

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 198

Sulfate de diéthyle

Attention : substance génotoxique

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	Données humaines	Données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes (diminution de la taille des portées chez la souris femelle traitée par voie IP)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes (mortalité embryonnaire et effets tératogènes chez la souris par voie IP)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Données insuffisantes (mortalité fœtale chez la souris par voie IP)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

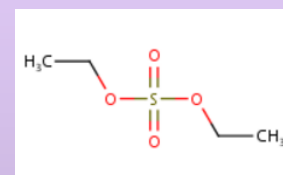
Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Formule
C₄H₁₀O₄S

Numéro CAS
64-67-5

Famille chimique
Sulfate d'alkyle

Formule éclatée



Synonymes
DES

Names / Synonyms
Diethyl sulphate

FT INRS
Pas de fiche

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : catégorie 1B, H350 IARC : groupe 2A
Classification Mutagène	UE : catégorie 1B, H340
Classification Reproduction	UE : non classée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	Valeur du Royaume-Uni : 0,05 ppm (0,32 mg/m ³) sur 8h de travail

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques Diethylsulfate. In: HSDB. US NLM, 2014 (https://toxnet.nlm.nih.gov/) .	Forme : liquide huileux incolore
	Solubilité : peu soluble dans l'eau (7 g/l ml à 20 °C).
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : 28 Pa à 20 °C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 154,2 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 1,14$ (calculé)
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 6,41 mg/m ³
Toxicocinétique Diethylsulfate. In: HSDB. US NLM, 2014 (https://toxnet.nlm.nih.gov/) .	Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols
	Métabolisme : aucune donnée chez l'Homme n'a été identifiée. Son absorption par voie orale a été observée chez le rat, mais non quantifiée. Les deux autres voies d'exposition (inhalatoire et cutanée) n'ont pas été étudiées. Le sulfate de diéthyle est un puissant agent alkylant capable de réagir rapidement avec les groupements nucléophiles présents dans l'organisme. Les seules données disponibles chez le rat indiquent, indépendamment de la voie d'exposition, orale, sous-cutanée ou intrapéritonéale, qu'après l'administration d'1 ml d'une solution à 5 % sulfate de diéthyle dans l'huile d'olive, les métabolites urinaires identifiés sont l'acide éthylmercapturique et un sulfoxyde. Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox, accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Synthèse des données humaines

Les effets de l'exposition au sulfate de diéthyle sur la fertilité ou le développement ne sont pas documentés chez l'Homme.

Références bibliographiques	Protocole
Dimethyl sulphate. European Union Risk Assessment Report. ECHA, 2002 (https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.963).	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - Résultats -
	<i>Mesure des expositions</i> : - <i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -

Principales données animales

Synthèse des données animales (Fertilité)

Les effets du sulfate de diéthyle sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez l'animal par des voies d'exposition usuellement rencontrées en milieu professionnel. Une diminution de la taille des portées a été observée chez la souris femelle traitée par une dose unique de sulfate de diéthyle par voie intrapéritonéale.

Synthèse des données animales (Développement)

Les effets du sulfate de diéthyle sur le développement n'ont pas été étudiés par des voies d'exposition usuellement rencontrées en milieu professionnel. Il entraîne une mortalité embryonnaire (notamment des pertes pré- et post-implantatoires) et fœtale, ainsi que des effets tératogènes chez la souris traitée par voie intrapéritonéale dans les premières heures de la gestation.

Références bibliographiques	Protocole
Bishop JB, Morris RW, Seely JC, Hughes LA et al. - Alterations in the reproductive patterns of female mice exposed to xenobiotics. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1997 ; 40 (2) : 191-204.	<i>Étude</i> : Reproduction sur 1 génération <i>Voie d'exposition</i> : injection intrapéritonéale (dose unique) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DES (pureté non précisée)
	<i>Doses</i> : 0 et 170 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : injection IP des femelles 1 jour avant l'accouplement avec des mâles non traités. <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 2)
	Description des principaux effets observés Par voie intrapéritonéale, une étude ayant examiné la fonction de reproduction (17 substances testées) chez la femelle sur une longue période de 347 jours (répartis en 17 intervalles), a mis en évidence une diminution de la taille des portées à partir environ de la seconde moitié de l'étude (à partir du 8 ^{ème} intervalle qui va de 155 à 176 jours après le traitement). Les auteurs ont observé une diminution significative du nombre de petits par femelle (127 chez les femelles traitées, versus 147,8 dans le groupe témoin). En revanche, les femelles traitées ont en moyenne données naissance au même nombre de portées que les femelles témoins (respectivement 13, 9 et 14,1) sur une période de 347 jours. Les analyses réalisées sur les ovaires n'ont pas montré de diminution significative du nombre de petits folliculaires, conduisant les auteurs à conclure que la diminution de la taille des portées n'était pas liée à une toxicité folliculaire.
Références bibliographiques	Protocole
Generoso WM, Shourbaji AG, Piegorsch WW, Bishop JB - Developmental response of zygotes exposed to similar mutagens. <i>Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen.</i> 1991 ; 250 (1-2) :	<i>Étude</i> : développement pré-natal (non conventionnelle) <i>Voie d'exposition</i> : injection intrapéritonéale (unique) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DES (pureté non précisée)
	<i>Doses</i> : 0 et 150 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 4 jours avant l'accouplement, ou 1h, 6h, 9h, 25h heures après l'accouplement avec des mâles non traités. <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 2)

439-46.	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Une augmentation significative ($p < 0,01$) du nombre de résorptions (de 24 à 30 %) et de la mortalité embryonnaire et fœtale en milieu ou fin de gestation (14 à 30 %) est observée chez les femelles traitées 1 ou 6 heures après l'accouplement. Les auteurs ont également pu observer uniquement dans le groupe traité 1 heure après l'accouplement, une augmentation des pertes pré-implantatoires ($p < 0,01$).</p> <p>L'injection réalisée 9 heures après l'accouplement s'est limitée à une augmentation significative du nombre de résorptions (14 %, $p < 0,01$), alors que le traitement réalisé avant ou 25 heures après l'accouplement n'a pas eu d'effet significatif sur la mortalité embryonnaire et/ou fœtale.</p> <p>Les pourcentage de fœtus vivants présentant des malformations (type d'anomalies/malformations non précisé) étaient significativement augmentés dans les groupes respectivement traités 1, 6 et 9 heures après l'accouplement (d'environ 15 et 25 et 3,3 % respectivement, versus moins de 2 % dans le groupe traité 25h après l'accouplement et 0,6 % dans le groupe témoin). Les auteurs en ont déduit que les effets seraient consécutifs à une modification épigénétique (méthylation de l'ADN) de la programmation de l'expression des gènes au cours des premières phases de l'embryogénèse.</p> <p>A noter, qu'il n'est pas fait mention de la toxicité maternelle dans l'article.</p>
---------	---

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Effets génotoxiques : le sulfate de diéthyle est un agent alkylant capable de réagir directement avec l'ADN par méthylation en N7 de la guanine des cellules germinales, des cellules des tubes séminifères, de la moelle osseuse et du foie chez la souris. Des cassures de l'ADN ont été observées dans le cerveau de rats exposés par voie intrapéritonéale au sulfate de diéthyle. Par ailleurs des mutations spécifiques ont été induites <i>in vivo</i> sur des lignées de cellules germinales chez la souris (200 mg/kg par voie IP). Enfin, le sulfate de diéthyle a induit des mutations létales dominantes et des aberrations chromosomiques sur des embryons de souris après une exposition transplacentaire (HSDB, 2014).</p>
--	---

- Chez l'Homme, les effets du sulfate de diéthyle sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été identifiée. Des pertes pré-implantatoires ont été observées chez souris exposées par voie intrapéritonéale dans les premières heures de la gestation (Generoso et al., 1991). Toujours par voie intrapéritonéale, une étude ayant examiné la fonction de reproduction (17 substances testées) chez la souris femelle, a mis en évidence une diminution de la taille des portées (Bishop et al., 1997). Les analyses réalisées sur les ovaires n'ont pas montré de diminution significative du nombre de petits follicules, conduisant les auteurs à conclure que la diminution de la taille des portées n'était pas liée à une toxicité folliculaire.
- Dans une étude ancienne publiée en allemand (Druckrey et al., 1970), il est rapporté qu'après injection sous-cutanée d'une dose unique de 85 mg/kg de sulfate de diéthyle administrée au 15^{ème} jour de gestation (3 femelles testées), des tumeurs du système nerveux se sont développées sur 2 des 30 fœtus alors âgés de 285 et 541 jours. Ce type de tumeur n'a pas spontanément été observé dans le groupe témoin (Surgical Implants and Other Foreign Bodies. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 74. IARC, 1999 (<http://monographs.iarc.fr/>)). Dans une étude plus récente (Generoso et al., 1991), réalisée par une voie d'administration non usuelle (injection intrapéritonéale), l'administration chez la souris d'une dose unique de 150 mg/kg de sulfate de diéthyle a entraîné une augmentation significative du nombre de résorptions dans les groupes traités 1, 6 et 9h après l'accouplement (14 à 30 %), ainsi qu'une augmentation significative des morts embryonnaires et fœtales dans les groupes traités 1 et 6 heures après l'accouplement en milieu (15 à 16 %) et fin de gestation (14 à 21 %). Une augmentation des pertes pré-implantatoires a également été observée dans le groupe traité 1 heure après l'accouplement. Les pourcentages de fœtus vivants présentant des anomalies étaient d'environ 15 et 25 et 3,3 % dans les groupes respectivement traités 1, 6 et 9 heures après l'accouplement (moins de 2 % dans les autres groupes et 0,6% dans le groupe témoin). Les auteurs en ont déduit que les effets seraient consécutifs à une modification épigénétique (méthylation de l'ADN) de la programmation de l'expression des gènes au cours des premières phases de l'embryogénèse.

Fertilité

Le sulfate de diéthyle n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité (aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été réalisée). Aucun signal d'alerte n'a été détecté en dehors d'une diminution significative du nombre de petits par femelles chez des souris traitées par une dose unique de sulfate de diéthyle par voie intrapéritonéale (voie non pertinente dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux expositions professionnelles). Cependant, en Europe, cette substance est classée réglementairement dans la catégorie 1B des agents cancérogènes et également dans la catégorie 1B des agents mutagènes pour les cellules germinales. Dans tous les cas, il est nécessaire de substituer ce produit, ou de travailler en vase clos. En cas d'impossibilité, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Toutes les mesures doivent être prises pour limiter les expositions au niveau le plus bas possible sans dépasser la VLEP 8h. On évitera notamment les contacts cutanés avec le produit.

Chez l'homme comme chez la femme, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire lors des visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Dans tous les cas, il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle.

Exposition durant la grossesse

Le sulfate de diéthyle n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte du développement embryonnaire et fœtal (voie intrapéritonéale non pertinente dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux expositions professionnelles). Cependant, le sulfate de diéthyle est une substance génotoxique (classée dans la catégorie 1B de mutagénicité pour les cellules germinales en Europe) par alkylation de l'ADN (effet sans seuil), et cancérogène (classée dans la catégorie 1B de cancérogénicité en Europe). Compte tenu des potentiels effets génotoxiques et cancérogènes du sulfate de diéthyle, ainsi que des effets observés chez la souris par voie IP (mortalité embryonnaire et effets tératogènes), l'exposition à cette substance doit être évitée pendant toute la grossesse. Si malgré tout, une exposition se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Il n'existe pas d'étude conduite chez l'Homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Compte tenu des potentiels effets génotoxiques et cancérogènes du sulfate de diéthyle, l'exposition professionnelle à cette substance durant l'allaitement doit être évitée.

Si malgré tout une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé cancérogène et mutagène pour les cellules germinales de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substance présumée cancérogène pour l'être humain et à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains). Il est concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation précise notamment que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du travail).