

10

Hématotoxicité chez l'homme

La toxicité des éthers de glycol est nettement moins bien documentée chez l'homme que chez l'animal, à l'exception très probable de cas d'hypoplasie médullaire touchant principalement la lignée neutrophile. Elle comporte encore d'importantes inconnues. L'hémolyse semble très rare, sauf peut-être en cas d'intoxication massive. En ce qui concerne la toxicité sur la moelle osseuse, les éthers de glycol semblent pouvoir être responsables de neutropénie et plus rarement d'aplasie (tableau 10.I). En revanche, leur responsabilité éventuelle dans l'induction d'hémopathies malignes ne paraît pas documentée.

Tableau 10.I : Hématotoxicité des éthers de glycol chez l'homme

| Ethers de glycol | Effets |
|------------------|--|
| EGME | Leucopénie avec granulopénie |
| EGEE | Leucopénie avec granulopénie |
| EGBEA | Faiblement hémolytique <i>in vitro</i> |

Hémolyse

En ce qui concerne les effets *in vivo* (Udden, 1994 ; Udden et Patton, 1994), de très rares cas d'hémolyse intravasculaire semblent avoir été rapportés (Gijsenbergh et coll. 1989 ; Burkhart et Donovan, 1998), notamment après l'ingestion accidentelle de 300 ml d'un produit comportant 12 % d'EGBE (Rambourg-Schepens et coll., 1987). Il s'agit donc d'une situation exceptionnelle. En revanche, aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté après exposition chronique aux éthers de glycol y compris chez des salariés plus âgés, ou chez les personnes atteintes d'une maladie hémolytique constitutionnelle. Cette dernière situation est pourtant responsable d'une susceptibilité accrue aux agressions des hématies ou de leurs précurseurs par différents agents, par exemple des virus. Une étude menée chez des travailleurs exposés à l'EGBE a mis en évidence une faible diminution statistiquement significative de l'hématocrite par rapport au groupe témoin (Haufroid et coll., 1997).

Les travaux menés *in vitro* (Udden, 1994 ; Udden et Patton, 1994) confirment la faible sensibilité des hématies humaines aux éthers de glycol, en particulier l'EGBE, qui est le plus hémolysant chez l'animal. En effet, de très fortes doses d'EGBE sont nécessaires pour observer des anomalies des hématies humaines : une augmentation de volume des hématies n'est observée, et seulement de façon inconstante, que pour des concentrations d'EGBE > à 2 mM. Une diminution modérée de la concentration intra-érythrocytaire d'ATP n'est notée que pour des concentrations de BAA > à 8 mM. Pour des concentrations de l'ordre de 20 mM de BAA, une hémolyse complète des hématies est observée.

Toxicité sur la moelle osseuse

Un nombre relativement élevé de travaux ont rapporté des cytopénies sanguines *a priori* d'origine centrale, médullaire, chez les salariés exposés aux éthers de glycol. Certains cas sont bien caractérisés sur le plan hématologique. Dans d'autres cas, les anomalies sont discrètes, ou peuvent correspondre à une autre pathologie hématologique. Très souvent, il existe une exposition non seulement à des éthers de glycol, mais aussi à d'autres solvants pouvant également être responsables de ces cytopénies. Il n'en demeure pas moins que l'accumulation des cas suggère une toxicité possible des éthers de glycol sur les lignées sanguines, en particulier sur la lignée polynucléaire neutrophile.

Tout d'abord, quelques observations anciennes font état par exemple d'une anémie arégénérative à la suite de l'exposition à un solvant contenant 3 % d'EGME et 74 % d'alcool isopropylique, de deux cas d'aplasie médullaire après exposition à l'EGME, ou enfin encore deux autres cas d'hypoplasie après une exposition aux mêmes produits à la concentration de 8 ppm dans l'atmosphère (Donley, 1936 ; Parsons et Parsons, 1938 – tableau 10.II). Zavon (1963) et Ohi (1978) rapportent également quelques cas d'hypoplasie médullaire après exposition à l'EGME. Enfin Cohen et coll. (1984) décrit un cas de pancytopénie après des contacts cutanés fréquents avec l'EGME.

Welch et Cullen (1988), dans une étude effectuée chez des peintres des chantiers navals exposés à 0,8 ppm d'EGME et 2,6 ppm d'EGEE, ont rapporté une anémie dans 10 % des cas et une neutropénie dans 5 % des cas, par comparaison à des salariés non exposés (tableau 10.III). Ces anomalies étaient apparues depuis l'embauche. En fait, en regardant les observations, sur les 9 diminutions du taux d'hémoglobine observées depuis l'embauche, 3 ou 4 seulement paraissent significatives, et dans 1 seul cas, le taux d'hémoglobine pendant l'exposition était < à 13 g/dl. Pour ce qui est des 5 cas de neutropénie apparue depuis l'embauche, on note que 4 des 5 survenaient chez des salariés d'ethnie noire, où l'on sait que les chiffres de polynucléaires sont fréquemment plus bas que dans les autres ethnies. Ceci pourrait suggérer un biais méthodologique, ou peut-être une prédisposition génétique de certaines populations à la toxicité sur la lignée neutrophile des éthers de glycol.

Tableau 10.II : Cas rapportés de toxicité médullaire des éthers de glycol chez l'homme

| Référence | Effet | Nombre de cas | Ether de glycol |
|--------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|
| Donley, 1936 | Anémie arégénérative | 1 cas | EGME |
| | Aplasia médullaire | 2 cas | |
| Parsons et Parsons, 1938 | Hypoplasie médullaire | 2 cas | EGME |
| | Hypoplasie médullaire | 1 cas | EGME |
| Habert et coll., 1995 | Agranulocytose sévère | 1 cas (peintre) | |
| Questel, 1992 | Neutropénie | 13 cas | EGME, EGEEA, EGEE |
| | Aplasia médullaire | 1 cas | |

Tableau 10.III : Etudes de toxicité médullaire des éthers de glycol et immunosuppression chez l'homme

| Référence | Effet (nombre de cas) | Secteur | Ether de glycol/ exposition |
|-------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|
| Welch et Cullen, 1988 | Anémie, neutropénie | Peintres chantier naval | EGME/0,8 ppm EGEE/2,6 ppm |
| Cullen et coll., 1983 | Aplasia douteuse (1) Hypoplasies (4) | Lithographes | EGEE |
| Larese et coll., 1992 | Neutropénie (3), anémie (2) | Fabrique de charpentes | EGME |
| Pouge et Prost, 1937 | Lymphopénie, monocytopénie | Peintres au pistolet | |
| Denkhaus et coll., 1986 | Neutropénie ↘ Lymphocytes CD11 et CD4 | Parquetteurs | EGME, EGEE, EGBE |
| Kim et coll., 1999 | Leucopénie (11 %) | Peintres chantier naval | EGEEA |

Cullen et coll. (1983), chez les lithographes exposés pour des techniques d'offset et d'impression avec des ultraviolets à l'EGEE, en moyenne depuis 8 ans, ont rapporté 1 cas « d'aplasie ». En fait une analyse précise de cette observation suggère un probable syndrome myélodysplasique avec myélofibrose pour lequel la responsabilité de l'exposition est tout à fait incertaine. Neuf autres salariés étudiés avaient un hémogramme normal, mais des anomalies médullaires à la biopsie : hypoplasie granuleuse dans 4 cas sur 7, présence de sidéroblastes en couronne dans 2 cas, présence d'un tissu PAS positif dans le stroma médullaire dans 3 cas.

Larese et coll. (1992), dans une fabrique de charpentes où les salariés étaient exposés à des solvants contenant 30 % d'EGME et 70 % d'acétone, ont rapporté 3 cas de neutropénie modérée, < à 1 000, associée à une macrocytose modérée, comprise entre 98 et 100 μ^3 et dans 2 cas une anémie modérée, hémoglobininémie à 11,3 g/dl et 12,2 g/dl, respectivement. Dans cette étude, la contamination avait probablement une origine cutanée.

Denkhaus et coll. (1986) ont également rapporté, chez 9 parqueteurs exposés à l'EGME, EGEE et EGBE, une diminution significative du nombre de polynucléaires par rapport à une population contrôle non exposée.

À noter enfin 1 cas d'hypoplasie médullaire rapporté après exposition à un produit contenant 33 % d'EGME et dont la concentration était de 35 ppm dans l'atmosphère de travail. Un seul cas d'agranulocytose sévère semble avoir été rapporté chez un peintre au pistolet, maniant des peintures contenant des éthers de glycol. Les polynucléaires étaient descendus à 140/mm³ et s'étaient normalisés après l'arrêt du travail (Habert et coll., 1995). On ne peut probablement pas exclure d'autres causes d'agranulocytose dans ce cas.

La thèse de Questel, présentée en 1992 et n'ayant pas donné lieu à notre connaissance à publication, apporte d'importants arguments supplémentaires pour une toxicité sur la moelle osseuse des éthers de glycol, notamment sur la lignée neutrophile. En étudiant les dossiers de maladies professionnelles déclarées au titre du benzolisme en Ile-de-France entre 1978 et 1987, l'auteur a retrouvé 74 dossiers reconnus en maladie professionnelle dont 29 comportaient l'exposition aux éthers de glycol, certaine dans 16 cas et très probable dans 13 cas. Sur les 29 dossiers retenus, 13 comportaient une neutropénie, 1 une aplasie médullaire et 15 une hémopathie maligne. Sur les 45 dossiers non retenus comme associés à une exposition aux éthers de glycol, on notait 11 neutropénies, 4 aplasies médullaires et 30 hémopathies malignes.

Sur les 29 dossiers retenus, 22 salariés étaient des peintres, dans le secteur automobile ou le bâtiment. Les produits utilisés étaient des diluants (8 cas), des vernis (3 cas), des nettoyants (3 cas), des laques (2 cas), des révélateurs photographiques (2 cas), des peintures acryliques (1 cas), des encres (1 cas), des colorants (1 cas).

L'éther de glycol en cause était l'EGEEA (10 cas), l'EGEE (4 cas), l'EGME (1 cas), l'EGMEA (1 cas), l'EGBE (1 cas) l'EGBEA (2 cas). Un seul des salariés avait été exposé au benzène, mais tous les autres avaient été exposés à des hydrocarbures dérivés du benzène de type xylène ou toluène. La durée d'exposition était comprise entre 9 mois et 9 ans (moyenne 3,8 ans).

Malgré la co-exposition à d'autres solvants, les arguments en faveur d'un rôle des éthers de glycol étaient que 13 des 24 neutropénies reconnues étaient associées à une exposition à ces produits, le fait qu'il y avait une atteinte des autres lignées dans 4 cas (anémie, thrombopénie, richesse médullaire diminuée), enfin une réversibilité à l'arrêt de l'exposition qui a pu être démontrée pour 6 cas sur 13. À noter que dans cette étude aucun cas d'hémolyse n'a été retrouvé, mais l'EGBE n'avait été utilisé qu'une fois et l'EGBEA deux fois.

Kim et coll. (1999) ont récemment étudié des peintres d'un chantier naval exposés à l'EGEEA et à d'autres solvants (toluène, xylène, méthylisobutylcétone). Dans le groupe « haute exposition à l'EGEEA », le nombre

moyen de globules blancs était inférieur au nombre moyen mesuré dans le groupe « basse exposition », 11 % des sujets fortement exposés étant leucopéniques.

Effets sur les populations lymphocytaires

La toxicité des éthers de glycol sur les populations lymphocytaires semble beaucoup moins importante que la toxicité observée sur la lignée granuleuse. Dans l'étude de Welch et Cullen (1988), il n'est pas signalé de lymphopénie. Dans l'étude de Larese et coll. (1992), les sous-populations lymphocytaires étaient normales. En revanche, dans l'étude de Denkhaus et coll. (1986), on notait une diminution des lymphocytes CD11 et CD4, sans modification des lymphocytes CD8, et avec une augmentation des cellules NK. De même, Pouget et Prost (1937) ont décrit des cas de lymphopénie et de monocytopenie chez des peintres au pistolet exposés aux éthers de glycol. Dans le travail de Questel (1992), toutefois, aucun des 74 dossiers ne comportait apparemment de lymphopénie.

Hémopathies malignes

Un rôle leucémogène possible des éthers de glycol avait été suggéré par la survenue d'une leucémie aiguë chez 2 salariés ayant successivement occupé le même poste de travail, exposé à l'EGBE et à l'EGEEA (Mantelet, 1990). Toutefois, Hours et coll. (1995) ont effectué une étude cas-témoin des expositions professionnelles et environnementales dans 200 cas de leucémie aiguë myéloïde. Une responsabilité du benzène a été observée, mais pas des éthers de glycol (Boiron et coll., 1994). Dans la thèse de Questel (1992), si 15 des 29 dossiers retenus comme comportant une exposition aux éthers de glycol étaient des hémopathies malignes, on ne peut pas affirmer la responsabilité de ces produits, en l'absence de contrôles. À noter à l'inverse que certains travaux ont spécifié que les éthers de glycol pouvaient avoir un effet toxique sur les lignées leucémiques, en particulier l'EGBE, en induisant une apoptose ou une nécrose cellulaire selon les cas (Teheux, 1994 ; Boiron et coll., 1994 ; Hoflack et coll., 1997).

En conclusion, sous réserve des précautions que l'on doit prendre dans l'interprétation de certains travaux, où les éthers de glycol étaient associés à d'autres produits éventuellement toxiques pour la moelle osseuse, il semble que les éthers de glycol puissent être responsables d'une hypoplasie médullaire, portant préférentiellement sur la lignée neutrophile. Au moins neuf publications ont fait état de neutropénie secondaire à une exposition aux éthers de glycol.

Toutefois, les produits en cause, les doses toxiques, les éventuelles susceptibilités individuelles sont très mal connus.

Les autres effets hémato-toxiques sont moins bien documentés : l'effet sur les populations lymphocytaires paraît peu fréquent, mais n'a sans doute pas été étudié de façon assez précise, notamment depuis que l'on connaît mieux les sous-populations lymphocytaires, les différentes cytokines qu'elles sécrètent et auxquelles elles sont réceptives, etc.

Enfin, les éthers de glycol ne semblent pouvoir être responsables d'hémolyse chez l'homme que dans des cas extrêmes d'intoxication.

BIBLIOGRAPHIE

BETHWAITE PB, PEARCE N, FRASER J. Cancer risks in painters : study based on the New Zealand cancer registry. *Br J Ind Med* 1990, **47** : 742-746

BOIRON O, RUCHAUD S, LANOTTE M. Teheux concerning the hematotoxic effects of glycol esters. *Leukemia* 1994, **8** : 1252

BURKHART KK, DONOVAN JW. Hemodialysis following butoxyethanol ingestion. *Clin Toxicol* 1998, **36** : 723-725

COHEN R. Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production : a case report. *Am J Ind Med* 1984, **6** : 441-446

CULLEN MR, RADO T, WALDRON JA, SPARER J, WELCH LS. Bone marrow injury in lithographers exposed to glycol ethers and organic solvents used in multicolor offset and ultraviolet curing printing processes. *Arch Environ Health* 1983, **38** : 347-354

DENKHAUS W, STELDERN DV, BOTZENHARDT U, KONIETSKO H. Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986, **57** : 109-115

DONLEY D. Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. *J Ind Hyg Toxicol* 1936, **18** : 571

GIJSENBERGH FP, JENCO M, VEULEMANS H, GROESENEKEN D, VERBERCKMOES R, DELOOZ HH. Acute butylglycol intoxication : a case report. *Hum Toxicol* 1989, **8** : 243-245

HABERT C, LISSAK N, MACE J, CONSO F. Agranulocytosis and fitness for glycol ethers exposure at the workplace. *Arch Mal Prof Med Travail* 1995, **56** : 412-414

HAUFROID V, THIRION F, MERTENS P, BUCHET JP, LISON D. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 232-236

HOFACK JC, VASSEUR P, POIRIER GG. Glycol ethers induce death and necrosis in human leukemia cells. *Biochem Cell Biol* 1997, **75** : 415-425

HOURS M, FEVOTTE J, AYZAC L, DANANCHE B, BERGERET A et coll. Occupational exposure and malignant hemopathies : a case-control study in Lyon (France). *Rev Epidemiol Santé Publique* 1995, **43** : 231-241

KIM Y, LEE N, SAKAI T, KIM KS, YANG JS et coll. Evaluation of exposure to ethylene glycolmonoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 378-382

LARESE F, FIORITO A, DE ZOTTI R. The possible haematological effects of glycol monomethyl ether in a frame factory. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 131-133

MANTELET H. Risques liés à l'exposition professionnelle aux éthers de glycol. Thèse, Dijon, 1990

OHI G, WEGMAN DH. Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. *J Occup Med* 1978, **20** : 675-676

OLLSSON H, BRANDT L. Occupational exposure to organic solvents and Hodgkin's disease in men. *Scand J Work Environ Health* 1980, **6** : 302

PARSONS C, PARSONS M. Toxic encephalopathy and « granulopenic anemia » due to volatile solvents in industry. *J Ind Hyg Toxicol* 1938, **20** : 124

POUGET E, PROST G. Etude des lymphocytes chez les peintres au pistolet. *Arch Mal Prof* 1937, **48** : 365

QUESTEL T. Toxicité hématologique des éthers de glycol. Thèse de médecine, 1992, Paris.

RAMBOURG-SCHEPENS MO, BUFFET M, BERTAULT R, JOUSSAUD M, JOURNE B. Aspects métaboliques de l'intoxication aiguë par ingestion de butylglycol. A propos d'une observation. *Arch Mal Prof* 1987, **48** : 121-22

TEHEUX P. Rectifications à propos ethylene glycol ethers toxicity. *Leukemia* 1994, **8** : 522

UDDEN MM, PATTON CS. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol : I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans. *J Appl Toxicol* 1994, **14** : 91-96

UDDEN MM. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol : II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility. *J Appl Toxicol* 1994, **14** : 97-102

WELCH L, CULLEN M. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters : III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 1988, **14** : 527-536

ZAVON MR. Methyl cellosolve intoxication. *Am J Ind Hyg* 1963, **24** : 36-41