

La substitution des solvants par le diméthylsulfoxyde

Denis Bégin
Jérôme Lavoué
Michel Gérin

Mars 2002

B-062

RAPPORT

BILANS DE CONNAISSANCES



La recherche, pour mieux comprendre

L'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique voué à l'identification et à l'élimination à la source des dangers professionnels, et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes. Financé par la CSST, l'Institut réalise et subventionne des recherches qui visent à réduire les coûts humains et financiers occasionnés par les accidents de travail et les maladies professionnelles.

Pour tout connaître de l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par la CSST et l'Institut, en téléphonant au 1-877-221-7046.

Les résultats des travaux de l'Institut sont présentés dans une série de publications, disponibles sur demande à la Direction des communications ou gratuitement sur le site de l'Institut.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2002

IRSST - Direction des communications
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mars 2002.

La substitution des solvants par le diméthylsulfoxyde

Denis Bégin, Jérôme Lavoué et Michel Gérin,
Université de Montréal, Faculté de médecine,
Département de santé environnementale et santé au travail

BILANS DE
CONNAISSANCES

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Internet de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

Résumé

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est une molécule organique très polaire qui forme un liquide peu volatil. Fortement hygroscopique, il est soluble à la fois dans l'eau et dans la plupart des solvants. Il solubilise de nombreux composés organiques, y compris certaines résines et polymères, et certains composés inorganiques. Il possède un champ d'utilisation très large comme solvant réactionnel, de polymérisation, d'extraction, de pesticides, de nettoyage et de décapage, notamment pour les peintures et pour les résines de circuits imprimés, ainsi que comme réactif de laboratoire. Le DMSO sert également d'agent de cryoconservation et est utilisé pour ses propriétés thérapeutiques dans diverses applications médicales, paramédicales et vétérinaires. Malgré ce large usage il existe peu de données sur l'exposition professionnelle au DMSO. Cette substance est caractérisée par une pénétration facile et rapide de la peau, une distribution dans l'ensemble des compartiments biologiques, une oxydation partielle par les microsomes hépatiques en diméthylsulfone, excrétée principalement dans l'urine avec le DMSO inchangé, et une réduction partielle en diméthylsulfane d'odeur alliagée que l'on retrouve notamment dans l'air exhalé. Le DMSO facilite grandement l'absorption d'autres substances. Doté d'une DL_{50} supérieure à 10 g/kg par voie orale chez la plupart des espèces le DMSO peut être considéré comme une substance relativement atoxique en mode aigu. Chez l'humain l'exposition cutanée à du DMSO concentré peut provoquer une irritation locale avec desquamation, érythème et prurit. Des effets hépatiques, rénaux, hémolytiques, neurotoxiques ne sont observés chez l'humain ou l'animal qu'à de fortes doses. Le DMSO semble exercer une activité mutagène faible ; les données disponibles n'indiquent pas d'effet cancérigène mais ne permettent pas de conclure sur le sujet. Chez l'animal, le DMSO semble peu toxique pour l'embryon ou le système reproducteur et n'être pas tératogène aux doses non-toxiques pour la mère. Dans l'environnement le DMSO se retrouve principalement dans les eaux. Il est généralement considéré comme peu biodégradable mais peu toxique pour les écosystèmes. Il n'affecte pas la couche d'ozone stratosphérique, ne participe pas au réchauffement global et peu à la génération de smog photochimique. En milieu de travail la prévention portera principalement sur la protection cutanée. La Suisse, la Suède et l'Allemagne ont une valeur limite d'exposition sur 8h de 50 ppm. Le produit est combustible mais non-inflammable et peut être recyclé par distillation sous vide. Les caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques du DMSO en font un substitut potentiel intéressant de solvants plus dangereux, notamment dans le domaine du décapage.

Table des matières

RÉSUMÉ	I
TABLE DES MATIÈRES	II
TABLEAUX	VI
1.0 INTRODUCTION	1
2.0 MÉTHODOLOGIE	1
3.0 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	2
4.0 PRODUCTION ET UTILISATION	3
4.1 Procédés de fabrication	3
4.2 Volume de production et fabricants	3
4.3 Utilisations.....	4
4.3.1 Utilisations en tant que solvant réactionnel	4
4.3.2 Utilisations en tant qu'agent solubilisant.....	5
4.3.3 Autres utilisations	6
4.4 Aspects techniques de la mise en œuvre.....	7
4.4.1 Le DMSO comme solvant de décapage.....	7
4.4.2 Le DMSO dans l'industrie pharmaceutique	10
4.5 Coûts.....	11
5.0 EXPOSITION PROFESSIONNELLE	11
6.0 TOXICOCINÉTIQUE.....	12
6.1 Absorption.....	12
6.2 Distribution.....	13
6.3 Métabolisme	13

6.4 Excrétion.....	13
7.0 MÉCANISMES DES EFFETS BIOLOGIQUES DU DMSO ET DE SES MÉTABOLITES	14
8.0 TOXICITÉ GÉNÉRALE.....	15
8.1 Toxicité aiguë.....	15
8.1.1 Chez l'animal.....	15
8.1.2 Chez l'humain.....	16
8.2 Toxicité chronique - Effets sur les différents organes	17
8.2.1 Effets sur la peau et les muqueuses.....	17
8.2.2 Effets sur le système respiratoire.....	19
8.2.3 Effets sur le foie.....	19
8.2.4 Effets sur les reins.....	20
8.2.5 Effets sur le tractus gastro-intestinal.....	20
8.2.6 Effets sur le système hématopoïétique.....	21
8.2.7 Effets sur le système nerveux central.....	21
8.2.8 Toxicité oculaire	22
8.3 Effets sur le système immunitaire et allergie	23
8.4 Interactions.....	23
8.5 Synthèse	24
9.0 EFFETS MUTAGÈNES	25
9.1 Études In vitro	25
9.2 Études In vivo.....	25
10.0 EFFETS CANCÉROGÈNES.....	26
11.0 TOXICOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT	27
11.1 Effets sur le système reproducteur.....	27
11.2 Effets sur le développement	29
11.2.1 Effets fœtotoxiques / embryotoxiques.....	29
11.2.2 Effets tératogènes.....	31

12.0 ENVIRONNEMENT	34
12.1 Devenir environnemental et niveaux mesurés	34
12.2 Effets environnementaux	37
13.0 RÉGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS	39
13.1 Milieu de travail	39
13.1.1 Normes d'exposition professionnelle adoptées par certains pays européens	39
13.1.2 Recommandations relatives aux limites d'exposition professionnelle	40
13.1.3 Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT).....	40
13.1.4 Règlement sur la santé et la sécurité du travail.....	41
13.2 Environnement.....	41
13.2.1 Canada.....	41
13.2.2 Québec	42
13.2.3 Communauté urbaine de Montréal (CUM).....	42
13.3 Maladies professionnelles	43
14.0 PRÉVENTION.....	43
14.1 Premiers secours	43
14.1.1 Contact cutané.....	43
14.1.2 Projection oculaire	44
14.1.3 Inhalation	44
14.1.4 Ingestion.....	44
14.2 Classifications et moyens de lutte contre les incendies	44
14.3 Fuites accidentelles	46
14.4 Manipulation et stockage	46
14.5 Équipements de protection personnelle.....	47
14.6 Élimination des déchets	48
14.7 Recyclage	49

14.8 Échantillonnage et analyse	49
14.8.1 Dans l'air du milieu de travail	49
14.8.2 Dans les fluides biologiques	50
14.8.3 Dans l'environnement.....	50
14.9 Surveillance médicale	50
15.0 DISCUSSION.....	51
15.1 Aspects techniques	51
15.2 Environnement.....	52
15.3 Hygiène et sécurité industrielles	52
16.0 AXES POTENTIELS DE RECHERCHES.....	55
17.0 CONCLUSION GÉNÉRALE	55
18.0 REMERCIEMENT	56
19.0 BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXE I : PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU DIMÉTHYLSULFOXYDE (DMSO).....	68
ANNEXE II : ADRESSES DES FABRICANTS DE DIMÉTHYLSULFOXYDE EN QUANTITÉ INDUSTRIELLE.....	71

Tableaux

TABLEAU N° 1 : LE DMSO COMME SOLVANT DE SUBSTITUTION	8
TABLEAU N° 2 : DL ₅₀ POUR LE DMSO	16
TABLEAU N° 3 : SYNTHÈSE DES DONNÉES SUR LES EFFETS DU DMSO SUR LE SYSTÈME REPRODUCTEUR	28
TABLEAU N° 4 : SYNTHÈSE DES DONNÉES SUR LES EFFETS DU DMSO SUR LE DÉVELOPPEMENT	30
TABLEAU N° 5 : SYNTHÈSE DES DONNÉES SUR LES EFFETS TÉRATOGENES DU DMSO	32
TABLEAU N° 6 : BIODÉGRADATION DU DMSO	36
TABLEAU N° 7 : ÉCOTOXICITÉ DU DMSO	38
TABLEAU N° 8 : NORMES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU DMSO	40
TABLEAU N° 9 : RÉACTIVITÉ / INCOMPATIBILITÉS DU DMSO	45

1.0 Introduction

Environ 200 000 travailleurs répartis dans de multiples secteurs industriels sont exposés régulièrement aux solvants organiques au Québec. L'amélioration de l'état des connaissances au niveau de la toxicité et de l'impact environnemental de ces substances, ainsi qu'une législation de plus en plus restrictive quand à leur utilisation et leur élimination rendent nécessaire la recherche de nouveaux produits ou de nouveaux procédés de remplacement. Un bilan de connaissance a été produit en 1995 dans le but d'aider les intervenants à la mise en place de la substitution de solvants ou de procédés [72]. De nombreux « nouveaux solvants » sont apparus sur le marché, présentés comme prometteurs par les fabricants, mais au sujet desquels les informations, notamment toxicologiques, sont souvent fragmentaires et parfois difficilement accessibles. Les intervenants en santé et sécurité, acteurs principaux de la mise en œuvre de la substitution, manquent donc dans certains cas d'informations pertinentes pour évaluer de façon efficace les solutions de rechange offertes par ces substances. Trois produits, la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le D-limonène et les esters d'acides dicarboxyliques, ont déjà fait l'objet d'un bilan de connaissance [24-26]. La présente monographie traite du diméthylsulfoxyde (DMSO). Elle consiste en une revue critique de la littérature portant sur les aspects techniques, toxicologiques, environnementaux, réglementaires et de sécurité au travail reliés au DMSO. Elle vise à guider les acteurs de l'hygiène industrielle et de l'environnement lors du choix éventuel de cette substance comme produit de remplacement. Ce travail a également pour but de fournir aux intervenants en santé publique une revue des données toxicologiques disponibles sur le DMSO.

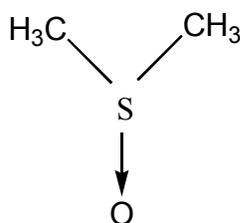
2.0 Méthodologie

Une recherche exhaustive dans les bases de données bibliographiques suivantes a permis d'identifier la plupart des articles scientifiques de première main : Medline, Toxline, PolTox, Current Contents, DIALOG. Des articles ont également été tirés à partir des références citées dans les revues parues sur le DMSO. Les banques de données factuelles suivantes ont servi à recueillir certaines données physico-chimiques et autres paramètres : ECDIN, SOLV-DB, CHEMINFO, RTECS, HSDB, OHS Safety Series. L'utilisation d'Internet a notamment permis d'identifier les fabricants de DMSO et d'échanger sur les problématiques de sa production et de son utilisation. Quelques intervenants hygiénistes industriels, un ingénieur et un toxicologue ont été consultés concernant certains aspects toxicologiques, environnementaux et techniques.

Les doses en mg/kg de poids corporel calculées dans les sections traitant de toxicologie ont été dérivées en utilisant des valeurs de référence tirées de la littérature pour le débit respiratoire et le poids corporel des espèces animales considérées [34,49].

3.0 Propriétés physico-chimiques

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un liquide organique peu volatil, incolore et inodore, au goût doux-amer, et très fortement hygroscopique. Sa formule semi-développée est la suivante :



Le DMSO est, comme le diméthylformamide (DMF) ou la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), un solvant polaire aprotique. Il agit comme une base de Lewis (accepteur de proton). Le DMSO est miscible dans l'eau en toutes proportions. La polarité de la liaison S-O implique la formation de fortes liaisons hydrogène responsables de cette importante solubilité [137]. Une étude démontre que les liaisons hydrogène entre l'eau et le DMSO sont environ 30% plus fortes que les liaisons eau-eau [31]. Laisse en contact avec une atmosphère humide, il absorbe rapidement l'eau jusqu'à atteindre 66% v/v. Le DMSO est soluble dans l'éthanol, l'acétone, le benzène, l'éther diéthylique et le chloroforme. Il solubilise de nombreux composés organiques y compris certaines résines et polymères ainsi que plusieurs composés inorganiques et sels métalliques, comme par exemple l'iode ou le nitrate d'argent [59]. Cependant les composés à longue chaîne aliphatique (par exemple certaines huiles) ne sont pas solubles dans le DMSO.

Le DMSO pur forme à température ambiante des structures de nature polymérique par liaison dipolaire, ce qui explique son haut point d'ébullition (189 °C, 1 atm). À partir de 140 °C il se dégrade lentement en un mélange de sous produits comprenant le diméthylsulfane (DMS, de formule semi développée CH₃-S-CH₃), la diméthylsulfone (DMSO₂ de formule brute C₂H₆SO₂), le formaldéhyde, ainsi que d'autres composés. Il est à noter que le DMSO peut être dégradé par la lumière (par photo-oxydation) en diméthylsulfone, d'où la nécessité de le stocker dans des contenants opaques [38].

Le DMSO est résistant aux oxydants ou réducteurs modérés mais est oxydé en diméthylsulfone ou réduit en diméthylsulfane par des agents forts. En présence d'une base forte, le carbanion dimsyl (CH₃-SO-CH₂⁻), nucléophile très réactif, est formé [13]. Le DMSO forme également des complexes stables avec les métaux. Son caractère dipolaire et nucléophile provient des paires d'électrons libres présentes au niveau des deux atomes de soufre et d'oxygène. Le DMSO peut rapidement fixer un radical OH[•] et donner le radical méthyl CH₃[•] susceptible de réagir avec de nombreuses molécules [38].

L'annexe I présente les propriétés physico-chimiques du DMSO. Les données exposées portent sur une large gamme de paramètres reliés à la mise en œuvre technique du DMSO, à ses propriétés environnementales, ainsi qu'à des aspects santé et sécurité. Les données sont reproduites telles quelles des sources consultées, avec les unités d'origine. L'on note parfois des disparités entre diverses sources pour certaines propriétés qui pourraient être explicables en partie par des différences dans les méthodes utilisées pour les déterminer.

4.0 Production et utilisation

4.1 Procédés de fabrication

Le DMSO est synthétisé à partir du diméthylsulfane (DMS) par le biais de plusieurs procédés d'oxydation. Les deux principaux procédés industriels sont l'oxydation par le dioxyde d'azote et l'oxydation par l'oxygène dopé au dioxyde d'azote [137]. Dans le procédé au NO₂ le DMS est oxydé par une solution de dioxyde d'azote dans le DMSO à 40–50 °C. Le DMS en excès est ensuite déplacé à 100 °C par de l'azote, puis le DMSO produit est neutralisé et purifié par distillation [13]. Le procédé utilisant l'oxygène comme oxydant et le dioxyde d'azote comme catalyseur peut être mis en œuvre en phase gazeuse ou liquide (dans l'eau). Il est à souligner que l'oxydation en phase gazeuse doit être particulièrement surveillée si l'on considère les limites d'explosivité très larges du DMSO dans l'oxygène (1 % à 83,5 %). Un procédé utilisant l'acide nitrique existe également à l'échelle pilote.

Le diméthylsulfane est obtenu industriellement de deux façons : soit par réaction en phase gazeuse du méthanol ou de l'éther diméthylique avec le sulfure d'hydrogène à 300°C sur catalyseur, soit à partir de la lessive noire (« black liquor »), sous produit du procédé de défibrage ou mise en pâte dans l'industrie papetière [70]. La lessive noire est obtenue lors du défibrage par procédé aux sulfates (Kraft). Elle est principalement constituée par la lignine, polymère aromatique naturel de structure complexe. La lignine subit une déméthylation alcaline à haute température en présence de sulfure de sodium pour donner du DMS et du méthanethiol, ou méthylmercaptan (MM) [88].

4.2 Volume de production et fabricants

Vignes rapporte une capacité de production mondiale de DMSO pour l'année 2000 d'environ 50 000 tonnes dont 30 000 tonnes pour l'Amérique du nord [157]. Les principaux fabricants de DMSO pour l'Amérique du nord sont répertoriés à l'annexe II. Les usines de production sont situées aux États-Unis. Seules les sociétés Elf Atochem et Gaylord Chemicals Corporation vendent le DMSO en grande quantité, c'est à dire en fût ou en vrac. Watts rapporte des ventes annuelles pour la société Gaylord Chemicals d'environ 15 000 tonnes de DMSO¹. Les sociétés Malinckrodt Baker Inc. et Spectrum Chemical Mfg. Corp. vendent du DMSO destiné à des utilisations analytiques, biologiques ou de synthèse effectuée en laboratoire, en petite quantité (les plus grands

¹ Chris Watts, Gaylord Chemicals Corporation, Slidell FL, courrier électronique le 00/02/24

contenants proposés sont des jerricanes de 20 L). Au Canada, la société Caledon Laboratories Ltée., Georgetown ON, propose des grades ultra-pur de DMSO qu'elle raffine à partir d'un grade technique². Différentes sociétés proposent de plus des formulations contenant du DMSO destinées à divers usages, par exemple le décapage de couches photorésistantes dans la fabrication des circuits imprimés [151].

4.3 Utilisations

Le DMSO, grâce à sa forte polarité et à son caractère aprotique, peut interagir de façon importante avec les molécules organiques sans altérer leur structure ou leur formule moléculaire. Sa structure en solution aqueuse lui permet de plus de former des complexes stables avec certains ions métalliques. Il possède par conséquent un champ d'utilisations très large [13,31,165]). La possibilité de recycler le DMSO (principalement par distillation sous pression réduite) est aussi un facteur favorisant son utilisation.

4.3.1 Utilisations en tant que solvant réactionnel

4.3.1.1 Solvant de polymérisation et de filage

Le DMSO est utilisé comme solvant de polymérisation en solution pour l'acrylonitrile et d'autres monomères de vinyle en raison d'une obtention de poids moléculaires plus élevés que dans d'autres solvants [101]. Le couple DMSO-eau est aussi utilisé comme bain de polymérisation, les fibres pouvant alors être filées directement à partir de la solution. L'oxyde d'éthylène est rapidement et complètement polymérisé dans le DMSO, ainsi que des mélanges de di-isocyanates et de polyols ou polyamides qui forment des solutions de polyuréthane. Le DMSO est également le solvant de synthèse des polymères d'éthers aromatiques haute performance (« heteroaromatic polymers »), qui sont utilisés comme additifs pour améliorer les propriétés physiques d'autres fibres et polymères [13,110].

4.3.1.2 Solvant pour les réactions de substitution

Le caractère fortement polaire du DMSO en fait un solvant très performant pour les réactions de substitution nucléophile pour lesquelles les rendements obtenus sont jusqu'à mille fois supérieurs à ceux obtenus dans les alcools [57]. Il est notamment utilisé comme solvant dans les réactions de substitution nitro-aromatique pour la synthèse d'éthers aromatiques en vue de leur polymérisation [153].

4.3.1.3 Solvant pour les réactions à catalyse alcaline [13]

La capacité des bases à arracher les protons est meilleure dans le DMSO que dans l'eau ou les alcools. Il est par conséquent utilisé dans des réactions où ce facteur est critique, comme l'isomérisation d'oléfines, la synthèse d'oléfines par élimination ou la substitution hydrogène / deutérium.

² Secrétariat, Caledon Laboratories Ltée, Georgetown ON, conversation téléphonique le 00/02/17

4.3.1.4 Solvant de réactions électrolytiques [13]

Grâce à ses excellentes propriétés de solvation et à sa résistance aux faibles agents oxydants ou réducteurs, le DMSO est largement utilisé en polarographie. Il a notamment permis la réduction électrolytique de nombreux ions métalliques dont la forme solide réagit avec l'eau.

4.3.1.5 Solvant de la cellulose [13]

Le DMSO, utilisé en mélanges binaires ou ternaires avec d'autres composés comme la méthylamine ou le trioxyde de soufre, est un bon solvant de la cellulose. Une méthode de production de la rayonne, différente de la méthode conventionnelle à la viscosité où l'on utilise le disulfure de carbone, a été mise au point mettant en jeu le trio cellulose / paraformaldéhyde / DMSO [86]. Le procédé permet, à partir de pulpe de fibre (mélange de composés cellulosiques) et après coagulation à l'eau ou au méthanol et filage, d'obtenir des fibres régénérées. Dans ce cas, la polymérisation est provoquée par réaction avec le formaldéhyde, produit par la dépolymérisation du paraformaldéhyde.

4.3.2 Utilisations en tant qu'agent solubilisant

4.3.2.1 Solvant d'extraction [22,61,113,152]

Non miscible avec les alcanes (paraffines), le DMSO solubilise la plupart des composés insaturés et aromatiques. Il est notamment utilisé comme solvant d'extraction en chimie analytique, ainsi que dans la pétrochimie. Un procédé développé par l'Institut français du pétrole (IFP) permet de séparer la fraction aromatique BTX (benzène, toluène, xylène) des essences de craquage et des produits du reformage catalytique par extraction liquide-liquide avec le DMSO. Ce procédé n'est cependant pas mis en œuvre au Canada où les raffineries utilisent préférentiellement le sulfolane ou le furfural³.

4.3.2.2 Solvant de pesticides [13]

La majorité des pesticides, fongicides et insecticides organiques sont solubles dans le DMSO, y compris les composés très difficilement solubles comme les urées substituées et les carbamates. Le DMSO peut aussi être utilisé comme cosolvant pour améliorer le pouvoir solubilisant d'autres solvants.

4.3.2.3 Solvant de nettoyage et de décapage

Le DMSO est utilisé pour le nettoyage du matériel de synthèse des polyuréthanes, de pièces électroniques dans l'industrie des semi-conducteurs, ainsi que pour l'enlèvement d'autres produits difficilement solubles [13,16]. Il est aussi commercialisé pur ou associé à d'autres composés pour obtenir des décapants de peinture et de résine positive (« positive photoresist stripper ») dans l'industrie des circuits imprimés [12,104,151].

³ Yves Morissette, Petro-Canada, Montréal QC, conversation téléphonique le 00/02/07

4.3.3 Autres utilisations

4.3.3.1 Agent de cryoconservation [97].

Le DMSO est utilisé en médecine et en biologie pour conserver à basse température des composés biologiques sensibles à la congélation, qui sont altérés par la formation de cristaux de glace. Le DMSO permet, en pénétrant et en désorganisant ces cristaux de conserver ces matériaux sous 0 °C sans les dégrader [31]. Il sert notamment de solvant de conservation pour les spermatozoïdes de taureau.

4.3.3.2 Agent de présulfatation

Le DMSO est utilisé en pétrochimie comme agent de présulfatation des catalyseurs mis en jeu dans les procédés d'hydrocraquage, de reformage, d'hydrodénitrication et d'hydrodésulfuration [128,129]. Marc Leetmaa, de la société Petro-Canada rapporte que le DMSO n'est pas utilisé par la société Petro-Canada qui emploie le méthylthiométhane (DMDS), notamment pour ses procédés d'hydrocraquage et d'hydrodésulfuration⁴.

4.3.3.3 Utilisation pharmacologique

Le DMSO, apparu dans les années 40 d'abord dans l'industrie chimique, a aussi fait l'objet d'études concernant son utilisation pharmacologique. Depuis les années 60, de nombreuses études ont rapporté une multitude d'effets thérapeutiques sur les animaux et l'homme. Par exemple, le DMSO montre une activité de suppression de l'athérosclérose chez les lapins [107], exerce une action protectrice contre les transformations *in vitro* induites par des radiations [100] et potentialise l'action des antinéoplasiques sur le cancer ovarien chez l'animal [130]. Différentes revues citent quatre propriétés importantes du DMSO du point de vue pharmacologique : capacité de pénétration des tissus sans affecter leur structure, activité de piège à radicaux libres, transport d'autres composés dans les tissus, inhibition ou activation de plusieurs enzymes [31,47,95,125]. Malgré ses nombreuses applications potentielles l'utilisation pharmacologique du DMSO est restée réduite en raison des limites de ses effets bénéfiques par rapport à des traitements classiques [82]. Actuellement, la seule application médicale du DMSO approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis est le traitement de la cystite interstitielle, inflammation de la vessie [10]. Le Canada approuve également l'utilisation du DMSO dans le traitement de manifestations dermiques de la sclérodémie [73]. D'autres formulations contenant du DMSO sont approuvées en Europe, surtout en médecine vétérinaire. Le DMSO fait de plus l'objet en Amérique du Nord d'usages non approuvés par la FDA, principalement dans le domaine de la médecine alternative, pour ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, notamment au niveau du traitement des étirements et foulures musculaires [125].

⁴ Marc Leetmaa, Petro-Canada, Montréal QC, conversation téléphonique le 00/02/14

4.4 Aspects techniques de la mise en œuvre

Dans cette section seront abordées de façon plus précise les utilisations du DMSO jugées par les auteurs les plus pertinentes du point de vue de l'hygiène industrielle et de l'exposition des travailleurs. Chris Watts rapporte que le DMSO est majoritairement utilisé en Amérique du nord comme agent de présulfatation dans les raffineries et dans l'industrie pharmaceutique comme solvant ou réactif de synthèse, ou encore comme réactif analytique dans les laboratoires de contrôle⁵. Cependant le DMSO n'est pas utilisé dans les raffineries québécoises^{6,7}. La société A&C produits chimiques Américains Ltée rapporte que ses ventes de DMSO concernent presque exclusivement l'industrie pharmaceutique⁸. Bien que l'utilisation du DMSO comme décapant soit encore limitée au Canada et aux États-Unis, son utilisation notamment dans l'industrie électronique semble vouée, au vu de différentes publications, à un développement rapide [60,104,122]. De plus le DMSO est d'ores et déjà le principal solvant de nettoyage utilisé dans l'industrie des semi-conducteurs au Japon⁹.

4.4.1 Le DMSO comme solvant de décapage

Un article de 1995 publié par le Département de protection de l'environnement de Floride cite le DMSO comme l'un des nouveaux solvants de nettoyage industriel, utilisable pour le décapage de peinture, la dissolution de résines époxy, polyuréthane et autres polymères et dans les procédés de fabrication de l'industrie électronique [60]. L'auteur mentionne néanmoins le manque d'information sur des applications spécifiques utilisant le DMSO seul ou en formulation.

Le tableau N° 1 présente les valeurs des paramètres de Hansen de certains mélanges contenant du DMSO. Ces paramètres, qui caractérisent les différents types de liaisons mises en jeu entre un composé et les molécules environnantes, sont représentatifs de ses capacités à dissoudre les autres substances. Il est ainsi possible de juger de la similarité des propriétés de solubilisation de plusieurs composés ou mélanges en étudiant la proximité de leurs paramètres de Hansen respectifs. Ce tableau met en évidence l'intérêt du DMSO pour la substitution des solvants.

⁵ Chris Watts, Gaylord Chemical Corp., Slidell FL, conversation téléphonique le 99/12/10

⁶ Yves Morissette, Petro-Canada, Montreal QC, conversation téléphonique le 00/02/07

⁷ Michel Geoffrion, Shell Canada, Anjou QC, courrier électronique le 00/04/03

⁸ Peter Abonyi, Gaylord Chemical Corp., Slidell FL, conversation téléphonique le 99/12/07

⁹ Dr. George Kvakovski, Gaylord Chemical Corp., Slidell FL, conversation téléphonique le 00/02/08

Tableau N° 1 : Le DMSO comme solvant de substitution [59]

SOLVANT À SUBSTITUER				MÉLANGE DE SUBSTITUTION			
	δ_d	δ_p	δ_h	% massique	δ_d	δ_p	δ_h
Acétone	7,6	5,1	3,4	65% DMSO 35% Naphte aromatique lourd (CAS 64742-94-5)	8,8	5,0	3,6
2-butoxyéthanol	7,8	2,5	6,0	10% DMSO 30% Naphte aromatique lourd (CAS 64742-94-5) 60% Isopropanol	8,0	2,7	5,9
Butyrolactone	9,3	8,1	3,6	100% DMSO	9,0	8,0	5,0
2-éthoxyéthanol	7,9	4,5	7,0	33% DMSO 67% Butanol	8,1	4,2	7,0
Diméthyl acétamide	8,2	5,6	5,0	67% DMSO 33% Acétate d'amyle	8,6	5,3	5,0
Diméthyl formamide	8,5	6,7	5,5	80% DMSO 20% 2-méthyl butanol	8,6	6,6	5,4
Éthyl amyl cétone	8,0	2,5	2,1	30% DMSO 70% Naphte aromatique léger (CAS 64742-95-6)	8,9	2,5	2,0
Acétate de 2-butoxyéthanol	8,1	2,8	6,7	20% DMSO 60% Butanol 20% Acétate d'amyle	8,0	3,3	6,6
Isophorone	8,1	4,0	3,6	50% DMSO 40% Naphte aromatique léger (CAS 64742-956) 10% N-butanol	8,9	4,1	3,5
Méthyléthylcétone	7,8	4,4	2,5	20% DMSO 80% MIBC	7,8	3,8	2,5
Cyclohexanone	8,7	3,1	2,5	40% DMSO 60% Naphte aromatique léger (CAS 64742-95-6)	8,9	3,2	2,4

Lallier a étudié pour le compte de la société Elf Atochem France, l'utilisation et les mécanismes d'action de décapants pour peinture à base de DMSO en les comparant au mélange dichlorométhane / méthanol très répandu dans l'industrie. Il démontre que le dichlorométhane rompt les liaisons hydrogènes qui lient les molécules de méthanol entre elles permettant ainsi une meilleure diffusion de ce dernier à travers la couche de peinture. La forte polarité du méthanol entraîne ensuite la suppression des liaisons adhésives avec le substrat. Le même mécanisme est attribué au DMSO et Lallier conseille l'utilisation d'éthers, de cétones ou encore d'esters comme cosolvants pour réduire les liaisons dipolaires entre les molécules et favoriser la diffusion du DMSO à travers la peinture. Des résultats comparables au mélange dichlorométhane / méthanol sont obtenus avec l'utilisations de l'éther d'anisol ou le dibenzyléther qui permettent de plus d'obtenir un point d'éclair supérieur à 55 °C. Les tests de décapage étaient effectués

avec de la peinture glycérophtalique sur bois [104]. Une étude subséquente publiée en 1996 a comparé l'efficacité expérimentale ainsi que les paramètres de Hansen et de Dimroth de 17 solvants, dont le DMSO, pour le décapage de trois types de peinture : acrylique (résine non réticulée, appliquée sur bois), résine glycérophtalique (résine réticulée, appliquée sur bois) et résine époxy cataphorétique (résine réticulée, appliquée par électrodéposition ou « cataphorèse » sur métal). L'étude confirme les mécanismes proposés par Lallier et démontre que le DMSO est un bon candidat pour la substitution du dichlorométhane. Les cosolvants conseillés sont des éthers, des cétones et des produits aromatiques ou chlorés. De plus le DMSO seul se révèle efficace pour le décapage de la résine glycérophtalique [48]. Subséquemment à ces deux études la société Elf Atochem a déposé aux États-Unis deux brevets en 1998 et 1999 pour des compositions de décapants de peinture contenant du DMSO [63,64].

Leys a fait breveter en 1994 une formulation destinée au nettoyage des graffitis sur toutes surfaces, comprenant entre 3 et 40 % v/v de DMSO. Les autres composants du produit comprenaient la N-méthyl-2-pyrrolidone, le carbonate de propylène, l'alcool isocétylique¹⁰, la cellulose hydroxypropylique, un agent tensioactif et l'un des composés suivant : dipropylène glycol, éther d'éthyle et de méthyle, éther d'éthyle et de glycol monométhyle. Aucun détail n'est fourni sur les performances de cette formulation [108].

Un rapport de 1999 de l'USEPA révèle qu'aux États-Unis 9 % des opérations de décapage de peinture s'effectuent au moyen de solvants qui ne sont pas des HAP¹¹ (ou « Hazardous Air Pollutant ») comme le DMSO et la N-méthyl-2-pyrrolidone, contrairement au dichlorométhane par exemple. Le décapage est effectué par enduction des pièces ou par trempage dans des cuves. L'exposition des travailleurs provient principalement des cuves de trempage, des écoulements de solvant usé et lors de l'application des solvants pour les procédés d'enduction de pièces. D'après les auteurs le remplacement de solvants comme le dichlorométhane ne nécessite pas de modifications majeures des équipements et peu de formation additionnelle des opérateurs [122].

Le DMSO est également utilisé comme solvant de décapage dans l'industrie des composants électroniques. John Schmidheiser rapporte deux utilisations principales du DMSO dans ce domaine : seul comme solvant de polissage ou de rinçage des composants électroniques, ou en formulation pour le décapage de la couche photosensible (résine positive) dans la fabrication des circuits imprimés lors des procédés de photolithographie¹². La formulation permet dans ce cas d'optimiser de façon spécifique le facteur de charge en résine à dissoudre. Schmidheiser rapporte pour le DMSO un facteur de charge entre 3 et 5 % en masse. Il souligne également la possibilité d'augmenter le pouvoir solvant du DMSO par un mélange avec des amines, et d'ajouter un agent inhibiteur de corrosion lors du traitement de matériaux sensibles. La société

¹⁰ Isohexadécaneol [36311-34-9]

¹¹ HAP : Substance listée dans la sous-section b de la section 112 du « Clean Air Act » aux États-Unis, dont les émissions, la concentration ambiante, la bioaccumulation ou la déposition sont considérées susceptibles de causer des dommages à l'environnement ou à la population.

¹² John Schmidheiser, Gaylord Chemicals Corp., Slidell FL, Courrier électronique le 00/02/24

Silicon Valley Chemlabs Inc., Sunnyvale CA, propose une formulation contenant jusqu'à 50 % de DMSO pour le décapage de résines positives et d'autres polymères [151]. Les performances du DMSO dans ce secteur de l'industrie seraient supérieures à celles de la N-méthyl-2-pyrrolidone, actuellement préférentiellement utilisée en Amérique du Nord. D'après Schmidheiser, la substitution par le DMSO d'autres solvants utilisés dans les procédés mis en jeu dans ce secteur n'entraînerait pas de modification notable des techniques de mise en œuvre. L'exposition des travailleurs dans ce domaine serait moins importante que pour le décapage de peinture ou de pièces métalliques du fait de l'utilisation de procédés en système fermé [164].

4.4.2 Le DMSO dans l'industrie pharmaceutique

Le DMSO est assez répandu dans les laboratoires d'analyse et de contrôle de qualité de l'industrie pharmaceutique, notamment comme solvant d'extraction, de solubilisation ou encore en polarographie. Quatre sociétés impliquées dans la fabrication de produits chimiques pharmaceutiques ont été contactées par téléphone (Merck Frost Canada Inc., Schering Canada Inc., Wyeth Ayerst Canada Inc. et Delmar Chemicals Inc.) et confirment l'utilisation du DMSO dans leurs laboratoires d'analyse. Liliane Aarelstrupp rapporte que le DMSO est manipulé en petites quantités (inférieures à un litre) dans les contenants de laboratoire habituels (fioles, bechers, ballons par exemple) et que les équipements de protection standards de laboratoire sont utilisés : blouse, lunettes de protection et gants jetables¹³. Elle souligne également qu'aucun incident ou problème de santé relié au DMSO n'a eu lieu à sa connaissance dans la société Schering.

Le DMSO est également utilisé dans l'industrie pharmaceutique en production et pré-production comme solvant et comme réactif. Parmi les sociétés contactées, Delmar Chemicals Inc. et Wyeth Ayerst Canada Inc. confirment l'emploi du DMSO pour ces usages. Pierre Giguère rapporte que sa société utilise le DMSO dans le « kilo-lab », qui représente une étape précédant la production et qui met en jeu des réacteurs de capacité entre 50 et 500L¹⁴. Il précise que le DMSO, malgré ses bonnes qualités de solvant, n'est pas couramment utilisé dans son laboratoire car son point d'ébullition élevé rend difficile la récupération post-réactionnelle des produits cristallisés (nécessité d'utiliser des méthodes spécifiques de séchage ou d'extraction) et son utilisation comme oxydant entraîne la production de DMS dont l'odeur est très désagréable. M. Giguère souligne enfin que la société Wyeth Ayerst n'a jamais eu de problème en santé et sécurité relié au DMSO. La société Delmar Chemicals Inc. rapporte en 1999 une consommation de 4400 Kg de DMSO. D'après Catherine Tremblay il est employé principalement comme solvant réactionnel¹⁵. Lachman rapporte qu'en production comme en pré-production les contacts du personnel avec les solvants et réactifs sont réduits, particulièrement lorsqu'ils sont liquides puisque l'alimentation des réacteurs s'effectue soit au moyen de conduites rigides permanentes et étanches, soit au moyen de conduites souples qu'on introduit dans les réacteurs [103]. Chez la société Delmar Chemicals Inc., le DMSO est utilisé pour des

¹³ Liliane Aarelstrup, Schering Canada Inc., Pointe-Claire QC, conversation téléphonique le 00/03/28

¹⁴ Pierre Giguère, Wyeth Ayerst Canada Inc., Saint-Laurent QC, communication personnelle le 99/12/23

¹⁵ Catherine Tremblay, Delmar Chemicals Inc., Lasalle QC, conversation téléphonique le 00/05/01

procédés par lot et l'exposition des travailleurs est limitée aux activités de chargement et de déchargement des réacteurs, réalisés au moyen de pompes et de conduites souples.

4.5 Coûts

Plusieurs revendeurs locaux ainsi que la division canadienne de la société Elf Atochem ont été contactés afin d'obtenir les prix de vente du DMSO. La filiale Elf Atochem Canada Inc., Oakville ON, propose le DMSO de grade technique en fûts de 210 kg entre 3,85 et 3,60 \$ par kg suivant la quantité demandée. La société Produits chimiques CCC Ltée., St Laurent QC, n'offre qu'un grade technique au prix de 8,95 \$/kg pour les mêmes quantités. La société Van Waters & Rogers Ltée, Lachine QC, vend le DMSO de grade technique en fûts de 227 kg pour 6,30 \$/kg. Enfin la société A&C Produits Chimiques Américains Ltée. demande 5,78 \$/kg pour des fûts de 210 kg. L'enquête téléphonique pour obtenir ces prix de vente a été effectuée dans le courant des mois de novembre et décembre 1999. Un article du ILSR (Institute for Local Self-Reliance, Washington, DC) rapporte que le prix des décapants à base de DMSO est comparable aux produits basés sur la N-méthyl-2-pyrrolidone ou le diméthylformamide [37].

5.0 Exposition professionnelle

Il existe très peu de données publiées sur l'exposition humaine au DMSO. Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a mené de 1981 à 1983 une vaste enquête sur les expositions chimiques (NOES, National Occupational Exposure Survey) dans 4 490 lieux de travail étasuniens. Une matrice emploi-exposition a été élaborée à partir de cette étude. Le nombre de travailleurs potentiellement exposés au DMSO a été extrait de cette matrice. Ainsi dans les lieux de travail visités il y avait 2422 travailleurs exposés à cette substance dans 67 couples activité économique/profession différents. Les principaux secteurs et types d'emploi retrouvés parmi ces couples étaient : aides médicaux et techniciens dans les laboratoires cliniques et hôpitaux, chimistes et techniciens chimistes dans les laboratoires de recherche et développement, techniciens biologistes dans la préparation pharmaceutique et opérateurs de nettoyage dans l'industrie des composés électroniques [141]. À partir de cette étude NIOSH a estimé à 25 000 personnes dont 9 000 femmes le nombre d'employés qui seraient exposés au DMSO aux États-Unis [5]. L'Environmental Manufacturing Advisor, une application informatique développée par General Electric et sponsorisée par DARPA et USEPA, sans fournir la date de son étude, estime qu'aux États-Unis 25 000 travailleurs utilisent le DMSO sur environ 1 000 sites industriels. L'auteur précise que le DMSO est utilisé en faible quantité par ces travailleurs [71].

En 1980, une étude d'évaluation a été effectuée par le NIOSH au San Francisco General Hospital, San Francisco CA, sur l'exposition au DMSO d'employés du service de soins intensifs. Trente infirmières et six inhalothérapeutes étaient potentiellement exposés aux vapeurs de DMS et de DMSO exhalés par des patients traités au DMSO par intraveineuse. Cinq cas de nausées accompagnées de maux de tête ont été rapportés suite à cette exposition [43].

En 1994, suite à l'apparition de maux de têtes, irritations nasales et phénomènes de bronchoconstriction chez les employés de l'usine de traitement des eaux usées de Bissel Point, Saint Louis MO, le NIOSH a effectué une enquête sur les contaminants chimiques présents dans les eaux usées et dans l'atmosphère de travail des ouvriers. Le DMSO a été mesuré dans les eaux usées à une teneur de 4,8 % v/v (pour une valeur du cahier des charges de 6 % v/v) et détecté dans l'air respiré par les travailleurs. De nombreux autres composés organiques ont également été mesurés lors de cette étude (notamment le chloroforme, le n-hexane, le méthyldithiométhane). Le rapport du NIOSH concluait que le composé principalement responsable des symptômes observés était le sulfure d'hydrogène [111].

6.0 Toxicocinétique

Cette section est principalement basée sur un document publié en 1991 par L. Knüdsen de l'Institut national danois de la santé au travail (« Danish National Institute of Occupational Health »). Il s'agit d'une revue de la littérature sur la toxicologie du DMSO [102]. Certains articles cités en référence par Knüdsen, une revue récente sur la toxicocinétique du DMSO ainsi que d'autres articles jugés pertinents ont également servi à l'élaboration de cette section [7,31,38,47].

6.1 Absorption

Le DMSO pénètre la peau facilement et rapidement grâce à sa capacité à former des liaisons hydrogène avec les protéines et de provoquer des changements de conformation réversibles des membranes. Le DMSO sous forme anhydre est moins efficace que sous forme légèrement humide car son fort caractère hygroscopique induit un contre-courant d'eau lors de la pénétration. Une absorption optimale est rapportée pour le DMSO titrant entre 70 et 90 % d'eau. Chez l'humain, après application cutanée, le DMSO a été détecté dans le sang dès le premier échantillonnage au bout de 5 min. Selon les études, une concentration plasmatique maximale est atteinte entre 4 et 8 h après application. Le DMSO n'était plus détecté dans le plasma après 120 heures [92]. Chez le rat et le chien, 80 % de la dose est absorbée après 4 h et plus de 90 % après 24 h. Ursin rapporte un flux transcutané de $176 \text{ g.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$ [156]. À titre de comparaison, d'autres solvants du même type comme la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le diméthylformamide (DMF) et la méthyléthylcétone (MEC) présentent des taux de pénétration respectifs de 171, 100 et $55 \text{ g.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$.

L'absorption orale du DMSO est importante et rapide. Chez le singe, après administration unique d'une solution aqueuse de DMSO à 50 %, une concentration sérique maximale est atteinte au bout de 4 h. La fraction absorbée est évaluée à 85-90 %. Une étude a été réalisée sur l'exposition de rats par inhalation à un aérosol de DMSO de façon aiguë et subchronique. Aucune donnée toxicocinétique n'est fournie et les auteurs concluent qu'une partie importante de l'absorption s'est effectuée de façon transcutanée par contact de l'aérosol sur la peau [58].

6.2 Distribution

La distribution tissulaire du DMSO est rapide et étendue; tous les compartiments semblent atteints, y compris le système nerveux central. Dans le sang, une partie du DMSO est liée aux protéines plasmatiques. Après administration orale, cutanée ou intrapéritonéale de DMSO marqué ^{35}S à des rats et des lapins, une radioactivité significative est apparue dans différents organes après 30 min. Pour des traitements oraux ou intrapéritonéaux, la radioactivité maximale a été mesurée dans le sérum après 0,5-1 heure. La demi-vie était de 6 h et entre 5 et 10 % de la valeur maximale mesurée demeurait après 24 h [47]. Chez le rat, le DMSO a été retrouvé dans divers organes comme les testicules, la rate, le foie, le cerveau, et plus particulièrement le rein, ainsi que dans la fraction albuminée du plasma [94]. Chez la souris, une heure après injection intraveineuse, le DMSO a été mesuré par autoradiographie et retrouvé en quantité importante dans le squelette et le cristallin. Après 24 heures une forte accumulation de radioactivité a été mesurée de façon sélective dans les membranes de la muqueuse intestinale [30].

6.3 Métabolisme

Plusieurs études montrent que, chez l'homme et l'animal, le DMSO est rapidement absorbé et se retrouve dans le sang ainsi que dans différents organes, sous forme de DMSO, de diméthylsulfone (DMSO_2 , produit de l'oxydation du DMSO) et de diméthylsulfane (DMS, produit de réduction du DMSO) [94]. Quatre heures après une administration orale chez le rat, un rapport $\text{DMSO}_2/\text{DMSO}$ de 0,065 a été mesuré dans le plasma, les testicules, les reins, la rate, l'intestin grêle et le cœur. Après une application cutanée chez le lapin, un rapport $\text{DMSO}_2/\text{DMSO}$ de 0,12 a été trouvé dans les testicules, le cerveau, le plasma, la bile, l'humeur aqueuse et vitreuse et la peau au site d'application. Ce rapport était plus élevé dans le foie et les reins [47]. Casali et coll. rapportent que l'oxydation du DMSO s'effectue principalement dans les microsomes hépatiques, par les isoformes 2E1 et 1A2 du cytochrome P450 dont il est d'ailleurs un agent inducteur [38]. Cependant l'oxydation métabolique du DMSO chez des chats hépatectomisés indique la présence de métabolisme dans d'autres tissus, notamment par les enzymes mono-oxygénase à flavine [102]. Bien qu'aucune étude ne porte de façon spécifique sur le DMSO, Parkinson rapporte la réduction des sulfoxydes en sulfanes par les enzymes thiorédoxines-dépendantes et le glutathion (GSH) présents dans le foie et le rein [126]. Il est donc probable que la réduction du DMSO en DMS, détecté dans l'haleine des mammifères après absorption de DMSO, s'effectue suivant ce mécanisme.

6.4 Excrétion [47,102]

Le DMSO est principalement excrété chez l'animal et l'humain par la voie urinaire en même temps que son produit d'oxydation DMSO_2 . Il est aussi excrété par exhalaison avec le DMS, son produit de réduction, très volatil. Le DMS est notamment responsable de l'haleine alliagée des personnes ayant été exposées au DMSO [43]. Chez l'humain, on estime que l'excrétion du DMSO s'effectue à 80 % via l'urine, dont 13 à 54 % sous la forme DMSO et 17 à 22 % sous la forme DMSO_2 . Le reste est excrété par exhalaison de

DMSO ($\leq 5\%$) et de DMS ($\leq 1\%$) et par élimination dans les fèces. Une partie du DMSO serait également éliminée dans la bile, sans conduire pour autant à une excrétion fécale [38]. Il est à noter que l'excrétion n'a pas lieu dans les mêmes proportions chez l'animal (chez le veau l'excrétion pulmonaire est majoritaire) et que d'autres voies d'excrétion sont également identifiées (dans le lait chez les bovins). Chez des volontaires traités par voie intraveineuse à raison de 1000 mg/kg de solution à 50 % de DMSO, la demi-vie d'élimination de la dose administrée était de 4 jours. La demi-vie sérique était de 20 heures. L'application cutanée de 1000 mg/kg de DMSO marqué ^{35}S a donné une concentration maximale après 4-8 h et une demi-vie de 11-14 h. Dans ce cas, la demi-vie de DMSO_2 était de 60-70 h. Une étude pharmacocinétique chez la souris montre une élimination bicompartimentale du DMSO avec des demi-vies (alpha et bêta) respectivement de 1,5 et 90 min. Huit heures après l'injection intraveineuse il ne restait plus que des traces de DMSO dans le plasma et les tissus [99]. Au niveau quantitatif, les différentes études montrent un taux de récupération du DMSO administré, comprenant toutes les voies d'excrétion connues, qui n'est jamais supérieur à environ 80 %. La théorie généralement avancée, et qui reste à démontrer, est qu'un des produits finals du métabolisme du DMSO est le sulfate. Casali et coll. rapportent à ce sujet que le DMSO s'est révélé *in vitro* un substrat pour les enzymes de type S-déméthylase, qui peuvent conduire aux sulfates en fin de chaîne réactionnelle [38].

7.0 Mécanismes des effets biologiques du DMSO et de ses métabolites [38,102,158]

La littérature rapporte de nombreux effets biologiques du DMSO au niveau moléculaire, qui peuvent être classés en trois catégories : effets sur les protéines et les membranes, activité de piège à radicaux libres et effets anti-inflammatoires.

Le DMSO exerce une action sur les protéines de l'épiderme en formant avec leurs terminaisons aminées et hydroxylées des liaisons hydrogène plus fortes que celles exercées par les molécules d'eau. Ainsi le DMSO remplaçant les molécules d'eau conduirait à une structure des protéines plus relâchée, plus flexible et plus perméable aux xénobiotiques. La pénétration cutanée est alors favorisée par l'amélioration à la fois de l'absorption intercellulaire et de la diffusion trans-cellulaire. Des effets similaires sur d'autres protéines de structure et membranes pourraient expliquer l'action stabilisante du DMSO sur les membranes biologiques, qui est à la base de son utilisation pour la cryopréservation de cellules d'embryons. De plus, le DMSO agit sur les protéines de structure en désorganisant la tubuline et les microfilaments, entraînant ainsi une modification de l'adhérence, de la croissance et de la division cellulaire. Le caractère de solvant du DMSO lui confère également un potentiel de solubilisation des phospholipides des membranes biologiques [134]. Son action sur les membranes peut provoquer, en modifiant l'absorption cellulaire, une altération de l'équilibre électrolytique des cellules. Enfin, parmi d'autres protéines dont le DMSO modifie les propriétés, on peut citer les enzymes de biotransformation dont il est un inducteur, les protéines membranaires (notamment influence sur la vitesse de transduction), le collagène (dont les liens inter et intramoléculaires sont altérés [55]), et l'acétylcholinestérase dont il inhibe l'activité.

Le DMSO se comporte comme un piège à radicaux libres. Il a ainsi montré des effets protecteurs à l'encontre d'agents générateurs de radicaux comme le benzène ou les rayons X [20,100]. *In vitro*, le DMSO est capable de fixer un radical hydroxy OH[•], en formant toutefois un radical méthyle CH₃[•] qui peut dans certains cas se comporter de façon délétère. L'état des connaissances ne permet pas selon Casali et coll. de conclure quant au caractère réel d'antioxydant du DMSO [38].

Les effets anti-inflammatoires du DMSO seraient reliés à deux phénomènes. Il y aurait d'une part une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique qui est une substance mise en jeu au niveau des processus d'inflammation, d'allergie et de coagulation sanguine. Il y aurait d'autre part une altération de la diapédèse des cellules (migration leucocytaire hors des vaisseaux capillaires) qui entraînerait la diminution du nombre de leucocytes polymorphonucléaires sur le site de l'inflammation, altération provenant d'une modification par le DMSO des propriétés adhésives de ces cellules.

Le DMSO est également susceptible d'agir sur les composés biologiques par le biais de ses métabolites, DMS et DMSO₂. La diméthylsulfone est une substance non réglementée au sujet de laquelle la littérature ne fournit qu'une DL₅₀¹⁶ supérieure à 5 g/kg par voie orale chez les rats [117]. En revanche le DMS est un irritant cutané, pulmonaire et oculaire sévère qui reste toutefois un métabolite mineur du DMSO (Cf. §6.0 Toxicocinétique) [118]. Selon Knüdsen, le DMS serait néanmoins responsable de l'activité de découplage de la phosphorylation oxydative (processus mis en jeu lors de la respiration cellulaire) observé *in vivo* lors de l'administration intra-péritonéale de DMSO à des rats [102].

8.0 Toxicité générale

Les données toxicologiques disponibles sur le DMSO viennent principalement des études effectuées en prévision de son utilisation pharmacologique et lors de celle-ci, principalement dans le domaine de la médecine vétérinaire.

8.1 Toxicité aiguë

8.1.1 Chez l'animal

Le tableau N° 2 présente les valeurs de dose létale 50 rapportées dans la littérature chez différentes espèces de mammifères et pour différentes voies d'administration.

¹⁶ DL₅₀ : Dose létale pour 50 % de la population étudiée

Tableau N° 2 : DL₅₀ pour le DMSO [47,82,102]

Espèce/voie d'administration	Intraveineuse (g/kg)	Intrapéritonéale (g/kg)	Sous-cutannée (g/kg)	Orale (g/kg)	Cutanée (g/kg)
Souris	3,82-11	14-20,6	13,9-25,6	16,5-28,3	44
Rat	5,2-8,1	5,5-13,6	10,3-23	17,4-28,3	40-50
Cochon d'Inde	6-8	5,5	>14	11-14	-
Chien	2,5-8	-	-	> 10	> 11
Chat	4	> 4	-	-	-
Singe	4-8	-	-	> 4	> 11
Lapin	12-19,2	-	-	-	-
Poulet	-	-	-	11-16,5	-

Les disparités observées dans la DL₅₀ pour une même voie et une même espèce sont, selon Guerre et coll., principalement dues aux différentes concentrations des solutions de DMSO utilisées et à la durée d'observation [82]. D'après la classification de Lauwerys les valeurs de DL₅₀ chez le rat par voie orale font du DMSO une substance « relativement atoxique » [106]. Après administration d'une dose létale, la mort est généralement précédée de prostration, convulsions, tachypnée, hypotension, œdème pulmonaire et arrêt respiratoire [31].

Fishman et coll. rapportent que des rats ont survécu sans effet toxique apparent à des expositions par inhalation de 2900 mg/m³ pendant 24 h (soit 2,4 g/kg), 2000 mg/m³ pendant 40 h (soit 2,8 g/kg) et 1600 mg/m³ pendant 4 h (soit 220 mg/kg). Au nombre des paramètres biochimiques et histopathologiques étudiés, les auteurs ont seulement noté une légère augmentation de l'azote aminé uréique dans le sérum et des changements oedémateux dans les poumons de quelques rats exposés [58].

De nombreux tests ont été effectués quant aux effets oculaires aigus du DMSO chez l'animal. Après application de DMSO pur sur la surface des yeux de lapins anesthésiés, seul l'épithélium cornéen a été affecté, de façon réversible avec rémission au bout de deux jours. Grant indique que plusieurs tests d'irritation oculaire de Draize ont donné de faibles scores pour le DMSO. L'auteur rapporte également qu'en règle générale, les solutions de DMSO plus concentrées que 50 % v/v provoquent l'irritation des yeux alors que les concentrations entre 10 et 30 % sont tolérées [81].

8.1.2 Chez l'humain

D'après David, une irritation immédiate suivie par l'apparition de prurit et d'érythème modéré persistant environ une heure sont les effets aigus habituels d'une application cutanée de DMSO titrant entre 70 et 90 % [47].

Dans une étude sur la toxicité du DMSO (80 % v/v) administré par voie cutanée chez des prisonniers à raison de 1 g/kg à chaque application, Brobyn rapporte des effets aigus tels que l'éosinophilie, une irritation des muqueuses et une irritation de la peau. Aucun effet

irréversible n'est toutefois mentionné [32]. Dans une revue sur la toxicité du DMSO, Guerre et coll. soulignent l'apparition rapide des réactions cutanées d'irritation qui peuvent se produire chez certains individus dès que la teneur en DMSO dépasse 20 % en volume [82].

Dans une étude sur l'utilisation du DMSO pour évaluer les dommages à l'épiderme, Frosh et coll. rapportent que la majorité des sujets humains, traités sur l'avant bras, n'ont pas réagi à l'application de DMSO de titre inférieur à 95 %. La valeur NOAEL¹⁷ (apparition d'érythème suite à une exposition de 5 minutes à une teneur en DMSO de 95 %) s'établit à 150 µL de produit. Les auteurs soulignent de plus la variabilité de la réponse suivant le lieu d'application sur le corps. Ils rapportent ainsi que le front et le haut du dos apparaissent plus sensibles que l'intérieur des avant bras alors qu'aucun effet n'a été observé sur les paumes des mains [65].

Grâce à l'utilisation de fragments cutanés de peau de porc perfusée en tant que modèle de la peau humaine, Spoo et coll. ont démontré la présence d'altérations biochimiques des tissus cutanés par le DMSO sans implication du système immunitaire. Selon les auteurs, les réactions d'irritation apparaissent communément autour d'une concentration de 70 % v/v [146].

L'application sur l'œil de deux gouttes de DMSO de titre supérieur à 50 % v/v provoque chez l'homme une sensation passagère de brûlure et une vasodilatation locale [163]. Selon Grant, ces phénomènes ne sont pas retrouvés aux concentrations de 10 à 30 % [81].

Des effets aigus d'oligurie, d'hémolyse, de convulsions et de perte de conscience ont été rapportés dans une étude citée par Knüdsen chez un patient traité par voie intraveineuse après 3 doses journalières de 2 g de DMSO 20 % v/v [102].

8.2 Toxicité chronique - Effets sur les différents organes

8.2.1 Effets sur la peau et les muqueuses

Les réactions cutanées au DMSO sont communément observées chez toutes les espèces. Elles sont principalement reliées à la déshydratation par le DMSO de la couche supérieure de la peau et à une dégranulation locale des mastocytes [31]. L'application cutanée prolongée de DMSO peut provoquer des sensations de brûlure, l'apparition d'érythème et de prurit, ainsi qu'une peau sèche et formant des écailles.

8.2.1.1 Chez l'humain

Brobyn rapporte que l'administration cutanée pendant trois mois de 1 g/kg/jour de DMSO titrant 80 % a provoqué chez les sujets une peau sèche et calleuse. Les effets étaient dans tous les cas réversibles après arrêt du traitement. Il cite également des cas de patients atteints de sclérodémie traités pendant 23 mois et absorbant par voie orale

¹⁷ Dose minimale sans effet délétère observé (« No observed adverse effect level »)

jusqu'à 3 g/kg/jour de DMSO; ces patients n'ont présenté aucune manifestation cutanée [32]. Des volontaires ont été traités par application sur le tronc de 9 mL/jour (environ 0,13 g/kg/jour) de DMSO titrant 90 % de façon subaiguë (durant 3 semaines) et subchronique (durant 6 mois). Les tests de laboratoires n'ont révélé aucun effet du DMSO pour l'un ou l'autre des scénarios. Dans les deux cas, les volontaires ont rapporté des sensations d'irritation cutanée, une peau squameuse et une haleine alliagée [5]. Nishimura décrit un cas de dermatite d'origine systémique avec apparition de papules rougeâtres aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs après instillation intravésicale d'une solution à 50 % de DMSO durant 2 mois chez un patient traité pour une cystite interstitielle [121]. Knudsen cite une étude qui montre que l'application de DMSO *in vitro* sur des échantillons de peau de cuisse augmente la perméabilité des tissus cutanés à l'eau tritiée proportionnellement au temps d'exposition et à la concentration en DMSO [102].

8.2.1.2 Chez l'animal

Dans leur étude par inhalation, Fishman et coll. relatent que l'exposition de rats pendant 30 jours, 5 jours par semaine et 7 heures par jour à 200 mg/m³ (ou 35 mg/kg/jour) de DMSO n'a provoqué aucune réaction cutanée [58]. L'exposition par intubation orale de rats à 20 mg/kg/jour de DMSO à 50 %, 5 jours par semaines pendant 18 mois n'a provoqué aucune toxicité au niveau de la peau ou des muqueuses [163].

L'application de DMSO pur sur la peau de souris sans poils deux fois par semaine pendant 30 semaines n'a entraîné aucune réaction cutanée [33]. En revanche, une injection chronique de DMSO par voie sous-cutanée chez des souris a causé une légère irritation des muqueuses et de la peau [163]. Dans les deux cas les doses exactes ne sont pas mentionnées.

Des lapins traités avec 10 mL/jour (soit 2,9 g/kg/jour) de DMSO pur sur le dos préalablement rasé pendant une période variant entre 15 et 20 jours ont présenté des symptômes de peau sèche et craquelée [33].

Des chiens et des singes ont reçu durant 6 mois des doses respectives de DMSO de 3,3 et 33 g/semaine (concentration entre 60 et 100 %) par application sur une partie rasée du dos. Dans les deux cas une desquamation réversible après arrêt de l'exposition a été rapportée [163]. Chez le chien, l'application de 1 mL/kg (soit 1,1 g/kg) de DMSO sur le dos préalablement rasé 5 fois par semaine durant 15 mois, et l'injection intraveineuse de 0,4 g/kg/jour pendant 33 jours n'ont produit aucune toxicité cutanée [163].

Willhite et Katz rapportent qu'aucun effet délétère n'a été observé lors de l'application cutanée quotidienne de DMSO pendant 28 jours sur le dos tondu de cochons d'Inde [163].

8.2.2 Effets sur le système respiratoire

Parker et Bailie rapportent que le DMSO absorbé oralement ou inhalé, du fait de son fort caractère hygroscopique, est susceptible de causer de la toux et un assèchement de la gorge [125]. Chez l'homme, l'administration cutanée durant 90 jours de 1 g/kg/jour d'une solution de DMSO à 80 % ou de 9 mL/jour d'une solution de DMSO à 90 % pendant 6 mois n'a provoqué aucune toxicité sur le système respiratoire [5,32].

Dans l'étude de Fishman et coll. sur l'exposition de rats par inhalation, des agrégats de pneumocytes ont été observés dans les alvéoles après examen histopathologique pour des concentrations de DMSO de 1600 et 2000 mg/m³ et pour des périodes d'exposition respectives de 4 et 40 heures (correspondant à des doses respectives de 0,22 et 2,8 g/kg). Par ailleurs les auteurs rapportent un NOAEL de 200 mg/m³ (soit 35 mg/kg/jour de DMSO) concernant les effets sur le système respiratoire [58].

L'injection intraveineuse à des singes de 3 g/kg/jour de DMSO dans une solution à 40 % durant 9 jours a provoqué une stimulation du centre respiratoire [163].

8.2.3 Effets sur le foie

Brayton rapporte que bien que des manifestations d'hépatotoxicité soient observées lors d'études chroniques animales, peu ou pas d'effets l'ont été chez l'humain. Certaines élévations transitoires de l'activité des enzymes transaminases ont été considérées comme non significatives ou relevant de l'idiosyncrasie. Brayton souligne cependant que le DMSO potentialise les effets hépatotoxiques de certains composés comme les hydrocarbures aromatiques [31].

Chez le rat, Fishman et coll. ont proposé un NOAEL de 200 mg/m³ (soit 35 mg/kg/j) pour les effets hépatiques du DMSO administré par inhalation : les examens histopathologiques et enzymatiques des animaux après une exposition de 30 jours à cette dose de DMSO dans une solution à 50 % n'ont révélé aucune atteinte du foie [58]. Knüdsen rapporte que l'administration orale de 2,5 g/kg/jour durant 6 semaines a provoqué chez des souris une dégénérescence du foie [102]. Chez le chien un NOAEL de 2 g/kg/j est rapporté pour une exposition par voie orale pendant 45 jours. Une dose de 5 g/kg/jour a entraîné des atteintes histopathologiques du foie dans les mêmes conditions d'exposition [47]. Une administration cutanée d'environ 1g/kg/jour durant 15 mois chez le chien n'a provoqué aucun effet hépatotoxique [163].

Deux études *in vitro* ont démontré l'activité du DMSO au niveau du système enzymatique. Zangar et Novak rapportent que des concentrations aussi basses que 0,1 % v/v augmentent l'activité des isoformes CYP3A du cytochrome P450 chez le rat [167]. De plus Rogier et coll. rapportent que le DMSO préserve l'activité des enzymes de phase I et II du cytochrome P450 et prolonge la durée de la période de différenciation des hépatocytes de rat en culture *in vitro*, agissant ainsi comme stabilisateur [136].

8.2.4 Effets sur les reins

Selon Brayton, plutôt qu'un effet néphrotoxique spécifique, la toxicité du DMSO sur les reins s'exerce par le biais d'une hémolyse intravasculaire pouvant entraîner une néphrose liée à la présence d'hémoglobine libre [31]. Il rapporte également que des expériences chez l'humain n'ont provoqué aucune modification de l'excrétion de la créatinine ou de la teneur sanguine en azote uréique [31]. Muther et coll. ont étudié la toxicité rénale du DMSO chez des patients tétraplégiques atteints d'œdème cérébral et traités avec 3 injections intraveineuses de 1g/kg de DMSO en solution à des concentrations variant entre 10 et 40 %. Aucune néphrotoxicité n'a été observée si ce n'est une légère hémoglobinurie (coloration rougeâtre de l'urine) et un effet diurétique transitoire [115]. Brobyn n'a observé aucune altération biochimique de la fonction rénale chez des volontaires traités durant 3 mois avec 1g/kg/jour de DMSO administré de façon cutanée dans une solution à 80 % v/v [32].

L'exposition par inhalation de rats à 200 mg/m³ (35 mg/kg/jour) de DMSO durant 30 jours n'a entraîné aucune toxicité rénale observable [58]. Une étude sur la néphrotoxicité du DMSO administré par voie intrapéritonéale à des doses variant entre 2 et 4 g/kg/jour durant 1 mois n'a démontré aucun effet majeur chez le rat [102]. En revanche une autre étude utilisant des doses d'exposition équivalentes, citée par Guerre et coll., rapporte des cas de néphrite tubulaire [82]. D'après Willhite et Katz des injections intrapéritonéales répétées de 2,5 g/kg de DMSO ont provoqué des néphrites tubulaires chez les souris. Les auteurs citent également une étude dans laquelle des changements pathologiques ont été observés dans les reins de souris suite à une exposition chronique au DMSO par administration sous-cutanée. Les doses employées ne sont pas fournies [163]. Chez le singe des injections intraveineuses de 2 à 3 g/kg de DMSO dans une solution à 40 % ont augmenté la diurèse d'un facteur 4, phénomène que les auteurs ont associé à l'activité osmotique du DMSO [102].

8.2.5 Effets sur le tractus gastro-intestinal

Lors de l'exposition de volontaires au DMSO par application cutanée à raison de 1 g/kg/jour pendant 90 jours, des cas d'anorexie, de nausées, de vomissements et de diarrhées ont été rapportés. Des cas de nausées ont également été rapportés chez des infirmières exposées aux vapeurs de DMSO et de DMS (produit de la réduction métabolique de ce dernier) exhalées par des patient traités de façon expérimentale au DMSO pour œdème cérébral [43]. La mesure des doses d'exposition ainsi que l'attribution des effets au DMSO plutôt qu'au DMS n'ont pu être réalisées.

Sorbye et coll. rapportent chez le rat une irritation modérée de la muqueuse intestinale par le DMSO lors d'une administration intragastrique. Les auteurs expliquent en conséquence les effets de protection du DMSO contre les dommages intestinaux observés dans plusieurs autres études par un phénomène d'adaptation de la muqueuse plutôt que par une action sur les radicaux libres [145].

8.2.6 Effets sur le système hématopoïétique

Selon le comité d'experts de la commission allemande MAK, l'effet principal du DMSO sur le sang lors d'injections intraveineuses est un phénomène d'hémolyse résultant de l'introduction dans les tissus de solutions hyperosmolaires [9].

Chez l'homme, Knüdsen rapporte une forte hémolyse chez un patient traité de façon intraveineuse par 1 g/kg de DMSO dans une solution à 20 % v/v [102]. L'application cutanée de 1 g/kg/jour de DMSO pendant 14 jours ou 90 jours à des volontaires a provoqué une élévation des granulocytes éosinophiles dans le sang, expliquée par l'auteur comme étant la conséquence de la production locale d'histidine [32].

L'exposition de rats par inhalation à des concentrations variant de 2900 mg/m³ (2,4 g/kg/jour) durant 24 heures à 200 mg/m³ durant 30 jours (0,035 g/kg/jour) n'a entraîné aucune altération biochimique du système sanguin [58]. Des rats auxquels 8 g/kg/jour de DMSO ont été injectés par voie intrapéritonéale durant 28 jours ont survécu mais étaient atteints d'anémie hémolytique [47]. L'application cutanée sur le dos rasé de rats de 100 µL/jour de DMSO entre 50 et 100 % v/v durant 14 jours (entre 0,15 et 0,3 g/kg/jour) a provoqué une inhibition de la coagulation. Cet effet a également été observé *in vitro* [102].

Chez le chien, l'application cutanée de 1 g/kg/jour de DMSO durant 18 mois n'a entraîné aucune altération décelable des composants sanguins [47]. En revanche des doses entre 2 et 9 g/kg/jour sur une période de 2 ans ont provoqué des modifications hématologiques [163].

Willhite et Katz rapportent que des singes exposés par voie intraveineuse à des doses de DMSO allant jusqu'à 4 g/kg/jour durant 9 semaines ont présenté une hémodilution proportionnelle à la dose ainsi que des fluctuations de certains composants sanguins comme les plaquettes, les leucocytes ou le glucose sanguin [163].

Brayton rapporte qu'une étude *in vitro* a démontré la réduction par des solutions de DMSO entre 2 et 7 % v/v de la résistance osmotique des érythrocytes [31].

8.2.7 Effets sur le système nerveux central

Selon Haigler le DMSO présente un effet analgésique à la fois local et systémique. De plus il agit à la fois sur le système nerveux central et périphérique, par le même mécanisme [83]. Parker et Bailie soulignent que l'action analgésique du DMSO est réversible et prend fin entre 4 et 6 heures après administration [125].

David rapporte que des doses importantes de DMSO ont provoqué chez l'humain des effets sédatifs. Il souligne à ce sujet que des effets antipsychotiques et anxiolytiques ont été ressentis chez des patients atteints de troubles psychiatriques et traités avec du DMSO [47]. L'application subchronique de DMSO sur l'avant-bras de volontaires à

raison de 1 g/kg/jour dans une solution à 80 % v/v pendant 3 mois a provoqué de façon significative par rapport aux témoins des phénomènes de céphalées, d'étourdissements, d'insomnies occasionnelles et des sensations de léthargie [32]. L'application cutanée sur le torse de volontaires de 9 mL/jour ($\approx 0,13$ g/kg/jour) de DMSO titrant 90 % de façon subaiguë (durant 3 semaines) et subchronique (durant 6 mois) n'a entraîné aucun effet sur le système nerveux central [5].

Soumettant des rats à des injections intrapéritonéales de 5,5 g/kg de DMSO à 50 %, Haigler a mis en évidence l'effet analgésique du DMSO par des tests de sensibilité à la pression et à la chaleur. Il a de plus démontré que le mécanisme de cet effet ne mettait pas en jeu les récepteurs opiacés [83]. Knüdsen rapporte que l'injection intrapéritonéale de doses variant entre 5,5 et 11 g/kg de DMSO entraîne la dépression du système nerveux central chez les souris [102]. L'auteur rapporte également qu'une solution de DMSO à 1 % a entraîné une diminution de la vitesse de transmission neuromusculaire et de l'activité de l'acétylcholinestérase dans le diaphragme de souris.

Guerre et coll. rapportent que le DMSO diminue de façon réversible la vitesse de transmission du potentiel d'action du nerf sciatique de grenouille *in vitro*. Selon les auteurs les effets du DMSO sont liés à son effet osmotique et fluidifiant des membranes, qui entraînerait la réduction du flux de sodium par interaction avec les canaux ioniques de la membrane plasmique [82].

8.2.8 Toxicité oculaire

Les effets oculaires du DMSO observés chez les animaux durant les années 60 ont été à la base de son bannissement par la FDA pendant de nombreuses années. Ainsi, l'administration chronique de DMSO chez les animaux a provoqué chez la plupart des espèces une modification de l'indice de réfraction des fibres du cristallin. De plus, chez le chien, le lapin et le chat l'exposition prolongée à de fortes doses de DMSO a entraîné le développement d'une opacité lenticulaire irréversible [102,163].

Plusieurs études ainsi que de nombreux rapports médicaux ont depuis démontré l'absence de toxicité oculaire chez l'humain [163]. Ainsi Brobyn n'a pu déceler d'effet délétère sur les yeux lors de l'exposition durant 3 mois de volontaires au DMSO par voie cutanée à raison de 1 g/kg/jour d'une solution à 80 %. Il a utilisé la biomicroscopie, l'ophtalmoscopie ainsi que des mesures de réfraction, de tonométrie et d'évaluation du champ visuel pour apprécier les effets oculaires potentiels [32]. Garcia rapporte que le DMSO a été employé pour le traitement de la rétinite pigmentaire, une maladie oculaire à caractère héréditaire. Les patients ont été traités par instillation dans les yeux de 125 mg/jour de DMSO en solution à 50 % pour des périodes allant jusqu'à 7 ans. Vingt cinq pour cent des patients ont ressenti une légère et brève sensation de brûlure au moment de l'administration. Aucun autre effet n'a été rapporté [67].

Guerre et coll. rapportent que des études *in vitro* sur des cellules d'endothélium de cornée de sujets humains décédés ont montré l'apparition de modifications morphologiques de ces cellules après exposition au DMSO [82].

8.3 Effets sur le système immunitaire et allergie

Brobyn rapporte que l'application sur la peau de 1 g/kg/jour de DMSO en solution à 80 % durant 14 et 90 jours à des volontaires a provoqué, en plus de réactions cutanées locales, une augmentation des granulocytes éosinophiles dans le sang mais qu'aucun phénomène de sensibilisation n'a été observé. D'après l'auteur, l'éosinophilie est provoquée par l'effet cutané de sécrétion d'histidine du DMSO [32].

Selon Brayton, certains individus atypiques réagissent plus fortement au DMSO et peuvent notamment présenter des phénomènes de vésiculation et d'urticaire. Il précise cependant que ces effets n'ont pu être reliés à une réaction de sensibilisation immunitaire [31]. Lors de l'application cutanée de DMSO durant 26 semaines à des volontaires à raison d'environ 0,13 g/kg/jour, un décès par réaction d'hypersensibilité a été rapporté [5].

Knüdsen rapporte que le DMSO inhibe l'action de certains métaux allergènes comme le nickel ou le cobalt, probablement par une action chélatante [102].

Chez la souris, l'administration de DMSO n'a pas provoqué de différence dans la réponse immunitaire des anticorps après injection d'érythrocytes de mouton à des sujets préalablement immunisés [102]. On rapporte également que selon certaines études l'effet inhibiteur du DMSO sur le développement du carcinome pulmonaire chez la souris serait lié à une augmentation de la production d'antigènes provoquée par ce dernier.

D'après Brayton, l'état actuel des connaissances sur le DMSO ne permet pas de conclure quant à une action allergène spécifique ou une facilitation par le DMSO de l'accès au système immunitaire d'autres substances allergènes, soit par transport de ces substances, soit par perméabilisation des membranes biologiques [31].

8.4 Interactions

Dans sa revue de la toxicité du DMSO, Knüdsen rapporte plusieurs types d'interactions possibles entre ce composé et d'autres xénobiotiques [102] :

Le DMSO étant principalement métabolisé par le système enzymatique microsomal (Cf. § 6.3 Métabolisme), sa toxicité peut être influencée par toute substance capable d'induire ou d'inhiber l'activité enzymatique.

De plus, le DMSO étant lui-même un inducteur du système enzymatique du cytochrome P450, il peut aussi agir par potentialisation ou antagonisme avec d'autres xénobiotiques. L'auteur rapporte à ce sujet l'action inhibitrice du DMSO sur le métabolisme de l'acétaminophène.

Une des caractéristiques du DMSO est son activité importante de « piège » à radicaux libres. Il peut donc inhiber la toxicité de substances agissant par l'intermédiaire de ces composés, qui sont très nocifs pour l'organisme. Une étude de 1990 montre que le

DMSO inhibe chez la souris l'activité mutagène du benzène, qui génère notamment des radicaux de type hydroxyle lors de son métabolisme [20].

Enfin Knüdsen souligne l'importance de l'action du DMSO sur la perméabilité des membranes biologiques (Cf. § 7.0 Mécanismes des effets biologiques du DMSO et de ses métabolites) et conséquemment son potentiel à mettre en contact l'organisme avec diverses substances solubilisées. À ce sujet, un brevet américain de 1973 rapporte la possibilité d'utiliser le DMSO pour faciliter la pénétration dans les tissus d'agents stéroïdes. D'après l'auteur, les teneurs optimales en DMSO des solutions administrées pour la pénétration des agents actifs sont : > 50 % pour la peau, > 10 % pour les muqueuses et < 20 % pour les membranes des tissus internes [91]. Brayton rapporte que le DMSO a démontré des effets supra-additifs avec le mercure, l'hexachlorocyclohexane ainsi qu'un mélange anesthésiant pour animaux « M99 » pour lequel des cas d'intoxications aiguës sont cités. D'après l'auteur, la combinaison possible du DMSO avec d'autres substances représente le plus grand potentiel toxique de ce composé [31]. Rayburn et coll. ont également montré que le DMSO potentialise *in vitro* la fœtotoxicité du chlorure de méthylmercure et du trichloroéthylène [132]. Knüdsen indique que le DMSO modifie la reprotoxicité de l'acide Sécalonique D chez la souris (Cf. § 11.2.2) [102]. Quelques études de cancérogenèse, décrites à la section 10.0, ont également mis en évidence des interactions entre le DMSO et certains agents cancérogènes.

8.5 Synthèse

Peu d'études sont disponibles pour caractériser la toxicité systémique et locale du DMSO pour l'homme. Les principaux effets observés peuvent être reliés aux propriétés d'interaction du DMSO avec les membranes et les protéines ainsi qu'à ses caractéristiques physico-chimiques, notamment son fort caractère hygroscopique, sa polarité, et sa solubilité à la fois dans l'eau et les produits organiques. Ainsi le DMSO, absorbé très facilement et rapidement par l'organisme, semble peu toxique pour le foie, le rein ou les voies respiratoires. Administré par voie intraveineuse, le DMSO exerce une activité hémolytique. Ses effets rapportés à forte dose sur le système nerveux central (céphalées, étourdissement, léthargie...) sont réversibles après arrêt de l'exposition et correspondent probablement à l'effet du DMSO sur la vitesse de conduction nerveuse et sur l'activité de la cholinestérase. En fortes concentrations, le DMSO mis en contact avec la peau est susceptible de provoquer une irritation due à son affinité élevée pour l'eau présente dans l'épiderme. En concentration plus faible, le DMSO peut, après avoir pénétré la peau, provoquer une dégranulation locale des mastocytes d'où une réaction d'irritation de type allergique (bien qu'aucun phénomène de sensibilisation ne se manifeste). Ces réactions sont localisées au site d'application et sont réversibles après arrêt de l'exposition. À titre d'illustration, l'immersion durant 8 h d'une main (surface estimée : 500 cm²) dans un récipient contenant du DMSO pur, compte tenu d'un taux de pénétration constant de 176 g/m²/h (Cf. § 6.1 Absorption), conduirait à l'absorption par un sujet pesant 70 kg d'une dose approximative de 1 g/kg durant une journée de travail. L'étude de Brobyn sur l'exposition de volontaires durant 3 mois à une dose similaire (1 g/kg de DMSO 80 % soit 0,8 g/kg de DMSO pur) par application cutanée n'a montré

aucune toxicité sinon une irritation locale au site d'application et quelques effets secondaires de céphalées et nausées, tous réversibles après arrêt du traitement. Notons que l'exposition par inhalation à de fortes concentrations de DMSO pourrait causer une irritation des voies respiratoires supérieures par son action déshydratante. L'effet systémique de dégranulation des mastocytes pourrait également être plus marqué chez certains individus atypiques. La toxicité systémique du DMSO semble donc assez faible et reliée principalement à des phénomènes d'irritation cutanée localisés et à des effets modérés sur le système nerveux central.

9.0 Effets mutagènes

9.1 Études *In vitro*

Knüdsen rapporte que le DMSO testé par Ames sur des souches de bactéries *Salmonella* n'a pas provoqué de mutation réverse aux concentrations 7 et 14 % v/v. Le DMSO a également donné des résultats négatifs avec le « SOS Chromotest », un test de mutagénicité dans lequel on détermine la capacité d'une substance à induire l'hydrolyse d'un substrat enzymatique chromogène [102].

Des cellules de levure de type *S. Cerevisiae* cultivées dans des solutions de DMSO titrant entre 8 et 10 % ont subi des mutations les rendant déficientes au niveau de la respiration cellulaire. Selon les auteurs, les mutations induites seraient de type cytoplasmique [163]. Knüdsen rapporte que l'induction de bris d'ADN monocaténaire par différents agents mutagènes dans des cellules leucémiques de souris (type L1210) a été potentialisée par l'administration de solutions de DMSO de concentration supérieure à 0,64 M. Il semble que le DMSO, en déstabilisant la liaison chromatine-ADN, rend ce dernier plus susceptible aux dommages causés par les mutagènes [102]. Willhite et Katz rapportent que le DMSO de titre inférieur à 20 % a provoqué la stimulation de l'initiation de la synthèse de l'ARN des bactériophages T3 et des bactéries *E. Coli* [163]. Fulton et Bond ont exposé au DMSO des souches de champignons microscopiques ascomycètes de type *Sordaria Brevicolis*. Ils indiquent que des perturbations des divisions méiotiques 1 et 2 ainsi qu'une élévation significative de l'aneuploïdie ont été observées à partir de 1,5 mM. Une concentration en DMSO de 2 M a entraîné l'augmentation de 40 % de l'aneuploïdie [66]. Hakura et coll. ont testé l'activité mutagène de solutions de DMSO à 33 % pour 9 souches de *Salmonella typhymurium* et deux souches d'*Escherichia coli* en présence ou non d'activation métabolique S9. Le DMSO s'est révélé mutagène pour deux souches de *S. typhymurium* et une souche de *E. coli*. Les auteurs précisent qu'une activité toxique létale pour les bactéries était observée à cette concentration après 20 min. d'incubation [84].

9.2 Études *In vivo*

L'induction par le DMSO de mutations létales de gènes récessifs liés au sexe et de pertes de chromosomes sexuels dans des cellules germinales mâles a été étudiée chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*). L'application de 0,2 µL de DMSO à 0,02 ou 5 % n'a entraîné aucune activité mutagène mais s'est révélée létale pour plusieurs

individus [102]. Chez la même espèce, Guerre rapporte que le DMSO n'a pas augmenté le taux d'aneuploïdie dans les ovocytes [82]. Le DMSO en solution à 1 % n'a pas provoqué d'initiation de la synthèse d'ADN dans un test de réparation d'ADN dans les spermatoocytes de rat. Dans cette étude le DMSO était utilisé comme agent solubilisant de substances testées [166].

Kapp et Eventoff ont étudié l'activité mutagène *in vivo* du DMSO dans les cellules de la moelle osseuse du rat. L'administration intra-péritonéale de doses comprises entre 0,05 et 5 g/kg a provoqué une augmentation des dommages cytogénétiques proportionnelle à la dose. La dose de 5 g/kg a entraîné un taux de 68 % de cellules aberrantes. Les auteurs attribuent l'effet du DMSO à une « désintégration de la structure chromosomique » [98]. Knüdsen rapporte une étude chez le ver (*Caenorhabditis Elegans*) qui a démontré une perturbation de l'appariement et de la ségrégation des chromosomes homologues après exposition au DMSO en solution à 5 % [102]. L'auteur souligne que cette concentration était létale et que l'effet était plus marqué pour la diméthylsulfone, métabolite majeur du DMSO. Walles et Erixon ont étudié la mutagénécité du DMSO par voie intra-péritonéale chez la souris mâle. Ainsi des doses comprises entre 1,95 et 7,8 g/kg ont provoqué des bris d'ADN monocaténaire dans les reins mais pas dans d'autres organes. Les doses étant proches de la DL₅₀, les auteurs soulignent la possibilité que ces effets soient dus à la cytotoxicité du DMSO [159]. Lors d'un test de dominance létale chez la souris, des doses de DMSO de 7,5 et 10 g/kg injectées dans le péritoine de mâles à deux reprises dans un intervalle de 20 h, ont provoqué une augmentation de la létalité préimplantatoire chez des femelles accouplées avec ces males le jour suivant les injections. Cette augmentation n'a pas été observée chez les femelles accouplées 1,2,3 et 4 semaines après l'injection. En raison de la forte mortalité observée chez les animaux traités après 4 semaines, les auteurs suggèrent que la létalité préimplantatoire observée résultait d'effets toxiques directs du DMSO et non d'un effet mutagène. Chauhan et coll. concluent que leur étude n'indique pas de potentiel mutagène du DMSO [41].

En conclusion, le DMSO est mutagène *in vitro* pour certains systèmes et exerce une activité mutagène et clastogène chez les mammifères à forte dose ($1/10DL_{50}$ à $1/2DL_{50}$). Il faut également souligner que le DMSO est employé comme agent solubilisant et solvant témoin pour le test d'Ames.

10.0 Effets cancérigènes

Knüdsen cite une étude russe dans laquelle des souris et des rats ont été exposés au DMSO de façon chronique (198 semaines pour les souris et 234 pour les rats) par gavage à des doses respectives de 0,33 g/kg/semaines et 3 g/kg/semaine. Aucun effet cancérigène significatif n'a été observé chez les rats. Chez les souris les auteurs rapportent une élévation du nombre de tumeurs dans les poumons, le foie, les reins et les nodules lymphatiques. La durée de vie des animaux exposés au DMSO était supérieure à celle des témoins. Knüdsen souligne que la qualité de cette étude, selon lui trop faiblement documentée, n'est pas suffisante en considération des critères du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) pour conclure sur le potentiel cancérigène du DMSO [102]. Chez les souris, l'application de 0,1 mL (3,7 g/kg) de

DMSO 3 fois par semaine pendant 400 jours n'a provoqué aucune augmentation du nombre de tumeurs cutanées par rapport aux témoins [9].

Des rats femelles ont reçu par voie orale 20 mg de DMBA (diméthylbenzantracène), un cancérogène initiateur, au 48^e jour de leur vie. L'administration concomitante de DMSO dans l'eau de boisson 3 jours avant ou après la dose de DMBA et durant la vie entière des animaux a provoqué une diminution non significative du nombre de tumeurs observées [102]. Jacobi et Weiss ont réalisé une étude initiation-promotion de tumeurs cutanées chez la souris avec le benzo[a]pyrène (BaP), le DMBA, le phorbol-12-myristate-13-acétate (un agent promoteur puissant) et le DMSO. Lors des expériences à une étape avec le benzo[a]pyrène, l'adjonction de DMSO a provoqué la multiplication par un facteur deux du nombre de tumeurs. En revanche, lors des expériences à deux étapes l'ajout de DMSO soit au promoteur soit à l'initiateur n'a pas provoqué d'augmentation des tumeurs. Les auteurs concluent à une activité du DMSO sur la cancérogenèse (inhibition ou activation), mais soulignent que les mécanismes de cette action restent mal connus. L'effet de synergie observé avec le BaP serait selon eux une promotion de sa pénétration cutanée par le DMSO [96]. Deux autres études, d'Iversen et coll. et Au et coll., ont démontré l'activité antagoniste du DMSO vis-à-vis des effets cancérogènes respectivement du méthylcholanthrène et du benzène chez la souris [20,93].

Knüdsen rapporte que le DMSO exerce une cytotoxicité synergique avec 4 agents anti-néoplasiques pour 5 lignées de cellules de référence des tumeurs humaines. Il relate également que le DMSO s'est révélé négatif pour un test de promotion dans une étude japonaise [102]. Siracki et coll. ont de plus montré que le DMSO inhibe *in vitro* la prolifération des cellules de mélanome humain par stimulation de leur différenciation [142].

En conclusion les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'activité cancérogène intrinsèque du DMSO. Il convient de souligner ses effets possibles de potentialisation d'autres agents cancérogènes, notamment par augmentation de l'absorption.

11.0 Toxicologie de la reproduction et du développement

11.1 Effets sur le système reproducteur

Hemsworth, a publié deux études successives sur la reprotoxicité des esters de sulphonates alkyles dans lesquelles le DMSO servait d'agent solubilisant. Il rapporte que des rats femelles, qui faisaient office de témoins ont reçu par injection intrapéritonéale 0,45 g/kg de DMSO à 40 % en solution saline au jour 15 de la gestation. L'observation de la descendance après six mois a mis en évidence chez les mâles une réduction de 9 % du poids corporel et de 3 % du poids des testicules, et chez les femelles une réduction de 9 % du poids corporel, de 44 % du poids des ovaires et de 34 % du poids de l'appareil génital. L'injection d'huile d'arachide au lieu du DMSO a provoqué la même diminution du poids corporel mais pas des autres organes [89,90]. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé suite à l'administration orale à des rats mâles et femelles de 5 g/kg/j de DMSO

4 jours avant l'accouplement et durant la période de gestation des femelles [163]. Enfin, des rats mâles ont été exposés au DMSO par voie orale (2 g/kg/j) ou intra-péritonéale (1 g/kg/jour) 40 jours avant accouplement. Aucune diminution de la fécondité ou altération histopathologique des testicules et cellules reproductrices n'a été observée chez la descendance [82].

Guerre cite une thèse doctorale qui rapporte un NOAEL de 2 g/kg pour les effets sur le système reproducteur lors d'une administration quotidienne dès le premier jour de la gestation par voie orale à des souris [82].

Stapples fournit un NOAEL de 10,25 g/kg pour les effets sur la reproduction suivant une administration orale chez le lapin un ou plusieurs jours durant la gestation [147]. La valeur de cette étude est cependant limitée en raison du faible nombre d'animaux utilisés. Guerre cite une thèse doctorale française qui rapporte que l'administration sous-cutanée à des lapines en gestation de 2 ou 4 g/kg de DMSO n'a provoqué aucun effet observable sur la reproduction [82].

Le tableau N° 3 présente une synthèse des résultats précédents. La DL₅₀ correspondant à la voie et à l'espèce utilisée est également fournie pour permettre l'appréciation de l'importance de la dose administrée par rapport à une dose toxique de façon aiguë.

Tableau N° 3 : Synthèse des données sur les effets du DMSO sur le système reproducteur

Espèce	Voie	Dose	Durée	DL ₅₀	Effets	Toxicité maternelle	Référence
Rat (femelles)	ip	0,45 g/kg	Jour 15 gestation	5,5-13,6 g/kg	oui	?	[89,90]
Rat (males et femelles)	po	5 g/kg/j	À partir de 4 jours avant accouplement	17,4-28,3 g/kg	non	?	[163]
Rat (males)	po	1 g/kg/j	À partir de 40 jours avant accouplement	17,4-28,3 g/kg	non	?	[82]
Souris	po	2 g/kg/j	À partir du jour 1 de la gestation	16,5-28,3 g/kg	non	?	[82]
Lapin	sc	2 et 4 g/kg/j	Une injection durant la gestation	-	non	?	[82]

ip : injection intrapéritonéale

iv : injection intraveineuse

sc : injection sous-cutanée

po : *per os* (voie orale)

11.2 Effets sur le développement

11.2.1 Effets fœtotoxiques / embryotoxiques

Caujolle et coll. ont exposé des rats aux jours 6 à 12 de la gestation à des doses de DMSO comprises entre 5 et 10 g/kg/jour, par voie orale ou injection intra-péritonéale. Seule l'administration IP des doses 8 et 10 g/kg/jours a provoqué des effets statistiquement significatifs, à savoir une augmentation du nombre des résorptions et une diminution du poids des fœtus survivants [39]. Knüdsen, citant une étude de Juma et Stables, rapporte que l'injection sous-cutanée à 31 rats de 10,25 g/kg de DMSO en solution à 90 % aux jours 8, 8 et 9, et 8, 9 et 10 de la gestation a provoqué une augmentation du taux de résorption et une diminution de la taille des portées proportionnelles au nombre d'injection [102]. Régnier et Richard ont exposé 4 groupes de rates gestantes par gavage aux doses 0,2, 1 et 5 g/kg/j durant les jours 6 à 15 de la gestation selon la méthode OCDE N° 414. La dose de 5 g/kg/j a provoqué chez les mères une réduction de l'alimentation et du poids corporel. Les auteurs rapportent qu'aucun effet embryotoxique n'a été observé excepté une légère diminution du poids des fœtus à la dose 5 g/kg/j, attribuable selon eux à la toxicité maternelle [133].

D'après la thèse doctorale citée par Guerre et coll. l'administration orale unique d'une dose de 12 g/kg de DMSO à des souris a provoqué une augmentation des résorptions fœtales [82]. Schmidt a observé une faible diminution de la taille des portées lors de l'immersion de souris au neuvième jour de la gestation jusqu'à mi-hauteur du tronc dans des solutions de DMSO titrant 0,04, 0,4 et 4 % v/v. La diminution observée était proportionnelle à la dose [138]. Caujolle et coll. ont exposé des souris par voie orale ou intra-péritonéale à des doses de DMSO en solution à 50 % comprises entre 5 et 12 g/kg/jour durant les jours 6 à 12 de la période de gestation. Les auteurs ne rapportent aucun effet embryotoxique statistiquement significatif par rapport aux témoins [39]. Selon Knüdsen la valeur de cette étude est limitée par le faible taux de survie des mères et des témoins à toutes les doses d'expositions (< 50 %) [102].

Ferm a injecté de 50 à 8250 mg/kg de DMSO par voie intraveineuse à des hamsters anesthésiés au pentobarbital au 8^e jour de la gestation. Les examens des fœtus le 11^e jour ont révélé la présence d'effets fœtotoxiques pour les doses supérieures à 2500 mg/kg. Les auteurs précisent qu'à ces doses les animaux ont montré des symptômes de tremblements généralisés et de rigidité du muscle abdominal pendant 1 min. au moment de l'injection [56].

Caujolle et coll. rapportent que l'observation de lapines exposées à 5 g/kg/jour et 4 g/kg/jour de DMSO respectivement par voie orale et sous-cutanée durant les jours 6 à 14 de la gestation n'a pas mis en évidence d'effet significatif sur le développement [39].

Rayburn et coll. ont montré que le DMSO potentialise *in vitro* la fœtotoxicité du chlorure de méthylmercure et du trichloroéthylène [132]. Ils recommandent en conséquence la prudence lors de l'utilisation de ce solvant comme solubilisant des substances à tester.

Le tableau N° 4 présente une synthèse des résultats précédents.

Tableau N° 4 : Synthèse des données sur les effets du DMSO sur le développement

Espèce	Voie	Dose	Durée	DL₅₀	Effets	Toxicité maternelle	Référence
Rat	ip	8 et 10 g/kg/j	Jours 6 à 12 de la gestation	17,4-28,3 g/kg	oui	oui	[39]
Rat	po	5 g/kg	Jours 6 à 15 de la gestation	17,4-28,3 g/kg	oui	oui	[133]
Rat	sc	10,25 g/kg	Injections aux jours 8/8 et 9/ 8 à 10 de la gestation	10,3-23	oui	?	[102]
Rat	po	0,2 à 1 g/kg	Jours 6 à 15 de la gestation	17,4-28,3 g/kg	non	non	[133]
Rat	po, ip	5 g/kg/j	Jours 6 à 12 de la gestation	po: 17,4-28,3 g/kg ip: 5,5-13,6 g/kg	non	oui	[39]
Souris	po	12 g/kg	1 dose durant la gestation	16,5-28,3 g/kg	oui	?	[82]
Souris	Immersion du tronc	Solution à 0,04-4%	20 secondes	-	oui	?	[138]
Souris	po, ip	5 à 12 g/kg/j	Jours 6 à 12 de la gestation	po : 6,5-28,3 g/kg ip : 14-20,6 g/kg	non	oui	[39]
Hamster	iv	2,5 à 8,25 g/kg	Jour 8 de la gestation	-	oui	oui	[56]
Hamster	iv	0,05 à 1 g/kg	Jour 8 de la gestation	-	non	non	[56]
Lapin	po, sc	4 et 5 g/kg/j	Jours 6 à 14 de la gestation	-	non	?	[39]

11.2.2 Effets tératogènes

L'administration orale à des rats aux jours 6 à 12 de la gestation de 8 à 10 g/kg/jour de DMSO en solution à 50 % a provoqué des malformations de la paroi abdominale, de la queue, des membres et de la mâchoire [163]. Dans l'étude de Régnier et Richard, aucune augmentation des malformations n'a été mise en évidence chez les fœtus. Une légère diminution de l'ossification des côtes, attribuée par les auteurs au retard de croissance des fœtus, a été observée à la dose de 5 g/kg/j [133]. Aucun effet sur le développement embryonnaire n'a été observé suite à l'administration orale à des rats mâles et femelles de 5 g/kg/j de DMSO 4 jours avant l'accouplement et durant la période de gestation des femelles [163]. D'après l'étude de Juma et Stables citée par Knudsen, aucun effet tératogène n'a été rapporté lors de l'injection sous-cutanée à des rats de 10,25 g/kg de DMSO en solution à 90 % aux jours 8, 8 et 9, et 8, 9 et 10 de la gestation [102]. Staples a administré par voie intra-péritonéale et sous-cutanée à des rats 10,25 g/kg/jour de DMSO (qu'il considère une dose embryolétale) aux jours 7 à 15 de la gestation sans observer de malformations aux jours 14, 16 et 19 [147]. Katz et Willhite rapportent qu'aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat suite à l'injection intra-péritonéale de 1 mL/kg (1,1 g/kg) de DMSO au jour 13 de la gestation [163]. Knudsen rapporte un effet du DMSO sur l'action tératogène de l'acide sécalonique D¹⁸ chez la souris. Ainsi, bien que l'administration intra-péritonéale simultanée de DMSO titrant 10 ou 20 % au jour 11 de la gestation aie provoqué une diminution du nombre de malformations, l'injection de DMSO à 30 % a montré un effet synergique au niveau de la résorption fœtale [102].

Dans l'étude de Caujolle et coll. chez les souris, les auteurs ont observé 7 % de fœtus malformés pour les doses de 5 à 12 g/kg administrées par voie intrapéritonéale [39]. Dans son étude chez les souris par immersion partielle dans des solutions de 0,04 à 0,4 % de DMSO, Schmidt rapporte une augmentation proportionnelle à la concentration des anomalies chez les fœtus. L'administration à des souris aux jours 8, 9, 10, 11, et 8 à 10 de la gestation de 3,3 à 10 g/kg par injection intra-péritonéale a provoqué des malformations chez les fœtus. Les auteurs précisent que les doses utilisées ont entraîné une diminution du poids de la mère et de la taille des fœtus [147]. Guerre et coll. rapportent qu'aucun effet tératogène n'a été observé suite à l'administration orale de DMSO à des souris soit d'une dose unique de 12 g/kg, soit de 2 g/kg/jour dès le premier jour de la gestation [82].

L'administration intra-péritonéale de 0,5 mL (environ 11 g/kg) de DMSO durant le huitième jour de la gestation de femelles hamster a provoqué des effets tératogènes, principalement des exencéphalies [102]. Dans l'étude de Ferm qui a injecté de 50 à 8250 mg/kg de DMSO par voie intraveineuse à des hamsters anesthésiés au pentobarbital au 8^e jour de la gestation, les examens des fœtus le 11^e jour ont révélé la présence d'effets tératogènes spécifiques (exencéphalies) pour les doses supérieures à 2500 mg/kg. Les auteurs précisent qu'à ces doses les animaux ont montré des symptômes de tremblements généralisés et de rigidité du muscle abdominal pendant 1 min. au moment de

¹⁸ Diacide polyhydroxylé dérivé du xanthone, métabolite d'une moisissure, de formule brute C₃₂H₃₀O₁₄ [56283-72-8]

l'injection [56]. Stappes rapporte que l'administration intra-péritonéale de 5,5 g/kg de DMSO à des hamsters durant le jour 8 de la gestation a provoqué des malformations du système nerveux central [147]. Il souligne également que cette dose provoque une diminution du poids de la mère et de la taille des fœtus.

Caujolle et coll. rapportent que l'observation de lapines exposées à 5 g/kg/jour et 4 g/kg/jour de DMSO respectivement par voie orale et sous-cutanée durant les jours 6 à 14 de la gestation n'a pas mis en évidence d'effet tératogène statistiquement significatif [39]

Chez le poulet, Knüdsen rapporte que l'injection de 22 mg de DMSO en solution à 50 % dans l'allantoïde d'embryons âgés de 4 jours a entraîné un développement anormal. L'auteur relie ces effets à la possibilité de rupture par le DMSO de l'équilibre électrolytique cellulaire [102]. De plus l'observation d'embryons de poulet âgés de 10 jours ayant préalablement reçu une injection de 0,001 mL de DMSO en solution à 90 % a mis en évidence la présence d'anomalies du développement du squelette [102]. Caujolle et coll. rapportent que l'exposition d'embryons de poulet aux DL₅₀ sur 72 et 96 heures respectivement a provoqué, dans le premier cas, des malformations du bec et des yeux et, dans le second, des malformations des membres [39].

Shoji et coll. ont cultivé des embryons âgés de 9 jours dans du sérum de rat additionné de DMSO à différentes concentrations pendant 48 h [140]. Pour les effets tératogènes, les auteurs rapportent un NOAEL à la concentration 0,05 M et un LOAEL à la concentration 0,1 M.

Le tableau N° 5 présente une synthèse des résultats précédents.

Tableau N° 5 : Synthèse des données sur les effets tératogènes du DMSO

Espèce	Voie	Dose	Durée	DL ₅₀	Effets	Toxicité maternelle	Référence
Rat	po	8 et 10 g/kg/j	Jours 6 à 12 de la gestation	17,4-28,3 g/kg	oui	?	[163]
Rat	po	5 g/kg/j	Jours 6 à 15 de la gestation	17,4-28,3 g/kg	oui	oui	[133]
Rat	po	0,2 et 1 g/kg/j	Jours 6 à 15 de la gestation	17,4-28,3 g/kg	non	non	[133]
Rat	sc	10,25 g/kg	Injections aux jours 8/8 et 9/ 8 à 10 de la gestation	10,3-23 g/kg	non	?	[102]
Rat	po	5 g/kg/j	À partir de 4 jours avant la gestation	17,4-28,3 g/kg	non	?	[163]

Espèce	Voie	Dose	Durée	DL ₅₀	Effets	Toxicité maternelle	Référence
Rat	ip, sc	10,25 g/kg/j	Jours 7 à 15 de la gestation	ip : 5,5-13,6 g/kg sc : 10,3-23 g/kg	non	?	[163]
Rat	ip	1,1 g/kg	Jour 13 de la gestation	5,5-13,6 g/kg	non	?	[163]
Souris	ip	5 à 12 g/kg/j	Jours 6 à 12 de la gestation	ip : 14-20,6 g/kg	oui	oui	[39]
Souris	Immersion du tronc	Solution à 0,04-4%	20 secondes	-	oui	?	[138]
Souris	ip	3,3 à 10 g/kg	Injections aux jours 8/9/10/11 ou 8 à 10 de la gestation	ip : 14-20,6 g/kg	oui	oui	[147]
Souris	po	12 g/kg unique ou 2 g/kg/j	Administration le jour 1 ou à partir du jour 1 de la gestation	16,5-28,3 g/kg	non	?	[82]
Hamster	ip	11 g/kg	Jour 8 de la gestation	-	oui	?	[102]
Hamster	iv	2,5 à 8,25 g/kg	Jour 8 de la gestation	-	oui	oui	[56]
Hamster	ip	5,5 g/kg	Jour 8 de la gestation	-	oui	oui	[147]
Hamster	iv	0,05 à 1 g/kg	Jour 8 de la gestation	-	non	non	[56]
Lapin	po, sc	4 et 5 g/kg/j	Jours 6 à 14 de la gestation	-	non	?	[39]
Poulet	Injection dans l'allantoïde	22 mg	Embryons de poulet de 4 jours	-	oui	?	[102]
Poulet	Injection dans embryon	0,001 ml	-	-	oui	?	[102]
Poulet	Injection dans embryon	DL50 72h et 96h	-	-	oui	?	[39]

En conclusion, la littérature semble indiquer que le DMSO est très peu toxique pour l'embryon et qu'il n'est pas tératogène. Cependant une étude isolée a mis en évidence

des effets sur le développement postnatal du système reproducteur à une dose relativement faible. Les éléments justificatifs de cette conclusion se retrouvent dans la section 15.3. Enfin, soulignons que le DMSO est utilisé comme cryoprotecteur pour la conservation à basse température de semence et d'embryons de mammifères, ainsi que comme solvant de solubilisation pour certains tests de reprotoxicité.

12.0 Environnement

12.1 Devenir environnemental et niveaux mesurés

Le DMSO est un composé naturel de l'écosystème également présent dans l'environnement par émission industrielle. On retrouve le DMSO dans l'eau de mer notamment comme produit du phytoplancton et en raison du métabolisme de certaines algues [3,87]. Entre 10 et 30 millions de tonnes de DMSO seraient formées chaque année dans le cadre du cycle naturel du soufre, par oxydation du DMS [157]. Le DMSO a été quantifié dans des eaux marines de Californie à des teneurs comprises entre 1 et 10 µg/L [4,87]. On le retrouve aussi dans l'air comme produit de la photo-oxydation du DMS, ce qui explique sa présence dans l'eau de pluie et l'eau des rivières, où il provient aussi de la photo-oxydation du DMS dissout [27]. Andrae a mesuré 0,1 µg/L et 0,5 µg/L de DMSO respectivement dans l'eau de pluie océanique et l'eau de rivière aux États-Unis [4,3]. Pearson et coll. ont quantifié le DMSO dans divers aliments et boissons ainsi que des fruits et végétaux à des niveaux compris entre 0,1 et 3 mg/L [127]. La consommation journalière de DMSO a été estimée aux États-Unis à 21 mg/jour [157]. Le DMSO peut aussi se retrouver dans l'environnement suite à son utilisation industrielle. Son rejet dans l'environnement s'effectue le plus probablement sous forme liquide dans les eaux usées industrielles. En effet les quantités émises dans l'air sont réduites en raison de sa faible tension de vapeur et des procédés employés pour ses utilisations majeures (solvant de réaction et agent pétrochimique¹⁹) dont la mise en œuvre ne met pas le DMSO au contact de l'air. Le DMSO a été mesuré dans les eaux usées d'un complexe pétrochimique au Japon à raison de 200 mg/L [112]. Il a également été quantifié dans les eaux usées de la société Mallinckrodt, fabricant de produits chimiques, à la station de traitement des eaux des égouts du district de Saint Louis, MO. Sa teneur était de 4,8 % à comparer avec la valeur du cahier des charges de 6 %. Dans la même étude il a été détecté qualitativement dans l'air au dessus des cuves de traitement [111]. Dans une étude du USEPA le DMSO a été quantifié dans les eaux usées de diverses industries : papier (34 µg/L), laveries (1266 µg/L), industries pharmaceutiques (544 µg/L) et industrie du rhum (119 µg/L) [5].

Relâché sur le sol le DMSO ne sera pas adsorbé de façon significative (coefficient d'adsorption sur le sol : $\log K_{oc}=1,54^{20}$ [119]), il aura plutôt tendance à s'infiltrer avec l'eau en raison à sa forte solubilité. Sur un sol sec, une légère volatilisation peut se produire. Il peut s'adsorber physiquement et chimiquement sur les minéraux contenus dans l'argile. Dispersé en aérosol, sa persistance dépend du diamètre massique médian

¹⁹ Chris Watts et Peter Abonyi, Gaylord Chemicals Corp., Slidell FL, conversations téléphoniques les 99/12/10 et 99/12/07

²⁰ $\log K_{oc}$: Coefficient d'adsorption/désorption. Ce paramètre représente l'affinité relative d'un composé pour le sol ou les sédiments par rapport à l'eau

des gouttelettes [5]. Dans l'eau le DMSO, au regard de sa constante de la loi de Henry²¹, n'aura pas tendance à se volatiliser [160]. De plus on observera peu ou aucun phénomène de sédimentation. Dans l'atmosphère le DMSO en phase vapeur aura tendance à se déposer en phase sèche ou humide (solubilisé dans l'eau atmosphérique). En atmosphère humide, les gouttelettes de DMSO servent de noyau de condensation pour la formation du brouillard. La destination finale du DMSO sera de façon majoritaire l'eau, que ce soit l'eau de mer, de rivière, souterraine ou de pluie [5].

La demie-vie du DMSO dans l'air (par réaction avec les radicaux hydroxyle et l'ozone) est estimée à 6,2 heures [87]. Dans les autres milieux (eau et sol), la durée de dégradation se situe entre plusieurs jours et plusieurs semaines [119]. Le DMSO est dégradé dans l'eau par photo-oxydation et peut être respectivement réduit en DMS (diméthylsulfane) ou oxydé en DMSO₂ (diméthylsulfone) par des agents réducteurs ou oxydants présents dans l'eau [119]. Au niveau de la transformation biologique, les tests effectués pour le compte de la société Elf-Atochem, France, selon les méthodes standards de l'OCDE (Organisation pour la coopération et le développement économiques) définissent le DMSO comme facilement dégradable et dégradable en station d'épuration (voir tableau N° 6.) [15]. Zinder a démontré que le DMSO était réduit en DMS par de nombreux microorganismes procaryotes et eucaryotes de façon aérobie et dans une moindre mesure anaérobie [169]. Sklórz et Binert, dans une étude sur la détermination de l'activité microbienne dans des boues activées par la réduction du DMSO en DMS, rapportent un taux de réduction entre 2 et 3 millimoles par heure et par gramme de matière sèche pour une concentration initiale de 5 % v/v. Ils précisent que ce taux croît pour des teneurs en DMSO jusqu'à 1,5 % puis reste constant jusqu'à 15 % avant de diminuer à nouveau. Les auteurs soulignent également que la réduction abiotique du DMSO augmente en milieu acide [143]. Trois expériences similaires aux tests standards de l'OCDE mais où la concentration en DMSO était plus élevée ne permettent pas de conclure à la biodégradabilité du DMSO [40,53,112]. De plus un rapport datant de 1975 de l'USEPA considère le DMSO comme difficilement dégradable dans l'eau [1]. Thom et Agg classifient le DMSO, sur la base de trois études antérieures mais dont ils ne citent pas les résultats chiffrés, comme faisant partie des composés qui ne seront sans doute pas dégradés durant un traitement biologique des eaux usées [154]. La disparité des résultats des différents tests est due à la multiplicité des facteurs en jeu dans le processus de dégradation biologique. Les tests de l'OCDE montrent la biodégradabilité du DMSO pour des concentrations de l'ordre de 100 mg/L. Il semble qu'elle soit limitée pour des solutions plus chargées en DMSO. Le DMSO étant utilisé comme cryo-conservateur pour les bactéries, il est normal qu'il soit relativement stable et donc assez faiblement dégradé par ce type de milieu, même si l'activité microbienne est très réduite pour des températures inférieures à 0°C²².

²¹ Loi de Henry : Cette loi détermine la propension d'une substance en solution diluée à se retrouver dans l'atmosphère environnante sous forme de vapeur.

²² Gerald Zagury, École Polytechnique, Montréal QC, conversation téléphonique le 00/01/20

Tableau N° 6 : Biodégradation du DMSO

Type d'étude	Méthode utilisé	Méthode de calcul	Conditions	Résultats	Source
Traitement aérobie des eaux usées	Zahn Wellens	COD*	1000 mg/L COD* 28 jours aérobie Boues actives non acclimatées	< 20 % dégradation	[53]
Biodégradabilité Essai en flacon fermé	OCDE 301 D ISO 8192	DBO/DCO*	27 jours dans l'eau	94 % dégradation	[15]
Biodégradabilité Traitement aérobie des eaux usées	OCDE 303 A ISO 8192	COD*	28 jours 20 mg/L COD* Boues actives non acclimatées	90 % dégradation	[15]
Réaction avec radicaux hydroxyle OH [•]			$5 \cdot 10^5$ OH [•] /cm ³	Demi vie = 7hrs	[5]
ThOD*				1,84 g de O ₂ pour 1 g de DMSO	[119]
ThOD*			10 ppm	123 mg/L oxygène	[162]
DCO*			10 ppm	107 mg/L	[162]
DBO ₅ *			10 ppm	< 1mg/L	[162]
Biodégradation Traitement aérobie des eaux usées	Test par boue activée	DCO*	200 mg/L DMSO 14 jours d'acclimatation boues activées 24 h de test	0 % dégradation	[112]
Test de biodégradation	Test par boue activée	DBO*	100 mg/L DMSO 14 jours	3 % dégradation en DBO*	[40]

* DBO : Demande biologique en oxygène

DCO : Demande chimique en oxygène

COD : Carbone organique dissout

ThOD : Demande théorique en oxygène

12.2 Effets environnementaux

L'EMA (Environmental Manufacturing Advisor) citée précédemment estime sur une échelle de 0 à 3 le danger écologique du DMSO à 1 et l'exposition de l'écosystème à 2. À titre de comparaison ces deux paramètres sont égaux à 3 pour le chloroforme [71]. Le potentiel de formation d'ozone urbain (PFO) pour le diméthylsulfoxyde est de 0,23 [119]. Le PFO représente le potentiel de la vapeur d'un solvant organique à former de l'ozone troposphérique dans un environnement urbain relativement à celui de l'éthylène (en gramme d'ozone par gramme de solvant). Le DMSO est considéré comme un composé organique volatil (COV²³) par l'USEPA mais sa faible tension de vapeur rend improbable sa présence importante dans l'atmosphère

Le National Center for Manufacturing Sciences rapporte un facteur de bio-concentration aquatique (rapport entre la concentration dans la faune aquatique et celle dans l'eau) de 0,05 [119]. Pour le guppy, petit poisson d'aquarium, après 4 h dans une solution à 1600 µg/L de DMSO, un facteur de bio-concentration de $8 \cdot 10^{-4}$ a été obtenu [6]. Le Chemical Evaluation Research Institute rapporte une étude de 6 semaines sur la carpe qui a conduit à des facteurs de bio-concentration inférieurs à 0,4 et 4 pour des concentrations respectives en DMSO de 1 et 0,1 mg/L [40]. La bio-concentration terrestre du DMSO sera aussi très faible si l'on considère le coefficient de partage octanol/eau particulièrement bas du DMSO ($\log K_{ow} = -1,35^{24}$).

La littérature fournit quelques données sur l'écotoxicité du DMSO. Les résultats sont présentés dans le tableau N° 7. Selon Benville et coll. la DL₅₀ et la CL₅₀ 96 heures du DMSO, respectivement de 16 g/kg et 4,6 % v/v pour le saumon Coho, le définissent comme relativement inoffensif pour les poissons. Les auteurs comparent notamment l'exposition chronique de saumons à des solutions titrant 1 % v/v de DMSO sans effet délétère avec une mortalité totale en 24 heures pour une solution du même titre en éthanol [28]. Pour les insectes et les crustacés ainsi que les algues, les concentrations critiques (CL₅₀ ou CI₅₀) varient de 1 à 4 % v/v (voir tableau N° 7). Notons que le DMSO est utilisé pour des bioessais d'écotoxicité comme solvant de solubilisation pour évaluer la toxicité d'autres substances comme les pesticides [149]. Lors de l'étude de la toxicité de pesticides comme le parathion, Bowman et coll. concluent que le DMSO est le solvant de solubilisation le moins toxique pour les insectes et crustacés utilisés pour les expériences [29]. Richardson rapporte une LOEC²⁵ chronique de 800 mg/L pour des bactéries représentatives de la toxicité pour des organismes présents dans le sol [135]. Le DMSO est d'ailleurs utilisé comme solvant de conservation à basse température des bactéries²⁶. Deysson et Germani rapportent une légère activité cytotoxique du DMSO pour les méristèmes radicaire (tissus de la plante subissant une forte multiplication

²³ Composés organiques, à l'état de vapeur à la température et à la pression ambiantes, qui participent à des réactions photochimiques susceptibles d'intervenir dans les phénomènes de smog, de déforestation et dans l'effet de serre

²⁴ Log k_{ow} : Coefficient de partage octanol/eau. Ce paramètre reflète l'affinité d'une substance pour les lipides et donc de façon indirecte sa capacité à être bioconcentrée.

²⁵ Concentration minimale avec effet délétère observé

²⁶ Gérald Zagury, École Polytechnique, Montréal QC, conversation téléphonique le 00/01/20

cellulaire) d'allium sativum dès 0,25 % v/v, mais dont l'effet disparaît si le titre en DMSO n'augmente pas. Des dépressions mitotiques irréversibles (arrêt de la croissance et mort) apparaissent pour des solutions de DMSO dont la concentration est supérieure à 1 % v/v [50].

Tableau N° 7 : Écotoxicité du DMSO

Organisme	Résultat	Mesure	Conditions	Sources
Poissons	35 200-50 600 mg/L	CL ₅₀ * 96 heures		[15]
Vairon tête de boule	34 000 mg/L	CL ₅₀ 96 heures		[69]
Saumon quinnat	12 g/kg	DL ₅₀ *	Injection intra péritonéale	[28]
Saumon rouge	13 g/kg	DL ₅₀ *	Injection intra péritonéale	[28]
Saumon coho	16 g/kg	DL ₅₀ *	Injection intra péritonéale	[28]
Truite arc-en-ciel	17 g/kg	DL ₅₀ *	Injection intra péritonéale	[28]
Saumon coho	4,6 % v/v	CL ₅₀ * 96 heures		[28]
Saumon coho	1 % v/v	NOAEC*	Étude chronique (16 semaines)	[28]
Fondule rouge orangé	33 000 mg/L	CL ₅₀ * 48 heures	Système semi-statique	[40]
Daphnie (puce d'eau)	16 250 mg/L	CE ₅₀ * 24 heures (immobilité)	AFNOR T90 – 301	[15]
Daphnie (puce d'eau)	2,5 % v/v	CL ₅₀ * 18heures		[29]
Moustique Culex restuans	2,83 % v/v	CL ₅₀ * 18heures		[29]
Larve d'insecte Aedes aegypti larva	10 g/l	CL ₅₀ * 4 heures	Eau statique	[52]
Crustacé Hyalella	3. 85 % v/v	CL ₅₀ * 18 heures		[29]
Crevette blanche Palaemonetes	3,36 % v/v	CL ₅₀ * 18 heures		[29]
Crustacé Neomisis awatschensis	10 g/l	CL ₅₀ * 48 heures	Eau statique	[52]
Algues	3 900-40 200 mg/L	CI ₅₀ * 10-14 jours	Inhibition de la croissance	[15]

Organisme	Résultat	Mesure	Conditions	Sources
Algue verte Chlorella pyrenoidosa	2,01 % v/v	CI ₅₀ * 10-14 jours		[149]
Bactéries Pseudomonas putida	7 100 mg/L	CE ₅₀ * 10-16 heures		[15]
Bactéries	800 mg/L	LOEC*	Étude chronique Organismes terrestres	[135]

* CL₅₀ : Concentration létale pour 50 % de la population étudiée

DL₅₀ : Dose létale pour 50 % de la population étudiée

NOAEC (« No Observed Adverse Effect Concentration ») : Concentration sans effet délétère observé chez la population étudiée

CE₅₀ : Concentration efficace pour 50 % de la population étudiée

CI₅₀ : Concentration inhibitrice pour 50 % de la population étudiée

LOEC (« Lowest Observed Effect Concentration ») : Concentration minimale pour laquelle un effet a été observé

13.0 Réglementation et recommandations

Cette section présente les règlements fédéraux, du Québec et de la Communauté urbaine de Montréal (CUM) qui s'appliquent au DMSO en milieu de travail et dans l'environnement. Quelques normes internationales sont également citées.

13.1 Milieu de travail

13.1.1 Normes d'exposition professionnelle adoptées par certains pays européens

Le DMSO n'est pas réglementé de façon spécifique en vertu du Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST) [77]. Aucune autre administration provinciale ou fédérale canadienne ne réglemente spécifiquement cette substance. Le DMSO n'est pas réglementé aux États-Unis par l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA).

Le tableau N° 8 présente les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLE) adoptées par certains pays européens.

Tableau N° 8 : Normes d'exposition professionnelle au DMSO

Pays	Type de norme	Valeur	Référence
Suisse (2001)	VLE (8 heures)	50 ppm Mention de pénétration par la peau	[150] Document critère : [9]
Russie (1991)	VLE (15 min)	20 mg/m ³	[8]
Suède (1997)	VLE (8 heures) VLE (15 min)	50 ppm 150 ppm	[144] Document Critère: [44]
Allemagne (2000)	VLE (8 heures)	50 ppm (TRK ²⁷)	[21]

13.1.2 Recommandations relatives aux limites d'exposition professionnelle

L'American conference of governmental industrial hygienists (ACGIH) ne propose pas actuellement de recommandation pour le diméthylsulfoxyde. Aucune valeur n'est proposée non plus par l'American industrial hygiene association (AIHA). Cependant le guide 2000 de l'AIHA pour les ERPGs (« Emergency Response Planning Guidelines ») et les WEELs (« Workplace Environmental Exposure Level Guides ») annonce que le DMSO est maintenant à l'étude pour l'établissement d'une recommandation en ce qui concerne l'exposition par inhalation [2].

13.1.3 Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)

Le DMSO est un « produit contrôlé » en vertu du Règlement sur les produits contrôlés découlant de la Loi sur les produits dangereux [75]. Le Service du répertoire toxicologique de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) a assigné au DMSO la classification B3 du SIMDUT, c'est-à-dire « liquide combustible » en raison de son point d'éclair supérieur à 37,8°C mais inférieur à 93,3°C. Cet organisme a également classifié le DMSO comme D2A : « Matière très toxique ayant d'autres effets ». Cette classification provient du fait que la CSST considère le DMSO comme tératogène possible. La classification SIMDUT du DMSO par la CSST date du début des années 1990²⁸. Cependant la fiche signalétique de la société Canada Colors and

²⁷ Les TRK sont des concentrations dans l'air de substance pour lesquelles il n'a pas été possible à ce jour de proposer de MAK (Les MAK sont des valeurs limites d'exposition basées sur des critères sanitaires). Le respect d'une TRK vise à réduire le risque d'un effet délétère sur la santé mais ne peut complètement l'éliminer. La TRK représente la plus petite concentration qu'il est actuellement possible d'atteindre techniquement; elle sert de guide pour les moyens de protection et le mesurage dans le milieu de travail.

²⁸ Anne-Marie Filion, Service du répertoire toxicologique de la CSST, Montréal QC, conversation téléphonique le 00/01/26

Chemicals, située en Colombie Britannique, donne au DMSO la classe D2B : « Matière toxique ayant d'autres effets » [35].

Le Règlement sur les produits contrôlés, ainsi que la Liste de divulgation des ingrédients exige que la fiche signalétique de toute préparation commerciale contenant plus de un pour-cent en masse de DMSO fasse mention de la présence de cette substance [74].

13.1.4 Règlement sur la santé et la sécurité du travail

Le DMSO étant un « produit contrôlé » en vertu du Règlement sur les produits contrôlés découlant de la Loi sur les produits dangereux, il doit être considéré comme une matière dangereuse en vertu de la section X (Entreposage et manutention de matières dangereuses) du règlement sur la santé et la sécurité du travail [75,77]. Sa classification SIMDUT implique de plus son appartenance aux catégories de matière dangereuse : « matières toxiques » et « matières inflammables et combustibles ». À ce titre, le DMSO doit satisfaire à toutes les exigences de la section X applicables à ces catégories. D'autres dispositions du RSST peuvent s'appliquer au DMSO, notamment les articles suivants : 75 (équipement d'urgence), 344 (chaussures de protection), 345 (protecteurs pour les autres parties du corps), 363 (explosifs et matières dangereuses).

13. 2 Environnement

13.2.1 Canada

13.2.1.1 Liste intérieure des substances (LIS)

Le DMSO fait partie de la LIS [54]. La LIS a été créée pour répondre à l'une des exigences de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE). Les substances qui font partie de la LIS comprennent celles qui, entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1986, ont été fabriquées ou importées au Canada à raison d'au moins 100 kg par année ou qui servaient à des fins de fabrication commerciale au Canada. Les substances qui n'apparaissent pas sur la LIS sont considérées « nouvelles » au Canada et doivent en conséquence être déclarées en vertu de la LCPE (Règlement concernant la déclaration des substances nouvelles ; Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles).

13.2.1.2 Règlement sur le transport des matières dangereuses (TMD)

Le DMSO n'est pas réglementé en vertu du TMD [36]. En effet, à l'inverse de la législation européenne, Le TMD ne réglemente pas les liquides dont le point d'éclair est supérieur à 61°C. Le DMSO est cependant réglementé par le département des transport des États-Unis (DOT : Department of Transport) qui lui donne la classification « liquide combustible » (Catégorie NA1993).

13.2.1.3 Liste des substances d'intérêt prioritaire

La Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE) exige que les ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé établissent une liste des substances dont la toxicité doit être évaluée prioritairement conformément à la Loi. Le DMSO ne figure pas parmi les 45 substances ou familles de substances de la première liste (LSIP1, 1989) ni parmi les 25 de la deuxième liste (LSIP2, 1995) [76].

13.2.2 Québec

13.2.2.1 Règlement sur la qualité de l'atmosphère

Le DMSO n'est pas un « solvant organique photochimiquement réactif » en vertu de la définition restrictive qu'en donne le Règlement sur la qualité de l'atmosphère [79]. En conséquence l'article 12c de ce règlement sur les émissions de composés organiques s'applique, à savoir qu'il est légalement possible d'émettre dans l'atmosphère plus de 1400 kilogrammes par jour ou 200 kilogrammes par heures de DMSO dans le cas où ce solvant n'est pas soumis à un procédé de cuisson ou n'entre pas en contact avec une flamme.

13.2.2.2 Règlement sur les matières dangereuses

Le nouveau règlement (Québécois) sur les matières dangereuses, découlant de la Loi sur la qualité de l'environnement, indique qu'une substance est considérée comme « matière toxique » si elle est toxique en vertu du Règlement (canadien) sur les produits contrôlés (SIMDUT) [75,80]. Le ministère de l'environnement (MENV) se réfère au Service du répertoire toxicologique de la CSST pour la classification SIMDUT. La CSST classe le DMSO dans la catégorie D2A (matière très toxique ayant d'autres effets) en plus de B3 (liquide combustible). En conséquence le DMSO doit être considéré comme « matière toxique » en vertu de l'article 3 du Règlement sur les matières dangereuses.

13.2.3 Communauté urbaine de Montréal (CUM)

13.2.3.1 Règlement relatif à l'assainissement de l'air (Règlement 90)

Le DMSO utilisé dans certaines activités commerciales telles que le dégraissage de surfaces métalliques, est assujéti à l'article 6 du Règlement 90 [45]. Cette disposition du Règlement impose une réduction de l'émission de 90 % ou une émission maximale de 5 kg/heure par usine.

13.2.3.2 Règlement relatif aux rejets des eaux usées dans les réseaux d'égout et les cours d'eau (Règlement 87)

L'article 7, alinéa 1 du Règlement 87 ne donne pas de définition pour « liquide inflammable » [46]. Dans un document sur la N-méthyl-2-pyrrolidone, les auteurs citent l'avis d'un membre du Service de l'environnement de la CUM selon lequel la NMP serait

« dans l'esprit du Règlement » considérée comme un liquide inflammable [24]. Le point d'éclair de la NMP étant de 91°C à comparer avec 87°C pour le DMSO, on devrait donc considérer ce dernier comme un « liquide inflammable ». Il serait en conséquence interdit de le rejeter dans un réseau d'égout ou dans un cours d'eau sur le territoire de la CUM.

13.3 Maladies professionnelles

L'article 29 de la Loi sur les accidents du travail et les maladies professionnelles réglemente les maladies causées par des produits ou substances toxiques. L'annexe I (section I) de la Loi donne la liste des catégories de substances et les genres de travaux auxquels elles sont associées. L'alinéa 9 de cette section réglemente les « intoxications par les composés toxiques organiques ou inorganiques du soufre », dont fait partie le DMSO, liées à un « travail impliquant l'utilisation, la manipulation ou une autre forme d'exposition à ces composés ». Ainsi d'après l'article 29 de la Loi, tout travailleur ayant subi une intoxication au DMSO après avoir été en contact avec ce dernier dans son milieu de travail est présumé atteint d'une « maladie professionnelle » au sens de la Loi [78]. À titre de comparaison, l'article R. 461-3 du Code de la sécurité sociale, qui réglemente les maladies professionnelles et les accidents du travail en France, cite le DMSO dans le tableau N° 84 sur les « Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel » [114]. Ce tableau fournit le délai de prise en charge du travailleur affecté suivant le type d'intoxication (dans le cas des solvants : dermatite de type allergique ou non et syndromes ébrieux ou narcotiques) ainsi que la liste des travaux susceptibles de provoquer ces maladies.

14.0 Prévention

Cette section présente des informations utiles pour préserver la santé et la sécurité des travailleurs exposés au DMSO et protéger l'environnement.

14.1 Premiers secours

Le centre anti-poison du Québec, sur la base des données POISINDEX (Micromedex Inc., Denver CO), considère le DMSO comme peu toxique pour l'humain²⁹. En cas d'intoxication aiguë, cet organisme prône un traitement général, relié au type des symptômes apparus (céphalée, nausée, irritation oculaire ou cutanée). L'urgentiste ne dispose donc pas de protocole de traitement spécifique au DMSO.

14.1.1 Contact cutané [5,6,17,148,168]

Le contact cutané est, avec la projection oculaire, la voie la plus probable d'exposition aiguë au DMSO. Zenz classe le DMSO, en se basant uniquement sur ses caractéristiques physico-chimiques, comme le dixième des dix solvants les plus irritants pour la peau [168].

²⁹ Centre anti-poison du Québec, Montréal QC, conversation téléphonique le 00/01/28

En cas de projection sur la peau, il convient d'ôter les vêtements, bijoux et chaussures contaminés puis de laver la région atteinte à grande eau tiède et savonneuse pendant au moins 15 minutes. Il est recommandé de contacter un médecin en cas d'exposition importante. Les effets contaminés doivent être soigneusement nettoyés avant réutilisation.

14.1.2 Projection oculaire [5,6,15,17,148]

En cas de projection sur les yeux, il convient de les rincer immédiatement à grande eau, pendant au moins 15 minutes, en soulevant et abaissant périodiquement les paupières pour s'assurer de mettre l'eau en contact avec toute la surface de l'œil. En cas de persistance de symptômes oculaires après rinçage, consulter un ophtalmologiste.

14.1.3 Inhalation [15,17]

Si des symptômes apparaissent après exposition par inhalation au DMSO, amener immédiatement la victime à l'air frais et enlever la source de contamination. Si nécessaire, fournir de l'oxygène ou pratiquer la respiration artificielle. La consultation d'un médecin n'est nécessaire qu'en cas de persistance des symptômes.

14.1.4 Ingestion [6,15,17,148]

Les fiches de données de sécurité des fabricants Malinkrodt Baker Inc. et Elf Atochem indiquent, lors d'ingestion de DMSO, de provoquer le vomissement immédiat si la victime est consciente, en veillant à maintenir la tête en dessous des hanches pour éviter l'aspiration. Il convient aussi de contacter le centre anti-poison le plus proche.

Le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHST), au vu de la faible toxicité aiguë du DMSO par voie orale, conseille seulement de consulter un médecin si des symptômes apparaissent (des doses importantes de DMSO absorbées par ingestion peuvent provoquer des nausées, vertiges ou maux de têtes).

14.2 Classifications et moyens de lutte contre les incendies [5,6,14,17,148]

La National Fire Protection Association (NFPA) classe le DMSO de la façon suivante (l'échelle est de 0 à 4)[120]:

Health : 1 (bleu), Faiblement toxique

Flammability : 1 (rouge), Combustible, doit être chauffé pour qu'il y ait ignition

Reactivity : 0 (jaune), Stable même sous des conditions d'incendie

Special : NA (non applicable)

Des informations supplémentaires sur ces systèmes de classification sont disponibles sur le site Internet du NFPA³⁰.

Lorsqu'il brûle, le DMSO produit des vapeurs soufrées toxiques qui peuvent être explosives dans l'air au dessus de 85 °C. Ces vapeurs sont plus lourdes que l'air. Le personnel de lutte anti-incendie doit être équipé de matériel respiratoire autonome; le matériel standard d'intervention des pompiers n'est pas suffisant. En cas d'incendie dans un local de stockage de DMSO, il faut arroser les fûts et les retirer de la zone dangereuse si possible. L'activité de refroidissement des fûts doit continuer après l'extinction du feu jusqu'à ce que le DMSO soit complètement refroidi et qu'on soit assuré qu'il ne s'est pas produit de réaction de décomposition à l'intérieur. Si l'état physique des fûts est altéré (décoloration, déformation), une explosion est possible et il faut évacuer la zone dangereuse. L'extinction des feux mettant en jeu le DMSO peut être effectuée avec de l'eau diffusée, du CO₂, des extincteurs chimiques à poudre. Les extincteurs à mousse d'alcool sont particulièrement recommandés. Il faut dans la mesure du possible éviter d'éparpiller ce qui est au sol avec de l'eau sous haute pression. L'eau peut former une mousse sous la surface du liquide et produire de la vapeur ; un brouillard d'eau diffusée permettra en revanche l'extinction de l'incendie. Lors d'incendie de cuves ou réservoirs de grande taille de DMSO il est recommandé de refroidir les contenants de la façon la plus efficace possible.

Hall, dans un rapport énumérant les incidents liés au DMSO pour la société Ciba-Geigy Ltée., insiste sur la nécessité de bien maîtriser les procédés entourant l'utilisation du DMSO. Le DMSO peut réagir, notamment pendant une distillation de recyclage, avec des contaminants en quantité très faible (des traces de certains composés organiques halogénés suffisent pour déclencher une réaction explosive). Les difficultés proviennent en majeure partie d'une part du fait que la décomposition du DMSO est auto-accélérate; et d'autre part du fait que certaines réactions impliquant le DMSO dégagent beaucoup de chaleur qui ne peut être évacuée par volatilisation à cause du point d'ébullition élevé du DMSO [85]. Le tableau N° 9 présente les principaux composés susceptibles de réagir violemment avec le DMSO.

Tableau N° 9 : Réactivité / incompatibilités du DMSO [6,17,155]

CATÉGORIE	PRINCIPAUX COMPOSÉS	TYPE DE RÉACTION
Agents oxydant forts	Acide nitrique, Acide perchlorique, acide periodique	Réaction violente avec risque de feu ou d'explosion
	Permanganate de potassium	Ignition au contact
Acides forts	Acide sulfurique	Réaction violente ou explosive
Bases fortes	Alkoxydes métalliques	Peuvent causer l'ignition du DMSO

³⁰ <http://www.nfpa.org>

CATÉGORIE	PRINCIPAUX COMPOSÉS	TYPE DE RÉACTION
Anhydrides d'acide	Anhydride trichloroacétique, anhydride trifluoroacétique	Réaction violente ou explosive
Halogénures d'acyle	Chlorure d'acétyle, chlorure de benzoyle	Réaction violente ou explosion avec décomposition du DMSO
Halogénures non métalliques	Tétrachlorosilane, chlorure de thionyle, chlorure de sulfuryle	Réaction violente ou explosion avec décomposition du DMSO
Sels d'oxydes métalliques	Perchlorates, nitrate ferrique	Très forte réaction explosive
Composés du bore	Diborane	Réaction explosive
Composés divers	Oxyde phosphorique, difluorure d'argent, pentafluorure d'iode, trifluorométhanesulfonates allyliques, sodium	Réaction violente
	bromométhane	Réaction explosive
	Dioxyde d'azote, diisocyanate carbonyle, hydrure de sodium, trioxyde de soufre	Réaction violente ou explosion avec décomposition du DMSO

14.3 Fuites accidentelles [6,15,148]

En cas de fuite accidentelle de DMSO, il convient de ventiler l'aire souillée et de retirer les sources d'ignition présentes. Suivant la quantité de solvant échappée, on peut soit absorber le solvant avec un matériau inerte (par exemple vermiculite, sable) soit pomper le liquide dans un réservoir de secours inerte. Les vapeurs éventuellement dégagées peuvent être réduites par l'utilisation d'eau diffusée. Le solvant souillé récupéré peut être éliminé par incinération. Il faut dans la mesure du possible empêcher que le DMSO libéré se retrouve dans les égouts ou des cours d'eau. Les traces de solvant restant après récupération peuvent être rincées avec de l'eau et éliminées dans les eaux usées après traitement par de l'eau de javel diluée. Lors des opérations de nettoyage, le personnel doit porter un équipement de protection personnel adéquat (voir § 14.5 Équipements de protection personnelle) et utiliser des outils anti-déflagrants.

14.4 Manipulation et stockage [5,6,15,17,42,148]

Le DMSO doit être conservé en fûts fermés hermétiquement, à l'abri de la lumière. La société Gaylord Chemicals Corp. conseille l'utilisation de fûts standards en polymère haute densité³¹. La température du lieu doit être maintenue supérieure à 20 °C pour prévenir la cristallisation du DMSO. Les fûts doivent être protégés des dommages physiques et tenus éloignés des sources de chaleur ou d'ignition. Le sol du lieu de stockage ne doit pas être susceptible d'absorber les éclaboussures éventuelles. Les fûts

³¹ Chris Watts, Gaylord Chemicals Corp., Slidell FL, courrier électronique le 00/02/24

vides devraient être entreposés à part ; ils peuvent en effet présenter un danger si des réactions de décomposition se produisent à l'intérieur. Les grands contenants de DMSO doivent être calorifugés et maintenus sous atmosphère d'azote pour éviter la contamination du DMSO par l'eau. Le lieu de stockage doit comporter douches de sécurité et fontaines oculaires, il faut également prévoir une cuve de rétention de capacité suffisante au vu des quantités de DMSO entreposées.

Lors de la manipulation du DMSO, le personnel doit revêtir l'équipement de protection adéquat (voir § 14.5 Équipements de protection personnelle) et être formé à la manipulation et aux précautions nécessitées par l'usage de ce solvant. Pour le DMSO il faut éviter le plus possible tout contact avec la peau qui est la voie privilégiée d'exposition. Il convient dans la mesure du possible d'éviter la présence de combustibles dans la zone d'utilisation. L'utilisation de fûts auto-fermant portables est recommandée pour le transport de petites quantités de DMSO. Il faut éviter lors de son utilisation de former des brouillards de DMSO, et ne pas laisser les contenants ouverts hors utilisation, notamment à cause de la facilité du DMSO à s'humidifier au contact de l'air atmosphérique. L'usage d'oxygène ou d'air comprimé pour des opérations de transvasement est à proscrire.

Dans les locaux d'utilisation du DMSO il est important d'établir une ventilation suffisante pour réduire la concentration dans l'air de ses vapeurs. Une ventilation locale, à la source d'exposition au DMSO est préférable. Si le DMSO est chauffé ou forme un brouillard lors de son utilisation, il est recommandé qu'il soit manipulé dans un lieu séparé antidéflagrant et dont la ventilation est indépendante du circuit général.

14.5 Équipements de protection personnelle [6,15,17,148]

Le travailleur doit être équipé du matériel standard de protection contre les solvants : bottes, blouse de laboratoire, tablier, lunettes de sécurité chimique et gants adaptés. La géométrie des lunettes doit protéger les travailleurs de l'atteinte par des éclaboussures de solvant. Le DMSO traversant facilement un nombre important de membranes, le choix des matériaux pour les gants de protection est critique. Schwope et coll. rapportent un temps de claquage (la durée au bout de laquelle on a détecté le produit de l'autre côté de la membrane) supérieur à 8 h pour le latex néoprène [139]. Des temps de claquage supérieurs à 8 h ont aussi été obtenus avec le caoutchouc butyle, et les matériaux Barrycade^{MD} (Dupont, Wilmington, DE), Trelchem^{MD} (Trelleborg, Ystad, Suède), Tychem 10000^{MD} (Dupont, Wilmington, DE). Notons que ces trois derniers matériaux ne sont pas utilisés dans la fabrication des gants de protection jetables mais pour la fabrication de combinaisons de protection. Les matériaux suivants en revanche sont à proscrire (temps de claquage inférieur à une heure) : caoutchouc naturel, caoutchouc nitrile, chlorure ou alcool polyvinylique, Viton^{MD} (caoutchouc synthétique fluoré) [62]. Il est important de souligner que suivant la qualité de fabrication des matériaux les temps de claquage peuvent varier pour un même composé. Schwope et coll. soulignent que ces résultats sont valables pour des gants d'épaisseur supérieure à 0,3 mm. Ils recommandent, lors de l'utilisation de DMSO, de diminuer le plus possible la durée

d'utilisation d'une paire de gants [139]. La société Best Manufacturing Co. (Menlo, GA), dans un guide informatif pour la sélection des gants de protection, a testé le DMSO avec différents matériaux pour des expositions modérées (Méthode ASTM F1383, les gants sont plongés 4 fois 10 min. dans le DMSO pur sur une période de 4 h) et importantes (Méthode ASTM F739-91, les gants sont plongés dans le DMSO pur pendant 8 h) [18]. Les recommandations de Best Manufacturing Co. concordent avec les précédentes excepté pour le caoutchouc nitrile qui pourrait être utilisé selon cette dernière pour de fortes expositions. De même, les matériaux Viton^{MD} et le PVC, non recommandés pour de fortes expositions, peuvent être utilisés pour des expositions modérées au DMSO.

Pour des zones non ventilées et contenant d'importantes quantités de DMSO sous forme d'aérosol ou de vapeur, l'utilisation d'un appareil de respiration autonome ou à adduction d'air est recommandé (appareil de type TC-13F ou TC-19C) [105]. Dans les deux cas, l'appareil doit fonctionner avec un masque facial complet et être approvisionné en mode « à la demande » ou en « pression positive ». D'après Lara et Vennes le mode « à la demande » implique une dépression à l'intérieur du système au moment de l'inspiration, ce qui peut entraîner la pénétration de particules ou vapeurs à l'intérieur du masque [105]. La liste des respirateurs approuvés par le National institute for occupational safety and health (NIOSH) ainsi que la nouvelle législation du Québec concernant les appareils respiratoires peuvent être identifiés dans le « Guide des respirateurs utilisés au Québec » [105]. Ce guide ainsi que d'autres renseignements utiles concernant les appareils de protection respiratoire sont maintenant disponibles sur le site Internet <http://www.prot.resp.csst.qc.ca>. Notons que dans un cas de forte exposition à des vapeurs ou aérosols de DMSO la protection de la surface totale du corps est nécessaire si l'on considère les propriétés de pénétration percutanée du DMSO [58].

14.6 Élimination des déchets [15,42,148,162]

Le DMSO peut être éliminé suivant plusieurs procédés. Il peut être acheminé, suivant son degré de contamination et en fonction des contaminants présents, dans une décharge de produits chimiques appropriée. Le DMSO peut aussi être dilué et dégradé dans une usine de traitement des eaux usées. Il est également possible d'incinérer le DMSO dans une usine d'incinération spécialisée. Les restrictions et obligations légales quant aux caractéristiques de l'incinérateur utilisé sont décrites dans les articles 68 à 68.7 du Règlement sur la qualité de l'atmosphère [79]. Le DMSO peut aussi être dégradé par réaction avec un oxydant puissant comme le permanganate de potassium (KMnO_4) ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Le docteur George Kvakovski rapporte qu'aux États-Unis le procédé le plus employé est l'oxydation en flux continu du DMSO en diméthylsulfone, par le peroxyde d'hydrogène combiné à des rayonnements UV³². À titre de précision le diméthylsulfone n'est pas considéré comme une matière dangereuse et sa mise en décharge n'est pas réglementée à ce niveau. Au Québec, la société Delmar Chemicals Inc. fait incinérer le DMSO usagé par la société Safety-Kleen, Brossard QC, à raison d'approximativement 4 tonnes / an³³.

³² George Kvakovski, Gaylord chemical Corp., Slidell FL, conversation téléphonique le 00/02/08

³³ Catherine Tremblay, Delmar Chemicals Inc, Lasalle QC, conversation téléphonique le 00/05/01

14.7 Recyclage

Le recyclage du DMSO par distillation devrait être facilité par son point d'ébullition élevé (189 °C) sous les conditions normales. Cependant comme il se décompose lorsqu'il est chauffé à cette température, il est nécessaire de le distiller sous basse pression. Chris Watts rapporte que la société Gaylord Chemicals Corp., fabricant important en Amérique du Nord, ne recycle pas le DMSO³⁴. Il souligne cependant que certaines sociétés pharmaceutiques recyclent leur DMSO ou le font recycler par des sous-traitants en fonction de leurs procédés. Au Japon, où le DMSO est très utilisé, la société Toray Fine Chemicals Co. rapportait en 1998 la conversion d'une usine de production de 5000 tonnes de DMSO/an en unité destinée à son recyclage [16]. La société W.R.R Environmental Services, Eau Claire, WI, est spécialisée dans le recyclage du DMSO. Les clients potentiels peuvent soit faire parvenir le DMSO souillé à la société pour purification, soit acquérir une unité de recyclage de DMSO. John Prock rapporte que la méthode utilisée dans cette société pour recycler le DMSO est une distillation sous une pression de 250 à 1300 Pa (2 à 10 mmHg) en utilisant un évaporateur à couche mince (« thin film evaporator »)³⁵. D'après John Prock, le procédé classique de distillation, qui nécessite le chauffage de 2 000 L de liquide à la fois peut entraîner des surchauffes locales susceptibles d'aboutir à des réactions non contrôlées comme nous l'avons évoqué au § 14.2. L'évaporateur à couche mince consiste en une section de colonne cylindrique chauffée à l'intérieur de laquelle un système de pales crée, par rotation rapide, une couche mince du composé à purifier sur la surface chauffée, optimisant ainsi les échanges thermiques. L'utilisation de l'évaporateur à couche mince permet de ne chauffer que 100 L de liquide à la fois, tout en optimisant l'uniformité de la température, réduisant ainsi les risques de décomposition du produit [19]. Le Wisconsin Department of natural resources, Madison WI, fournit dans Internet un document sur l'achat d'évaporateurs à couches mince [51]. Un brevet récent de la société Elf Atochem décrit une méthode permettant d'extraire par échange d'ions les cations présents dans le DMSO [23].

14.8 Échantillonnage et analyse

Cette section présente les méthodes d'analyse et d'échantillonnage du DMSO dans l'air des milieux de travail, dans certains fluides biologiques ainsi que dans l'environnement.

14.8.1 Dans l'air du milieu de travail

L'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) propose dans sa fiche signalétique du DMSO l'échantillonnage par barbotage dans l'eau puis analyse par chromatographie en phase gazeuse [42].

L'Occupational safety and health administration (OSHA) propose d'échantillonner le DMSO sur tube de charbon actif avec sections de 100 et 50 mg. Le DMSO est ensuite

³⁴ Chris Watts, Gaylord Chemical Corp., Slidell FL, conversation téléphonique 00/01/18

³⁵ John Prock, W.R.R. Environmental Services, Eau-Calire WI, conversation téléphonique le 00/02/08

désorbé par un mélange dichlorométhane (95 %) / méthanol (5 %) puis analysé par chromatographie gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme. Un volume d'échantillonnage de 10 L correspondant à un débit de 0,1 L/min est recommandé [124].

Harvey et Lang ont mesuré dans l'air marin des teneurs de DMSO de l'ordre du mg/m^3 . Le volume d'échantillonnage était de 1 400 L à raison de 6 L/min. Le DMSO était adsorbé sur TENAX GC puis élué par du méthanol pour être analysé par chromatographie gazeuse avec détecteur à catharomètre [87].

14.8.2 Dans les fluides biologiques

Il n'existe pas de méthode de surveillance biologique de l'exposition au DMSO. Sa détermination dans des fluides biologiques provient de son utilisation pharmacologique et de l'étude de son comportement toxicocinétique. Ainsi Garretson et Aitchinson proposent une méthode d'analyse du DMSO dans l'urine, le plasma, le sérum et le liquide céphalo-rachidien, qui comprend une précipitation des protéines par l'acide perchlorique suivi d'une neutralisation à l'hydroxyde de potassium. La diéthylsulfone est utilisée comme étalon interne. La suite de l'analyse est réalisée par chromatographie gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme [68]. Ogata et coll. ont mesuré le DMSO et son métabolite le DMSO_2 dans l'urine des rats. Ils effectuent une extraction au chloroforme et utilisent le diméthylsulfolane comme étalon interne. L'analyse est complétée par chromatographie gazeuse avec un détecteur à photométrie de flamme, qui répond de façon spécifique au composés soufrés [123].

14.8.3 Dans l'environnement

Du fait de sa participation probable dans le cycle du soufre dans l'écosystème, le DMSO a été quantifié par plusieurs auteurs dans l'environnement et dans certains aliments. Andrae a mesuré le DMSO dans l'eau de mer et l'eau douce à des niveaux variant de 50 ng/L à 95 $\mu\text{g/L}$. Après élimination du DMS présent dans l'échantillon par barbotage, il réduit le DMSO en DMS qui est ensuite quantifié par chromatographie gazeuse avec détection par photométrie de flamme [3]. Harvey et Lang, lors de prélèvements dans l'air et dans l'eau de pluie, ont utilisé l'adsorption du DMSO sur colonne puis l'analyse par chromatographie gazeuse après élution par du méthanol. Les teneurs en DMSO varient de 100 à 5 000 ng/L dans l'eau et de 2 à 4 ng/L dans l'air [87]. Le DMSO a aussi été quantifié dans certains aliments dont des tomates, du café, de la bière, ou encore des framboises. Les échantillons sont mixés puis filtrés avant de subir deux extractions successives par le méthanol et le chloroforme. Le matériau extrait est ensuite analysé par chromatographie gaz-liquide avec détection par photométrie de flamme. Pearson et coll. obtiennent une limite de détection de 1,2 ng de DMSO. Les teneurs mesurées varient de 0,1 à 16 $\mu\text{g/g}$ [127].

14.9 Surveillance médicale [42]

L'INRS recommande lors des examens systématiques et à l'embauche de rechercher une atteinte cutanée ou oculaire. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Pour

déterminer l'aptitude d'un sujet à la manipulation de DMSO il est néanmoins souhaitable de s'informer sur les autres produits susceptibles d'être utilisés et dont la pénétration dans l'organisme pourrait être favorisée par le DMSO.

15.0 Discussion

15.1 Aspects techniques

Le DMSO est un composé répandu dans plusieurs secteurs de l'industrie comme la pétrochimie, la synthèse organique ou la chimie analytique. Il a plus récemment été envisagé comme substitut notamment du dichlorométhane dans le domaine du décapage, et des éthers de glycol dans la fabrication des semi-conducteurs [122,164].

Dans ces deux domaines, malgré l'existence d'études mettant en évidence les performances équivalentes voire supérieures du DMSO par rapport aux solvants traditionnels, peu de descriptions d'applications techniques sont disponibles [48,104]. Largement utilisé au Japon dans l'industrie des semi-conducteurs, le DMSO est encore peu présent dans les formulations proposées en Amérique du Nord [157]. Dans le domaine du décapage, deux brevets pour des formulations de décapant de peinture déposés par la société Elf Atochem en 1998 et 1999 donnent la mesure de la volonté des industries d'implanter le DMSO sur ce marché.

Les caractéristiques physico-chimiques du DMSO lui confèrent une très forte aptitude à solubiliser de nombreux composés organiques comme les peintures, les résines employées dans les semi-conducteurs, ainsi qu'une grande variété de résidus organiques. L'utilisation de formulations permet en plus d'optimiser les facteurs de charge (c'est à dire la quantité de matière qui peut être solubilisée) pour des caractéristiques précises de la matière à solubiliser.

Le point d'ébullition élevé du DMSO ainsi que sa faible tension de vapeur représentent un avantage du point de vue de l'exposition des travailleurs aux vapeurs et de la perte de produit par évaporation. Ainsi la tension de vapeur du DMSO est 640 fois plus faible que celle du dichlorométhane. Cependant cette faible volatilité peut représenter un obstacle technique notamment lors du séchage des pièces à décaper.

Le DMSO possède un fort caractère hygroscopique, qui rend possible l'utilisation de l'eau pour éliminer le solvant résiduel d'une surface préalablement décapée.

Le coût du DMSO est entre deux et trois fois supérieur à celui du dichlorométhane. Cependant les frais occasionnés par la mise en place de moyens de prévention importants du fait d'une législation de plus en plus restrictive dans le cas du dichlorométhane rendent l'utilisation du DMSO comme substitut une alternative envisageable.

15.2 Environnement

Le DMSO est recyclable par distillation sous pression réduite suivant plusieurs procédés. Il peut également être éliminé par incinération, ou mise en décharge de son produit d'oxydation DMSO₂, non réglementé par la législation sur les matières dangereuses. Bien que le caractère facilement biodégradable du DMSO soit mis en doute au vu des résultats divergents des études disponibles, ses effets environnementaux sont limités. Ainsi il présente une très faible toxicité pour la faune et la flore et son potentiel de formation d'ozone troposphérique est réduit. Il est à noter que le DMSO est produit en grande quantité de façon naturelle dans le cadre du cycle du soufre.

15.3 Hygiène et sécurité industrielles

Le point d'éclair élevé du DMSO en fait un composé combustible mais qui doit être chauffé pour s'enflammer. La limite d'inflammabilité du DMSO dans l'air est supérieure à 3 % (30 000 ppm) alors que sa concentration de vapeur saturante à 100°C est de 2,5 % (25 000 ppm). Même chauffé le DMSO représente donc peu de danger d'incendie. Il faut cependant prendre en compte la possibilité de formation de brouillards de DMSO au dessus du liquide chauffé, ce qui augmenterait son potentiel d'inflammabilité. Des réactions de décomposition incontrôlées sont été rapportées par Hall, conduisant dans certains cas à une explosion. Il s'agissait cependant de circonstances particulières lors desquelles le DMSO était soumis à des fortes températures en présence de contaminants chimiques réactifs [85].

Les données disponibles sur la toxicologie humaine et animale du DMSO proviennent quasiment exclusivement d'études exploratoires et de rapports d'essais cliniques en vue de son utilisation à des fins thérapeutiques.

Un seul document concernant une exposition au DMSO en milieu de travail a été trouvé dans la littérature. Il s'agit du rapport de Coyes et Belanger sur l'exposition d'employés d'un service hospitalier où le DMSO était administré de façon expérimentale à des patients. Les maux de tête et nausées rapportés ont été attribués aux vapeurs de DMSO exhalées par ces patients. Aucune donnée n'est cependant disponible sur la concentration de DMSO ou de DMS (son métabolite) dans l'air ni sur la dose administrée aux patients. Aucune identification analytique n'a été réalisée pour caractériser la présence et la nature des contaminants dans l'atmosphère de ce milieu de travail [43]. Ce manque d'information rend ce rapport difficilement utilisable dans l'établissement d'une relation exposition-effet.

Le paramètre VHR (« Vapour Hazard Ratio »), développé par Pependorf et qui est le rapport de la concentration de vapeur saturante d'un produit sur sa valeur limite d'exposition, constitue un indicateur de la propension de ce dernier à dépasser cette valeur limite [131]. Les VHR du DMSO et du dichlorométhane ont été déterminés en fonction des standards suédois. On obtient 12 pour le DMSO à comparer à 13 140 pour

le dichlorométhane. Ce résultat illustre le faible potentiel d'exposition au DMSO par inhalation. La voie d'exposition au DMSO la plus probable est, au vu de ses fortes propriétés de pénétration, la voie cutanée. Le choix du matériel de protection individuel pour prévenir le contact avec ce dernier est donc important et il faut s'assurer que le type de matériau employé a été testé de façon adéquate. Soulignons que la maîtrise de l'exposition au DMSO est alors facilitée par rapport à un solvant volatil pour lequel il peut être nécessaire de mettre en oeuvre des moyens techniques contraignants.

La toxicité aiguë du DMSO est très faible. Ainsi sa DL_{50} par voie orale chez le rat en fait un composé « relativement atoxique » selon la classification établie par Lauwerys [106].

L'effet principal du DMSO est une irritation modérée de la peau lors d'application cutanée de DMSO concentré, en général > 50 % v/v, et qui disparaît quelques heures après la fin de l'exposition. Il faut cependant souligner que certains individus réagissent plus fortement au DMSO, sans que ce phénomène soit attribué à un pouvoir sensibilisant. À ce sujet les effets du DMSO sur le système immunitaire sont encore largement méconnus.

Le DMSO exerce également des effets sur le système nerveux central. L'exposition de volontaires par voie cutanée durant plusieurs mois à raison de 1 g/kg/jour d'une solution à 80 % v/v a provoqué dans certains cas des céphalées et étourdissements, alors que la dose 0,13 g/kg/jour d'une solution à 90 % s'est révélée sans effet [5,32]. Ces symptômes étaient également rapportés dans le rapport de Coyes et Belanger, sans qu'il soit possible d'évaluer la dose de DMSO inhalée, voire même d'attribuer de façon certaine ces manifestations au DMSO [43].

L'effet hémolytique du DMSO observé chez certains patients lors de traitements expérimentaux ne semble pas critique du point de vue de l'hygiène industrielle puisqu'il s'exerce par action osmotique lors d'administrations par injection directe dans un tissu.

Différentes études montrent une activité mutagène du DMSO limitée à de fortes concentrations, proches des doses cytotoxiques. Le DMSO est d'ailleurs utilisé comme solvant témoin pour le test de mutagenèse d'Ames [84]. Cependant il semble exercer des effets clastogènes à plus faible concentration [98].

Les données disponibles concernant la cancérogenèse sont très limitées. L'étude russe citée par Knüdsen n'a été traduite qu'en partie, et ne satisfait pas selon lui aux critères recommandés par le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). Knüdsen souligne notamment le fait que chez les deux espèces utilisées, les animaux traités au DMSO ont survécu plus longtemps que les témoins, même dans le cas des souris pour lesquelles les auteurs de l'étude observaient une augmentation des tumeurs. La seule autre étude disponible sur l'exposition chronique de souris n'a pas mis en évidence d'effet cancérogène.

Les études disponibles sur les effets du DMSO sur la reproduction sont anciennes, et ne satisfont pas en général aux critères utilisés aujourd'hui pour caractériser la reprotoxicité

d'une substance. Néanmoins des études chez plusieurs espèces et pour plusieurs voies d'exposition ont démontré chez l'animal des effets tératogènes et embryotoxiques à des doses proches de la DL_{50} ($1/5$ à $1/2$) mais pas à plus faible dose ($1/10$ à $1/20$ de la DL_{50}). Les tableaux N° 3, 4 et 5 donnent à ce sujet une vision d'ensemble des études réalisées, mettant en relation les doses administrées et les doses toxiques de façon aiguë. L'étude de Schmidt, qui a immergé durant 20 secondes le torse de souris gravides au 9^e jour de la gestation dans des solutions de DMSO titrant entre 0,04 et 4 %, a montré des effets tératogènes à partir de 0,04 % de DMSO dans l'eau. La portée de ces résultats est atténuée par la qualité discutable de certains aspects de cette étude : le nombre de souris utilisé est faible (environ 5 par dose), la souche de souris utilisée est inhabituelle pour ce genre d'étude (ICR, souche pour laquelle peu de contrôles historiques sont disponibles), et l'ensemble des effets sur la reproduction (toxicité pour la mère, embryotoxicité) n'a pas été étudié. Les deux études de Hemsworth, qui rapportent des effets sur le système reproducteur de la descendance après injection intrapéritonéale de 0,45 g/kg de DMSO, présentent un impact limité pour les mêmes raisons. De plus d'autres études similaires plus nombreuses et plus récentes ne montrent aucun effet du DMSO à des doses supérieures. Ces cas soulèvent cependant des incertitudes qu'il faudrait lever au moyen d'études supplémentaires. Soulignons que le DMSO a été employé avec succès et sans effet délétère comme solvant vecteur lors d'essais de reprotoxicité pour des substances insolubles. De plus, la Commission allemande pour l'évaluation des risques à la santé des produits chimiques en milieu de travail « Deutsche Forschungsgemeinschaft », conclut, dans l'évaluation du DMSO pour sa recommandation de valeur limite MAK, qu'une décision finale sur le potentiel tératogène du DMSO n'est pas possible mais que la présence d'effets chez l'animal à très forte dose et l'absence d'effet observé chez l'humain signifient que le DMSO ne représente qu'un très faible risque embryotoxique ou fœtotoxique pour la femme enceinte [9]. L'étude de Schmidt n'était pas citée par ce document. À titre de comparaison, certains éthers de glycol, dont le DMSO est un substitut potentiel dans l'industrie des semi-conducteurs, entraînent des effets tératogènes chez la souris à partir d'une dose de 30 mg/kg (à comparer avec des valeurs supérieures au g/kg pour le DMSO). Finalement, même si une incertitude demeure quand aux effets du DMSO sur la reproduction, il faut souligner que les doses auxquelles des effets ont été observés sont effectivement très importantes, qu'aucun effet n'a jusqu'ici été rapporté chez l'homme, notamment lors d'utilisations thérapeutiques répétées du DMSO, et que l'exposition au DMSO peut être maîtrisée efficacement par prévention du contact cutané.

Un aspect critique de la toxicologie du DMSO concerne son potentiel d'interaction avec d'autres substances toxiques. Brayton souligne dans sa revue que le danger toxicologique principal du DMSO réside selon lui dans sa capacité à mettre l'organisme en contact avec d'autres composés [31]. Le DMSO agit non seulement en solubilisant ces composés et en favorisant leur pénétration cutanée, mais aussi en facilitant leur transport interne et leur accès aux tissus cibles. La connaissance des substances potentiellement dissoutes dans le DMSO lors de son utilisation est donc particulièrement importante.

En Europe, l'Allemagne, la Suisse et la Suède possèdent une valeur limite d'exposition au DMSO de 50 ppm sur 8 h. Le document critère utilisé par les autorités suédoises mentionne que l'effet critique considéré lors de l'établissement de la norme est l'irritation

des muqueuses mais ne fournit pas le NOAEL pris en compte ni les facteurs d'incertitude considérés. Les normes suisses seraient généralement basées sur les documents critères allemands MAK³⁶. Notons que le document MAK consulté concernant le DMSO conclut que les données disponibles ne permettent pas d'établir une valeur limite d'exposition au DMSO par inhalation.

Un dernier point qui pourrait se révéler important en milieu de travail est le fait que le contact avec une très faible dose de DMSO suffit à causer un goût alliacé dans la bouche quelques minutes après l'exposition. L'emploi du DMSO en remplacement d'une autre substance pourrait être mal accepté par les travailleurs inquiétés par la manifestation d'un effet systémique quasi immédiat, même si cet effet n'a aucune conséquence sanitaire.

16.0 Axes potentiels de recherches

Selon Knüdsen, les données disponibles sur l'exposition au DMSO en milieu de travail sont insuffisantes, notamment les niveaux d'exposition auxquels peuvent être soumis les travailleurs considérant la faible volatilité de ce produit [102].

Le fort potentiel de pénétration cutané du DMSO nécessiterait la mise en place d'une méthode permettant d'évaluer l'exposition des travailleurs par cette voie, plus probable qu'une exposition par inhalation. La surveillance biologique de l'exposition semble en effet, dans le cas du DMSO, plus pertinente que la surveillance environnementale pour estimer la dose reçue.

Des études dont le protocole est validé par les autorités scientifiques doivent être entreprises pour établir de façon plus définitive l'absence de potentiel tératogène et fœtotoxique du DMSO.

Des études supplémentaires sont également souhaitables pour préciser les effets cancérogènes du DMSO, notamment ses effets interactifs avec des composés promoteurs ou initiateurs, qui ne sont pas suffisamment documentés à l'heure actuelle.

Des études pourraient enfin être réalisées pour mieux cerner les effets encore largement inexpliqués du DMSO sur le système immunitaire.

17.0 Conclusion générale

Le DMSO est un substitut acceptable de solvants traditionnels plus toxiques comme le dichlorométhane dans le décapage ou les éthers de glycol dans certaines étapes de la fabrication des semi-conducteurs. Sa très faible volatilité, qui est un avantage du point de vue de l'exposition des travailleurs, peut introduire quelques difficultés au niveau de sa mise en œuvre. Le DMSO n'est cependant pas sans danger et peut provoquer de

³⁶ Pierre-Olivier Droz, Institut universitaire romand de santé au travail, Lausanne, par l'intermédiaire de Claude Viau, Université de Montréal, courriel à Denis Bégin le 99/11/26

l'irritation cutanée et des effets sur le système nerveux central. Il est donc important de limiter l'exposition des travailleurs à ce produit.

La maîtrise de l'exposition cutanée au DMSO, qui semble la voie la plus probable d'exposition, constitue un aspect critique de la prévention pour ce solvant si l'on considère sa forte capacité à entraîner d'autres substances dans l'organisme.

La substitution des solvants représente souvent un compromis entre des aspects notamment techniques, environnementaux, toxicologiques et de sécurité du travail. Le DMSO ne fait pas exception à cette règle. Gérin et coll. proposent à ce sujet une démarche systématique qui permet de planifier de façon rigoureuse le processus de substitution [72].

18.0 Remerciement

Les auteurs remercient le D^r Jules Brodeur, professeur émérite du Département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal pour sa relecture critique de la partie toxicologique de cette monographie.

19.0 Bibliographie

- [1] Abrams, F.; derkics, D.; Fong, C.V.; Guinan, D.K.; Slimak, K.M. (1975) **Identification of Organic Compounds in Effluents From Industrial Sources**. Versar Inc. (springfield, VA) for United States Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances (EPA-560/3-75-002), Washington, DC
- [2] AIHA (2000) **Emergency Response Planning Guidelines and Workplace Environmental Exposure Level Guides Handbook**. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA
- [3] Andrae, M.O. (1980) Dimethyl sulfoxyde in marine and freshwaters. **Limnology and Oceanography** **25**: 1054-1063
- [4] Andrae, M.O. (1980) Determination of trace quantities of dimethylsulfoxide in aqueous solutions. **Analytical Chemistry** **52**: 150-153
- [5] Anonymous **HSDB Hazardous Substances Data Bank : DMSO** (Dernière mise à jour: 00/02/02), National Library of Medicine, Bethesda, MD
page Web consultée le 99/12/07
<http://toxnet.nlm.nih.gov/servlets/simple-search?1.5.0.2880>
- [6] Anonymous (1984) **CHEMWEB OHS Material Safety Series : DMSO** (Dernière mise à jour: 98/11), MDL Information Systems Inc., Nashville, TN
page Web consultée le 99/08/13
<http://chemweb.com/databases/ohs/>
- [7] Anonymous (1991) *Consensus Report for Dimethyl Sulfoxide*. In: **Scientific Basis for Swedish Occupational Standards**, pp. 26-31. Criteria Group for Occupational Standards , Ed. National Institute for Occupational Health, Solna

- [8] Anonymous (1991) **Occupational Exposure Limits for airborne toxic substances** (third edition). In: *Occupational Safety and Health series n. 37*, International Programme on Chemical Safety, Ed. International Labour Office (Bibliothèque paramédicale (R16)), Geneva
- [9] Anonymous (1992) *Dimethyl sulfoxide*. In: **Occupational Toxicants, Volume 3**, pp. 163-171. D. Henschler, Ed. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- [10] Anonymous (1992) **Physician's Desk References**. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD
- [11] Anonymous (1993) **International Programme on Chemical Safety : Dimethyl Sulphoxide**. International Programme on Chemical Safety - European Communities, Geneva / Brussels
- [12] Anonymous (1995) Resins and Pigments Exhibition Review. **Polymer Paint & Colour Journal 185** (4374): 12
- [13] Anonymous (1996) *Sulfoxides*. In: **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 23** (Fourth edition), pp. 217-232. M. Howe-Grant, Ed. John Wiley & sons, New York, NY
- [14] Anonymous (1996) **CHEMTOX : Dimethyl sulfoxide** (Dernière mise à jour: 96/01/06), Resource Consultant Inc, Brentwood, TN
page Web consultée le 99/11/15
<http://dialog.carl.org/>
- [15] Anonymous (1998) **Fiche de données de sécurité : Diméthylsulfoxyde**. Elf Atochem S.A. (Version Novembre 1998), Paris
- [16] Anonymous (1998) Toray to double capacity for IC chip cleaner solvent. **Japan Chemical Week 39** (12): 1
- [17] Anonymous (1999) **CHEMINFO : Dimethyl Sulfoxide** (Dernière mise à jour: 99/04), Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Hamilton, ON
page Web consultée le 99/01/12
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/cheminfo/search.html>
- [18] Anonymous (1999) **Comprehensive guide to chemical-resistant Best gloves for various amounts of exposure** (Dernière mise à jour: 1999), *Programme informatique*, Best Manufacturing Co., Menlo, GA
page Web consultée le 00/03/27
<http://www.bestglove.com/products/chemresist/form.htm>
- [19] Anonymous (2000) **High Vacuum Evaporation - Thin Film Evaporation**, Gooch Thermal Systems Inc., Lebanon, NJ
page Web consultée le 00/02/08
<http://www.goochthermal.com/hvethinfilm.html>
- [20] Au, W.W.; Anwar, W.A.; Hanania, E.; Sadagopa Ramanujam, V.M. (1990) *Antimutagenic effects of dimethyl sulfoxide on metabolism and genotoxicity of benzene in vivo*. In: **Second International Conference on Mechanism of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis**, pp. 389-394., Ohito, Japan
- [21] Ausschluß für Gefahrstoffe (Committee for Hazardous Substances) (2001) Technische Regeln für Gefahrstoffe (technical regulations for hazardous substances) TRGS 900. **Bundesarbeitsblatt** (4): 1-71

- [22] Bailes, P.J. (1977) Solvent extraction in the petroleum and petrochemical industries. **Chemistry and industry (London) 69**:
- [23] Bazin, I.; Commarieu, A. (1999) **US Patent No. 5990356 991123 Method for Purifying Dimethyl Sulfoxide (DMSO)**, IFI Claims Patent Services, Wilmington, DE
page Web consultée le 00/04/04
<http://chemweb.com/databases>
- [24] Bégin, D.; Gérin, M. (1999) **La substitution des solvants par la N-méthyl-2-pyrrolidone**. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (Rapport B-058), Montréal, QC
- [25] Bégin, D.; Gérin, M. (1999) **La substitution des solvants par le d-limonène**. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (Rapport B-057), Montréal
- [26] Bégin, D.; Gérin, M. (1999) **La substitution des solvants par les esters d'acides dicarboxyliques (DBE): Adipate diméthylique, Glutarate diméthylique, Succinate diméthylique**. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (Rapport B-056), Montréal
- [27] Bentley, M.D.; Douglas, I.R.; Lacadie, J.A.; Whittier, D.R. (1972) The Photolysis of Dimethyl Sulfide in Air. **Journal of the Pollution Control Association 22**: 359-363
- [28] Benville, P.E.; Smith, C.E.; Shanks, W.E. (1968) Some toxic effects of DMSO in Salmon and Trout. **Toxicology and Applied Pharmacology 12**: 156-178
- [29] Bowman, M.C.; Oller, W.L.; Cairns, T. (1981) Stressed bioassay systems for rapid screening of pesticide residues. Part I: Evaluation of bioassay systems. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology 10**: 9-20
- [30] Brandt, E.B.; Brittebo, E.B.; Larsson, Y.; Lindqvist, N.G.; Ullberg, S. (1982) Selective Affinity of Dimethyl sulfoxide (DMSO) and 2-amino-4-phenylsulphonylbenzenesulphonamide (NSD 3004) for the large Interstitial Mucosa of Mice. **Acta Pharmacologica et Toxicologica 51**: 173-176
- [31] Brayton, C.F. (1986) Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. **Cornell Veterinarian 76**: 61-90
- [32] Brobyn, R.D. (1975) The human toxicology of dimethyl sulfoxyde. **Annals of the New York Academy of Science 243**: 497-506
- [33] Brown, V.K.; Robinson, J.; Stevenson, D.E. (1963) A note on the toxicity and solvent properties of dimethylsulphoxyde. **Journal of Pharmacy and Pharmacology 15**: 688-692
- [34] Calabrese, E.J. (1983) **Principles of animal extrapolation**. John Wiley & sons, New York, NY
- [35] Canada Colors and Chemicals Limited (1994) **Material Safety Data Sheet : Dimethyl sulfoxide** (Dernière mise à jour: 94/07/01), Canadian Center for Occupational Safety and Health, Hamilton, On
page Web consultée le 00/01/15
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/msds/Action.lasso>
- [36] CANUTEC (2000) **Guide des mesures d'urgence 2000**, Transport Canada, Ottawa, ON
page Web consultée le 00/11/06
<http://www.tc.gc.ca/canutec/fr/guide/guide.htm>

- [37] Carstensen, M. (1997) **Pollution Solutions : Biochemicals Alternatives for Paint Stripping Operations**, Institute for Local Self-Reliance, Washington, DC
page Web consultée le 00/03/06
http://www.carbohydrateeconomy.org/ceic/library/admin/uploadedfiles/Biochemical_Alternatives_for_Paint_Stripping_O.html
- [38] Casali, F.; Burgat, V.; Guerre, P. (1999) Le diméthylsulfoxyde (DMSO) : Principales propriétés et usages autorisés. **Revue de Médecine Vétérinaire** **150** (3): 207-220
- [39] Caujolle, F.M.E.; Caujolle, D.H.; Cros, S.B.; Clavet, M.M.J. (1967) Limits of toxic and teratogenic tolerance of dimethyl sulfoxyde. **Annals of the New York Academy of Sciences** **141**: 110-125
- [40] CERI (2000) **Biodegradability data and estimate**, Chemical Evaluation and Research Institute (Japan),
page Web consultée le 00/01/27
http://www.cerij.or.jp/ceri_en/index_e.html
- [41] Chauhan, P.S.; Aravindakshan, R.; Aiyar, A.S.; Sundaram, K. (1977) Evaluation of dimethylsulfoxyde for mutagenicity. **Environmental Pollution and Human Health**: 423-437
- [42] Clavel, T.; Falcy, M.; Hesbert, A.; Jargot, D.; Protois, J.C.; Reynier, M.; Schneider, O. (1994) Diméthylsulfoxyde. **Cahiers de notes documentaires** (155): 261-264
- [43] Coye, M.; Belanger, P.L. (1981) **Health Hazard Evaluation Report No. 80-98-790, San Francisco General Hospital**. Hazard Evaluation and Technical Assistance Branch, Ed. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH
- [44] Criteria group for occupational standards (1992) Consensus report for dimethylsulfoxide (DMSO). **Arbete och hälsa** **47**: 26-31
- [45] CUM (1987) **Règlement relatif à l'assainissement de l'air et remplaçant les règlements 44 et 44-1 de la Communauté (Règlement 90)**. Communauté urbaine de Montréal, Montréal, QC
- [46] CUM (1988) **Règlement relatif au rejet des eaux usées dans les réseaux d'égout et des cours d'eau (Règlement 87)**. Communauté urbaine de Montréal, Montréal, QC
- [47] David, N.A. (1972) The Pharmacology of Dimethyl Sulfoxide. **Annual Review of Pharmacology** **12**: 353-374
- [48] Del Nero, V.; Siat, C.; Marti, M.J.; Aubry, J.M.; Lallier, J.P.; Dupuy, N.; Huvenne, J.P. (1996) Mechanism of paint removing by organic solvents. **Organic Coatings**: 469-476
- [49] Derelanko, M.J. (1995) *Risk Assessment*. In: **CRC Handbook of Toxicology**, pp. 591-676. M.J. Derelanko; M.A. Hollinger, Eds. CRC Press, Boca Raton, FL
- [50] Deysson, G.; Germani, E. (1974) Sur la cytotoxicité du diméthylsulfoxyde. Apparition, chez la cellule végétale, d'un phénomène de dépendance non retrouvé chez la cellule animale. **Annales pharmaceutiques françaises** **32** (6): 339-346
- [51] Enviro\$en\$e (1996) **Fact Sheet: The Ability to Evaporate Heat Sensitive, Viscous Material With an Agitated Thin Film Evaporator (ATFE)** (Dernière mise à jour: 96/03/04), Hazardous Waste Minimization Program, Wisconsin Department of Natural Resources, Madison, WI
page Web consultée le 00/02/08
<http://134.67.99.14/program/regional/state/wi/agitated.html>

[52] Environnemental Research Program. **Environmental Chemicals Data and Information Network (ECDIN) : Methane, sulfinylbis**, European Commission, Brussels

page Web consultée le 99/12/09

<http://ecdin.etomep.net>

[53] Environmental Science Center (ESC) **BIODEG Database : Dimethylsulfoxide**, Syracuse Research Corporation, Syracuse, NY

page Web consultée le 99/12/07

http://esc_plaza.syrres.com

[54] Environnement Canada (2000) **La voie verte^{MC}**, Environnement Canada, Ottawa, ON

page Web consultée le 00/01/20

http://www.ec.gc.ca/cceb1/cas_f.html

[55] Erk, Y.; Raskin, D.J.; Mace, M.; Spira, M. (1983) Dimethyl Sulfoxide Alteration of Collagen. **Annals of the New York Academy of Sciences** **411**: 364-368

[56] Ferm, V.H. (1966) Congenital malformation induced by dimethyl sulphoxide in the golden hamster. **Journal of Embryology and Experimental Morphology** **16** (1): 49-54

[57] Field, L. (1972) Some Recent Developments in Synthetic Organic Sulfur Chemistry. **Synthesis: Reviews, Communications and Abstracts** **1972**: 101-117

[58] Fishman, E.G.; Jenkins Jr, L.J.; Coon, R.A.; Jones, R.A. (1969) Effect of acute and repeated inhalation of dimethyl sulfoxide in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology** **15**: 74-82

[59] Flick, E.W. (1998) *Organic Sulfur Compounds*. In: **Industrial Solvents Handbook** (Fifth edition), pp. 222-237. Noyes Data Corporation, Westwood, NJ

[60] Florida Pollution Prevention Program (1995) **New Cleaning Solvents for Industrial Cleaning** (Dernière mise à jour: 95/10/17), Florida Department of Environmental Protection, Tallahassee, FL

page Web consultée le 99/12/15

<http://www.dep.state.fl.us/dwm/programs/p2/factsheets/8new.pdf>

[61] Folkins, H.O. (1985) *Benzene*. In: **Ullmann's Encyclopedia Of Industrial Chemistry, Volume A3** (Fifth, completely revised edition), pp. 493-495. B. Elvers; S. Hawkins; W. Russey, Eds. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

[62] Forsberg, K.; Mansdorf, S.Z. (1989) **Quick selection guide to chemical protective clothing**. Van Nostrand Reinhold (ISBN : 0-442-23795-2), New York, NY

[63] Fouquay, S.; Lallier, J.P. (1998) **US Patent No. 5753603 980519 Paint Stripping Composition**, IFI Claims Patent Services, Wilmington, DE

page Web consultée le 00/04/04

<http://www.chemweb.com/databases>

[64] Fouquay, S.; Lallier, J.P. (1999) **US Patent No. 6001192 991214 Paint Stripping Composition**, IFI Claims Patent Services, Wilmington, DE

page Web consultée le 00/04/04

<http://www.chemweb.com/databases>

[65] Frosch, P.J.; Duncan, S.; Kligman, A.M. (1980) Cutaneous biometrics I. The response of human skin to dimethyl sulphoxide. **British journal of dermatology** **102**: 263-274

- [66] Fulton, A.M.; Bond, D.J. (1984) Dimethylsulfoxide induces aneuploidy in a fungal test system. **Molecular and General Genetics** **197**: 347-347
- [67] Garcia, C.A. (1983) Ocular toxicology of dimethyl sulfoxide and effects on retinitis pigmentosa. **Annals of the New York academy of sciences** **411**: 48-51
- [68] Garretson, S.E.; Aitchison, J.P. (1982) Determination of dimethyl sulfoxide in serum and other body fluids by gas chromatography. **Journal of analytical toxicology** **6**: 76-81
- [69] Geiger, D.L.; Brooke, L.T.; Call, D.J. (1990) **Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (pimephales promelas) Volume V**. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, WI
- [70] Genco, J.M. (1999) *Pulp*. In: **Kirk-Othmer concise encyclopedia of chemical technology, Volume 1** (Fourth edition), pp. 1678-1682. J. Kroschwitz, Ed. John Wiley&sons, New York, NY
- [71] General Electric (1999) **Environmental Manufacturing Advisor, Cluster data for : Dimethyl Sulfoxide**, GE Research Development Center, Manufacturing Technology Laboratory, Schenectady, NY
page Web consultée le 99/09/12
<http://titania.crd.ge.com/ema/homepage.html>
- [72] Gérin, M.; Bégin, D.; Goupil, J.; Sacks, S. (1995) **Substitution des solvants en milieu de travail : élaboration d'un outil pour l'intervention**. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (Rapport R-098), Montréal
- [73] Gillis, C. (1999) **CPS : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques**. Association des pharmaciens du Canada, Ottawa, ON
- [74] Gouvernement du Canada (1987) Loi sur les produits dangereux. **Gazette du Canada Partie II 122** (2): 488-542
- [75] Gouvernement du Canada (1988) Règlement sur les produits contrôlés (DORS/88-66). **Gazette du Canada Partie II 122** (2): 551-589
- [76] Gouvernement du Canada (1999) **Loi canadienne sur la protection de l'environnement**, Ministère de la justice du Canada (Version en ligne), Ottawa, ON
page Web consultée le 2001/06/26
<http://lois.justice.gc.ca/fr/C-15.31/72835.html>
- [77] Gouvernement du Québec (18 juillet 2001) Règlement sur la santé et la sécurité du travail. **Gazette officielle du Québec, Partie 2, Lois et règlements 133** (29): 5020-5133
- [78] Gouvernement du Québec (1986) **Loi sur les accident du travail et les maladies professionnelles (L.R.Q., chapitre A-3.001)**. Éditeur officiel, Québec, QC
- [79] Gouvernement du Québec (1997) **Règlement sur la qualité de l'atmosphère (Q-2, r.20)**. Éditeur officiel, Québec, QC
- [80] Gouvernement du Québec (1997) Règlement sur les matières dangereuses et modifiant diverses dispositions réglementaires. **Gazette officielle du Québec 129** (45): 6681-6714
- [81] Grant, W.M. (1986) **Toxicology of the eye** (3rd edition). Charles C. Thomas, Springfield, IL
- [82] Guerre, P.; Burgat, V.; Casali, F. (1999) Le diméthylsulfoxyde (DMSO) : Usages expérimentaux et toxicité. **Revue de médecine vétérinaire** **150** (5): 391-412
- [83] Haigler, H.J. (1983) Comparison of the analgesic effects of dimethyl sulfoxide and morphine. **Annals of the New York Academy of Sciences** **411**: 19-27

- [84] Hakura, A.; Mochida, H.; Yamatsu, K. (1993) Dimethyl sulfoxide (DMSO) is mutagenic for bacterial mutagenicity tester strains. **Mutation research** **303** (3): 127-133
- [85] Hall, J. (1993) Hazards involved in the handling and use of dimethylsulphoxide (DMSO). **Loss Prevention Bulletin** (114): 9-14
- [86] Hammer, R.B.; O'shaugnessey, M.E.; Strauch, E.R.; Turbak, A.F. (1979) Process and fiber spinning studies for the cellulose/paraformaldehyde/dimethylsulfoxide system. **Journal of Applied Polymer Science** **23**: 485-494
- [87] Harvey, G.R.; Lang, R.F. (1986) Dimethylsulfoxide and dimethylsulfone in the marine atmosphere. **Geophysical Research Letter** **13**: 49-51
- [88] Hearon, W.M.; MacGregor, W.S.; Goheen, D.W. (1962) Sulfur Chemicals from Lignin. **TAPPI** **45** (1): 26-39
- [89] Hemsworth, B.N. (1968) Embryopathies in the rat due to alkane sulphonates. **Journal of Reproduction and Fertility** **17**: 325-334
- [90] Hemsworth, B.N. (1969) Effect of alkane sulphonic esters on ovarian development and function in the rat. **Journal of Reproduction and Fertility** **18**: 15-20
- [91] Herschler, R. (1973) **US Patent N.3711606 730116 Enhancing tissue penetration of physiologically active steroidal agents with DMSO**, IFI Claims Patent Services, Wilmington, DE
page Web consultée le 00/04/10
<http://chemweb.com/databases>
- [92] Hucker, H.B.; Miller, J.K.; Hochberg, R.D.; Brobyn, R.D.; Riordan, F.H.; Calesnick, B. (1967) Studies on the absorption, excretion and metabolism of dimethylsulfoxide (DMSO) in man. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** **155** (2): 309-317
- [93] Iversen, O.H.; Thorud, E.; Gunnar, V. (1981) Inhibition of methylcholanthrene-induced skin carcinogenesis in hairless mice by dimethyl sulfoxide. **Carcinogenesis** **2** (11): 1129-1133
- [94] Jacob, S.W.; Rosenbaum, E.E.; Wood, D.C. (1971) **Dimethyl sulfoxide**. Marcel Dekker Inc., New York, NY
- [95] Jacob, S.W.; Herschler, R. (1983) Introductory remarks : dimethyl sulfoxide after twenty years. **Annals of the New York Academy of Sciences** **411**: xiii
- [96] Jacoby, W.T.; Weiss, H.S. (1986) Inhibition and Enhancement of Skin Tumors in Mice by Dimethyl Sulfoxide Depending on Method of Application. **Journal of the National Cancer Institute** **77** (4): 983-987
- [97] Jelen, P. (1985) *Foods, 2. Food technology*. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Volume A11** (Fifth, completely revised edition), pp. 540-541. B. Elvers; S. Hawkins; W. Russey, Eds. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- [98] Kapp, R.W.; Eventoff, B.E. (1980) Mutagenicity of dimethyl sulfoxide (DMSO): In vivo cytogenetics study in the rat. **Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis** **1**: 141-145
- [99] Kaye, T.S.; Egorin, M.J.; Riggs Jr, C.E. (1983) The plasma pharmacokinetics and tissue distribution of dimethylsulfoxide in mice. **Life sciences** **33**: 1223-1230
- [100] Kennedy, A.R.; Symons, M.C.R. (1987) "Water Structure" versus "Radical Scavenger" theories as explanation for the suppressive effect of DMSO and related compounds on radiation-induced transformation *in vitro*. **Carcinogenesis** **8** (5): 683-688

- [101] Knorr, S. (1996) *Acrylonitrile polymerization*. In: **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 10** (Fourth edition), pp. 568-570. M. Howe-Grant, Ed. John Wiley & sons, New York, NY
- [102] Knudsen, L.E. (1991) Dimethyl sulfoxide. **Arbete och Hälsa 50**: 156-197
- [103] Lachman, L. (1989) **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy** (Third edition). Lea & Febiger, Philadelphia, PA
- [104] Lallier, P. (1995) Nouveaux décapants à peinture à base de DMSO. **Double Liaison - Physique et chimie des peintures et adhésifs 467-468**: 25-28
- [105] Lara, J.; Vennes, M. (1998) **Guide des respirateurs utilisés au Québec**. Commission de la santé et de la sécurité du travail, Québec, QC
- [106] Lauwerys, R.R. (1999) **Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles** (4ième édition). Masson, Paris
- [107] Layman, D.L.; Alam, S.S.; Newcomb, K.C. (1983) Suppression of atherosclerosis in cholesterolemic rabbits by dimethyl sulfoxide. **Annals of the New York Academy of Sciences 411**: 336-339
- [108] Leys, C.W. (1994) **US Patent N.5346640 Cleaner Compositions for Removing Graffiti from Surfaces**, IFI Claim Patent Services, Wilmington, DE
page Web consultée le 00/03/29
<http://chemweb.com/databases>
- [109] Lide, D.R. (1996) **Properties of Organic Solvents Version 2. CD-ROM Database**. CRC Press Inc., Boca Raton, FL
- [110] Maier, G. (1996) *Heteroaromatic Polymers*. In: **Polymeric Materials**, J.C. Salamone, Ed. CRC Press Inc., New York, NY
- [111] Marlow, D.A. (1996) **NIOSH Report HETA 95-0044-2561: Metropolitan St. Louis Sewer District, Bissel point Wastewater-Treatment Plant**. National Institute for Occupational Safety and Health, Saint Louis, MO
- [112] Matsui, S.; Okawa, Y.; Ota, R. (1988) Experience of 16 years operation and maintenance of the Fukushima industrial wastewater treatment plant of the Kashima petrochemical complex-II. Biodegradability of 37 organic substances and 28 process wastewaters. **Water Science and Technology 20**: 201-210
- [113] Müller, E.; Berger, R.; Kosters, W.C.G.; Cox, M. (1985) *Liquid-Liquid Extraction*. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Volume B3** (Fifth, completely revised edition), pp. 6-37. B. Elvers; S. Hawkins; W. Russey, Eds. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- [114] Muller, F. (1999) **Tableau No 84 Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel, Code de la sécurité sociale (Article R. 461-3)** (Dernière mise à jour: 99/04), Éditions Docis, Paris
page Web consultée le 99/12/16
<http://www.sdv.fr/aimt67/dossier/Mp084.htm>
- [115] Muther, R.S.; Bennet, W.M. (1980) Effects of Dimethyl Sulfoxide on Renal Function in Man. **JAMA 244** (18): 2081-2083
- [116] National Institute for Occupational Safety and Health (1999) **RTECS : Dimethyl sulfoxide** (Dernière mise à jour: 99/04), Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Hamilton, ON
page Web consultée le 99/11/05
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>

- [117] National Institute for Occupational Safety and Health (1999) **RTECS : Dimethyl Sulfone** (Dernière mise à jour: 00/05), Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Hamilton, ON
page Web consultée le 00/01/10
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>
- [118] National Institute for Occupational Safety and Health (1999) **RTECS : Dimethyl Sulfide** (Dernière mise à jour: 00/05), Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Hamilton, ON
page Web consultée le 00/01/10
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>
- [119] NCMS (1999) **SOLV-DB Environmental data for : Dimethyl sulfoxide**, National Center for Manufacturing Sciences, Ann Arbor, MI
page Web consultée le 99/12/04
<http://solvdb.ncms.org>
- [120] NFPA (1997) **Fire protection guide to hazardous materials** (Twelfth edition). National Fire Protection Association, Quincy, MA
- [121] Nishimura, M. (1988) Systemic contact dermatitis medicamentosa occurring after intra-vesical dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis. **Archives of Dermatology** **124**: 182-183
- [122] Office of the Air Quality Planning and Standards (1999) **Draft presumptive maximum achievable control technology for the paint stripping operations source category** (Dernière mise à jour: 99/01), United States Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC
page Web consultée le 99/09/12
http://www.epa.gov/ttnuatw1/paintst/ps_pmact.html
- [123] Ogata, M.; Fujii, T.; Yoshida, Y. (1979) Quantitative determination of urinary dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone by gas chromatograph equipped with a flame photometric detector. **Industrial health** **17**: 73-78
- [124] OSHA chemical sampling information (1992) **Dimethyl sulfoxide** (Dernière mise à jour: 92/08/24), Occupational Safety and Health Administration, US Department of Labor, Salt Lake City, UT
page Web consultée le 99/12/19
http://www.osha-slc.gov/cemsamp_data/CH_236510.html
- [125] Parker, W.A.; Bailie, G.R. (1982) Current therapeutic status of DMSO. **Canadian Pharmacology** **115**: 247-251
- [126] Parkinson, A. (1996) *Biotransformation of Xenobiotics*. In: **Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons** (Fifth edition), pp. 113-186. C.D. Klaassen, Ed. McGraw-Hill Inc., New York, NY
- [127] Pearson, T.; Dawson, H.J.; Lackey, H.B. (1981) Natural occurring levels of dimethyl sulfoxide in selected fruits, vegetables, grains, and beverages. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** **29**: 1089-1091
- [128] Petrochemical office (1996) **Typical presulfiding process with EXACT-S DMS**, Gaylord Chemical corporation, Slidell, LA
page Web consultée le 99/12/10
<http://wastenot.inel.gov/hssds/product/exacts1.pdf>

- [129] Petrochemical office (1997) **ENVIRO-S DMSO dimethyl sulfoxide a low odor, low toxicity presulfiding agent**, Gaylord Chemical Corporation, Slidell, LA
page Web consultée le 99/12/10
<http://wastenot.inel.gov/hssds/product/enviros1.pdf>
- [130] Pommier, R.F.; Woltering, E.A.; Milo, G.; Fletcher, W.S. (1988) Synergistic cytotoxicity between dimethyl sulfoxide and antineoplastic agents against ovarian cancer in vitro. **American Journal of Obstetrics and Gynecology** **159** (4): 848-852
- [131] Pependorf, W. (1984) Vapor Pressure and Solvant Vapor Hazards. **American Industrial Hygiene Association Journal** **45** (10): 719-726
- [132] Rayburn, J.R.; DeYoung, D.J.; Bantle, J.A. (1991) Altered developmental toxicity caused by three carrier solvents. **Journal of applied toxicology** **11** (4): 253-260
- [133] Régnier, J.F.; Richard, J. (1998) Lack of developmental toxicity in rats treated with dimethylsulfoxide (DMSO). **Toxicologist** **42** (1-S): 256-257
- [134] Rice, R.H.; Cohen, D.E. (1996) *Toxic Response of the Skin*. In: **Casarett & Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons** (Fifth edition), pp. 529-546. C.D. Klaassen, Ed. McGraw-Hill Inc., New York, NY
- [135] Richardson, M. (1995) **Environmental Toxicology Assessment** (First edition). Taylor and Francis Inc., Bristol, PA
- [136] Rogiers, V.; Vandenberghe, Y.; Callaerts, A.; Sonck, W.; Vercruisse, A. (1990) Effects of dimethyl sulphoxide on phase I and II biotransformation in cultured rat hepatocytes. **Toxicology in vitro** **4** (4/5): 439-442
- [137] Roy, K.M. (1985) *Sulfones and Sulfoxides*. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Volume A25** (Fifth, completely revised edition), pp. 487-501. B. Elvers; S. Hawkins; W. Russey, Eds. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- [138] Schmidt, P.T. (1988) Dimethyl Sulfoxide Induced Teratogenesis in ICR Mouse Embryos Following External Application of DMSO to the Dam on Day 9 of Gestation. **Bios** **57** (2-3-4): 95-98
- [139] Schwoppe, A.D.; Randel, M.A.; Broome, M.G. (1981) Dimethyl sulfoxide permeation through glove materials. **American Industrial Hygiene Association journal** **42** (10): 722-725
- [140] Shoji, R.; Kimura, R.; Matsuda, M.; Matsui, F.; Naruse, I.; Oohira, A. (1989) Developmental toxicity assessment on DMSO with whole embryo culture and tissue reconstruction systems. **Teratology** **40** (6): 661
- [141] Sieber, K.; Keta, J.; Young, R. (1992) *A Job Exposure Matrix for Identification of Potential Exposures in Occupational Settings*. In: **9th International Symposium: Epidemiology in Occupational Health (23-24 September 1992)**, National Institute for occupational Safety and Health and University of Cincinnati, Cincinnati, OH
- [142] Siracky, J.; Blasko, M.; Borovanski, J. (1985) Stimulation of differentiation in human melanoma by dimethyl sulphoxide (DMSO). **Néoplasma** **32** (6): 685-688
- [143] Sklorz, M.; Binert, J. (1994) Determination of Microbial Activity in Activated Sewage Sludge by Dimethyl Sulphoxide Reduction. **Environmental Science and Pollution Research** **1** (3): 140-145

- [144] SNBOSH (2000) **Occupational Exposure Limit Values - Ordinance of the Swedish National Board of Occupational Safety and Health containing Provisions on Occupational Exposure Limit Values, together with General Recommendations on the implementation of the Provisions.**, Swedish National Board of Occupational Safety and Health, Solna
page Web consultée le 01/08/28
http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf
- [145] Sorbye, H.; Guttu, K.; Gislason, H.; Grong, K.; Svanes, K. (1993) Gastric Mucosal Injury and Associated Changes in Mucosal Blood Flow and Gastric Fluid Secretion Caused by Dimethyl Sulfoxide (DMSO) in Rats. **Digestive Diseases and Sciences** **38** (7): 1243-1250
- [146] Spoo, J.W.; Rogers, R.A.; Monteiro-Riviere, N.A. (1992) Effects of formaldehyde, DMSO, Benzoyl peroxide, and sodium lauryl sulfate on isolated perfused porcine skin. **In vitro Toxicology** **5** (4): 251-260
- [147] Staples, R.E.; Pecharo, M.M. (1971) Species specificity in DMSO teratology. **Teratology** **8**: 238
- [148] Strategic Services Division (1996) **Material Safety Data Sheet : Dimethyl sulfoxide**, Malinckrodt Baker Inc., Phillipsburg, NJ
page Web consultée le 99/10/27
<http://jtbaker.com/msds/d7120.htm>
- [149] Stratton, G.; Smith, T.M. (1988) Interaction of organic solvents with the green alga *Chlorella pyrenoidosa*. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology** **40**: 736-742
- [150] SUVA (2001) **Valeurs limites d'exposition aux postes de travail 2001**. Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents, Lucerne
- [151] SVC Labs Inc. (1999) **Product Selection Guide**, Silicon Valley Chem Labs, Inc., Sunnyvale, CA
page Web consultée le 99/10/12
http://www.svclabs.com/product_selection_guide.htm
- [152] Sweeney, W.A.; Bryan, P.F. (1996) *BTX Processing*. In: **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 4** (Fourth edition), pp. 590-604. M. Howe-Grant, Ed. John Wiley & Sons, New York, NY
- [153] Takekoshi, T.; Wirth, J.G.; Heath, D.R.; Kochanowski, J.E.; Manello, J.S.; Webber, M.J. (1980) Polymer syntheses via aromatic nitro displacement reaction. **Journal of Polymer Science : Polymer Chemistry Edition** **18**: 3069-3080
- [154] Thom, N.S.; Agg, A.R. (1975) The breakdown of synthetic organic compounds in biological processes. **Proceedings of the Royal Society of London, B**. **189**: 347-357
- [155] Urben, P.G. (1995) **Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards** (Fifth edition). Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford
- [156] Ursin, C.; Hansen, C.M.; Van Dyk, G.W.; Jensen, P.O.; Christensen, I.J.; Ebbeloej, J. (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. **American Industrial Hygiene Association Journal** (56 (july)): 651-660
- [157] Vignes, R.P. (2000) *Dimethyl sulfoxide (DMSO): A superior solvent underutilized because of a safety myth*. In: **Semiconductor Safety Association Annual Meeting, April 25-28, 2000**, Arlington, VA

- [158] Vincent, C.; Pickering, S.J.; Johnson, M.H.; Quick, S.J. (1990) Dimethyl sulphoxide affects the organization of microfilaments in the mouse oocyte. **Molecular Reproduction and Development** **26**: 227-235
- [159] Walles, S.A.S.; Erixon, K. (1984) Single-strand breaks in DNA of various organs of mice induced by methylsulfonate and dimethyl sulfoxide determined by the alkaline unwinding technique. **Carcinogenesis** **5** (3): 319
- [160] Watts, S.F.; Brimblecombe, P. (1987) The Henry's Law Constant of Dimethyl Sulfoxide. **Environmental Technology Letter** **8**: 483-486
- [161] Weast, R.C., Ed.(1988) **Handbook of Chemistry and Physics** (69th edition), CRC Press Inc., Boca Raton, FL
- [162] Wiler, R.L. (1995) **DMSO Material Safety Data Sheet** (Dernière mise à jour: 95/03), Gaylord Chemical Corporation, Slidell, LA
page Web consultée le 99/11/24
<http://www.gaylordchemical.com/>
- [163] Willhite, C.C.; Katz, P.I. (1984) Toxicology Updates : Dimethyl Sulfoxide. **Journal of Applied Toxicology** **4** (3): 155-160
- [164] Williams, M.E.; Baldwin, D.G. (1995) **Semiconductor Industrial Hygiene Handbook**. Noyes Publications, Park Ridge, NJ
- [165] Wisniowski, L.A. (1992) **Alert report : Dimethyl Sulfoxide** (Dernière mise à jour: 92/09/22), U.S. Food And Drug Administration, Rockville, MD
page Web consultée le 99/10/11
<http://www.verity.fda.gov>
- [166] Working, P.K.; Butterworth, E. (1984) An Assay to Detect Chemically Induced DNA repair in Rats Spermatocytes. **Environmental Mutagenesis** **6**: 273-286
- [167] Zangar, R.C.; Novak, R.F. (1998) Posttranslational elevation of cytochrome P450 3A levels and activity by dimethyl sulfoxide. **Archives of Chemistry and Biophysics** **353** (1): 1-9
- [168] Zenz, C. (1988) **Occupational Medicine - principles and practical applications** (Second edition). Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, IL
- [169] Zinder, S.H.; Brock, T.D. (1978) Dimethyl sulfoxide reduction by microorganisms. **Journal of General Microbiology** **105**: 335-342

Annexe I

Propriétés physico-chimiques du diméthylsulfoxyde (DMSO)

PROPRIÉTÉ	VALEUR	RÉFÉRENCE
Synonymes	DMSO Diméthylsulphoxyde Sulfinylbis-méthane Méthylsulfoxyde Méthyl-Sulfinyl-Méthane	[17,109]
Noms commerciaux (Liste non exhaustive)	ENVIRO S®, DMS-70, DMS-90, DOLICUR, DROMISOL, HYADUR, INFILTRINA, SOMIPRONT, DELTAN, DEMESO, DEMASORB, DEMAVET, DEMSODROX, Dimexide, DIPIRARTRIL-TROPICO, DURASORB, GAMASOL90, RIMSO-50, SYNTEXAN, TOPSYM, SQ 9453, NSC-763	[6,116,162]
Formule moléculaire	(CH ₃) ₂ SO	[161]
Numéro CAS ³⁷	67-68-5	[161]
Numéro RTECS ³⁸ (NIOSH)	PV6210000	[116]
Numéro EINECS ³⁹	200-664-3	[6]
Numéro ICSC ⁴⁰	0459	[11]
Numéro Belstein	506008	[109]
Référence Belstein	4-01-00-01277	[109]
Masse moléculaire	78,13 g/mol 78,14 g/mol	[59,161] [6,14]
État physique (25°C, 1 atm)	Liquide	[59]
Apparence	Transparent	[17]
Couleur	Incolore	[17]
Odeur	Inodore (possibilité d'une légère odeur d'ail suivant le taux d'impuretés)	[17]
Poids spécifique	1,1014 à 20°C /eau à 4 °C	[161]
Densité	1,0955 g/cm ³ à 25 °C	[59]
Point d'ébullition (1atm)	189 °C, 371,9 °F	[161]

³⁷ Numéro attribué par le Chemical Abstract Service, une division de l'American chemical society

³⁸ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (National institute for occupational safety and health)

³⁹ European Inventory of New and Existing Chemical Substances (communauté européenne)

⁴⁰ International Chemical Safety Card (Programme international sur la sécurité chimique)

PROPRIÉTÉ	VALEUR	RÉFÉRENCE
Point de fusion (1atm)	18,4 °C, 65,2 °F 18,5 °C	[161] [109]
Tension de vapeur (pression de vapeur)	0,084 kPa (25 °C) 3 mmHg (50 °C) 20 mmHg (100 °C) 110 mmHg (150 °C)	[109] [59]
Densité de vapeur	2,7 (air = 1)	[6,14,17]
Volume molaire (1atm)	71,2 cm ³ /g	[59]
Taux d'évaporation relatif (25 °C)	0,026 / acétate de butyle normale 0,0005 / éther de diéthyle 4,3 / tétrachlorure de carbone	[59] [6]
Point d'éclair – coupelle ouverte	95 °C, 203 °F	[59]
Point d'éclair – coupelle fermée	89 °C, 192 °F 87 °C, Norme ASTM D 93	[59] [15]
Limites d'inflammabilité dans l'air	Inférieure : 2,6 % Supérieure : 42 %	[120]
Température d'auto- ignition	215 °C 300-302 °C	[109] [59]
Coefficient de partage octanol-eau (K _{ow})	log K _{ow} = -1,35 log K _{ow} = -2,03	[11,59] [17]
pKa	35,1	[59]
pK BH ⁺	-2,7	[59]
Solubilité dans l'eau	Soluble en toutes proportions, très hygroscopique	[161]
Solubilité dans les autres liquides	Soluble dans les alcools linéaires, l'acétone, l'acide acétique, les éthers, les amines, les composés insaturés, les composés organiques, les alcanes chlorés de faible poids moléculaire; modérément soluble dans l'urée et la thiourée; peu ou non soluble dans les hydrocarbures aliphatiques saturés (paraffines)	[59]
Solubilité des polymères dans le DMSO	Le DMSO solubilise à température ambiante les aminoplastes, certains polyimides, les résines chlorées et fluorées, les résines époxy, les phénoplastes, les silicones et les résines sulfurées.	[59]

PROPRIÉTÉ	VALEUR	RÉFÉRENCE
Stabilité	Le DMSO se décompose progressivement au dessus de 189 °C (150 selon [162] et [11] pour former du méthane-thiol, formaldéhyde, eau, diméthylsulfane, méthyldithiométhane, diméthylsulfone, méthane-thiol, dioxyde de soufre et autres composés.	[17]
Polymérisation	Non	[17]
Constante diélectrique, 1MHz	48,9 à 20 °C 45,5 à 40 °C	[59]
Conductivité	$3 \cdot 10^{-8}$ ohm ⁻¹ cm ⁻¹ à 20 °C $7 \cdot 10^{-8}$ ohm ⁻¹ cm ⁻¹ à 80 °C	[59]
Température critique	447 °C	[59]
Pression critique	56,3 atm	[59]
Chaleur latente de vaporisation	11,3 kcal/mol (260 Btu/lb) 43,1 kJ/mol	[59] [109]
Chaleur de combustion	-6 056 cal/g -10 890 Btu/lb	[59] [14]
Chaleur spécifique	0,47 cal/g/°C à 29,5 °C	[59]
Tension superficielle	43,53 dynes/cm à 20 °C	[59]
Viscosité	1,99 mPa.s à 20 °C 1,29 mPa.s à 50 °C	[109]
Indice de réfraction	1,4770 à 20 °C	[161]
Concentration de vapeur saturante	592 ppm vs 790 ppm (calculé) à 20 °C	[17]
Facteur de conversion	1 ppm = 3,24 mg/m ³ à 25 °C, 1 atm	[42]
Constante de la loi de Henry	$1,17 \cdot 10^5$ mol.kg ⁻¹ .atm ⁻¹ à 15 °C	[160]
Paramètres de Hansen : δ_d (dispersion)	9,0 (cal/cm ³) ^{1/2}	[59]
Paramètres de Hansen : δ_p (polarité)	8,0 (cal/cm ³) ^{1/2}	[59]
Paramètres de Hansen : δ_h (liaisons hydrogène)	5,0 (cal/cm ³) ^{1/2}	[59]

Annexe II

Adresses des fabricants de diméthylsulfoxyde en quantité industrielle

Atofina Chemicals, Inc.
2000, Market Street
Philadelphia, PA 19103-3222
USA
Tél : (215) 419-7000
<http://www.atofina.com>

Gaylord Chemical Corp
P. O. Box 1206, 106 Galeria Blvd.
Slidell, LA 70459-12091
USA
Tél : (504) 649-5464
Fax : (504) 649-0068
<http://www.gaylordchemical.com>

Pour identifier les distributeurs ou revendeurs locaux de DMSO, consulter la rubrique « 5974. 035 Produits et préparations chimiques industriels » dans :

Répertoire des produits disponibles au Québec
Centre de recherche industrielle du Québec
333, rue Franquet
Sainte Foy (Québec) G1V 4C7
Tel : 1-800-463-3390
<http://www.icriq.com>