



*Loi canadienne sur
la protection
de l'environnement*

Liste des substances d'intérêt prioritaire
Rapport d'évaluation

**Oxybis(chlorométhane) et
oxyde de chlorométhyle
et de méthyle**



Gouvernement
du Canada

Government of
Canada

Environnement
Canada

Environment
Canada

Santé
Canada

Health
Canada

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

OXYBIS (CHLOROMÉTHANE)
ET
OXYDE DE CHLOROMÉTHYLE ET DE MÉTHYLE

Gouvernement du Canada
Environnement Canada
Santé et Bien-être social Canada

Aussi disponible en anglais sous le titre
Canadian Environmental Protection Act
Priority Substances List
Assessment Report
Bis(Chloromethyl) Ether
and
Chloromethyl Methyl Ether

DONNÉES DE CATALOGAGE AVANT PUBLICATION (CANADA)

Vedette principale au titre:

Oxybis(chlorométhane) et oxyde de chlorométhyle
et de méthyle

(Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport
d'évaluation)

Publ. aussi en anglais sous le titre: Bis(chloromethyl)
ether and chloromethyl methyl ether.

En tête du titre: Loi canadienne sur la protection de
l'environnement.

Comprend des références bibliographiques.

ISBN 0-662-98126-X

N° de cat. MAS En40-215/8F

1. Chlorométhyle, Groupe du -- Toxicité-- Tests.

2. Méthyle éther -- Toxicité -- Tests.

3. Environnement-- Surveillance-- Canada.

II. Canada. Environnement Canada

III. Canada. Santé et Bien-être social Canada.

III. Coll.

TD196.C5B514 1993

363.73'84

C93-099469-8

TABLE DES MATIÈRES

Synopsis	v
1.0 Introduction	1
2.0 Sommaire des informations essentielles pour l'évaluation de la toxicité	4
2.1 Identité, propriétés, production et utilisations	4
2.2 Pénétration dans l'environnement	5
2.3 Informations sur l'exposition	5
2.3.1 <i>Devenir</i>	5
2.3.2 <i>Concentrations</i>	6
2.4 Informations sur les effets	6
2.4.1 <i>Animaux de laboratoire et in vitro</i>	6
2.4.2 <i>Humains</i>	9
2.4.3 <i>Écotoxicologie</i>	10
3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE	11
3.1 Effets sur l'environnement (alinéa 11a))	11
3.2 Effets sur l'environnement essentiel pour la vie humaine (alinéa 11b))	11
3.3 Effets sur la vie ou la santé humaine (alinéa 11c))	11
3.4 Conclusion	13
4.0 Bibliographie	14

Synopsis

Les données recueillies en vertu de l'article 16 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) indiquent que l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle (appelés oxyde di-(chlorométhylique) et chlorométhyloxy-méthane dans la Liste des substances d'intérêt prioritaire) ne sont actuellement pas utilisés ou produits au Canada. Si ces substances pénétraient dans l'environnement, elles seraient rapidement dégradées par hydrolyse et photo-oxydation. On n'a pas trouvé de données au sujet des concentrations de ces substances dans l'environnement canadien.

À cause du devenir de ces substances dans l'environnement et de l'absence d'exposition à ces substances, rien ne permet de croire qu'elles pourraient avoir des effets nocifs sur les organismes aquatiques et terrestres. Pour les mêmes raisons, on estime que ces substances ne sont associées ni à l'appauvrissement de la couche d'ozone stratosphérique, ni au réchauffement de la planète, et qu'elles ne devraient pas contribuer de façon significative à la formation d'ozone troposphérique.

Il est établi que l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle de qualité technique (qui contient de l'oxybis(chlorométhane)) causent le cancer chez les animaux de laboratoire et les humains. Ces substances sont donc considérées comme étant toxiques sans seuil d'exposition (c.-à-d. qu'on croit qu'elles peuvent avoir des effets nocifs sur la santé à tout niveau d'exposition). Pour de telles substances, lorsque les données le permettent, on compare la valeur estimée de l'exposition à des estimations quantitatives du pouvoir cancérigène, afin de caractériser les risques et de poser des balises pour l'établissement de priorités concernant d'autres mesures en vertu de la LCPE. Dans le cas de l'oxybis(chlorométhane) et de l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, ces valeurs devraient être extrêmement faibles, vu l'absence d'exposition à ces substances dans l'environnement.

Par conséquent, le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada ont conclu que l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger l'environnement ou l'environnement essentiel pour la vie humaine. Toutefois, si ces substances toxiques sans seuil d'exposition venaient à pénétrer dans l'environnement canadien (par suite de leur utilisation commerciale), elles pourraient constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. L'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle sont donc considérés comme toxiques au sens de l'alinéa 11c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

1.0 Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) exige que le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada établissent et publient la Liste des substances d'intérêt prioritaire, qui énumère des substances (produits chimiques, groupes de produits chimiques, effluents et déchets) qui peuvent être nocives pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. En outre, la Loi exige que les deux ministres évaluent ces substances et déterminent si elles sont toxiques au sens de l'article 11 de la Loi, qui prévoit ce qui suit:

[...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à:

- a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement;
- b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie humaine;
- c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les substances jugées toxiques au sens de l'article 11 peuvent être inscrites à l'annexe I de la Loi. On peut ensuite envisager d'élaborer des règlements, des directives ou des codes de pratiques en vue de contrôler tous les aspects de leur cycle de vie, depuis la recherche et le développement jusqu'à l'élimination finale, en passant par la fabrication, l'utilisation, le stockage et le transport.

Pour déterminer si l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle sont toxiques au sens de la LCPE, on a déterminé si ces substances **pénètrent** ou peuvent pénétrer dans l'environnement au Canada en une concentration ou une quantité ou dans des conditions qui pourraient entraîner l'**exposition** des humains ou d'autres organismes vivants à des concentrations susceptibles de causer des **effets** nocifs. Le présent rapport porte sur ces deux substances parce que l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle de qualité technique contient de petites quantités (de 1 à 8 %) d'oxybis (chlorométhane) (Travenius, 1982; ATSDR, 1989). Sauf indication contraire, dans le présent rapport, le terme «oxyde de chlorométhyle et de méthyle» désigne la substance de qualité technique qui contient de faibles quantités contaminantes d'oxybis(chlorométhane).

Les données pertinentes pour déterminer si l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle sont toxiques au sens de la LCPE ont été réunies grâce à l'évaluation de rapports de synthèse (ASTDR, 1989; Durkin *et al.*, 1975; U.S. EPA, 1980, 1987 et 1991) ainsi que de documents de référence et d'articles retracés dans des bases de données électroniques au cours de recherches faites d'avril à novembre 1991. Ces bases de données incluaient *AQUIRE*, *AQUALINE*, *AQUAREF*, *BIOSIS Previews*, *CAS ONLINE*, *CAB*, *CCINFO*, *Chemical Evaluation Search and Retrieval System (CESARS)*, *Cooperative Documents Project (CODOC)*, *Chemical Hazard Response Information System (CHRIS)*, *DOBIS*, le catalogue de la bibliothèque ministérielle

d'Environnement Canada (*ELIAS*), *ENVIROLINE*, *Federal Register*, *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*, *Integrated Risk Information System (IRIS)*, (U.S. EPA, 1991), *MEDLINE*, *MICROLOG*, *Pollution Abstracts*, *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)*, *TOXLINE*, *TOXLIT* et *TRI (TOXNET)*. L'examen des informations sur le devenir et les effets des deux substances dans l'environnement a été effectué, en vertu d'un marché, par Monenco Consultants Ltd.; Cambridge Environmental Inc. a étudié leurs effets sur la santé humaine (Croy et DeVoto, 1991). En outre, on a demandé à des responsables des gouvernements fédéral et provinciaux de fournir toutes les données de surveillance (non publiées) dont ils disposaient sur les concentrations de ces substances dans l'environnement au Canada, y compris dans l'eau potable. Le présent rapport ne tient pas compte des données relatives à l'évaluation des effets sur l'environnement et la santé humaine qui ont été obtenues après juin 1992.

On a consulté des rapports de synthèse au besoin. Cependant, toutes les études originales qui ont servi à déterminer si l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle sont toxiques au sens de la LCPE ont été soumises à un examen critique par les employés suivants d'Environnement Canada (en ce qui concerne la pénétration dans l'environnement, l'exposition de l'environnement et les effets sur l'environnement) et de Santé et Bien-être social Canada (en ce qui concerne l'exposition des humains et les effets sur la santé humaine):

Environnement Canada

D. Boersma
C. Fortin
S. Walker

Santé et Bien-être social Canada

S. Basavaraj
I. Caldwell
R.G. Liteplo
M.E. Meek

Le présent rapport comprend le synopsis concernant l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle qui sera publié dans la *Gazette du Canada*. La section 2.0 offre un sommaire détaillé des données techniques essentielles à l'évaluation, qui sont exposées en plus grand détail dans un document à l'appui. C'est à la section 3.0 qu'on établit si les deux substances sont toxiques au sens de la LCPE.

Dans le cadre des mécanismes d'examen et d'approbation établis par Environnement Canada, les sections du présent rapport traitant de l'environnement ont été révisées à l'externe par deux scientifiques, soit MM. Derek Muir, Ph.D. (Pêches et Océans Canada, Winnipeg, Manitoba) et Keith Solomon, Ph.D. (Centre for Toxicology, Guelph, Ontario). Les sections traitant des effets sur la santé humaine ont été approuvées par le Comité de décision sur les normes et les recommandations du Bureau des dangers des produits chimiques de Santé et Bien-être social Canada. L'ensemble du rapport a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé et Bien-être social Canada.

Pour obtenir des exemplaires du présent rapport d'évaluation et du document à l'appui non publié, on peut communiquer avec l'un ou l'autre des bureaux suivants:

Direction des produits
chimiques commerciaux
Environnement Canada
14^e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. Saint-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé et Bien-être social Canada
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 Sommaire des informations essentielles pour l'évaluation de la toxicité

2.1 Identité, propriétés, production et utilisations

Oxybis(chlorométhane) - L'oxybis(chlorométhane) (appelé oxyde di-(chlorométhyle) dans la Liste des substances d'intérêt prioritaire) est un oxyde α -chloroalkylique qui porte le numéro de registre 542-88-1 du Chemical Abstracts Service (CAS). Sa formule moléculaire est $C_2H_4Cl_2O$, et sa formule développée est $ClCH_2OCH_2Cl$ (Sittig, 1981; U.S. EPA, 1980). Il est aussi désigné par d'autres noms, dont éther bis(chlorométhyle), oxyde de bis(chlorométhyle), éther 1-1'-dichlorométhyle et éther dichlorodiméthyle (AFNOR, 1987), ainsi que BCME (d'après l'anglais *bis(chloromethyl) ether*).

Il s'agit d'un liquide incolore et volatil dégageant une odeur «suffocante» (Sittig, 1981; Verschueren, 1983). On n'a trouvé dans la documentation aucune valeur expérimentale de sa tension de vapeur, non plus que de sa solubilité dans l'eau et de sa constante de la loi de Henry, car il est hydrolysé très rapidement dans l'eau (cf 2.3.1). L'oxybis(chlorométhane) est miscible à la plupart des solvants organiques (Weast, 1984). Pour le doser, on utilise la chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse ou détection à capture d'électrons (Collier, 1972; Evans *et al.*, 1975; Frankel et Black, 1976).

Oxyde de chlorométhyle et de méthyle - L'oxyde de chlorométhyle et de méthyle (appelé chlorométhoxy-méthane dans la Liste des substances d'intérêt prioritaire) est un oxyde α -chloroalkylique qui porte le numéro de registre 107-30-2 du CAS. Sa formule moléculaire est C_2H_5ClO , et sa formule développée est CH_3OCH_2Cl (Sittig, 1981; U.S. EPA, 1980). Il est aussi désigné par d'autres noms, dont éther chlorométhylméthyle, chlorométhoxyméthane et méthoxychlorométhane (AFNOR, 1987), ainsi que CMME (d'après l'anglais *chloromethyl methyl ether*). Les données disponibles sur l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ne permettent d'évaluer que la substance de qualité technique, qui contient de 1 à 8 % d'oxybis(chlorométhane) (Travenius, 1982) et qui sera appelée ci-après «oxyde de chlorométhyle et de méthyle», sauf indication contraire.

Il s'agit d'un liquide incolore dégageant une odeur «irritante» (Verschueren, 1983). On n'a trouvé dans la documentation aucune valeur expérimentale de sa tension de vapeur, non plus que de sa solubilité dans l'eau et de sa constante de la loi de Henry, car il est hydrolysé très rapidement dans l'eau (Radding *et al.*, 1977; Verschueren, 1983). Il est soluble dans la plupart des solvants organiques (Weast, 1984). Pour le doser, on utilise la chromatographie gazeuse avec détection à capture d'électrons (Kallos *et al.*, 1977; Langhorst *et al.*, 1981; Sittig, 1981).

Les informations fournies en réponse à un avis publié en vertu du paragraphe 16(1) de la LCPE indiquent qu'il n'y a eu aucune activité commerciale ayant mis en cause plus de 1 kg de l'une ou l'autre de ces substances au Canada en 1990 et 1991 (Environnement Canada, 1992). Cependant, il a été rapporté que toutes deux ont été utilisées au Canada entre 1984 et 1986 (*Gazette du Canada*, 1991).

Depuis le début des années 1980, l'utilisation industrielle de l'oxybis(chlorométhane) et de l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle aux États-Unis est limitée à des réactions chimiques intermédiaires spécifiques (Travenius, 1982).

2.2 Pénétration dans l'environnement

On ne retrouve ni l'une ni l'autre de ces substances à l'état naturel dans l'environnement. Toutefois, l'oxybis(chlorométhane) peut être formé comme sous-produit de la réaction du formaldéhyde avec des ions chlorure dans un milieu acide (Travenius, 1982). Des concentrations modérées à élevées (mg/L ou mg/m³) de réactifs sont nécessaires pour produire de faibles concentrations (µg/L) de ce composé (Tou et Kallos, 1974; Travenius, 1982; Kallos et Tou, 1977).

On n'a trouvé aucune information indiquant que l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle peut être le sous-produit de la fabrication d'autres produits chimiques industriels.

Selon le *Toxic Release Inventory* (U.S. EPA, 1990), moins de 1 kg d'oxybis(chlorométhane) et moins de 50 kg d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ont été rejetés dans l'atmosphère aux États-Unis, en 1989, par des producteurs et utilisateurs industriels. Aucun rejet n'a été signalé dans d'autres milieux (eau, sol, sous-sol).

2.3 Informations sur l'exposition

2.3.1 Devenir

L'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle s'hydrolysent rapidement dans l'eau. À 20 °C, on a observé des demi-vies de 38 secondes pour la première substance et de moins de 1 seconde pour la deuxième (U.S. EPA 1980; Tou *et al.* 1974; Radding *et al.*, 1977). Bien que l'oxybis(chlorométhane) puisse être dégradé par oxydation, son hydrolyse extrêmement rapide en milieu aqueux empêche toute dégradation de cette nature dans les systèmes aquatiques (Callahan *et al.*, 1979). L'oxybis(chlorométhane) est hydrolysé en formaldéhyde et en chlorure d'hydrogène (ASTDR, 1989). L'oxyde de chlorométhyle et de méthyle est hydrolysé en chlorure d'hydrogène, en méthanol et en formaldéhyde (Travenius, 1982).

En raison de l'hydrolyse rapide de ces substances en milieu aqueux, il est probable que leur volatilisation à partir de l'eau de surface est négligeable. Callahan *et al.* (1979) ont indiqué que l'oxybis(chlorométhane) pourrait se volatiliser rapidement à partir d'un système aquatique seulement s'il était rejeté dans un solvant non miscible à l'eau et ayant une tension de vapeur élevée. Une fois dans l'atmosphère, les deux substances se dégraderaient par photo-oxydation ou par hydrolyse. Cupitt (1980) a fait état de demi-vies de moins de 2,9 jours pour l'oxybis(chlorométhane) et de moins de 3,9 jours pour l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle. Tou et Kallos (1974) ont signalé, pour l'hydrolyse dans l'atmosphère, une demi-vie de plus de 1 jour pour l'oxybis(chlorométhane) et des valeurs comprises entre 0,0024 jour (Nichols et Merritt, 1973) et 0,27 jour pour l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, dans de l'air humide.

Toutefois, à de faibles taux d'humidité, l'oxybis(chlorométhane) peut être dégradé par oxydation aussi bien que par hydrolyse (Callahan *et al.*, 1979).

Les produits de décomposition de l'oxybis(chlorométhane) dans l'air comprennent le chlorure d'hydrogène, le formaldéhyde et le formiate de chlorométhyle; ceux de l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle comprennent le chlorométhyle et le formiate de méthyle (Cupitt, 1980).

Il y a très peu d'informations au sujet du comportement des deux substances dans les sols. Pour l'oxybis(chlorométhane), Mabey *et al.* (1982) ont calculé un coefficient de partage du carbone organique (log K_{oc}) de 1,2; d'après cette valeur, ce composé semble présenter un potentiel minime d'adsorption sur les sols. Toutefois, il est aussi peu probable que l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle soient mobiles dans les sols, car ils sont hydrolysés rapidement en milieu aqueux. On n'a trouvé aucune information sur la biodégradation de ces substances dans les sols.

Les vitesses rapides d'hydrolyse éliminent toute possibilité de bioaccumulation de ces substances dans les organismes.

2.3.2 Concentrations

On n'a trouvé aucune information sur les concentrations de ces substances dans l'environnement canadien ou les effluents industriels.

2.4 Informations sur les effets

2.4.1 Animaux de laboratoire et in vitro

L'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle présentent une toxicité aiguë après une exposition par inhalation, par ingestion ou par absorption cutanée. Les valeurs de la CL_{50} (concentration létale 50) observées chez des animaux de laboratoire exposés par inhalation à l'oxybis(chlorométhane) varient de 5,3 ppm (25 mg/m³) à 10,3 ppm (48 mg/m³) (Drew *et al.*, 1975; Union Carbide, 1986; Leong *et al.*, 1971). La DL_{50} (dose létale 50) pour l'administration par voie orale de cette substance à des rats est de 0,21 mL (ou 278 mg) par kilogramme (poids vif) (Union Carbide, 1986). La CL_{50} pour l'exposition par inhalation à l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle est de 55 ppm (182 mg/m³) chez des rats et de 65 ppm (215 mg/m³) chez des hamsters (Drew *et al.*, 1975). Il y a lieu de noter que l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle contient entre 1 et 8 % d'oxybis(chlorométhane), auquel ses effets toxiques peuvent être attribuables, au moins en partie.

Il y a peu d'informations sur les effets toxiques de l'exposition brève d'animaux de laboratoire aux deux substances. Chez des rats et des hamsters mâles, l'exposition répétée (par inhalation) à 1 ppm (4,7 mg/m³) d'oxybis(chlorométhane), pour des périodes allant jusqu'à 30 jours, a entraîné une réduction marquée du taux de survie, des modifications hyperplasiques dans la trachée et les bronches, ainsi que des hémorragies sous-arachnoïdiennes, par rapport à des témoins non exposés (Drew *et al.*, 1975). Chez

des rats mâles exposés par inhalation (pour une durée non précisée) à 10 ppm (33 mg/m³) d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, on a observé un taux de survie moindre, une modification du rapport entre le poids des poumons et celui du corps ainsi qu'une hyperplasie régénératrice de l'épithélium bronchique, par rapport à des témoins non exposés (Drew *et al.*, 1975).

Les études des effets toxiques d'une exposition par inhalation à long terme ont consisté surtout en des essais biologiques de cancérogénèse chez des souris, des rats et des hamsters. Après avoir fait inhaler à des rats mâles 5 mg/m³ d'oxybis(chlorométhane) pendant 82 jours, on a observé une réduction marquée du taux de survie et une incidence accrue de tumeurs pulmonaires (adénomes), par rapport à des témoins non exposés (26/47 par rapport à 20/49); toutefois, la signification statistique de cette augmentation n'était pas précisée (Leong *et al.*, 1971). Chez les rats exposés, le nombre de tumeurs pulmonaires par animal était légèrement plus élevé que chez les témoins non exposés (5,2 par rapport à 2,2). Chez des souris mâles exposées à 1, 10 et 100 ppb (0,0047, 0,047 et 0,47 mg/m³) d'oxybis(chlorométhane) pendant six mois, on a observé une réduction du taux de survie (par rapport à des témoins non exposés); après six mois, on a observé une augmentation appréciable de l'incidence des adénomes pulmonaires, mais seulement chez les souris survivantes exposées à la plus forte concentration (Leong *et al.*, 1981).

Après avoir exposé des rats mâles, par inhalation, à 1, 10 et 100 ppb (0,0047, 0,047 et 0,47 mg/m³) d'oxybis(chlorométhane) pendant six mois, on a observé une incidence accrue de «tumeurs dans les voies respiratoires» chez les animaux exposés à la plus forte concentration (102/111, par rapport à 0/112 chez des témoins non exposés); 94 % de ces tumeurs étaient des esthésioneuroépithéliomes olfactifs (Leong *et al.*, 1981). Chez des rats mâles exposés à 0,1 ppm (0,47 mg/m³) d'oxybis(chlorométhane) pendant des périodes allant jusqu'à 20 semaines, on a observé une incidence accrue des esthésioneuroépithéliomes olfactifs et des épithéliomes spinocellulaires du poumon, lorsque la durée d'exposition augmentait; l'incidence des carcinomes pulmonaires chez les animaux exposés pendant 20 semaines était de 8/30. Le taux de survie était réduit d'environ 24 % chez les animaux exposés à la même substance pendant des périodes de 16 et de 20 semaines (Kuschner *et al.*, 1975).

Chez des souris mâles exposées (par inhalation) à 2 ppm (6,6 mg/m³) d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle pendant 101 jours, l'incidence des «tumeurs pulmonaires» n'était pas plus grande que chez des témoins non exposés, même si le nombre de tumeurs par animal, dans le groupe exposé, était légèrement plus élevé que chez les témoins (3,1 par rapport à 2,2) (Leong *et al.*, 1971). Dans le cas de rats mâles exposés à 1 ppm (3,3 mg/m³) de la même substance pendant presque toute leur vie, l'incidence des métaplasies trachéales et des hyperplasies bronchiques était plus grande que chez des témoins non exposés; on a observé deux tumeurs des voies respiratoires (un esthésioneuroépithéliome et un épithéliome spinocellulaire du poumon) chez les animaux exposés, mais on n'en a observé aucune chez les témoins non exposés (Laskin *et al.*, 1975). Chez des hamsters mâles exposés à 1 ppm (3,3 mg/m³) d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle pendant presque toute leur vie, l'incidence des métaplasies trachéales et

des hyperplasies bronchiques était plus grande que chez des témoins non exposés; on a observé un adénocarcinome pulmonaire et un papillome spinocellulaire trachéal chez deux animaux exposés, mais on n'a pas fourni d'information sur l'incidence des tumeurs chez les témoins (Laskin *et al.*, 1975).

On a administré à des souris une injection sous-cutanée unique d'oxybis(chlorométhane) à raison de 12,5 µL (16,6 mg) par kilogramme (poids vif), ou d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle à raison de 12,5 µl (132,5 mg) par kilogramme (poids vif), et on les a gardées sous observation pendant six mois. Par rapport aux souris auxquelles on avait administré le véhicule seulement, on a observé chez elles une incidence accrue d'adénomes pulmonaires, mais aucun effet sur leur croissance ou leur survie (Gargus *et al.*, 1969). On a aussi administré à des rates, par voie sous-cutanée, 3 mg d'oxybis(chlorométhane) ou d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle «purifié en laboratoire», une fois par semaine pendant environ 300 jours (la dose et le calendrier d'administration ont toutefois été modifiés en raison des effets corrosifs de l'oxybis(chlorométhane) autour du point d'injection). Par rapport au groupe témoin auquel on avait administré le véhicule seulement, on a observé chez ces animaux une incidence accrue de tumeurs au point d'injection (dont la signification statistique n'était pas précisée); cependant, cette observation a été faite seulement dans le cas de l'oxybis(chlorométhane), et non pour l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle «purifié en laboratoire» (van Duuren *et al.*, 1969). Toutefois, dans une étude ultérieure (van Duuren *et al.*, 1972), on a administré 300 g de cette dernière substance à des souris femelles une fois par semaine pendant toute leur vie; l'incidence des sarcomes au point d'injection était de 0/30 chez les témoins ayant reçu le véhicule seulement, et de 10/30 chez les souris exposées. Dans une autre étude, l'incidence des tumeurs au point d'injection (surtout des fibrosarcomes) a augmenté chez des souris après 32 injections sous-cutanées de 0,3 mg d'oxybis(chlorométhane), par rapport à un groupe témoin qui avait reçu le véhicule seulement (Zajdela *et al.*, 1980). L'incidence des épithéliomes spinocellulaires de la peau chez des souris femelles ayant reçu 2 mg d'oxybis(chlorométhane) par voie cutanée, trois fois par semaine pendant 325 jours, était de 12/20; elle était de 0/20 chez des témoins n'ayant reçu que du solvant (benzene). Toutefois, l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle «purifié en laboratoire» ne s'est pas révélé cancérigène (à la dose de 2 mg) dans ce même essai sur les tumeurs cutanées. Dans le cadre d'essais semblables portant sur plusieurs substances, on a constaté que l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle avaient un «faible» pouvoir tumorigène (van Duuren *et al.*, 1969; Zajdela *et al.*, 1980).

La génotoxicité de ces deux substances a fait l'objet de divers essais biologiques *in vitro* comportant différents points d'aboutissement (Anderson et Styles, 1978; Mukai et Hawryluk, 1973; Agrelo et Severn, 1981; Styles, 1978; Kurian *et al.*, 1990; Goldschmidt *et al.*, 1975; Shooter, 1975; Perocco *et al.*, 1983). Selon ces études, les deux substances seraient génotoxiques, mais la portée de ces études est limitée et leur documentation est, dans l'ensemble, médiocre.

On n'a trouvé aucune autre information pertinente sur la toxicité des deux substances pour la reproduction, la croissance, l'immunité ou le système nerveux chez des animaux de laboratoire ou chez les humains.

2.4.2 Humains

Dans plusieurs exposés et séries de cas, on a fait état de l'incidence de cancers du poumon, dont plusieurs cas de cancer à petites cellules, chez des travailleurs exposés à l'oxybis(chlorométhane) (Roe, 1985; Sakabe, 1973) ou aux deux composés (Reznick *et al.*, 1977). De plus, il y a eu un certain nombre d'études épidémiologiques portant sur des populations exposées à l'une ou l'autre substance en milieu de travail.

Chez 136 travailleurs employés dans une usine de produits chimiques en Californie où l'on utilisait l'oxybis(chlorométhane) dans la production de résines échangeuses d'ions (Lemen *et al.*, 1976), et chez 35 travailleurs exposés à cette substance dans deux usines de teintures au Japon (Nishimura *et al.*, 1990), les ratios standardisés de mortalité par cancer du poumon étaient de 9,3 et 21, respectivement. Les âges moyens d'apparition du cancer du poumon et de la mort due à ce type de cancer étaient de 47 et 46 ans, respectivement, et les périodes de latence moyennes étaient de 10 et 13,5 ans, respectivement.

Pour ce qui est de l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, dans des études prospectives (de cohortes) portant sur 125 employés d'une usine de produits chimiques aux États-Unis (Weiss, 1976, 1982), sur 737 travailleurs «exposés» et 2 120 travailleurs «non exposés» d'une usine de produits chimiques à Philadelphie (Maher et Defonso, 1987) et sur 2 460 travailleurs «exposés» et 3 692 travailleurs «non exposés» de sept établissements industriels (Collingwood *et al.*, 1987), on a obtenu des ratios standardisés de mortalité par cancer du poumon de 20, 2,8 et 3, respectivement. Dans une étude rapportée par Weiss (1982), les ratios standardisés de mortalité par cancer du poumon atteignaient un sommet de 15 à 19 ans après le début de l'exposition; de même, Maher et Defonso (1987) ont indiqué que la plus grande augmentation des décès par cancer des voies respiratoires se produisait de 10 à 20 ans après la première exposition.

Aucune des études épidémiologiques disponibles n'a évalué l'exposition à l'oxybis(chlorométhane); toutefois, dans les deux seules études qui ont traité de l'exposition à l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, on a observé une relation entre les mesures qualitatives de cette exposition et le cancer du poumon (Collingwood *et al.*, 1987; Maher et Defonso, 1987).

Sram *et al.* (1983) ont indiqué que la proportion des lymphocytes périphériques présentant des aberrations chromosomiques (ruptures, échanges) était environ deux fois plus élevée chez 77 travailleurs exposés aux deux substances que chez 25 témoins non exposés. Cet article ne donnait aucune autre information pertinente, sauf qu'il indiquait si les travailleurs étaient fumeurs ou non-fumeurs (ce qui n'influa pas sur les résultats).

2.4.3 Écotoxicologie

On n'a trouvé aucune étude portant sur la toxicité des deux substances chez les organismes aquatiques ou terrestres.

De plus, on n'a trouvé aucune information concernant leurs effets sur l'appauvrissement de la couche d'ozone ou sur le réchauffement de la planète. Toutefois, vu leur demi-vie relativement courte dans l'atmosphère, on ne s'attend pas à ce que ces substances aient des effets sur ces phénomènes.

3.0 Évaluation de la toxicité au sens de la LCPE

3.1 Effets sur l'environnement (alinéa 11a))

Au Canada, en 1990 et 1991, il n'y a pas eu d'activité commerciale ayant mis en cause plus de 1 kg d'oxybis(chlorométhane) ou d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, et il est hautement improbable que ces composés soient formés à partir d'autres substances pouvant être présentes dans l'environnement. Ces deux substances sont rapidement dégradées par hydrolyse dans les milieux aqueux et par photo-oxydation dans l'atmosphère; elles sont donc peu susceptibles de s'accumuler dans les organismes vivants. On n'a trouvé aucune information au sujet de leurs concentrations dans l'environnement canadien. En raison de leurs temps de résidence extrêmement brefs, on estime qu'elles se retrouvent en concentrations extrêmement faibles (sinon nulles) dans l'environnement et qu'aucune exposition ne pourrait résulter de leur utilisation antérieure au Canada. Par conséquent, même en l'absence complète de données sur la toxicité de ces substances pour l'environnement, rien ne donne à croire qu'elles pourraient avoir des effets nocifs sur les organismes vivants dans l'environnement canadien.

Par conséquent, à la lumière des données disponibles, l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ne sont pas jugés toxiques au sens de l'alinéa 11a) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement.

3.2 Effets sur l'environnement essentiel pour la vie humaine (alinéa 11b))

Comme les deux substances ont une brève persistance dans l'atmosphère et qu'elles y sont rejetées en quantités extrêmement faibles, elles ne peuvent contribuer à l'appauvrissement de la couche d'ozone, au réchauffement de la planète ou à la formation de smog photochimique.

Par conséquent, à la lumière des données disponibles, l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ne sont pas jugés toxiques au sens de l'alinéa 11b) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement.

3.3 Effets sur la vie ou la santé humaine (alinéa 11c))

Dans chacune des cinq cohortes de travailleurs exposés étudiées jusqu'à présent, on a observé un lien entre le cancer du poumon et l'exposition soit à l'oxybis(chlorométhane) (Lemen *et al.*, 1976; Nishimura *et al.*, 1990), soit à l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle (Weiss, 1976; Maher et Defonso, 1987; Collingwood *et al.*, 1987). On observe une concordance remarquable entre les résultats de ces études: le type de cancer du poumon (prédominance du cancer à petites cellules), les ratios standardisés de mortalité, les périodes de latence (de 10 à 24 ans) et l'âge moyen de

l'apparition du cancer dans les populations exposées (de 35 à 55 ans). De par son type et son incidence (prédominance des cas de cancer à petites cellules apparaissant chez des sujets relativement jeunes après de brèves périodes de latence), le cancer du poumon observé chez les personnes exposées à l'oxybis(chlorométhane) ou à l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle est différent de celui qui est causé par le tabac. Le tabac est l'une des variables confusionnelles possibles dans des études de ce genre, mais les tumeurs pulmonaires qu'il cause sont surtout des épithéliomes spinocellulaires apparaissant chez des personnes de plus de 60 ans après de longues périodes de latence (Weiss, 1976; Pasternack *et al.*, 1977). En outre, dans l'étude qui a le plus examiné la question du tabagisme, qui portait sur des travailleurs exposés à l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, l'incidence du cancer du poumon était inversement liée à la consommation de tabac (Weiss, 1980). Le lien entre l'exposition à l'une ou l'autre substance et le cancer du poumon est fort, les ratios standardisés de mortalité atteignant 21 (Nishimura *et al.*, 1990) et 20 (Weiss, 1982). Dans le cas de l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle, il semble également y avoir une relation positive entre la mesure qualitative de l'exposition et la mortalité attribuable au cancer du poumon. Dans deux études portant sur des personnes exposées en milieu de travail, les ratios standardisés de mortalité par cancer du poumon atteignaient un sommet de 10 à 20 ans après le début de l'exposition (Weiss, 1982; Maher et Defonso, 1987). De plus, l'observation d'un lien entre l'exposition à ces substances en milieu de travail et l'apparition du cancer du poumon est plausible, d'après les résultats de premiers essais biologiques (quelque peu limités) de cancérogénicité et d'après les données dont on dispose sur la génotoxicité de ces deux substances. Dans des études d'espèces animales exposées, on a observé des augmentations de l'incidence de tumeurs, principalement dans les voies respiratoires.

Ainsi, le lien observé entre le cancer du poumon (principalement le cancer à petites cellules) et l'exposition à l'oxybis(chlorométhane) et à l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle en milieu de travail répond aux critères usuels qui permettent d'établir la causalité en épidémiologie, à savoir la constance, la force, la spécificité, la relation temporelle, la relation entre l'exposition et l'effet, la plausibilité et les données expérimentales à l'appui. À la lumière des données disponibles, l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ont donc été inclus dans le groupe I («Substances cancérogènes pour l'homme») de la classification mise au point pour servir au calcul des *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* (Direction de l'hygiène du milieu, 1989).

Étant donné l'absence d'information sur les concentrations de ces substances dans plusieurs des milieux auxquels les humains sont exposés, il n'est pas possible d'estimer quantitativement leur absorption journalière totale par la population canadienne en général. Il n'est pas possible non plus d'estimer l'absorption en se basant sur des modèles de fugacité, car aucune activité commerciale n'a été signalée pour ces composés. On ne peut donc pas comparer de valeurs estimées de l'absorption journalière totale à des estimations quantitatives de cancérogénicité, afin de caractériser les risques et de poser des balises pour l'établissement de priorités concernant d'autres mesures en vertu de la LCPE. Ces valeurs devraient être extrêmement faibles, étant donné que ces

substances ne sont pas utilisées au Canada et qu'elles se dégradent rapidement dans l'environnement.

Par conséquent, l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ont été classés parmi les substances cancérigènes pour l'homme et sont donc jugés toxiques au sens de l'alinéa 11c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement.

Cette décision est conforme à l'objectif selon lequel on devrait réduire autant que possible l'exposition aux substances toxiques sans seuil d'exposition, et elle élimine la nécessité d'établir un niveau minimal de risque pour déterminer si les deux substances sont toxiques au sens de la LCPE.

3.4 Conclusion

À la lumière des données disponibles, l'oxybis(chlorométhane) et l'oxyde de chlorométhyle et de méthyle ne sont pas jugés toxiques au sens des alinéas 11a) et 11b) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement, mais ils le sont au sens de l'alinéa 11c) de la Loi.

4.0 Bibliographie

- AFNOR [Association française de normalisation], *Dictionnaire des substances chimiques réglementées (textes français et communautaires)*, Paris, 2 tomes (1987).
- Agrelo, C.E. et B.J. Severn, «A Simplified Method for Measuring Scheduled and Unscheduled DNA Synthesis in Human Fibroblasts», *Toxicol.*, 21: 151-158 (1981).
- Anderson, D. et J.A. Styles, «The Bacterial Mutation Test», *Br. J. Cancer* 37: 924-930 (1978).
- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Disease Registry], «Toxicological Profile for Bis(Chloromethyl) Ether», U.S. Public Health Service, 65 pp. (PB90-168691) (1989).
- Callahan, M.A., M.W. Slimak, N.W. Gabel, I.P. May, C.F. Fowler, J.R. Freed, P. Jennings, R.L. Durfee, F.C. Whitmore, B. Maestri, W.R. Mabey, B.R. Holt et C. Gould, «Water-related Environmental Fate of 129 Priority Pollutants, Volume II: Halogenated Aliphatic Hydrocarbons, Halogenated Ethers, Monocyclic Aromatics, Phthalate Esters, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Nitrosamines, and Miscellaneous Compounds», Office of Water Planning and Standards, Office of Water and Waste Management, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA-440/4-79-029b, NTIS No. PB80-204381, 673 pp. (1979).
- Collier, L., «Determination of bis-Chloromethyl Ether at the ppb Level in Air Samples by High-resolution Mass Spectroscopy», *Environ. Sci. Technol.*, 6(10): 930-932 (1972).
- Collingwood, K.W., B.S. Pasternack et R.E. Shore, «An Industry-wide Survey of Respiratory Cancer in Chemical Workers Exposed to Chloromethyl Ethers», *J. Natl. Cancer Inst.*, 78: 1127-1136 (1987).
- Croy, R.G. et E. DeVoto, «Bis(Chloromethyl) Ether and Chloromethyl(Methyl) Ether: A Review of Environmental Behavior and Health Effects», document préparé pour la Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa (1991).
- Cupitt, L.T., «Fate of Toxic and Hazardous Materials in the Air Environment. Atmospheric Chemistry and Physics Lab», U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, EPA-600/3-80-084, NTIS No. PB80-221948, 35 pp. (1980).
- Drew, R.T., S. Laskin, M. Kuschner et N. Nelson, «Inhalation Carcinogenicity of Halo Ethers. I. The Acute Inhalation Toxicity of Chloromethyl Methyl Ether and bis(Chloromethyl) Ether», *Arch. Environ. Health*, 30: 61-69 (1975).

- Durkin, P.R., P.H. Howard et J. Saxena, «Investigation of Selected Potential Environmental Contaminants. Haloethers», Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA 68-1-2996, NTIS No. PB-246356, 178 pp. (1975).
- Environnement Canada, «Results of the Chloroalkyl Ethers Notice», Section de l'utilisation des produits, Direction des produits chimiques commerciaux (1992).
- Evans, K.P., A. Mathias, N. Mellor, R. Silvester et A.E. Williams, «Detection and Estimation of bis(Chloro-methyl) Ether in Air by Gas Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry», *Anal. Chem.*, 47(6): 821-824 (1975).
- Frankel, L.S. et R.F. Black, «Automatic Gas Chromatographic Monitor for the Determination of Parts-per-billion Levels of bis(Chloromethyl) Ether», *Anal. Chem.*, 48(4): 732-737 (1976).
- Gargus, J.L., W.H. Reese et H.A. Rutter, «Induction of Lung Adenomas in Newborn Mice by bis(Chloromethyl) Ether», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 15: 92-96 (1969).
- Gazette du Canada*, «Liste intérieure des substances», ministère de l'Environnement, *Gazette du Canada*, partie I, supplément (26 janvier 1991).
- Goldschmidt, B.M., B.L. van Duuren et K. Frenkel, «The Reaction of ¹⁴C-labelled bis(Chloromethyl) Ether with DNA», *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 16: 66 (1975).
- Kallos, G.J. et J.C. Tou, «Study of Photolytic Oxidation and Chlorination Reactions of Dimethyl Ether and Chlorine in Ambient Air», *Environ. Sci. Technol.*, 11(12): 1101-1105 (1977).
- Kallos, G.J., W.R. Albe et R.A. Solomon, «On-column Reaction Gas Chromatography for Determination of Chloro-methyl Methyl Ether at One Part-per-billion Level in Ambient Air», *Anal. Chem.*, 49(2): 1817-1820 (1977).
- Kurian, P., S. Nesnow et G.E. Milo, «Quantitative Evaluation of the Effects of Human Carcinogens and Related Chemicals on Human Foreskin Fibroblasts», *Cell Biol. Toxicol.*, 6: 171-184 (1990).
- Kuschner, M., S. Laskin, R.T. Drew, V. Cappiello et N. Nelson, «Inhalation Carcinogenicity of Alpha Haloethers. III. Lifetime and Limited Period Inhalation Studies with bis(Chloromethyl) Ether at 0.1 ppm», *Arch. Environ. Health*, 30: 73-77 (1975).
- Langhorst, M.L., R.G. Melcher, G.J. Kallos, «Reactive Adsorbent Derivative Collection and Gas Chromatographic Determination of Chloromethyl Methyl Ether in Air», *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 42(1): 47-55 (1981).

- Laskin, S., R.T. Drew, V. Cappiello, M. Kuschner et N. Nelson, «Inhalation Carcinogenicity of Alpha Halo Ethers. II. Chronic Inhalation Studies with Chloro Methyl Methyl Ether», *Arch. Environ. Health*, 30: 70-73 (1975).
- Lemen, R.A., W.J. Johnson, J.K. Wagoner, V.E. Archer et G. Saccomanno, «Cytologic Observation and Cancer Incidence Following Exposure to BCME», *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 271: 71-80 (1976).
- Leong, B.K.J., H.N. MacFarland et W.H. Reese, «Induction of Lung Adenomas by Chronic Inhalation of bis(Chloromethyl) Ether», *Arch. Environ. Health*, 22: 663-666 (1971).
- Leong, B.K.J., R.J. Kociba et G.C. Jersey, «A Lifetime Study of Rats and Mice Exposed to Vapors of bis(Chloromethyl) Ether», *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 58: 269-281 (1981).
- Mabey, W.R., J.H. Smith, R.T. Podoll, H.L. Johnson, T. Mill, T.W. Chou, J. Gates, I.W. Partridge, H. Jaber et D. Vandenberg, «Aquatic Fate Processes Data for Organic Priority Pollutants», Monitoring and Data Support Division (WH 553), Office of Water Regulations and Standards, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA 440/4-81-014, 407 pp. (1982).
- Maher, K.V. et L.R. DeFonso, «Respiratory Cancer Among Chloromethylether Workers», *J. Natl. Cancer Inst.*, 78: 839-843 (1987).
- Mukai, F.H. et I. Hawryluk, «Mutagenicity of Some Halo-ethers and Halo-ketones», *Mutat. Res.*, 21: 228 (1973).
- Nichols, R.W. et R.F. Merritt, «Brief Communication: Relative Solvolytic Reactivities of Chloromethyl Ether and bis(Chloromethyl) Ether», *J. Natl. Cancer Inst.*, 50: 1373-1374 (1973).
- Nishimura, K., K. Miyashita, Y. Yoshida, M. Kuroda, M. Matsumoto, K. Matsumoto, S. Takeda et I. Hara, «An Epidemiological Study of Lung Cancer Among Workers Exposed to bis(Chloromethyl) Ether», *Jpn. J. Ind. Health*, 32: 448-453 (1990).
- Pasternack, B.S., R.E. Shore et R.E. Albert, «Occupational Exposure to Chloromethylethers», *J. Occup. Med.*, 19: 741-746 (1977).
- Perocco, P., S. Bolognesi et W. Alberghini, «Toxic Activity of 17 Industrial Compounds on Human Lymphocytes Cultured *in vitro*», *Toxicol. Lett.*, 16: 69-76 (1983).
- Radding, S.B., B.R. Holt, J.L. Jones, D.H. Liu, T. Mill et D.G. Hendry, «Review of the Environmental Fate of Selected Chemicals», Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA 560/5-77/003, 147 pp. (1977).

- Reznick, G., W.W. Wagner et Z. Atay, «Lung Cancer Following Exposure to bis(Chloromethyl) Ether: A Case Report», *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1:105-111 (1977).
- Roe, F.J.C., «Chloromethylation: Three Lung Cancer Deaths in Young Men», *The Lancet*, 2: 268 (1985).
- Sakabe, H., «Lung Cancer Due to Exposure to bis(Chloromethyl) Ether», *Ind. Health.*, 11: 145-148 (1973).
- Santé et Bien-être social Canada, «Calcul des concentrations maximales acceptables et des objectifs de qualité esthétique pour les substances chimiques dans l'eau potable», *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada, Documentation à l'appui*, Direction de l'hygiène du milieu, Bureau des dangers des produits chimiques (1989).
- Shooter, K.V., «Assays for Phosphotriester Formation in the Reaction of Bacteriophage R17 with a Group of Alkylating Agents», *Chem.-Biol. Interact.*, 11: 575-588 (1975).
- Sittig, M., *Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals*, Noyes Publications, Park Ridge, NJ, 729 pp. (1981).
- Sram, R.J., I. Samkova et N. Hola, «High-dose Ascorbic Acid Prophylaxis in Workers Occupationally Exposed to Halogenated Ethers», *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 27: 305-318 (1983).
- Styles, J.A., «Mammalian Cell Transformation *in vitro*», *Br. J. Cancer*, 37: 931-936 (1978).
- Tou, J.C. et G. J. Kallos, «Kinetic Study of the Stabilities of Chloromethyl Methyl Ether and bis(Chloro-methyl) Ether in Humid Air», *Anal. Chem.*, 46(12): 1866-1869 (1974).
- Tou, J.C., L.B. Westover et L.F. Sonnabend, «Kinetic Studies of bis(Chloromethyl) Ether Hydrolysis by Mass Spectrometry», *J. Phys. Chem.*, 78(11): 1096-1098 (1974).
- Travenius, S.Z.M., «Formation and Occurrence of bis(Chloromethyl) Ether and its Prevention in the Chemical Industry», *Scand. J. Work Environ. Health*, 8(Suppl. 3): 1-86 (1982).
- Union Carbide, «Summary of Acute Toxicity and Irritancy Studies of bis(Chloromethyl) Ether», Union Carbide Corp., Danbury, CT, Report 31-85, 5 pp. (1968).
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency), *Ambient Water Quality Criteria for Chloroalkyl Ethers*, Environmental Criteria Assessment Office, Office of Water

Regulations and Standards, Criteria and Standards Division, Washington, D.C., EPA-440/5-80-030, NTIS No. PB81-117418, 98 pp. (1980).

U.S. EPA, *Health and Environmental Effects Document for Haloethers*, Environmental Criteria and Assessment Office, ECAO-CIN-GO14 (1987).

U.S. EPA, *Toxic Chemical Release Inventory Data Base for 1989*, National Library of Medicine and U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (1990).

U.S. EPA, *Integrated Risk Information System (IRIS)*, «Data Summary for bis(Chloromethyl) Ether and Chloromethyl(Methyl) Ether» (1991).

van Duuren, B.L., A. Sivak, B.M. Goldschmidt, C. Katz et S. Melchionne, «Carcinogenicity of Halo-ethers», *J. Natl. Cancer Inst.*, 43: 481-486 (1969).

van Duuren, B.L., C. Katz, B.M. Goldschmidt, K. Frenkel et A. Sivak, «Carcinogenicity of Haloethers. II. Structure-activity Relationships of Analogues of bis(Chloromethyl) Ether», *J. Natl. Cancer Inst.*, 48: 1431-1439 (1972).

Verschueren, K., *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 2nd Edition, Van Nostrand Reinhold Co., Toronto, Ont. 1310 pp. (1983).

Weast, R.C., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 65th Edition, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 2290 pp. (1984).

Weiss, W., «Chloromethyl Ethers, Cigarettes, Cough and Cancer», *J. Occup. Med.*, 18: 194-199 (1976).

Weiss, W., «The Cigarette Factor in Lung Cancer due to Chloromethyl Ethers», *J. Occup. Med.*, 22: 527-529 (1980).

Weiss, W., «Epidemic Curve of Respiratory Cancer due to Chloromethyl Ethers», *J. Natl. Cancer Inst.*, 69: 1265-1270 (1982).

Zajdela, F., A. Croisy, A. Barbin, C. Malaveille, L. Tomatis et H. Bartsch, «Carcinogenicity of Chloroethylene Oxide, an Ultimate Reactive Metabolite of Vinyl Chloride, and bis(Chloromethyl) Ether after Subcutaneous Administration and in Initiation Promotion Experiments in Mice», *Cancer Res.*, 40: 352-356 (1980).