

FICHE DEMETER

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

N° DEM 197

Sulfate de diméthyle

Attention : substance susceptible d'induire des anomalies génétiques

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 (toxicité folliculaire et pertes pré-implantatoires par voie IP chez la souris femelle)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes (absence d'effet chez le rat par inhalation, pertes pré et post-implantatoires et effet tératogène chez la souris par voie IP)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
	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

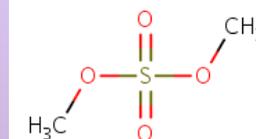
Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Formule
C₂H₆O₄S

Numéro CAS
77-78-1

Famille chimique
Sulfate d'alkyle

Formule éclatée



Synonymes
DMS

Names / Synonyms
Dimethyl sulphate

FT INRS
N°78

www.inrs.fr/fichetox

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : catégorie 1B, H350 IARC : groupe 2A
Classification Mutagène	UE : catégorie 2, H341
Classification Reproduction	UE : non classée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 0,1 ppm (0,5 mg/m ³) (valeur indicative non réglementaire en France – Circulaire de 1986) Valeur au Danemark : 0,01 ppm (0,05 mg/m ³)

CARACTÉRISTIQUES

<p>Propriétés physicochimiques</p> <p>Sulfate de diméthyle. Fiche toxicologique FT 78. INRS, 2006 (www.inrs.fr/fichetox).</p>	<p>Forme : liquide huileux incolore</p> <p>Solubilité : peu soluble dans l'eau (2,8 g/100 ml à 18 °C) et dans les hydrocarbures aliphatiques. Soluble dans l'acétone, l'éther éthylique, le dioxane et les hydrocarbures aromatiques.</p> <p>Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : 65 Pa à 20 °C)</p> <p>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 126,13 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 0,16$ (calculé) <p>Autre : -</p> <p>Facteur de conversion : 1 ppm = 5,24 mg/m³</p>
<p>Toxicocinétique</p> <p>Sulfate de diméthyle. Fiche toxicologique FT 78. INRS, 2006 (www.inrs.fr/fichetox).</p> <p>Dimethyl sulphate. European Union Risk Assessment Report. ECHA, 2002 (https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.963).</p>	<p>Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols</p> <p>Métabolisme : Bien que non quantifiée, son absorption par voie respiratoire et cutanée semble être importante aussi bien chez l'Homme que chez l'animal.</p> <p>Le sulfate de diméthyle est un puissant agent alkylant capable de réagir rapidement avec les groupements nucléophiles présents dans l'organisme. Chez l'Homme, il existe une corrélation entre les concentrations atmosphériques de sulfate de diméthyle et les concentrations des adduits N-méthylvaline-hémoglobine. Chez le rat adulte exposé nez seul au sulfate de diméthyle radiomarké, on a pu observer une augmentation du marquage de l'ADN de la muqueuse respiratoire et olfactive en fonction de la concentration d'exposition.</p> <p>On ne dispose pas d'information sur le métabolisme après une absorption par voie orale. Les données par voies inhalatoire et cutanée sont limitées.</p> <p>Une des voies de dégradation de la molécule passerait par la conjugaison avec le glutathion, <i>via</i> la formation de S-méthyl-glutathion, pour donner la N-acétyl-S-méthyl-cystéine, éliminée dans les urines. Dans les tissus, le sulfate de diméthyle pourrait subir une hydrolyse lente pour donner du méthanol et de l'acide sulfurique ; cependant aucune donnée quantitative ne permet de confirmer cette hypothèse.</p> <p>Les métabolites ultimes chez l'Homme sont le sulfate de méthyle, éliminé dans les urines, et le dioxyde de carbone, éliminé dans l'air exhalé. De faibles quantités de méthanol peuvent être retrouvées dans les urines.</p> <p>Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.</p>
<p>Indices biologiques d'exposition</p>	<p>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.</p>

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Synthèse des données humaines

Les effets de l'exposition au sulfate de diméthyle 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).	Étude : -	Mesure des expositions : -
	Population : -	Choix de l'effet analysé : -
	Groupes de comparaison : -	Puissance : -
	Répondants (%) : -	Biais, facteurs de confusion ou d'interaction : -
	Résultats	
	-	

Principales données animales

Synthèse des données animales (fertilité)

Les effets du sulfate de diméthyle sur la fertilité ne sont pas suffisamment documentés chez l'animal (aucune étude de reproduction réglementaire sur 1 ou plusieurs générations). Aucune atteinte des organes de la reproduction des mâles ou des femelles n'a été identifiée. Une toxicité folliculaire est observée chez la souris femelle par une voie d'exposition non usuelle (IP).

Synthèse des données animales (développement)

Chez le rat, l'exposition *in utero* au sulfate de diméthyle est sans effet sur l'embryon et le fœtus. A noter toutefois, que l'exposition n'a pas couvert la totalité du développement. Des pertes pré et post-implantatoires ont été rapportées chez la souris (souche hybride), ainsi qu'un effet tératogène par une voie d'exposition non usuelle (IP).

Références bibliographiques	Protocole	
Dimethyl sulphate. European Union Risk Assessment Report. ECHA, 2002 (https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.963).	Étude : -	Doses : -
	Voie d'exposition : -	Modalité de traitement : -
	Animal : -	Traitement pendant la période de gestation : -
	Sexe : -	BPL : -
	Substance : -	Méthode OCDE : -
		Cotation Klimisch : -
	Description des principaux effets observés	
	<p>Effets sur la fertilité :</p> <p>Aucune donnée sur la fertilité ou sur les effets potentiels de l'exposition répétée au sulfate de diméthyle sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles n'a été identifiée.</p> <p>Effets sur le développement :</p> <p>Dans une étude de tératogénèse, des rates gestantes (25 par groupe) ont été exposées nez seul à des concentrations de 0,5 - 3,7 ou 7,9 mg/m³ de DMS, 6 heures par jour, du 7 au 16^{ème} jour de gestation (Alvarez et al., 1997). Une baisse de la consommation d'aliments et une diminution de la croissance pondérale des femelles exposées à 3,7 et 7,9 mg/m³ ont été rapportées. Le NOAEL pour la toxicité maternelle a été établi à 0,5 mg/m³. Aucune augmentation significative du nombre de malformations ou de variations entre les groupes traités et le groupe témoin n'a été rapportée. A la plus forte concentration testée, seule une très légère baisse de poids des fœtus (non statistiquement significative) a été rapportée. Par conséquent, il a été déterminé un NOAEL de 7,9 mg/m³ relatif aux effets sur le développement.</p> <p>Dans la publication de Molodkina et al., 1986, il est mentionné que l'exposition répétée au sulfate de diméthyle par inhalation de 2,64 ± 0,43 et 0,29 ± 0,02 mg/m³ pendant 4 mois chez le rat, n'a pas entraîné d'effets toxiques sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles, ni sur la spermatogénèse ou la morphologie des spermatozoïdes. De plus, l'exposition répétée au DMS pendant toute la durée de la gestation à des concentrations de 0,29 ± 0,02 et 2,69 ± 0,43 mg/m³ chez le rat Wistar (sacrifice à J21), ou la souris SHK (sacrifice à J18) n'a pas eu d'effet embryotoxique. En revanche des pertes pré- et post-implantatoires (20,5 à 29,1 % ; témoin 11,8 %) ont été observées chez les souris de souche CBAXC57BC/GI également exposées toute la gestation à des concentrations de 0,46 ± 0,05, 12,6 ± 2,2, 20,8 ± 4,7 mg/m³ (données non détaillées) (Molodkina et al., 1986).</p>	

	Etant donné le peu d'informations sur le protocole et les résultats de ces études, ces travaux n'ont pas pu être évalués, ni utilisés au cours de la caractérisation des risques.	
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> : DMS (pureté non précisée)	<i>Doses</i> : 0 et 75 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, a mis en évidence une diminution légère mais significative de la taille des portées, ainsi qu'une baisse du nombre de petits/femelle (94,8 versus 134,8 dans le groupe témoin) et du nombre de portées/femelles (12,1 versus 14,2 dans le groupe témoin) sur une période de 347 jours ($p < 0,01$). Ces anomalies seraient associées à une diminution légère mais significative du nombre de petits follicules.	
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) : 439-46.	<i>Étude</i> : développement prénatal (non conventionnelle) <i>Voie d'exposition</i> : intrapéritonéale (dose unique) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DMS (pureté non précisée)	<i>Doses</i> : 0 et 25 mg/kg (50 mg/kg uniquement avant l'accouplement) <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)
	Description des principaux effets observés	
	L'injection réalisée 4 jours avant l'accouplement des femelles n'a pas eu d'incidence sur le nombre d'implantations, de même que sur le nombre de résorptions ou la mortalité en milieu et/ou fin de gestation. En revanche, l'injection réalisée après l'accouplement a entraîné une augmentation significative des pertes pré- et post-implantatoires, indépendamment du protocole d'injection. Si les cas de résorptions précoces ont majoritairement été observés chez les femelles traitées 1, 6, 9h après l'accouplement (environ 50 à 63 %), les auteurs ont également pu observer dans ces groupes 6 % de mortalité intermédiaire (groupe traité à 1h. uniquement) et de 5 à 11 % de mortalité tardive ($p < 0,01$). Le traitement administré 25h après l'accouplement a conduit à une augmentation significative du pourcentage de résorptions précoces uniquement (34 %). Les pourcentages de fœtus vivants présentant des malformations (type d'anomalies/malformations non précisé) étaient d'environ 30, 25 et 13 % dans les groupes respectivement traités 1, 6 et 9 heures après l'accouplement (moins de 2 % dans le groupe traité 25 h après l'accouplement et 1 % dans le groupe témoin). Le traitement le plus précoce (1 heure après l'accouplement) ayant entraîné le plus fort pourcentage d'anomalies/malformations chez les fœtus vivants, 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. A noter, qu'il n'est pas fait mention de la toxicité maternelle dans l'article.	
Autres données pertinentes	Effets génotoxiques : le sulfate de diméthyle est un agent alkylant qui réagit directement avec l'ADN par méthylation en N7 de la guanine ou en N3 de l'adénine. Ces adduits d'ADN ont notamment été observés au niveau des cavités nasales et les voies aériennes supérieures chez des rats exposés par inhalation. Si les études de dominance létale se sont révélées négatives chez la souris et le rat (exposition par voie intrapéritonéale ou par inhalation), des aberrations chromosomiques ont pu être observées à partir d'études <i>in vivo</i> dans les cellules de la moelle osseuse chez le rat et la souris (FT INRS N°78 ; Dimethyl sulphate. European Union Risk Assessment Report. ECHA, 2002).	

- Chez l'humain, les effets du sulfate de diméthyle sur la fertilité ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été identifiée. Chez le rat, une étude, dont le protocole et les résultats sont insuffisamment détaillés rapportent l'absence d'effet sur les organes de la reproduction des femelles et des mâles (spermatogénèse y compris) pour des expositions d'environ 0,3 à 2,6 mg/m³ de DMS par inhalation pendant 4 mois (Molodkina, 1986). Par voie intrapéritonéale, une étude ayant examiné la fonction de reproduction (17 substances testées) chez la souris femelle, a mis en évidence une diminution significative de la taille des portées ainsi que du nombre de petits par femelles et du nombre de portées par femelles, attribuée à une toxicité folliculaire (traitement de 75 mg/kg, 1 jour avant l'accouplement) (Bishop et al., 1997). Les effets du DMS sur la fertilité n'ont pas pu être examinés.
- Les effets du sulfate de diméthyle sur le développement ont été recherchés dans le cadre d'une étude de tératogénèse chez le rat (Alvarez et al., 1997). Dans les conditions de l'étude, exposition du 7 au 16^{ème} jour de gestation, le sulfate de diméthyle n'a entraîné aucun effet sur l'embryon ou le fœtus. Des études dont les protocoles et les résultats sont insuffisamment détaillés mentionnent notamment des pertes pré- et post-implantatoires chez la souris exposée aux 3 concentrations testées (0,46 +/- 0,05 mg/m³, 12,6 ± 2,2 mg/m³ et 20,8 ± 4,7 mg/m³). Ces données n'étant pas vérifiables, elles n'ont pas été retenues par les experts de l'Union européenne dans l'analyse des risques du DMS vis-à-vis du développement.
Dans une autre étude réalisée par voie intrapéritonéale, toujours chez la souris (25 mg/kg de 1 à 25 heures après l'accouplement), les auteurs ont pu observer une forte augmentation du nombre de pertes pré- et post-implantatoires, une mortalité embryonnaire et fœtale, ainsi que des effets malformatifs. Le traitement le plus précoce (1 heure après l'accouplement) a entraîné le plus fort pourcentage d'anomalies/malformations chez les fœtus vivants. 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 (Generoso et al., 1991).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le sulfate de diméthyle 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 et du nombre de portées par femelles chez des souris traitées par une dose unique de sulfate de diméthyle 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 cancérigènes et dans la catégorie 2 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 diméthyle 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 (période d'exposition ne couvrant pas la totalité du développement, voie intrapéritonéale non pertinente dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux expositions professionnelles, données insuffisamment détaillées, etc.). Cependant, le sulfate de diméthyle est une substance susceptible d'entraîner des anomalies génétiques (classée dans la catégorie 2 de mutagénicité pour les cellules germinales en Europe) par alkylation de l'ADN (effet sans seuil) et des effets cancérigènes (classée dans la catégorie 1B de cancérigénicité en Europe). Compte tenu des potentiels effets génotoxiques et cancérigènes du sulfate de diméthyle, ainsi que des effets observés chez la souris par voie IP (pertes pré- et post-implantatoires 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 cancérigènes du sulfate de diméthyle, 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 cancérigène de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées cancérigènes pour l'être humain). Il est concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérigènes, 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 cancérigènes, 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 cancérigène, 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).