, 3090, 3195, 5169 et 6753 ppm)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 30-35 min
  - ✓ **Période d'observation** : 24 heures
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelles (nombre inconnu)
  - ✓ **Groupe témoin** : non
  - ✓ **Résultats** : Aucun CL<sub>50</sub> n'a été calculée, mais les effets suivants ont été observés :

Concentration		Effet
mg/l (ppm)	% Volume	
7,1 (1844)	0,18	5 minutes: dyspnée avec respirations profondes et convulsives. 30 min: récupération immédiate
11,9 (3090)	0,3	Polypnée 10 min: Respirations profondes et convulsives (~10/min) 20 min: Spasmes, mouvements des membres postérieurs.
12,3 (3195)	0,33	Idem Observation macroscopique : pas d'anomalies visibles Observation microscopique : épaissement des parois pulmonaires, exsudations alvéolaires et infiltrations macrophagiques
19,9 (5169)	0,49	5 min: dyspnée et polypnée, yeux clos, dacryorrhée et rhinorrhée Convulsions 20 min: le rat gît sur le coté. Respiration rapide et superficielle 30 min: fin de l'exposition. Respiration diminue graduellement 35 min: mort
26 (6753)	0,64	Respiration immédiatement perturbée. A 12 min: convulsions, le rat gît sur le coté. 20 min: respiration suintante. 25 min: mort. L'autopsie révèle des pétéchies et saignements dans les poumons.

- **Laressergues (date inconnue)** Cotation 3 (cette étude présente brièvement les conditions expérimentales et les résultats mais il y a de grosses incertitudes quant aux concentrations d'expositions, et il manque des données sur les animaux, le produit et les résultats)
  - ✓ **Espèce étudiée** : Souris Swiss (22+/-2 g)
  - ✓ **Conditions expérimentales** : les animaux sont exposés corps entier dans des cages en macrolon de 20x26x12 cm
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 3, 8, 16, 48, 160 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures
  - ✓ **Période d'observation** : 7 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : groupes de 3 souris mâles

- ✓ **Groupe témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Une CL<sub>50</sub> voisine de 10 ppm a pu être établie chez la souris. La symptomatologie est caractérisée dans une première phase par une excitation suivie d'une incoordination motrice. Dans une deuxième phase une importante dyspnée s'installe, entraînant une nette cyanose, un état comateux puis la mort.

Concentration (ppm)	Proportion de mortalité	CL <sub>50</sub>
3	0/3 0/3	10 ppm
8	0/3 1/3 1/3	
16	3/3 3/3 3/3	
48	3/3	
160	3/3	

#### 4.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### 4.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### 4.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

### 4.2 ÉTUDE DES EFFETS NON LÉTAUX

#### 4.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Nemec (2005)** Cotation 1a (Étude réalisée selon les BPL et les lignes directrices U.S. EPA OPPTS 870.6200 et OECD 424)

- ✓ **Espèce étudiée** : rat Crl :CD®(SD)

**Conditions expérimentales** : les rats sont exposés en corps entier. Quatre animaux par sexes ont été testés par jour dans une enceinte d'inhalation de 1.0 m<sup>3</sup>.

- ✓ **Concentrations d'exposition** :

Concentrations nominales : 0, 100, 200 et 750 ppm

Concentrations analytiques : 120, 240 et 885 ppm pour les mâles et 127, 242 et 918 pour les femelles (par chromatographie en phase gazeuse).

- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures
- ✓ **Période d'observation** : La mortalité et les signes cliniques ont été observés quotidiennement (sauf les jours 0, 7 et 14, pendant lesquels a été réalisée une batterie d'observations fonctionnelles (FOB)). Les poids corporels ont été enregistrés une fois par semaine.

Une FOB et une mesure de l'activité locomotrice ont été réalisées avant l'exposition, au pic d'effet (entre 15 minutes et 2 heures après l'exposition) et aux jours 7 et 14. Un examen anatomique a été réalisé sur tous les animaux et les poids et dimensions des cerveaux ont été enregistrés. Une évaluation neurohistopathologique qualitative a été réalisée sur des tissus centraux et périphériques de 6 animaux contrôles et 6 animaux du groupe traité à 750 ppm (forte concentration).
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 12 mâles et 12 femelles
- ✓ **Groupe témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : Une femelle du groupe 750 ppm est morte pendant l'exposition. Les causes de cette mort n'ont pas pu être déterminées à l'autopsie. Tous les autres animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. Certains signes cliniques observés (salivation, yeux mi-clos, dépôts rouges, fourrure souillée) sont le reflet des propriétés légèrement irritantes du DMDS, et ne sont par conséquent pas liés à une toxicité systémique. Basés sur les résultats de la FOB et sur les évaluations de l'activité locomotrice, des paramètres sont affectés après inhalation de DMDS pendant 6 heures : système nerveux autonome, activité du SNC, excitabilité et physiologie du SNC. Le poids et les dimensions du cerveau des animaux exposés n'ont pas été modifiés par rapport aux témoins. Aucune lésion neurohistopathologique n'a été observée à la concentration de 750 ppm.

Concentrations (ppm)	Effets
0	-
100	Salivation 4/12M, 3/12F
200	Salivation 6/12M, 6/12F
	Dépôts rouges autour du museau 7/12 F
	Tremblements 2/12F
750	Salivation 3/12M, 6/12F
	Dépôts rouges autour du museau 5/11 F
	Augmentation significative des yeux mi-clos
	Toilettage et miction augmentée
	Hypothermie
	Perte de poids à J7 et J14
	Diminution de l'activité locomotrice
	Tremblement 2/11F

- **Kirkpatrick (2008)** Cotation 1b (Étude réalisée selon les BPL et selon un protocole comparable aux lignes directrices U.S. EPA OPPTS 870.6200 et OECD 403)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rat CrI :CD®(SD)
  - ✓ **Conditions expérimentales** : les rats sont exposés en corps entier dans une enceinte d'inhalation de 1 m<sup>3</sup>.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** :  
Concentrations nominales : 0, 50, 150, 300, 600 ppm  
Concentrations analytiques : 0, 50.2, 149.8, 300.3, 589.3 ppm (par chromatographie en phase gazeuse)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures par jour pendant 1 jour ou 5 jours
  - ✓ **Période d'observation** : La mortalité et les signes cliniques, ainsi que le poids corporel ont été observés pendant 14 jours. Une observation clinique détaillée a été réalisée avant l'exposition et avant le sacrifice des animaux. Lors du sacrifice, tous les animaux ont subi un examen macroscopique. L'épithélium nasal et les cornets nasaux ont fait l'objet d'un examen histopathologique.



- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 20 mâles et 20 femelles par lot (10/sexe sont sacrifiés après une exposition unique et 10/sexe sont sacrifiés après 5 expositions)
  - ✓ **Groupe témoin** : oui
  - ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été observée. Aucune observation clinique liée au traitement n'a été observée. Il a été observé des diminutions de poids corporel chez tous les groupes traités. Des changements histopathologiques de l'épithélium nasal (inflammation, dégénérescence et/ou hyperplasie aiguë) et des cornets nasaux (prolifération fibro-osseuse à partir de 150 ppm, probablement secondaire à l'inflammation), ainsi que des modifications des poids absolu et relatif du poumon (chez les femelles traitées à 300 et 600 ppm) ont été enregistrées. La régénération de l'épithélium olfactif malgré l'exposition continue indique la récupération possible après arrêt de l'exposition. **La concentration sans effet (CSE) du DMDS sur l'épithélium nasal a été inférieure à 50 ppm.**
- **Kirkpatrick (2009)** Cotation 1a (Étude réalisée selon les BPL et selon un protocole comparable aux lignes directrices U.S. EPA OPPTS 870.6200 et OECD 403)
    - ✓ **Espèce étudiée** : rat Crl :CD®(SD)
    - ✓ **Conditions expérimentales** : les rats sont exposés en corps entier dans une enceinte d'inhalation de 2 m<sup>3</sup>.
    - ✓ **Concentrations d'exposition** :
      - Concentrations nominales : 0, 5, 10, 12,5 et 18 ppm
      - Concentrations analytiques : 0, 5,0, 8,9, 12,6 et 18,4 ppm (par chromatographie en phase gazeuse)
    - ✓ **Temps d'exposition** : 24 heures
    - ✓ **Période d'observation** : La mortalité et les signes cliniques ont été enregistrés durant l'exposition. Une observation clinique détaillée et l'enregistrement du poids corporel ont été réalisés avant exposition et avant le sacrifice final (24 heures après la fin de l'exposition). Lors du sacrifice, tous les animaux ont subi un examen macroscopique. L'épithélium nasal et les cornets nasaux ont fait l'objet d'un examen histopathologique.
    - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles par lot
    - ✓ **Groupe témoin** : oui
    - ✓ **Résultats** : Aucune mortalité n'a été enregistrée. Aucune observation clinique ni microscopique n'a été relevée. Le poids corporel des animaux n'a pas été affecté par l'exposition au DMDS.
      - Une dégénérescence de l'épithélium olfactif a été identifiée chez 2/10 animaux du groupe contrôle.
      - Une dégénérescence concentration-dépendante de l'épithélium olfactif a été observé aux sections nasales II-VI (12.6 et 18.4 ppm) et III, IV, V (8.9 ppm).

La dégénérescence des sections nasales observée à 8.9 ppm correspondaient à des foci discrets individualisés, de très petite taille, caractérisés par une vacuolisation cellulaire et des pycnoses. A 12.6 ppm, les modifications étaient des zones discrètes correspondant à un faible pourcentage de l'épithélium olfactif. Ces changements réversibles et sans conséquence clinique n'ont pas été considérés comme adverses.

Une légère augmentation des incidences des inflammations des épithéliums olfactif et respiratoire a été enregistrée à 18.4 ppm dans les sections nasales III-V.

Aucune modification dégénérative liée à la substance n'a été observée dans les épithéliums respiratoires, transitionnels ou squameux.

<b>Incidence et intensité des dégénérescences de l'épithélium olfactif (Jour 2)</b>					
Concentration nominale (ppm)	0	5,0	8,9	12,6	18,4
Section nasale II	10	10	10	10	10
Incidence totale	0	0	0	2	5
minimale	-	-	-	2	2
moyenne	-	-	-	0	2
modérée	-	-	-	0	1
Section nasale III	10	10	10	10	10
Incidence totale	1	0	2	2	10
minimale	1	-	2	2	5
moyenne	0	-	0	0	2
modérée	0	-	0	0	3
Section nasale IV	10	10	10	10	10
Incidence totale	1	0	2	5	10
minimale	1		2	5	3
moyenne	0		0	0	7
Section nasale V	10	10	10	10	10
Incidence totale	0	0	2	6	10
minimale	-	-	2	6	9
moyenne	-	-	0	0	1
Section nasale VI	10	10	10	10	10
Incidence totale	0	0	0	3	4
minimale	-	-	-	3	3
moyenne	-	-	-	0	1

Les effets observés dans les groupes 8.9 et 12.6 ppm étant minimes et comparables à ceux observés dans le group témoin, ils n'ont pas été considérés comme liés à l'exposition au DMDS. La dégénérescence de l'épithélium olfactif (effet réversible) est significative à 18,4 ppm et constitue l'effet critique de cette étude.

**La CSE de cette étude est de 12,6 ppm pour une exposition continue de 24 heures.**

#### **4.2.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### **4.2.3 CHEZ LE CHIEN**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### **4.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## 5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 5.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 5.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de **Kirkpatrick (2005)** (cotation 1).

L'étude de Tansy et col. (1981) n'a pas été retenue car des informations importantes étaient manquantes (pureté, concentrations analytiques, signes cliniques et observations macroscopiques non disponibles)

#### 5.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit standard ». 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 :

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

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $t$  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  $C_i$
- $t_i$  : le temps d'exposition du groupe  $i$ .

L'étude utilisée pour la dérivation des seuils de mortalité est celle de Kirkpatrick (2005) qui propose plusieurs couples durée/concentration (4 ou 6 heures). La période d'observation suite à l'exposition de 6 heures n'est que de 2 heures, et la mortalité consécutive à l'exposition pourrait théoriquement être sous-estimée. Cependant, les données de l'étude par inhalation de 4 heures, dans laquelle les animaux ont été observés pendant 14 jours, n'indiquent aucune mortalité après le temps 4h06 après le début de l'exposition (voir description de l'étude). Par conséquent, il est très peu probable qu'une mortalité supplémentaire soit observée après l'exposition de 6 heures ; le temps d'observation de 2 heures est alors suffisant pour l'observation de la mortalité après exposition aiguë chez le rat.

De façon à augmenter la puissance du test statistique, nous avons combiné les données des deux couples durée/concentration et employé le modèle « Probit-standard ».

L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

Le calcul des  $CL_{50}$ ,  $CL_{05}$  et  $CL_{01}$  en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) 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 :

$$CL1\% = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(t))$$

$$CL5\% = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(t))$$

$$CL50\% = \exp(\mu - m\log(t))$$

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur  $n$  de la relation de Haber ( $C^n \cdot t = k$ ) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

### **Probit standard avec deux temps d'exposition :**

L'équation probit établie et la valeur  $n$  correspondante, pour l'étude de Kirkpatrick (2005), est la suivante :

$$Y = 5,263 \ln(\text{concentration}) + 7,767 \ln(t) - 80,326$$

$$n = 0,678$$

$$IC95 [0,465 - 1,462]$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et la durée d'exposition en minutes.

## 5.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

### 5.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Des cas d'intoxications involontaires sont reportés sous forme de dépression du système nerveux central. Aucune indication quant aux concentrations d'exposition n'est rapportée.

### 5.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL

Étude	Concentrations (ppm)	Temps (min)	Effets
Nemec 2005	0	240	-
	100	240	Salivation 4/12M, 3/12F
	200	240	Salivation 6/12M, 6/12F Dépôts rouges autour du museau 7/12 F Tremblements 2/12F
	750	240	Salivation 3/12M, 6/12F Dépôts rouges autour du museau 5/11 F Augmentation significative des yeux mi-clos Toilettage et miction augmentée Hypothermie Perte de poids Diminution de l'activité locomotrice Tremblement 2/11F
Kirkpatrick 2008	0	360	- - - -
	50	360	Diminution du poids corporel chez les mâles Modifications observées dans 3 types d'épithéliums: transitionnel, respiratoire et olfactif
	150	360	Diminution du poids corporel chez les mâles Diminution du poids absolu des reins chez les mâles

			Modifications observées dans 3 types d'épithéliums: transitionnel, respiratoire et olfactif
	300	360	Diminution du poids corporel chez les mâles Augmentation des poids relatif et absolu des poumons chez les femelles Augmentation du poids relatif des poumons chez les mâles
	600	360	Diminution du poids corporel chez les mâles Augmentation des poids relatif et absolu des poumons chez les femelles Augmentation du poids relatif des poumons chez les mâles Diminution du poids absolu des reins chez les mâles Modifications observées dans 3 types d'épithéliums: transitionnel, respiratoire et olfactif
Kirkpatrick 2009	18	1440	Modifications observées dans l'épithélium olfactif

## 6. REVUE DES RESULTATS

### 6.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

Au vu des effets observés chez le rat lors d'une exposition aiguë, la toxicité primaire du DMDS correspond à des effets systémiques et se traduit par des signes de dépression du système nerveux central (SNC).

Chez le rongeur, des signes d'atteinte fonctionnelle du SNC ont été observés après une exposition aiguë par inhalation (Kirkpatrick 2005). Les animaux ont présenté une diminution de l'état d'alerte, des tremblements et une augmentation de la difficulté de manipulation après exposition à 847 ppm pendant 4 heures. Aux concentrations plus élevées, des signes de ptialisme, d'ataxie et d'altération de la mobilité ont été observés (1188 et 1308 ppm). A la concentration la plus élevée (1650 ppm), les animaux ont présenté une altération de la démarche.

Des signes similaires ont été observés après exposition pendant 6 heures à des concentrations de 637, 737, et 894 ppm (ptialisme, diminution de l'état d'alerte et altération de la démarche puis difficulté de manipulation et tremblements) (Kirkpatrick 2005).

Une étude spécifique d'évaluation de la neurotoxicité (Nemec 2005) a montré des signes cliniques d'altération fonctionnelle du SNC après exposition pendant 6 heures à des concentrations de 100, 200 et 750 ppm (salivations, tremblements, yeux mi-clos, hypothermie, perte de poids, diminution de l'activité locomotrice) mais aucune atteinte histoneuropathologique.

Une injection intrapéritonéale chez la souris à la concentration de 35 à 40 mg/kg a permis la mise en évidence de trois composés volatiles sulfurés dans l'air expiré : DMDS inchangé, sulfure de diméthyle, et méthylmercaptan (Susman 1978). L'excrétion du DMDS a atteint un maximum entre 3 et 6 minutes après injection, et la totalité excrétée a atteint 5 % de la dose administrée.

Les dérivés sulfurés, comme le méthylmercaptan, entraînent une inhibition de la cytochrome oxydase et de la phosphorylation oxydative (Weaver 1975), pouvant ainsi expliquer les effets toxiques du DMDS (Steven 1981, Venkatraghavan et Smith 1983, Valentine et Paglia 1983).

**Les données disponibles chez l'homme sont insuffisantes pour être exploitées. Les données expérimentales disponibles chez le rat montrent que le mécanisme d'action toxique aigu du DMDS est de deux types, un effet systémique sur le SNC et un effet local sur l'épithélium nasal.**

De plus le DMDS est rapidement dégradé dans l'air (demi-vie de 1 à 4 heures) (Sickles et col, 1978, Yin et col., 1990). A titre de précaution, il n'est pas tenu compte de cette dégradation jusqu'à 240 min d'exposition. A partir de 240 min, on retiendra les valeurs seuils dérivées pour 240 min d'exposition.



## 6.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

L'étude retenue est celle de Kirkpatrick (2005). Deux temps d'exposition ont été testés et le modèle utilisé est par conséquent le modèle probit-standard.

CL <sub>01</sub> (ppm)		CL <sub>05</sub> (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	2727970	1	3107460
10	91228	10	103919
20	32802	20	37365
30	18032	30	20540
60	6483	60	7385
120	2331	120	2655
240	838	240	955
480	301	480	343

$$Y = 5,263 \ln(\text{concentration}) + 7,767 \ln(\text{temps}) - 80,326$$

$$n = 0,678 \quad \text{IC95 [0,465 - 1,462]}$$

Au vu de la conclusion établie en § 6.1, Un facteur d'extrapolation inter-espèce de 3 est appliqué, compte tenu du mode d'action systémique du DMDS ainsi qu'un second facteur de 3 pour tenir compte de l'extrapolation intra-espèce.

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1166965	303108
10	39025	10136
20	14032	3645
30	7714	2004
60	2773	720
120	997	259
240	358	93
480	358	93

TEMPS (min)	S.E.L.S.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1329302	345273
10	44454	11547
20	15984	4152
30	8787	2282
60	3159	821
120	1136	295
240	409	106
480	409	106

### 6.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Dans l'étude de Kirkpatrick (2008), des rats exposés pendant 6 heures à une concentration de 150 ppm de DMDS ont présenté une prolifération fibro-osseuse des cornets nasaux. Cette prolifération, secondaire à l'effet irritant du DMDS, est considérée comme irréversible. Compte-tenu de l'effet local, un facteur de sécurité de 3 est appliqué pour extrapoler un S.E.I de 50 ppm/6h chez l'homme.

La loi de Haber a été appliquée avec n=3 pour l'extrapolation vers les courtes durées d'exposition, et n=1, pour l'extrapolation vers les durées d'exposition plus élevées et les S.E.I. sont de :

TEMPS (min)	S.E.I.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1369	356
10	636	165
20	504	131
30	441	114
60	350	91
120	278	72
240	220	57
480	220	57

### 6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Après une inhalation unique pendant 6 heures à la concentration de 50 ppm (Kirkpatrick 2008), les rats ont présenté :

- Épithélium squameux nasal : inflammation aiguë minime, dégénérescence minime à légère,
- Épithélium transitionnel : inflammation aiguë minime, dégénérescence minime à légère,
- Épithélium respiratoire : inflammation aiguë minime à légère, dégénérescence minime,
- Épithélium olfactif : dégénérescence minime à modérée.

Après inhalation répétée de 5 jours (6 heures/jour) à la concentration de 50 ppm (Kirkpatrick 2008), les rats ont présenté :

- Épithélium squameux nasal : inflammation aiguë minime, hyperplasie minime,
- Épithélium transitionnel : inflammation aiguë minime, dégénérescence minime à légère, hyperplasie minime à légère,
- Épithélium respiratoire : inflammation aiguë minime, hyperplasie minime,
- Épithélium olfactif : dégénérescence minime à modérée, régénération minime,

Après 5 jour d'inhalation, des phénomènes de régénération concentration-dépendants ont été mis en évidence dans l'épithélium olfactif.

Après inhalation répétée pendant 90 jours (6 heures/jour, 5 jours/semaine) à la concentration de 50 ppm (Collins, 1992), les rats ont présenté :

- Épithélium de la paroi latérale de la cavité nasale antérieure et aspects latéraux des cornets nasaux : métaplasie squameuse,
- Épithélium olfactif : atrophie
- Épithélium respiratoire : métaplasie squameuse

Après une période de repos de 4 semaines, une métaplasie squameuse de l'épithélium olfactif et une atrophie/microcavitation de l'épithélium olfactif minime à légère étaient toujours observés.

Compte tenu de la similarité des effets observés dans ces trois études (inhalation répétée pendant 90 jours, pendant 5 jours et après inhalation unique), ainsi que du phénomène de régénération mis en évidence après inhalation répétée de 5 jours, **la concentration de 50 ppm (pour 6 heures d'exposition ; Kirkpatrick, 2008) semble être une concentration seuil pour la détermination des effets réversibles chez le rat.**

Compte tenu du mode d'action local du DMDS sur la muqueuse nasale, le facteur de sécurité intra-espèce appliqué pour l'extrapolation à l'homme est de 3. La valeur pour les S.E.R. chez l'homme est par conséquent de 16.6 ppm pour une exposition de 6 heures.

La loi de Haber a été appliquée avec n=3 pour l'extrapolation vers les courtes durées d'exposition, et n=1, pour l'extrapolation vers les durées d'exposition plus élevées et les S.E.R. sont de :

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	455	118
10	211	55
20	167	44
30	146	38
60	116	30
120	92	24
240	73	19
480	73	19

## 6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil olfactif proposé se base sur l'étude de McKown (2008) et est de 8-10 ppb (0,0308 – 0,0385 mg/m<sup>3</sup>).

## 7. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	S.E.L.S.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1329302	345273
10	44454	11547
20	15984	4152
30	8787	2282
60	3159	821
120	1136	295
240	409	106
480	409	106

TEMPS (min)	S.P.E.L.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1166965	303108
10	39025	10136
20	14032	3645
30	7714	2004
60	2773	720
120	997	259
240	358	93
480	358	93

$$Y = 5,263 \ln(\text{concentration}) + 7,767 \ln(\text{temps}) - 80,326$$

$$n = 0,678 \quad \text{IC95 [0,465 - 1,462]}$$

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	S.E.I..	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1369	356
10	636	165
20	504	131
30	441	114
60	350	91
120	278	72
240	220	57
480	220	57

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	S.E.R.	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	455	118
10	211	55
20	167	44
30	146	38
60	116	30
120	92	24
240	73	24
480	73	24

◆ **Seuil de perception**

Le seuil olfactif proposé est de 8 à 10 ppb.

## 8. REFERENCES

Arkema. Cerexagri B.V. (2005a) Dimethyldisulfide TC: Vapour pressure, boiling point and melting point of dimethyl disulfide TC. Final report DL 05-078. 2005. Rapport ARKEMA non publié.

Arkema. Cerexagri B.V. (2005b) Dimethyldisulfide: Hazard assessment studies - Explosivity, oxidizing properties, flash-point and autoflammability of dimethyl disulfide (DMDS) TC. Final report DL05-003. Rapport ARKEMA non publié.

Arkema. Cerexagri B.V. (2006) Dimethyldisulfide: Water solubility, Henry's law constant, dissociation constant in water and surface tension of DMDS. Final report DL 05-097. Rapport ARKEMA non publié.

Collins CJ (1992) DMDS: 90 day inhalation toxicity study in the rat with a 4 week recovery period, Hazelton UK, n° 6491-514/7. Rapport ARKEMA non publié.

EC-JRC, <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>

Elf Atochem, Toxicovigilance, Fiche n° 8906, 20-12-89.

Elf Atochem, Toxicovigilance, Fiche n° 8908, 30/09/98.

Elf Atochem, Toxicovigilance, Fiche n° 8909, 30/09/98.

Elf Atochem, Toxicovigilance, Fiche n° 8910, 30/09/98.

Elf Atochem, Toxicovigilance, Fiche n° 8911, 30/09/98.

INERIS (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude 19/12/2007 N°DRC-07-82347-07520A.

Jäppinen P, Kangas JS, Silakowski L, et al. (1993) Volatile metabolites in occupational exposure to organic sulfur compounds. Arch. Toxicol., 67, 104-106.

Jäppinen P, Tola S (1990) Cardiovascular mortality among pulp mill workers. Br. J. Ind. Med. 47, 259-262.

Kangas J, Jäppinen P, Savolainen H (1984) Exposure to Hydrogen Sulfide, Mercaptans and Sulfur Dioxide in Pulp Industry. Amer. Ind. Hyg. Assn. J., 45, 787-790.

Kirkpatrick DT (2005) Acute Inhalation Toxicity Study Of Dimethyl Disulfide (DMDS) In Albino Rats, rapport WIL-160120. Rapport ARKEMA non publié.

Kirkpatrick DT (2008) Dimethyldisulfide: A 5-day inhalation toxicity study of dimethyl disulfide (DMDS) in albino rats with microscopic examination of the upper respiratory tract. WIL-RES-LAB. Rapport ARKEMA non publié.

Kirkpatrick DT (2009) Dimethyldisulfide: A single exposure inhalation toxicity study of dimethyl disulfide (DMDS) in albino rats with microscopic examination of the upper respiratory tract. WIL-RES-LAB. Rapport ARKEMA non publié.

Lauressergues H, Dimethyl Disulfure: Etude De La Toxicité Aiguë Du Dimethyl Disulfure, Unite-Exp-En-Bosc. Rapport ARKEMA non publié.

Ljunggren G, Norberg B (1943) On The Effect And Toxicity Of Dimethyl Sulfide, Dimethyl Disulfide And Methyl Mercaptan. Acta Physiol. Scand., 5, 248-255.

Merck index 14<sup>th</sup> edition, 2006.

McKown C, Arkema Inc., Literature Review - Odor Threshold of Dimethyl disulfide (DMDS). October 3<sup>rd</sup> 2008.

Nemec MD (2005) Dimethyl Disulfide: An Acute Neurotoxicity Study Of Dimethyl Disulfide In Rats. Wil Research Lab. Rapport ARKEMA non publié.

Sickles JE et col. (1978) Investigation of the atmospheric chemistry of emissions from fuel conversion facilities. Proc. Air Pollut. Control Assoc., 4, 1-15.

Steven FS, Griffin MM, Smith RH (1981). Disulphide exchange reactions in the control of enzymatic activity. Eur. J. Biochem., 199, 75-78.

Susman JL, Hornig JF, Sally C, Thomae SC, Smith RP (1978) Pulmonary Excretion Of Hydrogen Sulfide, Methanethiol, Dimethyl Sulfide And Dimethyl Disulfide In Mice. Drug. Chem. Toxicol., 1, 327-338.

Tansy MF, Kendall FM, Fantasia J, Landin WE, Oberly R (1981) Acute And Subchronic Toxicity Studies Of Rats Exposed To Vapors Of Methyl Mercaptan And Other Reduced-Sulfur Compounds. J. Toxicol. Environ. Health., 8, 71-88.

Valentine, WN, Paglia DE. (1983). Studies with human erythrocyte pyruvate kinase (PK): effective modification of sulfhydryl groups. Br. J. Haematol., 53, 385-398.

Venkatraghavan V, Smith DJ (1983). Active site directed inhibition of carnitine acetyltransferase. Arch. Biochem. Biophys. 220: 193-199.

Weaver R, Van Gelder BF, Dervatanian DV (1975) Biochemical and biophysical studies on cytochrome c oxidase. XX. Reaction with sulphide. Biochim. Biophys. Acta, 387, 189-199.

Yin F et col. (1990) J. Atmosph. Chem., 11, 365-399.



## 9. LISTE DES ANNEXES

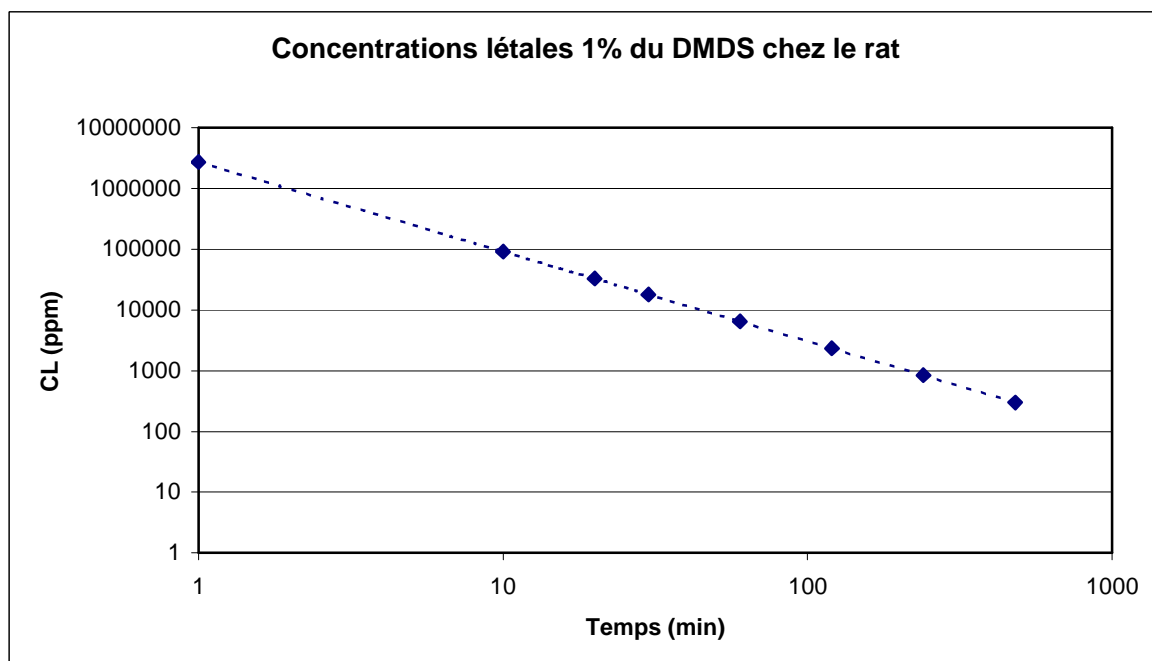
<b>Repère</b>	<b>Désignation</b>	<b>Nombre de pages</b>
<a href="#">Annexe 1</a>	Données de l'étude utilisées pour la modélisation : Étude de Kirkpatrick (2005)	<a href="#">1</a>
<a href="#">Annexe 2</a>	Concentrations létales déterminées pour le DMDS chez le rat	<a href="#">2</a>
<a href="#">Annexe 3</a>	Sortie du logiciel Probit standard pour 2 temps d'exposition	<a href="#">4</a>
<a href="#">Annexe 4</a>	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	<a href="#">1</a>

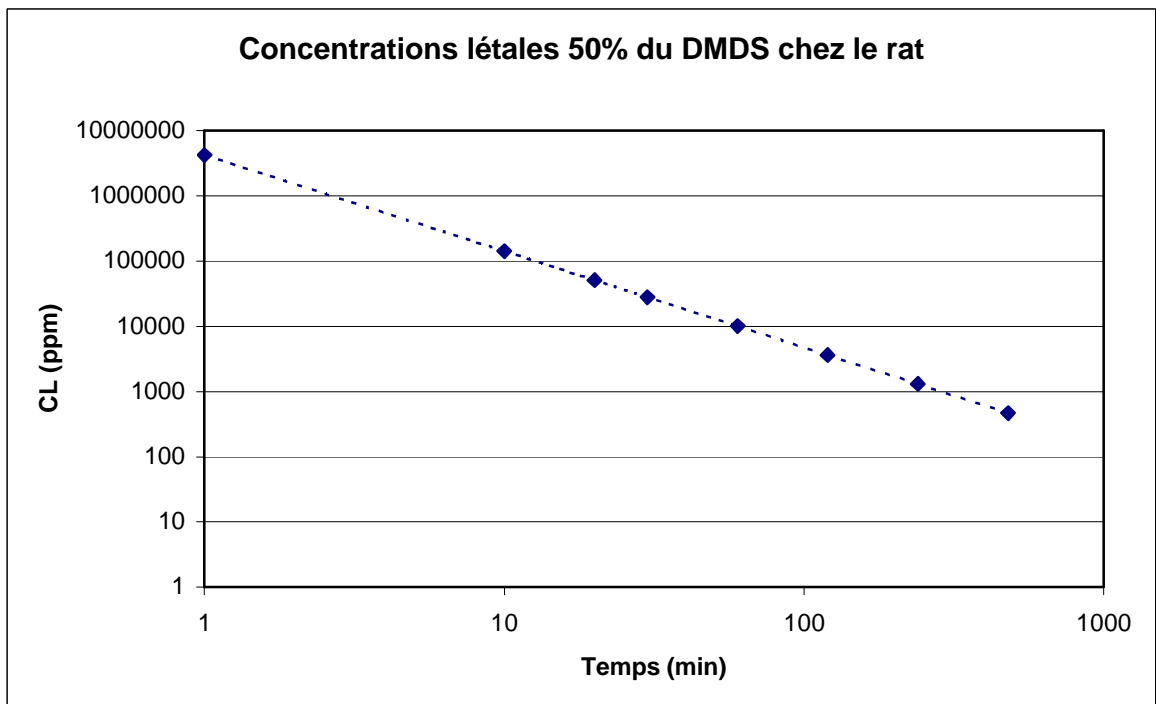
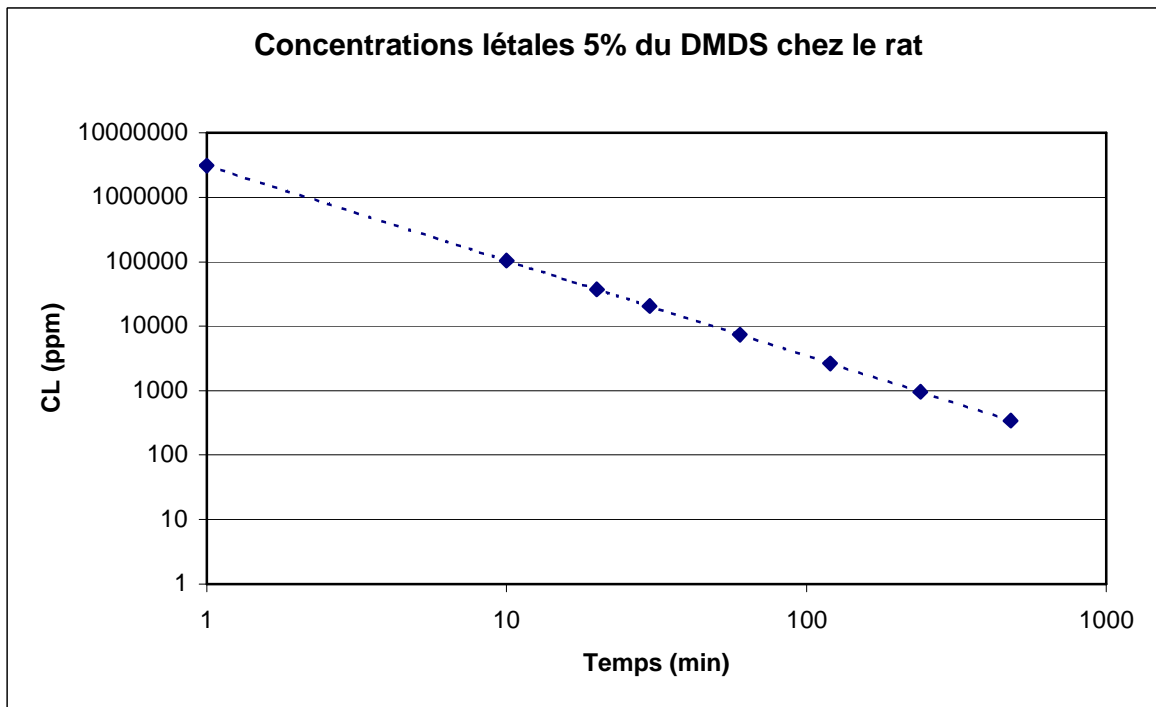
**Annexe 1 :**  
**Données de l'étude utilisée pour la modélisation : Étude de Kirkpatrick (2005)**

Concentration (ppm)	Temps d'exposition (h)	Mortalité
847	4	0/10
1188	4	4/10
1308	4	4/10
1650	4	9/10
637	6	0/4
737	6	3/5
894	6	5/5

**Annexe 2 :**  
**Concentrations létales déterminées pour le DMDS chez le rat**

Temps (min)	CL1% (ppm)	CL5% (ppm)	CL50% (ppm)
1	2727970	3107460	4248600
10	91228	103919	142081
20	32802	37365	51086
30	18032	20540	28083
60	6483	7385	10097
120	2331	2655	3631
240	838	955	1305
480	301	343	469





### Annexe 3 :

## Sortie du logiciel Probit standard pour 2 temps d'exposition (Kirkpatrick 2005)

### The data

Substance : Dimethyldisulfide

Species : rat

Study reference : Kirkpatrick 2005

Number of groups : 7

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
847	240	10	0
1188	240	10	4
1308	240	10	4
1650	240	10	9
637	360	4	0
737	360	5	3
894	360	5	5

### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
n	0.678	[ 0.465 , 1.462 ]
$\mu$	15.262	[ 10.9 , 19 ]
$\sigma$	0.19	[ 0.143 , 2.35 ]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

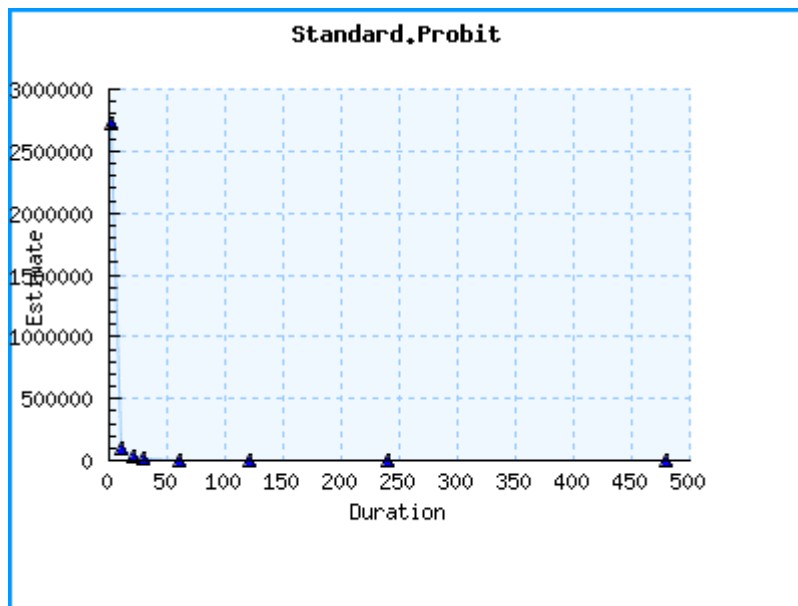
Effective toxic dose equation :

$$5.263 \ln(C) + 7.767 \ln(T) - 80.326$$

### Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

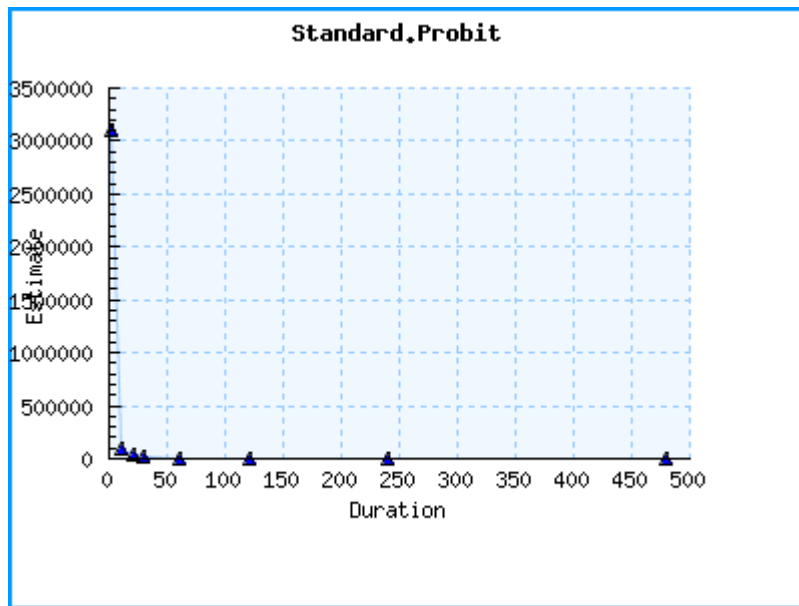
Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
-------------------------	-----------	-------------------------

1	2727970	[ 2190 , 57800000 ]
10	91228.4	[ 222 , 479000 ]
20	32801.7	[ 115 , 114000 ]
30	18031.7	[ 68.7 , 49700 ]
60	6483.42	[ 32.9 , 12400 ]
120	2331.16	[ 15.3 , 3190 ]
240	838.182	[ 6.54 , 951 ]
480	301.374	[ 2.53 , 377 ]



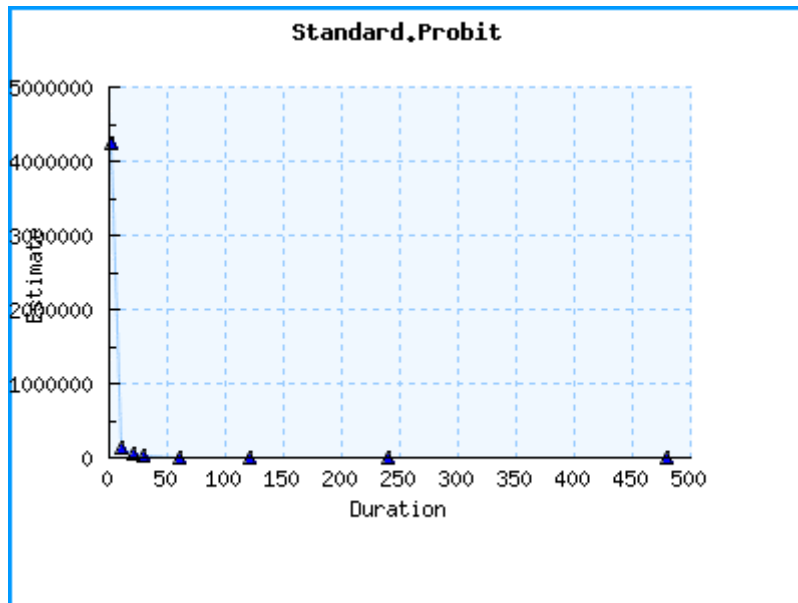
### Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	3107460	[ 7310 , 75600000 ]
10	103919	[ 1110 , 601000 ]
20	37364.8	[ 511 , 142000 ]
30	20540.1	[ 305 , 61900 ]
60	7385.33	[ 156 , 14800 ]
120	2655.44	[ 70.5 , 3740 ]
240	954.782	[ 32 , 1060 ]
480	343.298	[ 11.9 , 431 ]

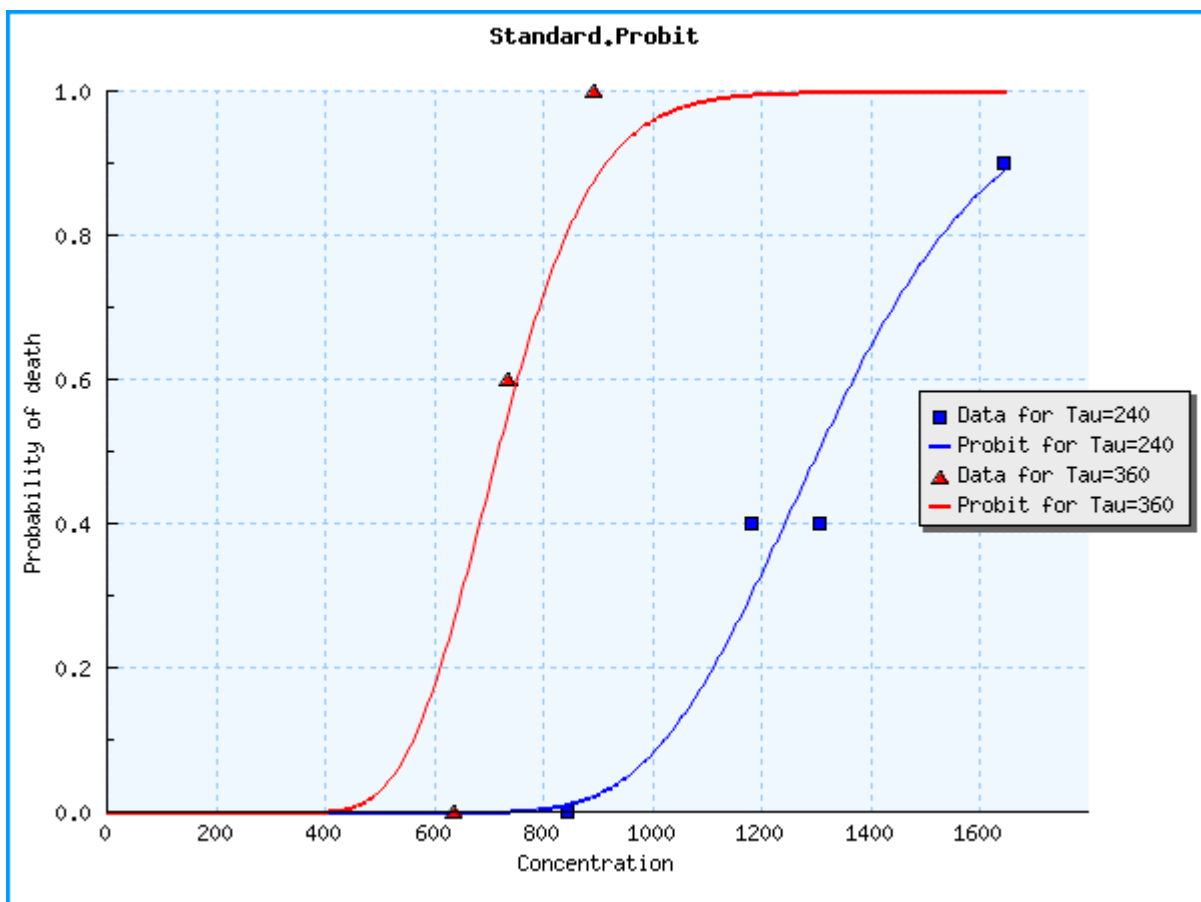


Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	4248600	[ 56400 , 187000000 ]
10	142081	[ 11700 , 1330000 ]
20	51086.1	[ 7270 , 306000 ]
30	28083	[ 5510 , 128000 ]
60	10097.4	[ 3430 , 29200 ]
120	3630.59	[ 2020 , 6690 ]
240	1305.4	[ 1110 , 1800 ]
480	469.366	[ 308 , 868 ]



Probability of an adverse response





**Annexe 4 :**  
**Critères pour la cotation de Klimisch (1997)**

<b>Cotation</b>	<b>Catégorie de validité</b>
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 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.
<b>2</b>	<b>Valide avec restriction</b>
- 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
<b>3</b>	<b>Non valide</b>
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
<b>4</b>	<b>Non évaluable</b>
- 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