

**Évaluation préalable pour le Défi concernant
le**

sulfate de diméthyle

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service

77-78-1

**Environnement Canada
Santé Canada**

Août 2009

Synopsis

Les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable du sulfate de diméthyle, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 77-78-1. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard de cette substance lors de la catégorisation visant la *Liste intérieure* dans le cadre du Défi. En effet, on considère que le sulfate de diméthyle présente un risque d'exposition intermédiaire pour les Canadiens et il a été classé par d'autres organismes sur la base de sa cancérogénicité et de sa génotoxicité. De plus, la substance ne répondait pas aux critères de la bioaccumulation ou de la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. Par conséquent, la présente évaluation du sulfate de diméthyle est axée sur les aspects relatifs à la santé humaine.

Selon les renseignements transmis en réponse à un avis émis conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise canadienne n'a déclaré avoir fabriqué du sulfate de diméthyle en une quantité égale ou supérieure au seuil de 100 kg au cours de l'année civile 2006. Par ailleurs, on a déclaré qu'une quantité approximative de 1 000 kg de cette substance a été importée au Canada durant cette même année. Les réponses aux enquêtes menées sous le régime de l'article 71 ont indiqué que le sulfate de diméthyle est principalement utilisé au Canada comme intermédiaire chimique par l'industrie pharmaceutique. En se fondant sur l'information présentée dans la littérature scientifique et technique disponible, le sulfate de diméthyle peut aussi être appliqué en tant qu'agent de méthylation pour convertir des composés tels que les phénols et les amines en leurs dérivés méthylés dans la production de produits tels que teintures, fragrances, surfactants et flocculants pour le traitement de l'eau et des eaux usées. D'autres produits, tels que des produits chimiques photographiques, peuvent également être fabriqués au moyen de l'alkylation du sulfate de diméthyle avec de l'azote, de l'oxygène et du soufre.

On croit que les émissions de cette substance dans l'environnement ambiant proviennent principalement de sources anthropiques. Le sulfate de diméthyle peut aussi être formé dans les émissions atmosphériques d'installations brûlant des carburants fossiles contenant du soufre. La principale voie d'exposition de la population générale au sulfate de diméthyle est sans doute par inhalation de l'air ambiant, et l'exposition par d'autres milieux est vraisemblablement négligeable. L'exposition des consommateurs au diméthyle sulfate résiduel dans les produits est présumée être non significative.

En fonction principalement des évaluations réalisées par d'autres organismes nationaux et internationaux selon la méthode du poids de la preuve, la cancérogénicité est un effet critique pour la caractérisation du risque pour la santé humaine. L'augmentation de l'incidence des tumeurs a été observée chez de multiples espèces d'animaux de laboratoire exposés à la substance par inhalation ou injection sous-cutanée. Des tumeurs ont également été observées chez de jeunes rats exposés au sulfate de diméthyle pendant la gestation. Le sulfate de diméthyle s'est constamment révélé génotoxique dans de nombreux essais *in vivo* et *in vitro* et est un agent d'alkylation puissant de l'ADN. Bien

que le mode d'induction des tumeurs par le sulfate de diméthyle n'ait pas été complètement élucidé, on ne peut exclure la possibilité que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire résultent d'une interaction directe avec le matériel génétique.

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

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

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

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

Introduction

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

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

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

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

Il a été déterminé que la substance appelée sulfate de diméthyle doit faire l'objet d'une évaluation des risques pour la santé humaine en toute priorité, à cause du risque d'exposition des humains (REI) qu'elle représente et du classement attribué par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité et de sa génotoxicité. Le volet du Défi portant sur le sulfate de diméthyle a été lancé le 17 novembre 2007 au moyen d'un avis paru dans la *Gazette du Canada* (Canada, 2007). En même temps a été publié le profil de cette substance qui présentait l'information technique concernant la santé humaine et l'environnement (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des renseignements sur la substance ont été communiqués en réponse au Défi.

Conformément à la LCPE (1999), une priorité élevée a été donnée à l'évaluation des risques que présente le sulfate de diméthyle pour la santé humaine. L'évaluation des risques pour l'environnement n'a toutefois pas été jugée prioritaire à la lumière de l'évaluation de la persistance, du potentiel de bioaccumulation et de la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques, effectuée au moment de la catégorisation des substances de la Liste intérieure des substances (LIS). Par conséquent, la présente évaluation est axée sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

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

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

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

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

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente

évaluation préalable qui portent sur la santé humaine ont fait l'objet de consultation ou d'étude rédigées par des pairs. Des commentaires sur les portions techniques concernant la santé humaine ont été reçus de la part d'experts scientifiques désignés et dirigés par la Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), notamment M. Bernard Gadagbui (TERA), M. Michael Jayjock (The Lifeline Group) et M^{me} Susan Griffin (US EPA). Gradient Corporation a aussi formulé des commentaires sur ces sections. Les parties de l'évaluation portent sur l'écologie ont également fait l'objet d'une consultation et d'un contrôle indépendants par des pairs. Par ailleurs, l'ébauche de cette évaluation préalable a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques.

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

Identité de la substance

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

Tableau 1. Identité de la substance - sulfate de diméthyle

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)	77-78-1
Nom dans la Liste intérieure des substances (LIS)	Sulfate de diméthyle
Noms dans les National Chemical Inventories (NCI) ¹	<i>Dimethyl sulfate (ECL, TAIWAN)</i> <i>Sulfuric acid dimethyl ester (ECL)</i> <i>DIMETHYLSULFATE (PICCS)</i> <i>METHYL SULFATE (PICCS)</i> <i>SULFURIC ACID DIMETHYLESTER (PICCS)</i> <i>Sulfate de diméthyle (français) (DSL, EINECS)</i> <i>Dimethylsulfat (allemand) (EINECS, SWISS)</i> <i>Sulfato de dimetilo (espagnol) (EINECS)</i>
Autres noms	<i>Dimethyl monosulfate</i> <i>DMS</i> <i>NSC 56194, UN 1595, UN 1595 (DOT)</i>
Groupe chimique (Groupe de la LIS)	Composés organiques
Principale classe chimique ou utilisation	Sulfates
Principale sous-classe chimique	Esters
Formule chimique	C ₂ H ₆ O ₄ S
Structure chimique	
SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)	O=S(=O)(OC)OC
Masse moléculaire	126,13 g/mol

¹ National Chemical Inventories (NCI), 2006 : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); SWISS (Inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse); TAIWAN.

Propriétés physiques et chimiques

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

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du sulfate de diméthyle

Propriété	Type	Valeur	Classement ¹	Références
Point de fusion (°C)	expérimental	-27		CRC Handbook, 2006
Point d'ébullition (°C)	expérimental	188		Merck Index, 1996
Masse volumique (kg/m ³ à 20 °C)	expérimental	1333		Merck Index, 1996
Pression de vapeur (Pa) ²	expérimental	90 (0.677 mm Hg)	modéré	HSDB, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa m ³ /mol à 20 °C) ³	estimé	0,41 (4,0 x 10 ⁻⁶ atm m ³ /mol)	modéré	Physprop, 2006
Solubilité dans l'eau (mg/L)	expérimental	28 000	très élevé	HSDB, 2008
Log K _{oe} (coefficient de partage octanol/eau; sans dimension)	modélisé	0,16	faible	KOWWIN, 2000
Log K _{co} (coefficient de partage carbone organique/eau; sans dimension)	modélisé	0,93 ⁴ – 1,17 ⁵	Très faible	KOCWIN, 2009

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

² Converti à partir de la valeur 0,677 mm Hg

³ Converti à partir de la valeur 4,0 x 10⁻⁶ atm•m³/mol

⁴ K_{co} estimé à l'aide des ensembles de données d'apprentissage et de validation de l'Index de connectivité moléculaire (ICM)

⁵ K_{co} estimé à partir du log K_{oe}

Sources

La présence du sulfate de diméthyle dans l'environnement provient principalement de sources anthropiques. Cette substance chimique peut pénétrer dans l'environnement au moment de sa fabrication, au cours de son emploi dans l'industrie en tant qu'agent de méthylation dans la préparation de nombreux produits intermédiaires et terminaux (HSDB, 2008). Les déchets des industries peuvent contenir du sulfate de diméthyle, toutefois, cette substance chimique peut être décomposée avant son élimination (PISC, 1985).

Les émissions de sulfate de diméthyle dans l'air peuvent également avoir lieu pendant la combustion du soufre contenant des combustibles fossiles (p. ex., dans les gaz d'échappement et les matières particulaires des centrales thermiques alimentées au charbon ou au mazout) [EA, 2008].

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

Utilisations

Le sulfate de diméthyle est utilisé au Canada comme intermédiaire pharmaceutique, D'après les données présentées conformément à l'article 71 de la LCPE (1999).

D'après d'autres publications techniques et scientifiques, le sulfate de diméthyle est principalement utilisé dans les industries pharmaceutique et chimique. Le sulfate de diméthyle est un agent alkoylant puissant qui peut être utilisé dans la préparation d'une grande variété de substances et de produits, particulièrement les colorants, les produits chimiques agricoles, les médicaments et d'autres produits spécialisés. La méthylation des phénols forme de l'éther qui sert d'intermédiaire dans la fabrication de produits commerciaux, tels que les colorants et les parfums. La méthylation des amines forme des sels d'ammonium quaternaire, qui sont utilisés comme surfactants, adoucisseurs de tissus et flocculants dans le traitement de l'eau et des boues d'épuration (McCormack, 2000; DuPont, 2002; HSDB, 2008). Or, aucune utilisation du sulfate de diméthyle comme réactif dans la synthèse des sels d'ammonium quaternaire employés comme surfactants dans les produits chimiques agricoles et les adoucisseurs de tissus n'a été relevée au Canada. Par ailleurs, aucune donnée indiquant que cette substance est utilisée comme flocculant dans le traitement des eaux usées au Canada n'a été relevée.

D'autres produits, tels que des produits chimiques photographiques, des produits de finition et des arômes, sont également fabriqués par l'alkylation du sulfate de diméthyle avec du nitrogène, de l'oxygène et du soufre. Le sulfate de diméthyle peut aussi servir d'agent de sulfonation, de solvant, de stabilisant ou de catalyseur dans la production d'autres substances chimiques organiques (DuPont, 2002).

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

Rejets dans l'environnement

La production et le traitement du sulfate de diméthyle se déroulent normalement dans des systèmes fermés, mais on ne dispose d'aucune donnée de surveillance des rejets. Le sulfate de diméthyle n'est pas fabriqué au Canada, et la demande intérieure est comblée par des importations.

Des émissions de sulfate de diméthyle dans l'environnement peuvent se produire durant son utilisation en tant qu'agent de méthylation dans la préparation d'une grande variété d'intermédiaires et de produits. Les émissions fugitives et l'évacuation de gaz pendant la manutention, le transport et l'entreposage du sulfate de diméthyle pourraient aussi être des sources d'émissions atmosphériques. Un rejet direct dans l'environnement découlant du processus de méthylation est possible, mais seulement une petite portion du sulfate de diméthyle serait rejetée dans l'environnement durant son élimination, car il est surtout utilisé en tant qu'intermédiaire chimique dans des systèmes fermés (EURAR, 2002).

La combustion du soufre contenant du charbon ou du combustible dans les centrales thermiques peut également contribuer aux émissions de sulfate de diméthyle (EURAR, 2002). Le sulfate de diméthyle a été détecté dans les matières particulaires et dans la phase gazeuse des panaches sous le vent des centrales thermiques alimentées au charbon ou au mazout, ce qui laisse supposer que cette substance peut être un produit de la

réaction atmosphérique du SO₂ avec des composés organiques contenus dans les aérosols (Hanson *et al.*, 1985). Cependant, le sulfate de diméthyle dans l'atmosphère devrait être entraîné par les précipitations de pluie et rapidement hydrolysé.

Depuis 2001, aucun rejet n'a été déclaré en vertu de l'Inventaire national des polluants (INRP). Des rejets sur place dans l'air de 4 kg et de 13 kg ont été déclarés en 2000 et en 1999, respectivement (INRP, 2007). Selon des renseignements recueillis dernièrement à la suite d'un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) au sujet du sulfate de diméthyle, aucune entreprise n'a déclaré avoir rejeté cette substance en 2006 (Environnement Canada, 2008).

Devenir dans l'environnement

D'après les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (tableau 3), le sulfate de diméthyle demeure en grande partie dans le milieu où il est rejeté. Le sulfate de diméthyle devrait être présent dans l'atmosphère ambiante uniquement sous forme de vapeur, selon sa pression de vapeur modérée (tableau 2).

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

Rejets de la substance dans :	Fraction de la substance répartie dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	96,2	1,80	1,97	0
l'eau (100 %)	0,10	99,9	0	0
le sol (100 %)	0,60	2,60	96,8	0
l'air, l'eau et le sol (33 % chacun)	31,3	34,7	34	0

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

Le sulfate de diméthyle est très soluble dans l'eau, où il devrait s'hydrolyser assez rapidement (voir tableau 4). Il a été établi que, selon le pH et la température, le sulfate monométhylique, le méthanol et l'acide sulfurique de diméthyle sont des produits d'hydrolyse (EURAR, 2002). Comme l'indique la faible valeur estimée de la constante de la loi de Henry de 0,41 Pa m³/mol, la volatilisation ne devrait pas être un processus de perte important à partir de l'eau; le sulfate de diméthyle ne devrait pas être adsorbé fortement par les matières en suspension ou les sédiments en raison de ses faibles valeurs estimées de log K_{co}. Son faible potentiel d'adsorption indique également que, s'il est rejeté dans le sol, il serait très mobile. L'hydrolyse est probablement le processus de perte dominant dans les sols humides.

Persistence et potentiel de bioaccumulation

Persistence dans l'environnement

Les données empiriques concernant la dégradation du sulfate de diméthyle sont présentées au tableau 4.

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

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Références
Air	photooxydation	> 16	demi-vie (jours, calculée) ^a	Japar <i>et al.</i> , 1990; EURAR, 2002
	hydrolyse	< 1	demi-vie (heures)	Lee <i>et al.</i> , 1980
		> 1,38	demi-vie (jours) ^b	Japar <i>et al.</i> , 1990
Eau	hydrolyse	< 24	demi-vie (heures)	Lee <i>et al.</i> , 1980
	hydrolyse	1,15	demi-vie (heures, calculée) ^c	Robertson et Sugamori, 1966; HSDB, 1983-
Eau	biodégradation facile	>60	Taux de dégradation (évolution du CO ₂) en 28 jours	Rapport de l'industrie 1998 cité dans EURAR, 2002

^a Calculée à partir d'une durée de vie dans l'atmosphère de ≥ 23 jours dans des conditions troposphériques propres ($[\text{OH}] = 1,1 \times 10^6 \text{ cm}^{-3}$) à l'aide de la constante du taux de réaction de $\leq 5 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ molécule}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mesurée par (Japar *et al.*, 1990)

^b Calculée à partir d'une durée de vie dans l'atmosphère de ≥ 2 jours dans des conditions troposphériques propres ($[\text{H}_2\text{O}] = 15 \text{ torr}$) à l'aide de la constante du taux de réaction de $< 1,1 \times 10^{-23} \text{ cm}^3 \text{ molécule}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mesurée par (Japar *et al.*, 1990)

^c Calculée à l'aide de la constante du taux d'hydrolyse mesurée de $1,66 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (Robertson et Sugamori, 1966)

Dans l'air, la dégradation du sulfate de diméthyle sous l'effet de radicaux hydroxyles d'origine photochimique ne devrait pas s'avérer un processus important du devenir de cette substance selon sa demi-vie de > 16 jours (Japar *et al.*, 1990). Le sulfate de diméthyle ne devrait pas non plus se dégrader par photolyse directe. Toutefois, la substance ne devrait pas se dégrader plus rapidement par hydrolyse, comme l'indique la valeur calculée de la demi-vie dans l'atmosphère qui est supérieure à 1,38 jour (Japar *et al.*, 1990). De plus, comme il est très soluble dans l'eau, le sulfate de diméthyle devrait passer dans l'eau des nuages et celle du brouillard où il devrait subir une hydrolyse rapide, sa demi-vie étant inférieure à 1 heure, selon les données de Lee *et al.*, (1980) On peut donc en déduire que le sulfate de diméthyle n'est pas stable dans l'air et n'est pas passible d'un transport atmosphérique à longue distance. On peut donc conclure que le sulfate de diméthyle n'est pas persistant dans l'air si l'on se fonde sur le critère d'une demi-vie dans l'air d'au moins deux jours énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (demi-vie dans l'air ≥ 2 jours) (Canada, 2000).

Dans l'eau, les valeurs expérimentales de la demi-vie de moins de 24 heures par hydrolyse démontrent que cette substance chimique devrait être transformée rapidement. L'hydrolyse primaire du sulfate de diméthyle produit du sulfate monométhyle et du méthanol (Robertson et Sugamori, 1966; Lee *et al.*, 1980) et l'hydrolyse finale produit du méthanol et de l'acide sulfurique. Par ailleurs, il existe des preuves que le sulfate de diméthyle et ses produits d'hydrolyse sont facilement biodégradables (EURAR, 2002; Rapport de l'industrie, 1998), ce qui indique que la substance subit des biodégradations primaires et finales rapides. Les données empiriques sur l'hydrolyse et la biodégradation permettent de conclure que le sulfate de diméthyle n'est pas persistant dans l'eau si l'on se fonde sur le critère énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (demi-vie dans l'eau ≥ 182 jours) [Canada, 2000]. Les produits d'hydrolyse du sulfate de diméthyle ne sont pas non plus persistants dans l'eau.

Un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour la demi-vie associée à la biodégradation dans l'eau : le sol : les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), on obtient une demi-vie dans le sol qui est également inférieure à 182 jours et une demi-vie dans les sédiments qui est inférieure à 365 jours. Ainsi, le sulfate de diméthyle ne devrait pas répondre aux critères de persistance dans le sol et les sédiments énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (demi-vie dans le sol ≥ 182 jours et demi-vie dans les sédiments ≥ 365 jours) (Canada, 2000).

Potentiel de bioaccumulation

La valeur prévue du log K_{oe} de 0,16 (tableau 2) indique que cette substance a un faible potentiel de bioaccumulation dans l'environnement.

Faute de données expérimentales sur le facteur de bioaccumulation (FBA) et le facteur de bioconcentration (FBC) du sulfate de diméthyle, une approche fondée sur les prévisions d'un modèle a été appliquée (tableau 5). La valeur modélisée du FBA (1,03 L/kg) indique que le potentiel de bioaccumulation du sulfate de diméthyle dans l'environnement est nul. Le faible potentiel de bioaccumulation de cette substance est aussi appuyé par les facteurs modélisés de bioaccumulation allant de 1 à 12 L/kg (tableau 5). Comme on ne disposait d'aucune données sur le métabolisme du sulfate de diméthyle, on n'en a pas inclus dans les modèles du FBC et du FBA.

Compte tenu de leurs propriétés physiques et chimiques, les principaux produits d'hydrolyse du sulfate de monométhyle et du méthanol devraient également avoir un faible potentiel de bioaccumulation (BCFWIN, 2000).

Tableau 5. Valeurs modélisées de la bioaccumulation du sulfate de diméthyle

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Références
Poisson	FBA	1,03	Gobas, FBA, niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003)
Poisson	FBC	1,02	Gobas, FBC, niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003)
Poisson	FBC	12,00	OASIS Forecast, 2005
Poisson	FBC	11,2	Modèle du FBC de base sans les facteurs atténuants (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005)
Poisson	FBC	4,14	Modèle du FBC de base avec les facteurs atténuants (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005)
Poisson	FBC	3,16	BCFWIN, 2000

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

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Conformément à ce qui est indiqué plus haut, le sulfate de diméthyle ne répond pas aux critères de persistance, tels qu'ils sont définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Compte tenu des données expérimentales disponibles, le sulfate de diméthyle ne devraient avoir aucun effet nocif important sur les organismes aquatiques lorsqu'il est présent à de faibles concentrations (CL/CE_{50} devrait être supérieur à 1,0 mg/L). Une évaluation du sulfate de diméthyle menée par l'Union européenne (EURAR, 2002) mentionne des valeurs empiriques de toxicité allant de CL_{50} sur 90 h pour les poissons de 14 mg/L (Hoechst 1981), à une CE_{50} sur 48 h pour les daphnies de 17 mg/L (Hoechst, 1990), à une CE_{50} sur 72 h pour les algues de 46,9 mg/L (Hoechst, 1988). Enfin, compte tenu des produits d'hydrolyse, le sulfate monométhyle, le méthanol et l'acide sulfurique, les données empiriques de toxicité de ces composés indiquent que ces derniers ne devraient avoir aucun effet nocif important sur les organismes aquatiques lorsqu'ils sont présents à de faibles concentrations (le rapport CL/CE_{50} associé à l'exposition aiguë devrait être supérieur à 1 mg/L) [EURAR, 2002; Environment Canada, 1984].

La quantité de sulfate de diméthyle importée au Canada (environ 1000 kg, selon Environnement Canada, 2008) n'est pas exceptionnellement importante et elle sert surtout d'intermédiaire chimique, les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada devraient donc être très faibles. Le sulfate de diméthyle rejeté dans l'atmosphère à la suite de la combustion du soufre contenu dans les carburants fossiles est probablement éliminé par la pluie et rapidement hydrolysé, ce qui fait que l'exposition dans ce milieu devrait être négligeable. Une exposition significative des organismes dans d'autres milieux est aussi considérée peu probable.

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

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement

D'une part, on disposait de peu de données expérimentales sur l'écotoxicité et la dégradation. D'autre part, on n'a pu relever aucune donnée expérimentale pertinente sur la bioaccumulation. La valeur estimée de cette propriété reposait principalement sur des RQSA. Malgré certaines incertitudes liées à l'utilisation de modèles RQSA pour l'estimation des caractéristiques chimiques et biologiques, les méthodes employées sont considérées comme étant susceptibles de générer des résultats fiables en fonction de la structure chimique de la substance.

En outre, l'évaluation était surtout axée sur les données liées à la toxicité de cette substance pour les organismes pélagiques. Bien que le rejet et la répartition de cette substance dans l'environnement puissent entraîner l'exposition d'organismes vivants dans d'autres milieux (air et sol), aucune donnée pertinente sur la toxicité n'a été relevée.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine au Canada

Évaluation de l'exposition

La concentration du sulfate de diméthyle dans l'environnement au Canada, ou ailleurs, n'a fait l'objet d'aucune mesure, sauf dans les cas de deux études sur l'air ambiant réalisées aux États-Unis en 1983. Cinq échantillonneurs distincts ont été utilisés simultanément pour recueillir les échantillons de sulfate de diméthyle sous formes gazeuses et particulaires durant le jour et durant la nuit dans le bassin de Los Angeles. Des concentrations de sulfate de diméthyle en phase gazeuse ont été détectées, allant de 11 à 164 nmol/m³ (1,39 à 20,6 µg/m³), soit en moyenne 8,19 µg/m³. Toutefois, les concentrations dans les matières particulaires en suspension dans l'air étaient considérablement plus faibles, allant de 0,1 à 8,7 nmol/m³ (0,01 à 1,09 µg/m³) [Eatough *et al.*, 1986]. Dans une autre étude réalisée dans un centre urbain aux États-Unis, une

concentration moyenne semblable de $7,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a été mesurée (Shah et Heyerdahl, 1988). Selon le Toxic Release inventory (TRI) des États-Unis, les industries ont déclaré avoir rejeté et éliminé du sulfate de diméthyle en une quantité supérieure à 3 182 kg en 1994 (dont 94 % ont été émis dans l'air) et environ 909 kg en 2006. Au Canada, selon l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP), les entreprises ont déclaré avoir rejeté et éliminé 11 kg en 1994, qui est la première date pour laquelle des données sont disponibles, alors qu'on ne dispose d'aucune donnée concernant le volume des rejets qui doivent être déclarés depuis 2001.

La combustion du soufre contenu dans les combustibles fossiles dans les centrales au charbon et au mazout peut constituer une source possible d'exposition au sulfate de diméthyle dans l'air ambiant. Bien qu'une grande proportion du sulfate de diméthyle qui se trouve dans les panaches se forme dans l'atmosphère, on ne connaît toujours pas la chimie de la formation et du devenir de cette substance (Japar *et al.*, 1990). Toutefois, les combustibles fossiles utilisés actuellement dans la production d'énergie ont une teneur en soufre beaucoup moins élevée que ceux utilisés au moment où les études américaines sur l'air ambiant mentionnées précédemment ont été réalisées. En outre, les émissions de dioxyde de soufre au Canada ont diminué de plus de 45 % depuis 1980 (Environnement Canada, 2002). Par conséquent, même si on n'a relevé aucune donnée récente sur les concentrations de sulfate de diméthyle dans l'air aux alentours des centrales au charbon et au mazout, il est probable que les niveaux d'émission de ces centrales soient inférieurs à ceux déclarés antérieurement.

À la lumière des écarts importants dans les volumes de rejet du sulfate de diméthyle entre les États-Unis et le Canada, de l'apparente tendance à la baisse des émissions au fil des ans ainsi que de la diminution probable des émissions industrielles des composés précurseurs possibles à base de soufre, l'utilisation des concentrations dans l'air ambiant aux États-Unis dans les années 1980 pour estimer les limites supérieures d'exposition de la population canadienne est jugée inappropriée.

Il n'existe pas de données de surveillance pour le sulfate de diméthyle dans l'eau ni dans le sol, toutefois, les concentrations dans ces milieux sont sans doute négligeables étant donné qu'il s'hydrolyse très rapidement.

Comme aucun rejet de sulfate de diméthyle dans l'atmosphère n'a été déclaré en réponse à l'avis donné en vertu de l'article 71 (Environnement Canada, 2008), des estimations prudentes des limites supérieures des concentrations dans l'air, l'eau et le sol ont été modélisées, en fonction du seuil de déclaration de 0,5 kg. La concentration prévue dans l'air est faible, soit d'environ $1 \text{ ng}/\text{m}^3$ et les concentrations dans l'eau et dans le sol sont négligeables (bien inférieures à $10^{-3} \text{ ng}/\text{L}$ et à $10^{-3} \text{ ng}/\text{g}$, respectivement) [ChemCAN, 2003]. De même, l'accumulation de la substance dans la chaîne alimentaire est peu probable, étant donné que le log K_{oe} est faible; par conséquent, les concentrations de sulfate de diméthyle dans les produits alimentaires ne devraient pas être importantes.

Pour ce qui est de l'éventuelle exposition des êtres humains aux niveaux de résidus présents dans les produits (p. ex., parfums, colorants et produits pharmaceutiques), on n'a

pu relever aucune donnée. Selon les renseignements fournis par les entreprises canadiennes à la suite de l'avis concernant le sulfate de diméthyle publié en application de l'article 71 de la LCPE (1999), le sulfate de diméthyle est principalement utilisé en tant qu'intermédiaire dans des systèmes fermés et n'est pas utilisé directement dans les produits de consommation, de sorte que l'exposition des consommateurs devrait être négligeable. De plus, cette substance ne figurait pas dans la base de données américaine Household Products Database (HPD, 2008).

Comme les concentrations de sulfate de diméthyle dans l'air, l'eau et le sol sont des valeurs modélisées, la confiance relative aux bases de données pertinentes sur l'exposition est de faible à très faible. Néanmoins, vu la nature extrêmement réactive du sulfate de diméthyle et le fait qu'il n'est pas rejeté dans l'environnement global au Canada, on est persuadé que l'exposition de la population générale à cette substance est très limitée.

Évaluation des effets sur la santé

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

Compte tenu des recherches sur des animaux de laboratoire, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le sulfate de diméthyle dans le Groupe 2A (substances « probablement cancérogènes pour l'homme ») [CIRC, 1999], et la Commission européenne l'a classé dans la Catégorie 2 (« substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme ») [ESIS, 2008]. De plus, la Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis le situe parmi les substances cancérogènes du Groupe B2 « substances probablement cancérogènes pour les humains » (US EPA, 1994) et le National Toxicology Program (NTP) a classé le sulfate de diméthyle parmi les « substances dont on peut raisonnablement présumer qu'elles sont cancérogènes pour l'homme » (NTP, 2005).

Les organismes énumérés ci-dessus ont établi que la cancérogénicité possible du sulfate de diméthyle avait été démontrée chez les animaux à l'aide du même ensemble de données de base : l'induction de tumeurs nasales et des voies respiratoires suivant une exposition par inhalation chez les rats (Druckrey *et al.*, 1970; Schlögel, 1972), les hamsters et les souris (Schlöge, 1972); des sarcomes localisés chez les rats suivant des injections sous-cutanées (Druckrey *et al.*, 1970); l'observation de tumeurs chez les rats suivant des injections intraveineuses aux mères en gestation (Druckrey *et al.*, 1970). Ces études, présentées de manière plus détaillée à l'annexe 1 de cette évaluation, sont résumées ci-dessous.¹

¹ Deux autres études sur le cancer menées sur des souris, dont une étude sur l'exposition par voie cutanée (Van Duuren *et al.*, 1974) et une étude sur l'exposition par inhalation (Belpoggi *et al.*, 1986) ont été mentionnées dans l'évaluation des risques des États-Unis. Cependant, les données de ces deux études ont été considérées insuffisantes pour l'évaluation de la cancérogénicité du sulfate de diméthyle, compte tenu des nombreuses limites (EURAR, 2002). Ainsi, ces études sont seulement résumées à l'annexe 1.

Des souris NMRI, des rats Wistar ainsi que des hamsters dorés de Syrie ont été exposés au sulfate de diméthyle par inhalation (de 2,6 mg/m³ pendant 6 h/jour, 2 jours/semaine à 10,5 mg/m³ pendant 6 h/jour, 1 jour/2 semaines ou à 178 mg/m³ (rat), à 252 mg/m³ (souris) et à 105 mg/m³ (hamster) pendant 1 h/séance, 4 séances au total) sur une période de 15 mois (Schlögél, 1972). Des incidences accrues de tumeurs malignes des voies respiratoires (nez et poumons) ont été signalées chez les trois espèces (Schlögél, 1972). Dans le cadre d'une autre étude sur l'exposition par inhalation, des rats BD ont été exposés au sulfate de diméthyle (17 mg/m³ ou 55 mg/m³ pendant 1 h/jour, 5 jours/semaine) sur une période de 130 jours (Druckrey *et al.*, 1970). Des carcinomes squameux des cavités nasales, des tumeurs du cervelet, des lymphosarcomes du thorax, de multiples lésions pulmonaires, des neurinomes du cerveau ainsi que des esthésioneuro-épithéliomes du nerf olfactif ont été observés chez les animaux exposés (Druckrey *et al.*, 1970). L'administration sous-cutanée du sulfate de diméthyle a également provoqué l'apparition de sarcomes au point d'injection chez les rats BD ainsi que des métastases dans les poumons de certains animaux (Druckrey *et al.*, 1966; Druckrey *et al.*, 1970). La possibilité de cancérogénicité transplacentaire associée au sulfate de diméthyle a également été étudiée chez les rates BD en gestation exposées au sulfate de diméthyle par une seule injection intraveineuse au 15^e jour de la gestation. Au cours de la période d'observation postnatale d'un an, certains ratons des mères exposées ont développé des tumeurs malignes, principalement au niveau du système nerveux (Druckrey *et al.*, 1970). Bien que les études mentionnées précédemment aient contribué aux classifications générales du cancer, prises individuellement, ces études ont été jugées limitées pour les raisons suivantes : manque de témoins, petit nombre de groupes exposés, petite taille des groupes, examen pathologique limité et taux de mortalité élevés.

Le sulfate de diméthyle s'est également avéré constamment génotoxique dans de multiples essais *in vivo* et *in vitro*, et la Commission européenne l'a classé dans la Catégorie 3 pour la génotoxicité (« substances préoccupantes pour les humains en raison d'effets mutagènes possibles ») [EURAR, 2002]. Le groupe de travail du CIRC a conclu que le sulfate de diméthyle est une substance chimique génotoxique puissante qui peut causer l'alkylation directe de l'ADN *in vitro* et *in vivo* (CIRC, 1999). L'annexe 1 présente un aperçu des résultats des études de génotoxicité disponibles et celles-ci sont résumées brièvement ci-après.

Le sulfate de diméthyle était clastogène dans plusieurs essais *in vivo* effectués chez les rats, provoquant des micronoyaux, des aberrations chromosomiques et des aneuploïdies. Le sulfate de diméthyle a également endommagé l'ADN (rupture des brins) de divers tissus chez des rats et des souris. De plus, la mesure des adduits à l'ADN a montré que le sulfate de diméthyle est un agent d'alkylation direct *in vivo* (N7-méthylguanine) dans de nombreux tissus de rats suivant son administration par voie intrapéritonéale ainsi que dans les cavités nasales et les voies respiratoires supérieures chez les rats exposés par inhalation. Bien que le sulfate de diméthyle n'ait pas provoqué de mutations létales dominantes dans les cellules germinales des rats et des souris, des résultats contrastés ont été obtenus relativement aux mutations des cellules somatiques suivant une exposition transplacentaire (essai de mutation ponctuelle chez la souris). De plus, on a observé

divers effets mutagènes chez des drosophiles exposées au sulfate de diméthyle. Dans le cadre d'études réalisées *in vitro*, le sulfate de diméthyle a constamment produit des effets positifs en regard de nombreux essais sur la clastogénicité, la mutagénicité, les dommages à l'ADN et les adduits à l'ADN dans les cellules de mammifères en culture ainsi que sur la mutagénicité dans plusieurs systèmes d'essai de bactéries et de champignons.

En ce qui concerne la cancérogénicité et la mutagénicité possibles du sulfate de diméthyle chez les humains, on ne dispose que de renseignements tirés de deux études épidémiologiques analytiques et de plusieurs observations cliniques. Pell (1972) a noté une augmentation statistiquement non considérable de l'incidence des tumeurs des voies respiratoires chez un groupe de 145 travailleurs. Dans une autre étude, aucun cas de cancer du poumon n'a été observé chez 24 travailleurs exposés au sulfate de diméthyle (Thiess *et al.*, 1969). Le groupe de travail de CIRC a jugé que ces données étaient une preuve insuffisante de la cancérogénicité du sulfate de diméthyle chez les humains (CIRC, 1999). On a toutefois signalé des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes ainsi que des niveaux accrus des adduits à l'hémoglobine méthylée (N-méthylvaline) dans plusieurs études menées auprès de travailleurs exposés au sulfate de diméthyle (Santosky *et al.*, 1982; Molodkina *et al.*, 1986; Schettgen *et al.*, 2004; Lewalter, 1996).

Bien qu'une analyse approfondie du mode d'action possible du sulfate de diméthyle dans l'induction de tumeurs soit au-delà de la portée de la présente évaluation préalable, l'EPA des États-Unis, le CIRC, le NTP et la Commission européenne ont déclaré que cette substance était un agent d'alkylation puissant et présentait un potentiel de réaction avec les macromolécules comme les acides nucléiques (CIRC, 1999; US EPA, 1994; NTP, 2005; EURAR, 2002). En effet, la méthylation de l'ADN (N7-méthylguanine, N3-méthyladénine) a été observée dans divers tissus des organes internes chez les rats exposés au sulfate de diméthyle par injections intraveineuses ainsi que dans les tissus des voies nasales des rats exposés par inhalation (Swann et Magee, 1968; Mathison *et al.*, 1995, respectivement) et des niveaux élevés d'adduits à l'hémoglobine ont été signalés chez des travailleurs exposés (Santosky *et al.*, 1982; Molodkina *et al.*, 1986; Schettgen *et al.*, 2004; Lewalter, 1996; Greim et Lehnert, 1999).

Les comptes rendus des études disponibles indiquent que la base de données sur les effets non cancérogènes associés à l'exposition au sulfate de diméthyle est très limitée. L'exposition aiguë de la peau des lapins au sulfate de diméthyle a provoqué l'apparition de nécroses et d'œdèmes graves. On a également souligné que cette substance est extrêmement irritante et qu'elle cause des lésions de la cornée, effets ayant été décelés au moyen d'un test d'irritation des yeux chez le lapin (BASF, 1968). Des observations cliniques effectuées auprès d'humains exposés à des concentrations élevées de sulfate de diméthyle indiquent que la substance produit un effet irritant initial au point de contact (yeux, voies respiratoires et peau) suivi d'une manifestation retardée de brûlures plus graves, de nécroses et d'œdèmes dans ces tissus (ACGIH, 2001; EURAR, 2002; PISC, 1985).

La plus faible dose minimale avec effet observé (DMEO) dans les études à long terme menées sur des animaux de laboratoire exposés par inhalation (principale voie d'exposition de la population générale) est de 2,6 mg/m³ pour l'inflammation pulmonaire chez les rats exposés sur une période de 15 mois (Schlögel, 1972). Des études de la toxicité subchronique ont montré une mortalité accrue ainsi qu'un « effet nécrosant » dans les voies nasales chez les rats exposés à 17 mg/m³ de sulfate de diméthyle (la plus faible concentration mise à l'essai) et à des doses supérieures (Druckrey *et al.*, 1970). Or, des signes de dommages génétiques, y compris la méthylation de l'ADN (N7-méthylguanine) dans les muqueuses pulmonaires et olfactrices et des aberrations chromosomiques, ont été observés dans le cadre d'études à court terme menées sur des rats exposés à de plus faibles concentrations (dont la plus faible est de 0,24 mg/m³) [Mathison *et al.*, 2004; Molodkina *et al.*, 1996].

Le niveau de confiance à l'égard des renseignements toxicologiques sur les animaux de laboratoire est jugé modéré, car des données ont été obtenues pour la toxicité aiguë, les doses répétées, la toxicité pour la reproduction et le développement, la cancérogénicité et la génotoxicité. Le nombre d'études à doses répétées est cependant limité et on ne disposait pas de données épidémiologiques suffisantes chez l'humain. Il demeure aussi des incertitudes quant au mode d'induction des tumeurs et aux niveaux d'exposition auxquels des effets non cancérogènes sont causés.

Caractérisation des risques pour la santé humaine

En se fondant principalement sur des évaluations réalisées par plusieurs organismes internationaux (CIRC, Commission européenne, US EPA et NTP) selon la méthode reposant sur le poids de la preuve, on est d'avis que la cancérogénicité, pour laquelle il est impossible d'exclure un mode d'induction comportant une interaction directe avec du matériel génétique, constitue un effet critique pour la caractérisation des risques que présente le sulfate de diméthyle pour la santé humaine. Bien que les nombreuses études individuelles menées auprès d'animaux de laboratoire comportent des limites, elles fournissent des données jugées suffisantes lorsqu'on les combine. Le sulfate de diméthyle est un agent d'alkylation puissant qui a induit des tumeurs chez différentes espèces d'animaux de laboratoire et a toujours produit des effets génotoxiques dans divers essais *in vivo* et *in vitro*.

En ce qui concerne les effets non cancérogènes, la comparaison entre l'effet critique non néoplasique chez les animaux de laboratoire exposés de manière chronique (c.-à-d. 2,6 mg/m³) et les valeurs estimatives de la limite supérieure de l'exposition de la population par inhalation (la voie d'exposition principale supposée), fondées sur des concentrations dans l'air ambiant modélisées (approximativement 1 ng/m³), on obtient une marge d'exposition d'environ 2 300 000. Cette marge serait seulement d'un ordre de grandeur inférieur si l'on compare cette estimation de la limite supérieure de l'exposition de la population à la concentration associée au dommage génétique observé dans les études à court terme menées sur des animaux de laboratoire (0,24 mg/m³). Il y a cependant lieu de signaler que cette estimation modélisée de l'exposition repose sur la

limite de déclaration des émissions directes de sulfate de diméthyle dans l'environnement et qu'elle ne tient pas compte de la formation possible de la substance dans les émissions à base de soufre provenant des centrales au charbon et au mazout. Toutefois, la contribution possible de cette source aux concentrations ambiantes n'est pas quantifiable. Par conséquent, à la lumière de la nature conservatrice de l'exposition estimée dans l'environnement ambiant et de l'hydrolyse rapide du diméthyle dans l'atmosphère, la marge d'exposition de la population générale pour les effets non cancérogènes devrait être adéquatement protectrice pour tenir compte des incertitudes dans la base de données.

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

La présente évaluation préalable du sulfate de diméthyle ne prend pas en compte les écarts de la vulnérabilité à la substance pouvant exister entre les humains et les espèces de laboratoire, et cet aspect est accentué par le peu de données disponibles pour les humains. De plus, le mécanisme de l'induction des tumeurs n'a pas été complètement élucidé, mais les données indiquent la possibilité d'un fort potentiel d'alkylation de cette substance. Il demeure aussi des incertitudes quant à l'ampleur précise de l'exposition au sulfate de diméthyle dans l'environnement en général, particulièrement en ce qui a trait à la contribution potentielle à l'exposition globale due à la formation de la substance dans des émissions à base de soufre provenant d'usines de combustion de carburants. Toutefois, comme le sulfate de diméthyle est rapidement hydrolysé dans les milieux environnementaux, l'exposition de la population devrait être faible. Qui plus est, des sources de données indiquent que le sulfate de diméthyle n'est pas utilisé directement dans les produits qui sont exposés à la population générale.

Conclusion

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

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

En conséquence, il est conclu que le sulfate de diméthyle ne répond pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) et 64b) de la LCPE (1999), mais qu'il répond à ceux énoncés à l'alinéa 64c) de cette Loi. De plus, cette substance ne répond pas aux critères de persistance ou du potentiel de bioaccumulation, tels qu'ils sont définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*.

Références

- [ACGIH] American Conference of Government Industrial Hygienists. 2001. Sulfate de diméthyle : Documentation of TLVs and BEIs. 7^e éd. Cincinnati (OH).
- Albert, D.M., Puliafito, C.A. 1977. Choroidal melanoma: possible exposure to industrial toxins. *New Engl. J. Med.* 296:634-635 [cité dans CIRC, 1987].
- Alderson, T. 1964. Ethylation versus methylation in mutation of *Escherichia coli* and *Drosophila*. *Nature*. 203:1404-1405. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999; US EPA, 1994]
- Alvarez, L., Hurtt, M.E., Kennedy, G.L. Jr. 1997. Developmental toxicity of dimethyl sulfate by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol.* 20(1-2):99-114. [cité dans EURAR, 2002]
- [ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2008. Liste des produits de formulation de l'ARLA. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. [consulté le 25 juillet 2008]. Accès : <http://www.pmra-arla.gc.ca/francais/pdf/reg/reg2007-04-f.pdf>
- Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345.
- BASF AG. 1968. Unveroeffentlichte Untersuchung der Abt Toxikologie (XVIII/118, 18.07.1968). [cité dans EURAR, 2002]
- Batsura, Y.D., Kasparov, A.A., Krugilov, G.G., Molodkina, N.N. 1980. Pathogenesis of acute dimethyl sulfate poisoning (an experimental study). *Gif Tr Prof Zabol.* 55-57. [cité dans EURAR, 2002]
- [BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Bettendorf, U. 1977. Occupational lung cancer after inhalation of alkylating compounds. Dichloromethyl ether, monochlorodimethyl ether and dimethyl sulphate. *Disch. Med. Wochenschr.* 102:396-398 (en allemand) [cité dans CIRC, 1987].
- Bishop, J.B., Morris, R.W., Seely, J.C., Hughes, L.A., Cain, K.T., Generoso, W.M. 1997. Alterations in the reproductive patterns of female mice exposed to xenobiotics. *Fundam Appl Toxicol.* 40(2):191-204.
- Boethling, R.S., P.H. Howard, J.A. Beauman, M.E. Larosche. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere.* 30(4):741-752.
- Bradley, M.O., Victoria, V.I., Armstrong, M.J., Galloway, S.M. 1987. Relationships among cytotoxicity, lysosomal breakdown, chromosome aberrations, and DNA double-strand breaks. *Mutat. Res.* 189:69-79. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]
- Braun, R., Huttner, E., Schoneich, J. 1984. Transplacental genetic and cytogenetic effects of alkylating agents in the mouse. I: Induction of somatic coat color mutations. *Terat Carcinog Mutagen.* 4(5):449-457. [cité dans EURAR, 2002]
- Braun, R., Huttner, E., Schoneich, J. 1986. Transplacental genetic and cytogenetic effects of alkylating agents in the mouse. II: Induction of chromosomal aberrations. *Terat Carcinog Mutagen.* 6:69-80. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]
- Canada. 1999. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). Statuts du Canada, ch. 33. Loi sanctionnée le 14 septembre 1999. Ottawa : Imprimeur de la Reine. Accès dans la Partie 3 de la *Gazette du*

Canada [22(3): chapitre 33] : <http://canadagazette.gc.ca/partIII/1999/g3-02203.pdf> Consulté le 3 août 2007.

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107, *Gazette du Canada*. Partie II, vol. 134, n° 7, p. 607-612. Ottawa : Imprimeur de la Reine. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partII/2000/20000329/pdf/g2-13407.pdf>

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

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

[CE] Commission Européenne. 2000. IUCLID Data Set. Dimethyl sulfate. Prepared by the European Commission – European Chemicals Bureau. Sur Internet: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/IUCLID-DataSheets/77781.pdf>

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

Chemie Bitterfeld-Wolfen. 1995. Chemie GmbH Bitterfeld-Wolfen EG-Sicherheitsblatt 08.02.1995. [cité dans EURAR, 2002]

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1974. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 4:271-276.

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1979. Chemicals and Industrial Processes Associated with Cancer in Humans, IARC Monographs, volumes 1 à 20. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* Supp. 1:33.

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1987. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, volumes 1 à 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* Supp. 7:200-201.

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 71(Pt 2):575-588.

Cleaver, J.E. 1977. Repair replication and sister chromatid exchanges as indicators of excisable and nonexcisable damage in human (xeroderma pigmentosum) cells. *J Toxicol Environ Health* 2(6):1387-94. [cité dans EURAR, 2002]

Connell, J.R., Medcalf, A.S. 1982. The induction of SCE and chromosomal aberrations with relation to specific base methylation of DNA in Chinese hamster cells by N-methyl-N-nitrosourea and dimethyl sulfate. *Carcinogenesis*. 3(4):385-90. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]

Couch, D.B., Forbes, N.L., Hsie, A.W. 1978. Comparative mutagenicity of alkylsulfate and alkanesulfonate derivatives in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 57(2):217-224. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999; US EPA, 1994]

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

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

Domshlack, M.G. 1984. Use of one locus strain UR mice for registering WJ gene changes in somatic cells for toxicological studies. In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. p. 131. [cité dans PISC, 1985]

Druckrey, H., Nashed, N., Preussman, R., Ivankovic, S. 1966. Carcinogene alkylierende substanzen. I. Dimethylsulfat, carconogene wirkung an ratten und wahrscheinliche ursache von berufskrebs. *Zeitschr Krebsforsch.* 68:103-111. [cité dans EURAR, 2002; Henschler, 1992; CIRC, 1974; US EPA, 1994; PISC, 1985]

Druckrey, H., Kruse, H., Preussman, R., Ivankovic, S., Landschutz, C.H. 1970. Carcinogene alkylierende substanzen. I. Alkylhalogonide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte heterocyclen. *Zeitschr Krebsforsch.* 74:241-273. [cité dans EURAR, 2002; Henschler, 1992; CIRC, 1974; US EPA, 1994; PISC, 1985]

DuPont. 2002. Dimethyl Sulfate: Properties, Uses, Storage and Handling. DuPont Chemical Solutions Enterprise, Wilmington (DE).

Durkacz, B.W., Irwin, J., Shall, S. 1981. Inhibition of (ADP-ribose) biosynthesis retards DNA repair but does not inhibit DNA repair synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 101:1433-1441. [cité dans CIRC, 1999]

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

Eatough, D.J., White, V.F., Hansen, L.D. 1986. *Environ. Sci. Technol.*, vol. 20, n° 9.

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

Environnement Canada. 2002. Accord Canada-États-Unis sur la qualité de l'air. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/can_us/qual/2002/section2_f.html

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

Epstein, S.S., Shafner, H. 1968. Chemical mutagens in the human environment. *Nature* 219:385-387. [cité dans EURAR, 2002; PISC, 1985]

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

[EURAR] European Union Risk Assessment Report: CAS 77-78-1 (dimethyl sulfate) [Internet]. 2002. Luxembourg. Office des publications officielles des Communautés européennes. Rapport EUR 19838 EN.

Accès : http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/dimethylsulfatereport030.pdf

Fomenko, V.N., Katasova, L.D., Domshlak, M.G. 1983. [Studies on the mutagenic effects of dimethyl sulfate in connection with health standards.] *In*: [First All-Union Congress of Medical Geneticists, Kiev, 16-18 avril 1984.] Moscou, USSR Ministry of Health and All-Union Scientific Society of Medical Geneticists, pp. 348-349 (en russe). [cité dans PISC, 1985]

Fox, M., Brennand, J. 1980. Evidence for the involvement of lesions other than O6-alkylguanine in mammalian cell mutagenesis. *Carcinogenesis* 9: 795-799. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]

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

Greim, H., Lehnert, G. (éd.). 1999. Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens, Volume 3, Dimethyl sulfate, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, p. 233-239. Accès : http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/db/articles/mbe7778/image_n/bb7778e0003.pdf

Henschler, D. (éd.). 1992. Occupational Toxicants, Volume 4, Dimethyl sulfate, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, p. 217-223. Accès : http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/db/articles/mbe7778/image_n/mb7778e0004.pdf

Hanson, L.D., Eatough, D.J., Eatough, N.L., Cheney, J.L. 1985. The Chemistry of Dimethyl sulfate in the atmosphere. Présenté au 78th Annual meeting of the Air Pollution Control Association. Detroit (MI).

Heslot, H. 1961. Étude quantitative de réversion biochimiques induites chez la levure *Schizosaccharomyces Pombe* par des radiations des substances radiomimétiques. *Erwin-Baur-Gedächtnisvorlesungen II*, Akademie-Verlag, Berlin, p. 193-228. [cité dans EURAR, 2002]

Hein. 1971. Med. Inaug.-Diss., Würzburg; référence dans le texte : *Toxicologisch-arbeitsmedizinische erguendungen von MAKwerten*, Verlag Chemie. [cité dans EURAR, 2002]

Hoescht. 1996. Hoechst AG. EG-Sicherheitsblatt Dimethylsulphat, TR (10 janvier 1996). [cité dans EURAR, 2002]

Hoechst, 1990. Hoechst AG. Akute daphnientoxizität. Report 90-0085-D1. Hoechst report. [cited in EURAR 2002]

Hoescht. 1989. Hoechst AG. Produktinformation Dimethylsulfat der Abt. Verkauf Feinchemikalien (Maerz, 1989). [cité dans EURAR, 2002]

Hoechst, A.G. 1988. The effect of dimethylsulfat to *scenedesmus subspicatus* chodat (Green alga) in a growth inhibition test (OECD method). Rapport OEK88/106E. Hoechst report.

Hoechst, A.G. 1981. Akute toxisität von dimethylsulfat an goldorfen. Bericht Nr. 749/81. Hoechst report.

Hoffmann, G.R., Boyle, J.F., Freemer, C.S. 1988. Induction of genetic duplications in *Salmonella typhimurium* by dialkyl sulfates. *Environm Mol Mutagen.* 11:545-551. [cité dans EURAR, 2002; US EPA, 1994]

Howard, P.H. (éd.). 1993. Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Lewis publishers (MI).

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

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [Internet]. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US). [révisé le 14 avril 2008] [consulté le 3 juin 2008]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~IQJg6p:1>

Industry report 1998. Dimethyl sulfate. Ready biodegradability in the modified OECD screening test acc. To OECD Guideline 301E. Noack Laboratorium. Projet n° 980202CL. Rapport provisoire [Cité dans EURAR, 2002].

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [consulté le 25 juillet 2008]. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/queriesite/query_f.cfm

Japar, S.M., Wallington, T.J., Andino, J.M., Ball, J.C. 1990. Atmospheric reactivity of gaseous dimethyl sulfate. *Environ. Sci. Technol.* 1990, 24, 313-315

Kennedy, G.L. Jr., Graepel, G.J. 1991. Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett.* 56(3):317-326. [cité dans EURAR, 2002]

Klaude, M., Eriksson, S., Nygren, L., Ahnstrom, G. 1996. The comet assay: mechanisms and technical considerations. *Mutat Res.* 363:89-96. [cité dans CIRC, 1999]

Kubinski, H., Kubinski, Z.O., Fiandt, M., Konopa, G. 1981. Formation of macromolecular complexes and other effects of DNA treatment with diethyl and dimethyl sulfate: physicochemical and electron microscopic studies. *Carcinogenesis.* 2:981-990. [cité dans CIRC, 1999]

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

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en mars 2008]. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Lee, C.C., Lin, H.K., Lin, J.K. 1994. A reverse mutagenicity assay for alkylating agents based on a point mutation in the beta-lactamase gene at the active site serine codon. *Mutagenesis.* 9:401-405. [cité dans CIRC, 1999]

Lee, M.L., Later, D.W., Rollins, D.K., Eatough, D.J., Hansen, L.D. 1980. Dimethyl and monomethyl sulfate: presence in coal fly ash and airborne particulate matter. *Science.* 207:186-188.

Lewalter, J. 1996. N-alkylvaline levels in globin as a new type of biomarker in risk assessment of alkylating agents. *International Archives of Occupational and Environmental Health.* 68(6):519-530.

Löfroth, G., Osterman-Golkar, S., Wennerberg, R. 1974. Urinary excretion of methylated purines following inhalation of dimethyl sulfate. *Experimentia.* 30(6):641-642. [cité dans EURAR, 2002]

Mathison, B.H., Frame, S.R., Bogdanffy, M.S. 2004. DNA methylation, cell proliferation, and histopathology in rats following repeated inhalation exposure to dimethyl sulfate. *Inhal Toxicol.* 16(9):581-92.

Mathison, B.H., Taylor, M.L., Bogdanffy, M.S. 1995. Dimethyl sulfate uptake and methylation of DNA in rat respiratory tissues following acute inhalation. *Fund Appl Toxicol.* 28(2):255-263. [cité dans EURAR, 2002]

- McCormack, W.B., B.C. Lawes. 2000. Sulfuric and Sulfurous Esters. In: Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology, 2001. John Wiley and Sons, Inc. Accès : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/emrw/9780471238966/home>
- Merck Index. 1996. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station (NJ) : Merck and Co., Inc., p. 3309
- Mersch-Sundermann, V., Schneider, Klopman, G., Rosenkranz, H.S. 1994. SOS induction in Escherichia coli and Salmonella mutagenicity: a comparison using 330 compounds. *Mutagen.* 9(3):205-224. [cité dans EURAR, 2002]
- Mhaskar, D.N., Chang, M.J.W, Hart, R.W, D'Ambrosio, S.M. 1981. Analysis of alkylated sites at N-3 and N-7 positions of purines as an indicator for chemical carcinogens. *Cancer Res.* 41:223-229. [cité dans CIRC, 1999]
- Molodkina, N.N., Fomenko, V.N., Sal'nikova, L.S., Domshlak, M.G., Katosova, L.D., Matveev, A.A., Vorontsov, R.S., Glushchenko, V.I., Silant'eva, I.V., Pavlenko, G.I. 1986. Materialien zur fundierung des MAK-wertes von Dimethylsulfat in der Arbeitsplatzluft, *Gig Tr Prof Zabol.* 9: 38-41. [cité dans EURAR, 2002]
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T., Hayashi, M. 1997. Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat Res.* 389(1):3-122.
- Moura Duarte, F.A. 1971. Genetic and allied effects of certain esters of inorganic acids in Aspergillus nidulans. *Experienta.* 27:966-967. [cité dans EURAR, 2002; US EPA, 1994]
- Nakamura, S.I., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I., Sugimoto, K. 1987. SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res.* 192(4):239-246. [cité dans EURAR, 2002]
- Natarajan, A.T., Simons, J.W.I.M., Vogel, E.W., van Zeeland, A.A. 1984. Relationship between cellkilling, chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and point mutations induced by monofunctional alkylating agents in Chinese hamster cells. A correlation with different ethylation products in DNA. *Mutat Res.* 128:31-40. [cité dans CIRC, 1999]
- [NTP] National Toxicology Program. 2005. 11 th Report on carcinogens. Substance profile: Dimethyl Sulfate. Research Triangle Park (NC) : National Toxicology Program. Accès : <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s078dime.pdf>
- Newbold, R.E., Warren, W., Medcalf, A.S.C., Amos, J. 1980. Mutagenicity of carcinogenic methylating agents is associated with a specific DNA modification. *Nature.* 283:596-599. [cité dans CIRC, 1999]
- Nishi, Y., Hasegawa, M.M., Taketomi, M., Ohkawa, Y., Inui, N. 1984. Comparison of 6-thioguanine-resistant mutation and sisterchromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells with forty chemical and physical agents. *Cancer Res.* 44:3270-3279. [cité dans CIRC, 1999]
- [OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [modèle d'estimation]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie) : Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>
- Palitti, E., Becchetti, A. 1977. Effect of caffeine on sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations induced by mutagens in Chinese hamster cells. *Mutat Res.* 45:157-159. [cité dans CIRC, 1999]

Park, J.W., Cundy, K.C., Ames, B.N. 1989. Detection of DNA adducts by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Carcinogenesis*. 10:827-832. [cité dans CIRC, 1999]

Pavlov, Y.I., Khromov-Borisov, N.N. 1981. Metabolic activation of promutagens in the yeast microsome test. 1. Selection and construction of tester strains and methods of checking them. *Sov Genet*. 17:915-924. [cité dans CIRC, 1999]

Pell, S. 1972. An inquiry into personnel exposures to dimethyl sulfate in the course of its manufacture and use. Du Pont de Nemours and Company, États-Unis. [cité dans ACGIH, 2001; EURAR, 2002; CIRC, 1979; US EPA, 1994; PISC, 1985]

[PISC] Programme international sur la sécurité des substances chimiques. 1985. Sulfate de diméthyle. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la santé. (Critères d'hygiène de l'environnement n° 48). Financé conjointement par le Programme des Nations Unies pour l'environnement, l'Organisation internationale du travail et l'Organisation mondiale de la santé.

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [Internet]. 2006. Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en mars 2006]. Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

Prakash, L., Sherman, F. 1973. Mutagenic specificity: reversion of iso-1-cytochrome c mutants of yeast. *J Mol Biol*. 79(1):65-82. [cité dans EURAR, 2002; US EPA, 1994]

Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K., Neal, S.B. 1981. Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mol Mutagen*. 3(1):11-32. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]

Randerath, K., Reddy, M.V., Gupta, R.C. 1981. 32P-Labeling test for DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78:6126-6139. [cité dans CIRC, 1999]

Robbiano, L., Brambilla, M. 1987. DNA damage in the central nervous system of rats after in vivo exposure to chemical carcinogens: correlation with the induction of brain tumors. *Teratog Carcinog Mutagen*. 7(2):175-181. [cité dans EURAR, 2002]

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

Santé Canada. 2008a. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est interdite dans les cosmétiques. [consulté le 25 juillet 2008]. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/hotlist-liste_e.html

Santé Canada. 2008b. Liste de divulgation des ingrédients, *Loi sur les produits dangereux*. [consulté le 25 juillet 2008] Accès : <http://laws.justice.gc.ca/PDF/Regulation/S/SOR-88-64.pdf>

Santosky, I.V., Fomenko, V.N., Gluschenko, V.I., Domshlak, M.G., Katasova, L.D., Silantieva, I.V. 1982. [The role of experimental, toxicological, and clinical investigations in the prevention of effects on progeny.] In: [The role and perspectives of occupational medicine in improving productivity and work practices,] Tallinn, pp. 58-63 (en russe). [cité dans PISC, 1985]

Sargent, E.V., Kraynak, A.R., Storer, R.D., Bradley, M.O., Perry, R.M. 1991. The effect of deuterium labeling on the genotoxicity of N-nitrosodimethylamine; epichlorohydrin and dimethylsulfate. *Mutat Res*. 263:9-12. [cité dans CIRC, 1999]

Schettgen, T., Broding, H.C., Angerer, J., Drexler, H. 2004. Dimethyl sulphate; a hidden problem in occupational medicine. *Occup Environ Med*. 61(1):73-5.

- Schlögel, F.A. 1972. Dissertation for the University faculty of medicines, Würzburg 1972. [cité dans EURAR, 2002; Henschler, 1992; PISC, 1985; également cité dans US EPA, 1994 sous Schlögel et Bannasch, 1970]
- Seiler, J.P. 1977. Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res.* 46:305-310. [cité dans PISC, 1985]
- Shah, J.J., Heyerdahl, E.K. 1988. National Ambient Volatile Organic Compounds (VOCs) Data Base Update. ERP 600/3-88/010a, U.S Environmental Protection Agency, U.S Government Printing Office, Research Triangle Park (NC) [cité dans Chester *et al.*, 2002]
- Sharma, G.P., Sobti, R.C., Sahi, K. 1980. Mutagenic effect of dimethyl sulfate on rat bone-marrow chromosomes. *Nat Acad Sci Letters.* 3:187-188. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999; PISC, 1985]
- Shiner, A.C., Newbold, R.F., Cooper, C.S. 1988. Morphological transformation of immortalized hamster dermal fibroblasts following treatment with simple alkylating carcinogens. *Carcinogenesis.* 9(9):1701-1709. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.L., Bradley, M.O. 1983. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/ mutagenic potential. *Mutat Res.* 113:357-391. [cité dans CIRC, 1999]
- Skopek, T.R., Liber, H.L., Kaden, D.A., Thilly, W.G. 1978. Relative sensitivities of forward and reverse mutation assays in *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 75(9):4465-4469. [cité dans EURAR, 2002]
- Skopek, T.R., Thilly, W.G. 1983. Rate of induced forward mutation at 3 genetic loci in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 108:45-56. [cité dans CIRC, 1999]
- Sobol, Z., Engel, M.E., Rubitski, E., Ku, W.W., Aubrecht, J., Schiestl, R.H. 2007. Genotoxicity profiles of common alkyl halides and esters with alkylating activity. *Mutat Res.* 633(2):80-94.
- Swann, P.F. 1968. The rate of breakdown of methyl methanesulphonate, dimethyl sulfate and N-methyl-N-nitrosourea in the rat. *Biochem J.* 110:49- 52. [cité dans EURAR, 2002]
- Swann, P.F., Magee, P.N. 1968. Nitrosamine induced carcinogenesis. The alkylation of nucleic acids of the rat by N-methyl-N-nitrosourea, dimethylnitrosamine, dimethyl sulphate and methyl metanesulphonate. *Biochem J.* 110:39-47. [cité dans CIRC, 1974; PISC, 1985]
- Tan, E.L., Brimer, P.A., Schenley, R.L., Hsie, A.W. 1983. Mutagenicity and cytotoxicity of dimethyl and monomethyl sulfates in the CHO/HGPRT system. *Toxicol Environ Health.* 11:373-380. [cité dans CIRC, 1999]
- Teo, L.A., Broughton, B.C., Day, R.S., James, M.R., Karran, P., Mayne, L.V., Lehmann, A.R. 1983. A biochemical defect in the repair of alkylated DNA in cells from an immuno deficient patient (46BR). *Carcinogenesis.* 4:559-564. [cité dans CIRC, 1999]
- Thiess von, A.M., Oettel, H., Uhl, C. 1969. Beitrag zur Problematik berufsbedingter lungekrebsse. *Zbl Arbeitsmed.* 19(4):1-17. [cité dans EURAR, 2002; ACGIH, 2001]
- Tomicic, M., Franekic, J. 1996. Effect of overexpression of E. coli 3-methyladenine-DNA glycosylase I (Tag) on survival and mutation induction in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 358:81 (S7). [cité dans CIRC, 1999]

- Tsuda, S., Matsusaka, N., Madarame, H., Miyamae, Y., Ishida, K., Satoh, M., Sekihashi, K., Sasaki, Y.F. 2000. The alkaline single cell electrophoresis assay with eight mouse organs: results with 22 mono-functional alkylating agents (including 9 dialkyl N-nitrosoamines) and 10 DNA crosslinkers. *Mutat Res.* 467(1):83-98.
- Tudek, B., Boitenx, S., Laval, J. 1992. Biological properties of imidazole ring-opened N7methylguaninein M13mpl8 phage DNA. *Nucleic Acids Res.* 20:3079-3084. [cité dans CIRC, 1999]
- [US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1994. Dimethyl sulfate (CASRN 77-78-1). Carcinogenicity Assessment (Dernière révision 02/01/1994). Washington (DC) : US EPA Intergrated Risk Information System (IRIS). Accès : <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0365.htm>
- Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Katz, C., Seidman, I., Paul, J.S. 1974. Carcinogenec activity of alkylating agents. *J Natl Cancer Inst.* 53:695-700. [cité dans EURAR, 2002; PISC, 1985]
- Vogel, E., Natarajan, A.T. 1979a. The relation between reaction kinetics and mutagenic action of mono-functional alkylating agents in higher eukaryotic systems. I. Recessive lethal mutations and translocations in *Drosophila*. *Mutat Res.* 62(1):51-100. [cité dans EURAR, 2002]
- Vogel, E., Natarajan, A.T. 1979b. The relation between reaction kinetics and mutagenic action of mono-functional alkylating agents in higher eukaryotic systems. II. Total and partial sex-chromosome loss in *Drosophila*. *Mutat Res.* 62(1):101-123. [cité dans EURAR, 2002]
- Vogel, E.W. 1989. Somatic cell mutagenesis in *Drosophila*: recovery of genetic damagein relation to the types of DNA lesions induced in mutationally unstable and stable X-chromosomes. *Mutat Res.* 211:153-170. [cité dans CIRC, 1999]
- Vogel, E.W., Nivard, M.J.M. 1993. Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis.* 8:57-81. [cité dans EURAR, 2002]
- Walker, L.G. 1984. Lack of effect of 4-nitroquinoline l-oxide on cellular NAD levels. *Mutat Res.* 139:155-159. [cité dans CIRC, 1999]
- Wassermann, K., Kohn, K.W., Bohr, V.A. 1990. Heterogeneity of nitrogen mustard-induced DNA damage and repair at the level of the gene in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* 265(23):13906-13913. [cité dans EURAR, 2002]
- Westergaard, M. 1957. Chemical mutagenesis in relation to the concept of the gene. *Experienta.* 13:224-234. [cité dans EURAR, 2002]
- Wolff, S., Rodin, B., Cleaver, J.E. 1977. Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogenic in normal and xeroderma pigmentosum cells. *Nature.* 265:347-439. [cité dans EURAR, 2002; CIRC, 1999]
- Yamada, K., Kameyama, Y., Inoue, S. 1996. An improved method of alkaline sucrose density gradient sedimentation to detect less than one lesion per I Mb DNA. *Mutat Res.* 364:125-131.[cité dans CIRC, 1999]
- Zielenska, M., Horsfall, M.J., Glickman, B.W. 1989. The dissimilar mutational consequences of SN1 and SN2 DNA alkylation pathways: clues from the mutational specificity of dimethylsulfate in the lacI gene of *Escherichia coli*. *Mutagenesis.* 4:230-234. [cité dans CIRC, 1999]

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
Toxicité aiguë	DL₅₀ la plus faible, par voie orale (rats) = 106 mg/kg-p.c. (BASF, 1968). [Autres études : Kennedy et Graepel, 1991; Chemie Bitterfeld-Wolfen, 1995; Hoescht, 1989 et 1996.] CL₅₀ la plus faible, par inhalation (rats) = 45 mg/m³ (Hoescht, 1989 et 1996; Batsura <i>et al.</i>, 1980). [Autres études : Hein, 1971; Kennedy et Graepel, 1991.] Autres effets : L'exposition aiguë de la peau des lapins au sulfate de diméthyle a provoqué l'apparition de nécroses et d'œdèmes graves. On a également souligné que cette substance est extrêmement irritante et qu'elle cause des lésions de la cornée, effets ayant été décelés au moyen d'un test d'irritation des yeux chez le lapin (BASF, 1968).
Toxicité à court terme [doses répétées]	CMEO la plus faible, par inhalation (systémique) = 4,0 mg/m³ (0,77 ppm) : réduction statistiquement considérable du poids corporel de la mère gagné chez les rates exposées du 7^e au 17^e jour de gestation (Alvarez <i>et al.</i>, 1997). CMEO la plus faible, par inhalation = 4,0 mg/m³ (0,77 ppm) : changements pathologiques dans les cavités nasales chez les rats (Mathison <i>et al.</i>, 2004). CMEO (dommages génétiques) = 0,24 mg/m³ : augmentation de l'incidence d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse [souris, sexe et souche non précisés, exposition sur une période de 2,5 mois] (Molodkina <i>et al.</i>, 1986). [Autres études : Morita <i>et al.</i>, 1997; Santosky <i>et al.</i>, 1982; Fomenko <i>et al.</i>, 1983; Epstein et Shafner, 1968; Braun <i>et al.</i>, 1984; Tsuda <i>et al.</i>, 2000; Robbiano et Brambilla, 1987; Swann, 1968; Mathison <i>et al.</i>, 1995; Löfroth <i>et al.</i>, 1974; Domshlack, 1984; Generoso <i>et al.</i>, 1991; Druckrey <i>et al.</i>, 1970; Seiler, 1977; Bishop <i>et al.</i>, 1997.]
Toxicité subchronique	CMEO la plus faible, par inhalation = 17 mg/m³ (3 ppm) : mortalité accrue et « effet nécrosant » dans les voies nasales [rat, souche BD, sexe non précisé, 3 ppm ou 10 ppm 1 h/jour, 5 jours/semaine pendant 130 jours] (Druckrey <i>et al.</i>, 1970). [Autres études : Molodkina <i>et al.</i>, 1986; Santosky <i>et al.</i>, 1982.]
Toxicité chronique et cancérogénicité	Paramètres non néoplasiques : CMEO la plus faible, par inhalation = 0,5 ppm (2,6 mg/m³) : taux de survie plus faible, inflammation des poumons, changements de comportement (apathie, yeux mi-clos, problèmes de respiration), diminution du poids corporel [rats, souche Wistar, mâles et femelles exposés à des doses de 2,6 mg/m³, 6 h/jour, 2 jours/semaines pendant 15 mois; de 10,5 mg/m³, 6 h/jour, 1 fois par 2 semaines pendant 15 mois; de 178 mg/m³ 1 h/jour, 4 jours/année pendant 15 mois] (Schlögel, 1972). [Autres études : Druckrey <i>et al.</i>, 1970; Molodkina <i>et al.</i>, 1986; Van Duuren <i>et al.</i>, 1974; Druckrey <i>et al.</i>, 1966; Swann et Magee, 1968.] Paramètres néoplasiques : <i>Inhalation :</i> Des souris CBAXC57BC/GI (mâles et femelles, 90/groupe) ont été exposées au sulfate de

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	diméthyle par inhalation pendant 6 mois à des concentrations de 0,38, 1,62 ou 20,26 mg/m³ 2 h/jour, 5 jours/semaine. Des augmentations statistiquement considérables ($p < 0,01$) des adénomes pulmonaires (4,4 %, 9,7 %, 13,2 % et 21,6 % dans les groupes témoins, d'expositions faible, moyenne et élevée) ont été signalées (Molodkina <i>et al.</i>, 1986). [L'EURAR a souligné que la déclaration très limitée des résultats et de la conception des études ne permet pas d'effectuer l'évaluation de l'étude (EURAR, 2002).] Les souris NMRI (mâles et femelles, 15 à 25/sexe/groupe) ont été exposées à 3 concentrations de sulfate de diméthyle par inhalation (2,6 mg/m³, 6 h/jour, 2 jours/semaine pendant 15 mois; 10,5 mg/m³, 6 h/jour, 1 fois par 2 semaines pendant 15 mois; 178 mg/m³, 1 h/séance, 4 séances sur une période de 15 mois. L'exposition au sulfate de diméthyle a entraîné une hausse de l'incidence des tumeurs malignes (carcinomes) des voies respiratoires (nez et poumons). Les incidences des tumeurs malignes du nez et des poumons chez les animaux examinés par Schlögel (1972) étaient les suivantes : 0/8, 0/14 et 0/11 (mâles) et 0/11, 1/18 et 3/14 (femelles) à des doses de 0, 2,6 et 10,5 mg/m³, respectivement (Schlögel, 1972). Pour la dose de 178 mg/m³, aucune tumeur maligne ni bénigne n'a été signalée chez les souris mâles. Cependant, chez les souris femelles, 3 incidences d'adénome trabéculaire bénin du poumon, 1 incidence d'adénome tubuleux bénin du poumon, 1 incidence d'adénome papillaire bénin du poumon et 1 incidence d'adénofibrome de l'aisselle ont été signalées. Des rats BD (20 et 27/groupe, sexe non précisé) ont été exposés au sulfate de diméthyle par inhalation sur une période de 130 jours à des concentrations de 17 mg/m³ (3 ppm) (n = 20 groupes) ou 55 mg/m³ (10 ppm) (n = 27 groupes) pendant 1 h/jour, 5 jours/semaine. Cinq des 15 rats survivants du groupe soumis à une forte exposition ont été atteints de tumeurs malignes (3 carcinomes squameux au niveau des cavités nasales, 1 tumeur du cervelet et 1 lymphosarcome du thorax avec de multiples lésions aux poumons). Dans le groupe soumis à une faible exposition, 3 des 12 rats survivants ont été atteints de tumeurs (1 carcinome squameux au niveau des cavités nasales, 1 neurinome du cerveau et 1 esthésioneuro-épithéliome du nerf olfactif (Druckrey <i>et al.</i>, 1970). Des rats Wistar (mâles : 15 à 35/groupe; femelles : 15 à 30/groupe) ont été exposés au sulfate de diméthyle par inhalation pendant 15 mois à des concentrations de 2,6 mg/m³ 6 h/jour, 2 jours/semaine ou de 10,5 mg/m³ 6 h/jour, 1 fois par 2 semaines ou de 178 mg/m³, 1 h/séance, 4 séances sur une période de 15 mois. Les animaux ont ensuite été observés pendant 30 mois. Les incidences des carcinomes malins du nez et des poumons chez les animaux examinés étaient les suivantes : 0/25, 0/21, 3/14 et 1/14 (mâles) et 0/11, 3/16, 3/13 et 1/15 (femelles) à des doses de 0, 2,6, 10,5 et 178 mg/m³, respectivement. L'incidence des adénomes du poumon chez les femelles dans le groupe d'exposition à 10,5 mg/m³ était « légèrement plus élevée » que chez les témoins : témoin (2/25 mâles, 0/11 femelle), 2,6 mg/m³ (0/21 mâle, 0/16 femelle), 10,5 mg/m³ (0/14 mâle, 3/13 femelles). Des fibromes sous-cutanés ont également été observés, mais n'ont pas été considérés comme liés à l'exposition (Schlögel, 1972). Des hamsters dorés de Syrie (mâles et femelles, 15 à 31/groupe) ont été exposés au sulfate de diméthyle par inhalation pendant 15 mois à des concentrations de 2,6 mg/m³ 6 h/jour, 2 jours/semaine ou de 10,5 mg/m³ 6 h/jour, 1 fois par 2 semaines ou de 105 mg/m³, 1 h/séance, 4 séances sur une période de 15 mois. Les animaux ont ensuite été observés pendant 30 mois. Les incidences des carcinomes malins du nez et des poumons chez les animaux étaient les suivantes : 0/5, 0/16 et 0/11 (mâles) et 0/10, 1/12 et 1/11 (femelles) à des doses de 0, 2,6 et 10,5 mg/m³. À la dose de 105 mg/m³, aucune tumeur maligne n'a été signalée. Toutefois, on a observé une incidence d'adénome trabéculaire bénin du poumon

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	(Schlögell, 1972). <i>Voie cutanée :</i> Des souris suisses ICR/Ha (20/groupe, sexe non précisé) ont été exposées 3 fois par semaine pour une période allant jusqu'à 385 ou 475 jours par application cutanée soit au sulfate de diméthyle (0,1 mg (dilué dans 0,1 ml d'acétone) ou au véhicule acétone seulement. Certains groupes de souris ont également été exposés au sulfate de diméthyle au moyen d'un promoteur de tumeurs (phorbol myristate acétate). Aucun carcinome ou papillome n'a été signalé suivant l'application cutanée du sulfate de diméthyle seulement. Des papillomes ont été observés chez deux souris exposées au sulfate de diméthyle combiné au phorbol myristate acétate (Van Duuren <i>et al.</i>, 1974). [L'EURAR a noté le nombre restreint d'animaux utilisés ainsi que la seule dose à l'essai et a conclu que l'étude ne pouvait être évaluée sur le plan de la cancérogénicité possible du sulfate de diméthyle après une exposition cutanée (EURAR, 2002).] <i>Voie orale :</i> Sans objet (aucune étude à doses répétées administrées par voie orale n'a été recensée) <i>Autres voies d'exposition :</i> Des rats BD (8 à 12/groupe, sexe non précisé dans la source secondaire) ont été exposés au sulfate de diméthyle (dans l'huile) administré par injections sous-cutanées quotidiennes soit à 8 mg/kg-p.c. (n = 12) pendant 394 jours soit à 16 mg/kg-p.c. (n = 8) sur une période indéterminée. Chez les animaux survivants, des sarcomes localisés ont été observés au point d'injection dans le groupe recevant une faible dose (7/11 survivants ayant des sarcomes localisés, 3 desquels étaient métastasés aux poumons et aux ganglions lymphatiques) et dans le groupe recevant une forte dose (4/6 survivants atteints de sarcomes et 1 atteint de métastases aux poumons). L'un des rats du groupe à faible dose a également été atteint de carcinomes hépatiques, puis est décédé avec des métastases aux poumons et à la rate (Druckrey <i>et al.</i>, 1966). Des rats BD (n = 15, sexe non précisé dans la source secondaire) ont été exposés au sulfate de diméthyle par une seule injection sous-cutanée à 50 mg/kg-p.c. (solution aqueuse 0,8 %). Il a été déclaré que 7 des 15 rats ont été atteints de sarcomes localisés au point d'injection et de multiples métastases aux poumons chez 3 des 15 animaux (Druckrey <i>et al.</i>, 1970). Des rates BD en gestation (n = 8) ont été exposées au sulfate de diméthyle par une seule injection intraveineuse à une dose de 20 mg/kg-p.c. au 15^e jour de la gestation. Sept des 59 ratons (période d'observation d'un an) des mères exposées ont présenté des tumeurs malignes, la plupart au niveau du système nerveux (Druckrey <i>et al.</i>, 1970).
Toxicité pour la reproduction	CMEO = 0,77 ppm (4,0 mg/m³) : réductions statistiquement considérables (p < 0,05) de la consommation de nourriture et du gain de poids corporel chez les mères entre les jours 7 et 17 de la gestation [rats, souche CrL:CdBr, 25 femelles/groupe à des doses de 0, 0,12, 0,77 et 1,43 ppm, 6h/jour entre le 7^e et le 16^e jour de gestation] (Alvarez <i>et al.</i>, 1997). [Autres études : Molodkina <i>et al.</i>, 1986; Santosky <i>et al.</i>, 1982; Seiler, 1977; Generoso <i>et al.</i>, 1991; Bishop <i>et al.</i>, 1997.]

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
Toxicité pour le développement	CSEO = 1,43 ppm (7,4 mg/m³) : aucune différence considérable dans les malformations fœtales ou diverses entre le groupe témoin et le groupe exposé au sulfate de diméthyle jusqu'à la dose la plus élevée [rats, souche CrL:CdBr, 25 femelles/groupe à des concentrations de 0, 0,12, 0,77 et 1,43 ppm, 6 h/jour entre le 7^e et le 16^e jour de gestation] (Alvarez <i>et al.</i>, 1997). [Autres études : Molodkina <i>et al.</i>, 1986; Santosky <i>et al.</i>, 1982; Domshlack, 1984; Generoso <i>et al.</i>, 1991; Druckrey <i>et al.</i>, 1970.]
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	Clastogénicité : Morita <i>et al.</i>, (1997) ont conclu, à partir des résultats de six essais indépendants réalisés sur plusieurs souches de souris, que le sulfate de diméthyle était positif pour l'induction de micronoyaux. Des résultats positifs pour l'induction de micronoyaux ont été observés dans le sang périphérique des souris BDF1 et MS/Ae exposées au sulfate de diméthyle par injection intrapéritonéale (i.p.). Le sulfate de diméthyle n'a pas induit de micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse des souris CD1 exposées par injection i.p. Deux essais par voie orale chez les souris CD1 et un essai par voie i.p. chez les souris MS/Ae ont produit des résultats non probants en ce qui a trait à l'induction de micronoyaux dans le sang périphérique. Résultats positifs dans les cellules de la moelle osseuse des rats albinos (étude d'exposition par voie i.p.) pour les aberrations chromosomiques et l'aneuploïdie (Sharma <i>et al.</i>, 1980). Résultats positifs : cellules d'embryons des souris NMRI (étude i.p.) pour les aberrations chromosomiques (Braun <i>et al.</i>, 1986). Résultats positifs dans les cellules de la moelle osseuse des rats (étude d'exposition par inhalation) pour les aberrations chromosomiques (Molodkina <i>et al.</i>, 1986). Résultats positifs dans les cellules de la moelle osseuse des souris SHK C57B (étude d'exposition par inhalation) pour les aberrations chromosomiques (Santosky <i>et al.</i>, 1982). Résultats positifs dans les lymphocytes des souris CBWA et WR (étude d'exposition par inhalation) pour les aberrations chromosomiques (Fomenko <i>et al.</i>, 1983). Mutagénicité dans les cellules germinales ^c: Résultats négatifs chez les souris suisses (étude d'exposition par voie i.p.) pour les mutations létales dominantes (Epstein et Shafner, 1968). Résultats négatifs chez les souris et les rats (étude d'exposition par inhalation) pour les mutations létales dominantes (Molodkina <i>et al.</i>, 1986). Mutagénicité dans les cellules somatiques : Résultats négatifs chez les souriceaux (étude d'exposition par voie i.p.) pour les essais de mutation ponctuelle (Braun <i>et al.</i>, 1984). Résultats positifs chez les souriceaux (étude d'exposition par inhalation) pour les essais de mutation ponctuelle (Santosky <i>et al.</i>, 1982). Altération ou réparation de l'ADN :

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle
(n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	Résultats positifs chez les souris ddY (étude d'exposition par voie i.p.) pour les ruptures de brins d'ADN (Tsuda <i>et al.</i>, 2000). Résultats positifs pour la rupture de brins d'ADN (étude d'exposition par voie i.v.) chez les rats albinos (Robbiano et Brambilla, 1987). Résultats positifs chez les rats Wistar (étude d'exposition par voie parentérale) pour la méthylation de l'ADN et de l'ARN (Swann, 1968). Résultats positifs chez les rats CrLCD:BR (inhalation) pour la méthylation de l'ADN (Mathison <i>et al.</i>, 1995, 2004). Résultats positifs chez les souris NMRI (inhalation) pour la méthylation des purines (Löfroth <i>et al.</i>, 1974). Génotoxicité chez les drosophiles : Résultats positifs pour les essais d'expression d'allèles récessifs létaux liés au sexe (Vogel et Natarajan, 1979a ; Alderson, 1964). Résultats positifs pour la perte de chromosomes sexuels partielle ou totale (Vogel et Natarajan, 1979b). Résultats positifs pour les mutations somatiques (Vogel, 1989). Résultats positifs pour le test mosaïque de l'œil de la recombinaison somatique (Vogel et Nivard, 1993).
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	Clastogénicité : Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour les aberrations chromosomiques (Connell et Medcaff, 1982; Natarajan <i>et al.</i>, 1984). Résultats positifs dans les cellules ovariennes de hamsters chinois pour les aberrations chromosomiques (Natarajan <i>et al.</i>, 1984). Résultats positifs dans les cellules pulmonaires C1-1 de hamsters chinois pour les aberrations chromosomiques (Palitti et Becchetti, 1977). Résultats positifs dans les cellules ovariennes CHO-WBL de hamsters chinois pour l'induction de micronoyaux (Sobol <i>et al.</i>, 2007). Résultats positifs dans les fibroblastes humains pour les échanges de chromatides sœurs (Wolff <i>et al.</i>, 1977). Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour les échanges de chromatides sœurs (Connell et Medcaff, 1982; Natarajan <i>et al.</i>, 1984; Nishi <i>et al.</i>, 1984). Résultats positifs dans les cellules pulmonaires C1-1 de hamsters chinois pour les échanges de chromatides sœurs (Palitti et Becchetti, 1977).

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	Mutagenicité dans des lignées cellulaires de mammifères : Résultats positifs dans les cellules ovariennes de hamsters chinois pour les mutations sur le locus hprt (Couch <i>et al.</i>, 1978 ; Tan <i>et al.</i>, 1983). Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour les mutations sur le locus hprt (Natarajan <i>et al.</i>, 1984; Newbold <i>et al.</i>, 1980 ; Nishi <i>et al.</i>, 1984). Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour la résistance à la ouabaïne (Newbold <i>et al.</i>, 1980). Résultats positifs dans les cellules ovariennes de hamsters chinois pour les mutations sur le locus hprt (Tan <i>et al.</i>, 1983). Altération ou réparation de l'ADN : Résultats positifs dans les fibroblastes humains pour la synthèse de l'ADN non programmée (Cleaver <i>et al.</i>, 1977). Résultats positifs dans les principaux hépatocytes chez des rats pour la synthèse de l'ADN non programmée (Probst <i>et al.</i>, 1981). Résultats positifs dans les hépatocytes de rats F344 pour la rupture de brins d'ADN (Bradley <i>et al.</i>, 1987). Résultats positifs dans les cellules lymphoblastoïdes leucémiques de souris L1220 pour les ruptures de brins d'ADN (Durkacz <i>et al.</i>, 1981). Résultats positifs dans les fibroblastes humains pour les ruptures de brins d'ADN (Teo <i>et al.</i>, 1983; Klaude <i>et al.</i>, 1996; Yamada <i>et al.</i>, 1996). Résultats positifs dans les hépatocytes des rats pour la rupture de brins d'ADN (Sina <i>et al.</i>, 1983; Sargent <i>et al.</i>, 1991). Résultats positifs dans les cellules KB des humains pour les ruptures de brins d'ADN (Walker, 1984). Résultats positifs dans les cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois pour la méthylation de l'ADN (Connell et Medcaff, 1982; Fox et Brennand, 1980; Newbold <i>et al.</i>, 1980). Résultats positifs dans les fibroblastes cutanés (4DH2) de hamsters chinois pour la méthylation de l'ADN (Shiner <i>et al.</i>, 1988). Résultats positifs dans les cellules ovariennes de hamsters chinois pour l'altération et la réparation du gène DHFR (Wasserman <i>et al.</i>, 1990). Résultats positifs dans les fibroblastes cutanés (4DH2) immortalisés de hamsters pour la transformation cellulaire (Shiner <i>et al.</i>, 1988). Résultats positifs dans l'ADN de thymus de veau et l'ADN isolé d'autres cellules pour la

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	méthylation de l'ADN (Newbold <i>et al.</i>, 1980; Park <i>et al.</i>, 1989; Tudeck <i>et al.</i>, 1992) Résultats positifs dans le thymus de veau pour la liaison covalente de l'ADN (Randerath <i>et al.</i>, 1981). Résultats positifs dans l'ADN isolé pour la rupture des brins d'ADN (Kubinski <i>et al.</i>, 1981; Mhaskar <i>et al.</i>, 1981). Mutagénicité chez les bactéries : Résultats positifs chez <i>E. coli</i> B pour la mutation directe (Alderson, 1964). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> pour la mutation directe (Skopek et Thilly, 1983). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA1535/ pSK1002) pour le test umu/SOS chromotest (Nakamura <i>et al.</i>, 1987). Résultats négatifs chez <i>E. Coli</i> PQ37 pour le test umu/SOS chromotest (Mersch-Sundermann <i>et al.</i>, 1994). Résultats positifs chez <i>E. coli</i> NR3835 (gène LacI) pour la mutation directe (Zielenska <i>et al.</i>, 1989). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA 1535, 1537, 1538) pour la mutation inverse (Braun <i>et al.</i>, 1977). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TS1121, 1157) pour les mutations inverses (Hoffmann <i>et al.</i>, 1988). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (JK947) pour la mutation inverse (Lee <i>et al.</i>, 1994). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA 98, 100, 1535, 1537, 1538) pour la mutation inverse (Skopek <i>et al.</i>, 1978). Résultats positifs chez <i>S. typhimurium</i> (TA1535, hisG46, hisG428, MT101) pour la mutation inverse (Tomicic et Franekic, 1996). Mutagénicité dans les cellules fongiques : Résultats positifs et négatifs chez <i>S. cerevisiae</i> pour la mutation inverse (Prakash et Sherman, 1973). Résultats positifs chez <i>S. pombe</i> (ascospores haploïdes) pour la mutation inverse (Heslot, 1961). Résultats positifs chez <i>Neurospora crassa</i> pour la mutation inverse (Westergaard, 1957). Résultats positifs chez <i>Aspergillus nidulans</i> pour la mutation inverse (Moura Duarte, 1971). Résultats positifs chez <i>S. cerevisiae</i> pour la mutation inverse (Pavlov et Khromov-Borisov, 1981). Résultats positifs chez <i>S. cerevisiae</i> (RS112) pour la recombinaison homologue (Sobol <i>et</i>

Annexe 1 : Sommaire des renseignements concernant les effets du sulfate de diméthyle (n° CAS 77-78-1) sur la santé

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ^{ab} /Résultats
	<i>al.</i> , 2007).
Études chez les humains	Des observations cliniques effectuées auprès d'humains exposés à des concentrations élevées de sulfate de diméthyle indiquent que la substance produit un effet irritant initial au point de contact (yeux, voies respiratoires et peau) suivi d'une manifestation retardée de brûlures plus graves, de nécroses et d'œdèmes dans ces tissus (ACGIH, 2001; EURAR, 2002; PISC, 1985). On a signalé une augmentation des aberrations chromosomiques et des chromatides dans les lymphocytes chez des travailleurs exposés au sulfate de diméthyle à des concentrations allant de 0,2 à 20 mg/m³ (Sanotsky <i>et al.</i>, 1982). On a observé des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes chez des travailleurs exposés au sulfate de diméthyle à une concentration de 100 mg/m³ (Molodkina <i>et al.</i>, 1986). Dans une étude de suivi biologique, une augmentation des adduits à l'hémoglobine (N-méthylvaline) liée à la concentration a été observée chez des travailleurs exposés au sulfate de diméthyle à des concentrations de 0,01, de 0,03 et de 0,05 mg/m³ (Lewalter, 1996). Dans une étude de suivi biologique, on a comparé des travailleurs ayant été exposés au sulfate de diméthyle (n = 62) à des témoins non exposés (n = 10). La surveillance fixe de l'air a indiqué que la concentration du sulfate de diméthyle dans l'air était de < 10 µg/m³. La concentration de N-méthylvaline dans l'hémoglobine du sang n'était pas considérablement différente de celle observée dans le groupe témoin chez 52 de 62 travailleurs exposés. Toutefois, chez 10 des 62 travailleurs, les concentrations de N-méthylvaline étaient 4 fois plus élevées que chez les témoins (Schettgen <i>et al.</i>, 2004). Dans une étude de cohorte comptant 145 travailleurs exposés professionnellement au sulfate de diméthyle pendant différentes périodes, le CIRC (1979) a souligné que 6 décès liés au cancer ont été observés par rapport à 2,4 attendus, dont 3 de ces cancers étaient au niveau des voies respiratoires (1,02 attendu), mais que ni les cancers des voies respiratoires ni le taux des cancers de tous les sièges n'étaient statistiquement significatifs. L'exposition au sulfate de diméthyle n'était pas pleinement définie dans les rapports secondaires de cette étude (Pell, 1972). Dans plusieurs études de cas, 4 incidences de carcinomes des bronches (Drukrey <i>et al.</i>, 1966) ainsi qu'une incidence de carcinomes pulmonaires (Betterndorf, 1977) et de mélanomes choroïdiens (Albert et Puliafito, 1977) ont été signalées chez des travailleurs exposés au sulfate de diméthyle. Le groupe de travail de CIRC a jugé que ces données étaient une <i>preuve insuffisante</i> de la cancérogénicité du sulfate de diméthyle chez les humains (CIRC, 1999). Aucun signe clinique ni radiologique de cancer du poumon n'a été noté chez 24 travailleurs ayant été exposés professionnellement au sulfate de diméthyle sur une période d'au moins trois ans. Des rapports secondaires de cette étude indiquent également que 4 cas de cancer du poumon ont été observés chez 368 hommes qui avaient été exposés au sulfate de diméthyle. La signification globale des résultats de cette étude ne figurait pas dans les sources secondaires (Thiess <i>et al.</i>, 1969).

^aDL₅₀ = dose létale médiane; CL₅₀ = concentration létale médiane; DME(N)O = dose minimale avec effet (nocif) observé; CME(N)O = concentration minimale avec effet (nocif) observé; DSE(N)O = dose sans effet (nocif) observé; CSE(N)O = concentration sans effet (nocif) observé

^bFacteur de conversion : $\text{mg/m}^3 = 5,16 \times \text{ppm}$ (CIRC, 1999)

^c Les deux études sur les mutations létales dominantes (Epstein and Shafner 1968, Molodkina et al. 1986) ont été déclarées comme “négatives” dans EU RAR (2002); cependant, il a été noté que l’évaluation de ces résultats étaient restreinte par soit une mauvaise déclaration ou concept d’étude limité.