

Synthèse

Les éthers de glycol sont des solvants à la fois hydrophiles (solubles dans l'eau) et lipophiles (solubles dans les graisses). Du fait de ce caractère amphiphile, ils entrent dans la composition de nombreux produits à usage industriel ou domestique. Plus d'une trentaine d'éthers de glycol sont synthétisés aujourd'hui par l'industrie chimique. Ils se répartissent en deux séries : les dérivés de l'éthylène glycol et les dérivés du propylène glycol. Jusqu'en 1990, les dérivés de l'éthylène glycol étaient les principaux éthers de glycol commercialisés, probablement parce que l'oxyde d'éthylène nécessaire à leur synthèse est un important sous-produit de l'industrie pétrolière. La publication de travaux expérimentaux montrant la toxicité de deux éthers de glycol de cette série (EGME et EGEE) et de leurs acétates a eu pour conséquence d'amorcer leur remplacement par des dérivés propyléniques. Une directive européenne (CEE/76/769) a imposé des restrictions d'usage et de mise sur le marché pour ces deux éthers de glycol. Elle a été transposée en France en un arrêté (en date du 7 août 1997) qui interdit leur utilisation dans les produits à usage domestique. Deux autres arrêtés (de janvier 1998) confirmés par deux décisions du 24 août 1999 étendent cette interdiction à leur utilisation dans les cosmétiques et les médicaments.

En 1997, le marché européen de l'ensemble des éthers de glycol était de 350 000 tonnes. De nombreux secteurs professionnels utilisent des éthers de glycol qui sont présents dans différentes catégories de produits industriels ou domestiques largement diffusés.

Pour savoir si l'exposition à certains éthers de glycol peut entraîner des effets toxiques chez l'homme, les études expérimentales *in vitro* et chez l'animal, les données cliniques et épidémiologiques recueillies en milieu professionnel ont été analysées par un groupe d'experts constitué de scientifiques et de médecins de disciplines complémentaires.

Connus depuis les années trente, les éthers de glycol ont fait l'objet de travaux chez l'animal pour rechercher les effets d'une exposition à court terme (effets aigus) et à moyen terme (effets à doses répétées). La plupart des études publiées dans la littérature internationale concernent les éthers de glycol de la série éthylénique et en particulier EGME, EGEE et leurs acétates.

Les principaux effets mis en évidence chez l'animal après une exposition à doses répétées sont une hématotoxicité, une toxicité testiculaire et des effets sur le développement. La compréhension, au niveau des principales cibles organiques, des mécanismes d'action cellulaire et moléculaire des éthers de glycol et surtout de leurs métabolites actifs, peut aider à évaluer l'impact d'une exposition aux éthers de glycol sur la santé de l'homme.

Comment s'effectue la synthèse et quelles sont les propriétés physico-chimiques des éthers de glycol ?

La synthèse des éthers de glycol s'effectue principalement par l'action d'un alcool sur l'oxyde d'éthylène ou de propylène. On obtient alors un éther monoalkylé (méthyl, éthyl, propyl, butyl...) qui, par réaction avec un acide organique, donnera un éther-ester (acétate d'éther de glycol). Deux séries d'éthers de glycol peuvent ainsi être différenciées : les dérivés de l'éthylène glycol ($R-O-CH_2-CH_2-OH$) et les dérivés du propylène glycol ($R-O-CH_2-CH(CH_3)-OH$).

Dans la préparation des dérivés de l'oxyde de propylène, le procédé de synthèse conduit à l'apparition d'isomères minoritaires (inférieurs à 10 %) dérivés du 1-propylène glycol.

Les éthers de glycol ont comme principale propriété d'être solubles dans l'eau et dans de nombreux solvants organiques (alcool, esters, hydrocarbures aromatiques...) : ils sont amphiphiles, c'est-à-dire hydrophiles et lipophiles. Ces propriétés en font d'excellents cosolvants eau-huile, mais aussi des solvants de bonne qualité.

Principales caractéristiques des éthers de glycol

- Stabilité à long terme des formulations (pas d'hydrolyse)
- Bonnes performances techniques : de petites quantités suffisent (peintures à l'eau, par exemple)
- Evaporation lente
- Pas d'odeur résiduelle

Retrouvés dans tous les produits dits « à l'eau », ils interviennent également dans la composition de nombreuses préparations à usage industriel (encres, vernis, produits à usage métallurgique et mécanique...) ou domestique (cosmétiques, produits d'entretien...).

Quels sont aujourd'hui l'utilisation et le marché des éthers de glycol ?

L'utilisation des éthers de glycol remonte aux années trente, mais s'est surtout développée à partir des années soixante avec l'apparition des peintures polyuréthanes, époxydiques, vinyliques et acryliques. Vers le milieu des années quatre-vingt, en raison de la mise en évidence expérimentale des propriétés toxiques de certains dérivés éthyléniques, des dérivés propyléniques sont apparus sur le marché.

Principaux produits susceptibles de contenir des éthers de glycol (données INRS¹, FIPEC² et SICOS³, Fédération des industries de la parfumerie)

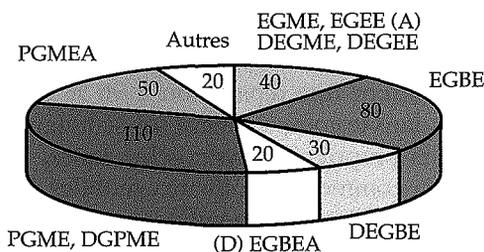
Produits	Ethers de glycol
Peintures, encres, vernis, teintures, colles et adhésifs	EGME, EGEE(A), EGBE(A), DEGME, DEGBE(A), DEGEE, 2PG1ME(A), 2PG1EE(A), DPGME
Produits d'entretien	EGBE, DEGBE, 2PG1ME(A), 2PG1BE, DPGME, EGEE(A), DEGME, DEGEE
Cosmétiques	2PG1ME, EGBE, DEGEE, DEGBE, EGPhE, TPGME, DPGME
Fluides de coupe	EGBE, EGEE, DEGBE, DEGEE,
Phytosanitaires	EGBE, DEGME, DEGBE, DPGME, EGME
Carburant aéronautique	EGME, DEGME
Produits photographiques	DEGBEA

1. INRS : Institut national de recherche et de sécurité

2. SICOS : Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie

3. FIPEC : Fédération internationale des peintures, encres et colles

En 1997, le marché mondial des éthers de glycol représentait 900 000 tonnes, tous éthers confondus, dont près de 40 % pour le marché européen et 3,5 % pour la France.



Répartition (en milliers de tonnes) du marché européen des principaux éthers de glycol (données SICOS, 1997)

Dans l'Union Européenne, les éthers de glycol de la série éthylénique représentaient 170 000 tonnes et les dérivés de la série propylénique 160 000 tonnes. En France, environ 17 000 tonnes d'éthers de glycol de la série éthylénique et 12 500 tonnes de la série propylénique étaient commercialisées. Les éthers de glycol commercialisés en France étaient à 50 % (15 500 tonnes) utilisés pour la fabrication des peintures, encres et colles, lesquelles étaient composées à 40 % de dérivés éthyléniques et à 60 % de dérivés propyléniques. Cinq ans auparavant, cette répartition était de 75/25 %. Près de 40 % des industries françaises utilisatrices de dérivés éthyléniques affichaient une tendance à la baisse de l'utilisation de ces produits, tandis que 35 % des sociétés

utilisatrices de dérivés propyléniques rapportaient une augmentation de l'utilisation de ceux-ci. Les éthers de glycol représentaient, en 1997, 4,4 % de la totalité des solvants utilisés dans les peintures, colles et encres (communication FIPEC).

En France, huit produits de la série éthylénique sont commercialisés à des tonnages supérieurs à 500 tonnes (données SICOS et FIPEC) : EGME, EGEE, EGEEA, DEGEE, EGBE, EGBEA, DEGBE et DEGBEA et cinq produits de la série propylénique : 2PG1ME, 2PG1MEA, DPGME, 2PG1EE et 2PG1EEA. En dehors des peintures, une part importante de ces dérivés de la série éthylénique entre dans la composition de produits phytosanitaires et de produits ménagers et d'entretien.

Quel est le devenir des éthers de glycol dans les compartiments environnementaux ?

Les industries qui fabriquent, transforment et utilisent les éthers de glycol peuvent en émettre dans l'air, en libérer dans les eaux de surface et les eaux souterraines. En 1992, aux États-Unis, environ 1 700 tonnes d'EGME et 500 tonnes d'EGEE étaient rejetées dans les milieux environnementaux. Ces éthers de glycol étaient retrouvés dans les sites de décharge comme les polluants habituels.

Le devenir des éthers de glycol dans les milieux environnementaux n'a pas fait l'objet d'une analyse exhaustive dans cette expertise. Les données actuellement disponibles suggèrent une répartition à 96 % dans le compartiment aquatique, près de 2 % dans le compartiment sol-sédiments et moins de 0,1 % dans l'air. D'après leurs propriétés physico-chimiques, les éthers de glycol peuvent être considérés comme des polluants mobiles dans les sols et donc susceptibles de contaminer les nappes aquifères.

Quant aux niveaux de concentration des éthers de glycol dans l'air, on peut donner à titre d'exemple, les niveaux d'EGBE mesurés en 1993 en Europe et au Népal : ils étaient respectivement de 1,6 et 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans l'air des habitations situées en milieu non industriel, ils sont de l'ordre de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des bureaux aux États-Unis et de 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des logements en Italie. Dans l'atmosphère, la demi-vie des éthers de glycol est estimée à moins d'une journée.

Les données concernant la contamination de l'eau sont encore fragmentaires. Il peut exister un relargage des éthers de glycol dans les eaux de surface et les eaux souterraines à partir des décharges mixtes de déchets industriels et domestiques particulièrement dans les panaches anaérobies. Des niveaux inférieurs à 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ d'EGBE ont été mesurés dans des eaux d'effluents industriels aux États-Unis, mais au Japon, dans une rivière polluée par les rejets de l'industrie du cuir, des concentrations allant de 1 300 à 5 700 $\mu\text{g}/\text{l}$ ont été

rapportées. Ne figurant pas parmi les polluants prioritaires, les éthers de glycol ne sont pas souvent recherchés. L'absence de méthodes analytiques spécifiques des éthers de glycol dans les milieux complexes explique également le peu de connaissance sur leur statut environnemental.

La demi-vie dans l'eau des éthers de glycol a été estimée de 1 à 4 semaines dans les eaux de surface et moins de deux mois dans les eaux souterraines. Des travaux ont montré que les éthers de glycol sont dégradés *in vitro* par des bactéries en culture et les dérivés du propylène sont même dégradés *in situ* dans des échantillons de sol. Dans les sols, la durée de vie des éthers de glycol varie en fonction de la nature du sol, mais le temps de demi-vie n'excède pas quatre semaines. Il n'existe pas de données quantitatives sur la présence d'éthers de glycol dans l'eau de boisson et les aliments. L'EGBE aurait été détecté dans l'eau de boisson de plusieurs villes aux Etats-Unis (taux non précisés).

L'ensemble des travaux suggère que les éthers de glycol et leurs acétates ne s'accumulent pas dans l'environnement puisqu'ils sont dégradés par photolyse et biodégradables en milieu aérobie. Compte tenu de leur répartition prédominante dans le compartiment hydrique, ils ont été testés sur les espèces aquatiques où ils ne semblent pas induire d'effet toxique à court terme. Cependant, combinés à d'autres polluants, ils pourraient en potentialiser les effets en augmentant leur bioabsorption. L'étude du niveau de contamination des sites à risque semble nécessaire au même titre que celle de leur impact à long terme sur les écosystèmes naturels.

Quels sont en France les secteurs d'activité professionnelle concernés par une exposition aux éthers de glycol ?

D'après les données rassemblées entre 1983 et 1998 dans la base SEPIA de l'INRS, sur plus de 40 000 préparations, près de 10 % contiennent des éthers de glycol de la série éthylénique et près de 4 % des dérivés de la série propylénique. Si l'on ne considère que la période 1993-1998, ces pourcentages sont de 9 % et 7 %, respectivement. Généralement, les éthers de glycol ne sont pas les composants uniques des préparations industrielles. L'utilisation d'éther de glycol pur est limitée à quelques cas particuliers, telle l'utilisation de l'EGEEA comme solvant de nettoyage en sérigraphie. En raison de la présence d'éthers de glycol dans des catégories de produits industriels très largement utilisés, l'exposition professionnelle concerne de nombreux secteurs d'activité ; d'après l'enquête SUMER (Surveillance médicale des risques) 1994, 3,4 % des salariés utilisant des agents chimiques sont potentiellement exposés aux éthers de glycol.

Le prélèvement et l'analyse de l'air des lieux de travail permet d'évaluer l'exposition professionnelle par inhalation. Les vapeurs sont piégées par aspiration à travers un tube de charbon actif fixé à proximité immédiate des voies

Secteurs d'activité concernés par l'utilisation des éthers de glycol

Secteurs d'activité/emplois	Principaux éthers de glycol
Vernissage métallique, fabrication d'emballage métallique, peintures sur matières plastiques Industrie automobile : cataphorèse, peintures de finition, peintres-carrossiers Industrie aéronautique (peintures) Industrie navale Industrie du bâtiment : peintures de charpentes métalliques, peintures en bâtiment Imprimerie : sérigraphie, offset, tampographie Industrie du meuble Fabrication de circuits imprimés Industrie textile et teinturerie Ponts et chaussées : bitumineux Bâtiment Emballage/Transformation Maroquinerie/Chaussures	EGME, EGEE(A), EGBE(A), DEGME, DEGBE(A), DEGEE, 2PG1ME(A), 2PG1EE(A), DPGME...
Entretien, lavage de voitures	EGBE, DEGBE, 2PG1ME(A), 2PG1BE, DPGME, EGEE(A), DEGME, DEGEE...
Coiffure, parfumerie	2PG1ME, EGBE, DEGEE, DEGBE, EGPhE, TPGME, DPGME...
Industries métallurgiques et mécaniques (fraisage, tournage, rabotage)	EGBE, EGEE, DEGEE, DEGBE...
Agriculture	EGME, EGBE, DEGDME...
Aéronautique (<i>jet fuel</i>)	EGME, DEGME...
Photographie	DEGBEA...

Valeurs limites de moyenne d'exposition en Europe

Ether de glycol	France (VME)		Allemagne (MAK)	Grande-Bretagne (MEL)
	ppm	mg/m ³	ppm	ppm
EGME - EGMEA	5	16 - 24	5	5
EGEE - EGEEA	5	19 - 27	20	10
EGBE	25	120	20	25
2PG1ME	100	360	100	100
DPGME	100	600	50	-
1PG2ME	-	-	20	-

VME : valeur limite de moyenne d'exposition ; MAK : maximal Arbeitsplatz Konzentration ; MEL : maximum exposure limit ; ppm : parties par million.

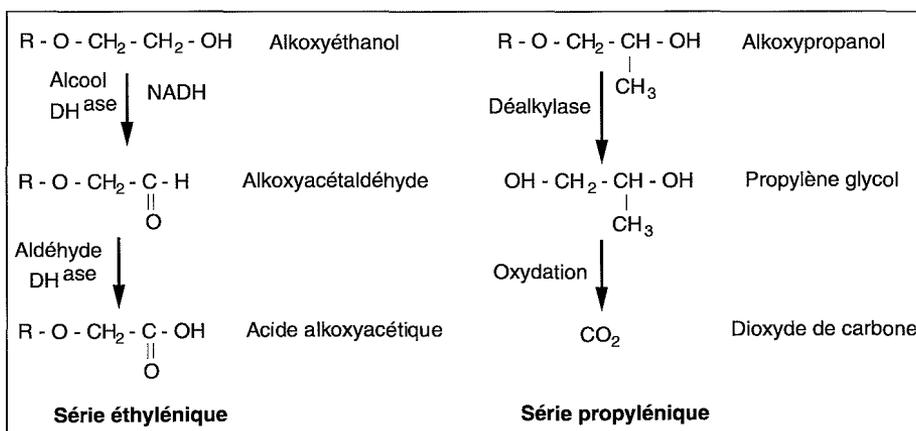
respiratoires pendant la durée du poste de travail (8 heures par jour, 5 jours par semaine). Les méthodes utilisées pour le dosage sont celles de la chromatographie en phase gazeuse, couplée dans certains cas à la spectrométrie de masse. Les méthodes de détection privilégiées restent cependant l'ionisation de flamme ou la capture d'électrons. Ces méthodes sont maintenant bien au point et permettent d'atteindre des limites de détection très basses (5 à 7 µg par échantillon).

Il n'existe pas en France de valeurs limites réglementaires concernant l'exposition professionnelle aux éthers de glycol. Toutefois, des valeurs limites d'exposition exprimées en termes de concentrations dans l'air des lieux de travail sont recommandées par le ministère du Travail.

Quel est le devenir des éthers de glycol dans l'organisme ?

Les différents éthers de glycol, dérivés de l'éthylène glycol, sont facilement absorbés par voie orale, cutanée ou pulmonaire. L'absorption est favorisée par dilution des composés dans l'eau, les alcools ou les solvants organiques, c'est-à-dire dans les conditions standards d'utilisation des éthers de glycol. Les fonctions esters (acétate, en général) sont aisément hydrolysées et libèrent *in situ* les différents éthers de glycol.

Le métabolisme des éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol s'effectue majoritairement *via* l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, avec production d'aldéhyde et d'acide alkoxyacétique. Pour certains éthers de glycol (EGHE, DEGHE...), on ne dispose pas de données sur leur métabolisme.



Le métabolisme des éthers de glycol dérivés du propylène glycol dépend de la nature des fonctions alcool. Dans le cas des dérivés du 2propylène glycol (alcool secondaire), le métabolisme se fait essentiellement *via* une désalkylation par les cytochromes P450 et aboutit à la libération de CO₂. Dans le cas des dérivés 1propylène glycol (alcool primaire), la voie métabolique principale est identique à celle des dérivés de l'éthylène glycol et conduit à la formation d'aldéhyde et d'acide. Il y a peu de données précises concernant l'élimination des structures di- et trimères (polypropylène glycol mixtes), et sur une éventuelle stéréo-sélectivité de reconnaissance et de métabolisme.

Les métabolites aldéhydiques ayant une durée de vie brève ne peuvent pas être facilement mis en évidence. Par contre, les métabolites ultimes acides peuvent être détectés et même dosés dans les urines des individus exposés. Suivant la nature de l'acide alkoxyacétique formé (et de l'aldéhyde) les éthers de glycol peuvent être rassemblés en « famille ». À l'intérieur de chaque famille, la quantité d'acide alkoxyacétique produite va en déclinant des monoéthers au di- puis aux triéthers.

Métabolite acide formé ou supposé être formé selon la molécule d'éthers de glycol

Acide alkoxyacétique	Ethers de glycol
Acide méthoxyacétique (MAA)	EGME , EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
Acide éthoxyacétique (EAA)	EGEE , EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
Acide butoxyacétique (BAA)	EGBE , DEGBE, TEGBE
Acide isopropoxyacétique (iPAA)	EGiPE
Acide propoxyacétique (PAA)	EGnPE
Acide phénoxyacétique (PhAA)	EGPhE
Acide méthoxypropionique (MPA)	1PG2ME
Acide éthoxypropionique (EPA)	1PG2EE

Les acides formés sont éliminés sous forme libre ou conjuguée. Dans la série de l'éthylène glycol, la vitesse d'élimination augmente avec la longueur de la chaîne alkyl (butyl > éthyl > méthyl). Pour des quantités absorbées équivalentes, les concentrations tissulaires d'aldéhyde et d'acide formés seront donc moins importantes dans le cas d'éthers de glycol à longue chaîne.

La présence de concentrations cellulaires d'aldéhyde et d'acide suffisantes pour provoquer des effets nocifs résulte de l'équilibre entre leur vitesse de formation par des enzymes aisément saturables (alcool et aldéhyde déshydrogénases) et leur vitesse d'élimination. Les temps de demi-vie biologique des acides alkoxyacétiques sont différents chez l'animal et chez l'homme. L'excrétion est plus lente chez l'homme. Pour le MAA, métabolite de l'EGME, et

l'EAA, métabolite de l'EGEE, les temps de demi-vie chez l'homme sont respectivement de 77 et 42 heures, alors qu'ils ne sont que de 20 heures et 7 heures chez le rat.

Un certain nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme sont inductibles, et voient donc leur activité augmentée lors d'exposition réitérée aux éthers de glycol. De plus, les polymorphismes génétiques décrits pour les deux déshydrogénases, ainsi que l'absence ou la sous-représentation de divers isozymes constituent un facteur de variabilité interindividuelle de production des métabolites. Tous ces facteurs pourraient conduire à l'apparition de manifestations plus toxiques dans des groupes de population particuliers.

Comment peut-on mesurer l'exposition individuelle en milieu professionnel ?

L'évaluation de l'exposition professionnelle ne peut être valablement effectuée que par dosage des métabolites urinaires, les acides alkoxyacétiques, exprimé en mg/g de créatinine. Compte tenu de l'exposition cutanée et du pouvoir de pénétration par cette voie, cette surveillance biologique revêt un intérêt particulier car c'est la seule façon d'apprécier cette source d'exposition. Les méthodes analytiques les plus utilisées relèvent de la chromatographie en phase gazeuse suivie de l'ionisation de flamme. Elles nécessitent cependant extraction et concentration des prélèvements urinaires.

L'emploi de la surveillance biologique comme marqueur d'exposition présuppose une bonne connaissance des relations entre l'exposition et les taux biologiques de la substance mère ou de ses métabolites. Ces relations ont pu être établies grâce aux études réalisées chez des volontaires. Ces travaux ont permis de déterminer les temps de demi-vie des métabolites et de montrer qu'il existe une relation linéaire entre l'exposition exprimée en ppm et le taux de métabolite éliminé dans l'urine.

Les connaissances disponibles sur la toxicocinétique chez l'homme sont assez complètes en ce qui concerne les principaux éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol (EGME, EGEE, EGEEA, EGBE, EGBEA) et leurs métabolites (MAA, EAA, BAA) mais beaucoup plus fragmentaires pour les dérivés du propylène glycol (2PG1ME, 2PG1MEA, 2PG1EE, 2PG1EEA) et les métabolites de leurs isomères minoritaires 1PG2ME(A) et 1PG2EE(A) (MPA – acide méthoxypropionique, EPA – acide éthoxypropionique). Elles permettent néanmoins de conclure à une application possible de la surveillance biologique en milieu professionnel.

Cette surveillance a pu être pratiquée dans différents secteurs et dans différents pays (Etats-Unis, France, Suède, Belgique, Allemagne, Japon). Pour trois éthers de glycol (EGEE, EGEEA, EGBE), des valeurs recommandées

pour l'évaluation de l'exposition professionnelle ont été établies par l'Allemagne et les Etats-Unis. En France, une valeur guide est proposée pour l'EAA, qui est de 100 mg/g de créatinine dans les urines prélevées en fin de poste et en fin de semaine, chez les travailleurs exposés à l'EGEE ou à l'EGEEA.

Les mesures effectuées chez les travailleurs exposés à l'EGEE montrent que le dosage de l'EAA dans l'urine est un excellent outil de surveillance de l'exposition, de même que le BAA pour l'exposition à l'EGBE. L'EPA serait également un bon critère de surveillance de l'exposition aux isomères toxiques (1PG2EE(A)), impuretés des dérivés du propylène, présents dans les préparations commerciales. En revanche, le dosage du 2PG1ME dans le sang et les urines ne serait pas un bon outil pour mesurer l'exposition à cet éther de glycol du fait de sa durée de vie relativement brève (4 h) et de sa transformation en CO₂.

Paramètres de surveillance biologique des éthers dérivés de l'éthylène glycol

Paramètre	EGME	EGEE	EGEEA	EGBE
Indicateur biologique*	MAA	EAA	EAA	BAA
Demi-vie (h)	77	42	42	5,8
Taux de référence (mg/g créatinine)	-	150	150	80 (libre)
Exposition de référence (ppm)	-	5	5	20
VLP Etats-Unis (mg/g de créatinine)	-	100	100	-
VLP Allemagne (mg/l)	-	50	50	100

* urine prélevée en fin de travail ; VLP : valeur limite proposée

Paramètres de surveillance biologique des éthers dérivés du propylène glycol

Paramètre	1PG2MEA	1PG2EE	1PG2EEA
Indicateur biologique*	MPA	EPA	EPA
Demi-vie (h)	15	10	10
Taux de référence (mg/g créatinine)	40	150-220	50
Exposition de référence (ppm)	5	5	5

* urine prélevée en fin de travail

Quelles sont en France les données d'exposition en milieu professionnel ?

Des mesures d'exposition (analyse de l'air des lieux de travail et surveillance biologique) réalisées de 1988 à 1993 par l'INRS ont permis de mettre en évidence des expositions élevées à l'EGME parmi les salariés qui utilisent des

vernis photosensibles dans le secteur de la fabrication des circuits imprimés, à l'EGEE et l'EGEEA dans les secteurs de la sérigraphie et de l'aéronautique (peinture par pulvérisation au pistolet) et à l'EGBE chez les travailleurs employés dans les unités de traitement de surface par cataphorèse ainsi que chez les salariés affectés au nettoyage des voitures neuves ou d'occasion. D'après les données de l'INRS, des niveaux d'exposition supérieurs à plusieurs centaines de mg/m^3 (environ 20 ppm) concernent moins de 5 % des situations d'exposition à l'EGEEA, l'EGEE, l'EGME et l'EGBE.

Niveaux d'exposition en milieu professionnel (source INRS, données 1988-1993)

Secteurs d'activité	Ethers de glycol	Concentration atmosphérique (ppm)		Surveillance biologique (mg/g de créatinine)	
		VME	Niveaux relevés	VLP	Niveaux relevés
Aéronautique	EGEEA	5	14,8 [5,4-27,6]	150/100	109 [2-237,4] (EAA)
Laveurs de voitures	EGBE	25	0,1-7,2	80	96,5 [7,4-371] (BAA)
Fab. de circuits imprimés	EGME	5	2,3 [0,1-18,1]	-	39,2 [2-121,4] (MAA)
Traitement par cataphorèse	EGBE	25	0,8 [0,1-6,2]	80	17,9 [nd-210] (BAA)
Sérigraphie	EGEEA	5	2,6 [0,1-20,6]	150/100	20,2 [2-126,8] (EAA)
<i>Coil coating</i>	EGEE(A)				10,0 (EAA)
Charpentes métalliques	EGEE(A)				9,6 (EAA)
Fab. de peintures	EGEE(A), EGBE(A), EGME				10,1 (MAA + EAA + BAA)
Fab. de meubles	EGEE(A), EGBE(A), EGME				9,1 (MAA + EAA + BAA)
Emballages métalliques	EGBE(A), EGEE(A)				7,5 (EAA + BAA)
Peintures automobile	EGEE(A)				7,1 (EAA)
Prod. de mat. plastique	EGEE(A)				6,9 (EAA)
Tampographie	EGEE(A), EGBE(A)				4,8 (EAA + BAA)
Utilisation de fluides de coupe	EGBE		-		3,2 [< 2-8,3] (BAA)
Offset	EGBE(A)				2,2 (BAA)
Peinture en bâtiment	EGBE(A)		-		< 2,0 [<2-13,2] (BAA)
Entretien	EGBE	25	< 0,1-0,4	80	< 2,0 [<2-3,3] (BAA)

nd : non détecté ; aucune valeur supérieure au seuil de détection ; VME : valeur limite de moyenne d'exposition ; VLP : valeur limite proposée

Sur la base des résultats de ces mesures d'exposition effectuées de 1988 à 1993, l'INRS a pu établir une matrice emploi/exposition aux éthers de glycol. Pour

chaque type de profession, la probabilité de l'exposition ainsi que son intensité et sa fréquence ont été codifiées.

Le suivi de l'évolution en France des expositions aux éthers de glycol entre 1987 et 1998, à partir de la base de données COLCHIC¹, montre un infléchissement des expositions aux dérivés de l'éthylène glycol dès 1992, et une augmentation concomitante des expositions aux dérivés propyléniques.

Quelles sont en France les données d'exposition dans l'environnement domestique ?

Des restrictions appliquées en Europe (94/60/CE, 14^e modification de la directive 76/769 CEE) concernent l'usage et le marché de deux éthers de glycol, EGME et EGEE, et de leurs acétates, considérés comme présentant une toxicité pour la reproduction (catégorie 2). Une enquête récente menée en France par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) sur un échantillon représentatif d'une trentaine de produits à usage domestique susceptibles de contenir des éthers de glycol démontrait l'absence dans les produits contrôlés des deux éthers de glycol et de leurs acétates.

Dans des préparations d'usage courant comme les produits d'entretien ménager (détartrant-décapant pour four, solutions de lavage pour les murs et les sols, produits de nettoyage alimentaire, lessive et additifs), les éthers de glycol présents sont essentiellement l'EGBE, le DEGEE, le DEGBE, le 2PG1ME et le DPGME. Peu de données sont actuellement disponibles quant à l'exposition aux éthers de glycol présents dans ces produits. A titre indicatif, l'étude de l'INRS menée chez des femmes de ménage utilisant les produits contenant de l'EGBE, conclut à une exposition modérée compte tenu des faibles taux de métabolite mesurés dans les urines (taux moyen plus de 20 fois inférieur au taux limite de 80 mg de BAA/g de créatinine). On peut donc supposer que chez les consommateurs l'exposition est encore plus faible.

En référence au règlement européen 793/93 concernant l'évaluation et le contrôle des risques pour les substances chimiques prioritaires, deux évaluations de risque ont été conduites à ce jour pour les éthers de glycol. Elles concernent le DEGME et le DEGBE. Dans le cadre de ces travaux, l'exposition des consommateurs utilisant des peintures et des décapants contenant du DEGBE et DEGME (peinture au pistolet pour le DEGBE) a été jugée suffisante par l'Union européenne pour nécessiter des mesures de réduction du risque. Selon l'OCDE en 1996, l'exposition à l'EGBE (présent notamment dans les produits d'entretien), considérée comme faible et intermittente chez les consommateurs, ne justifiait pas de mesure de réduction de risque.

L'EGBE, le DEGBE et le 2PG1ME sont présents dans certains produits cosmétiques, principalement dans les produits de coloration capillaire (à une concentration proche de 10 %). A titre indicatif, une étude menée par l'INRS chez les coiffeurs a montré que les taux de métabolites mesurés étaient systématiquement inférieurs aux taux de détection. Cependant l'exposition est différente chez les consommateurs, aucun dosage de métabolites n'a jamais été effectué après exposition à ces colorants. Le DEGEE est présent dans les crèmes pour le corps à une concentration qui peut atteindre 10 %. Il serait important d'évaluer l'exposition des consommateurs dans la mesure où ces crèmes sont susceptibles d'être utilisées quotidiennement.

Trois éthers de glycol (EGPhE, EGBE, DEGEE) sont retrouvés comme excipients dans quelques spécialités pharmaceutiques françaises. Parmi ces trois composés, le DEGEE est le plus largement utilisé et celui pour lequel l'exposition est la plus grande si l'on considère les quantités prescrites par jour et la durée des traitements.

Quel est le pouvoir irritant des éthers de glycol chez l'animal ?

Certains éthers de glycol ont, en cas de contact bref, un pouvoir irritant nul ou faible pour la peau. En revanche, tous peuvent être responsables de dermatite d'irritation en cas de contact répété et certains d'entre eux sont fortement irritants en cas de contact cutané prolongé. Chez le lapin, les éthers de glycol sont tous plus irritants pour l'œil que pour la peau. Après une instillation unique, la plupart des animaux présentent une irritation faible ou modérée (hyperhémie et œdème conjonctivaux, œdème cornéen). Cependant, certains éthers de glycol (EGnPE, EGiPE, EGBE, EGHE, EGPhE, EGDEE, DEGBE, DEGHE et TEGBE, 2PG1BE) sont potentiellement responsables de lésions plus sévères. En règle générale, les acétates sont beaucoup moins irritants que les éthers de glycol correspondants. À forte concentration, les vapeurs ou les aérosols d'éthers de glycol sont également irritants pour les voies respiratoires. Les études expérimentales publiées n'ont pas montré de pouvoir sensibilisant des éthers de glycol. Cependant, beaucoup d'entre eux n'ont pas été évalués.

Quels sont les effets toxiques aigus des éthers de glycol chez l'animal ?

Chez les animaux intoxiqués, les effets observés sont toujours très succinctement rapportés et les données présentées sont, souvent, seulement cliniques. Ces travaux ne permettent donc pas véritablement d'évaluation de la toxicité

aiguë des éthers de glycol pour l'homme. Ils montrent cependant que, comme n'importe quel solvant organique, tous les éthers de glycol induisent une dépression du système nerveux central et que, dans le cas d'un surdosage massif, une atteinte rénale, principalement tubulaire, se produit. Ils mettent aussi en évidence l'effet hémolyasant de l'EGnPE, de l'EGiPE, de l'EGBE et de leurs acétates. L'EGME est l'un des éthers de glycol dont la toxicité aiguë est la mieux étudiée ; les données expérimentales disponibles montrent que des effets toxiques testiculaires sont également observables après administration unique. En revanche, pour de nombreux autres composés dont la toxicité hématologique et/ou testiculaire est démontrée à doses répétées (EGMEA, EGEE, EGEEA, EGPhE, EGDME, DEGME, DEGBE, DEGDME, TE-GDME), les données publiées ne permettant pas d'évaluation précise de la toxicité aiguë.

Doses et concentrations létales 50 des éthers de glycol : valeurs obtenues dans l'espèce la plus sensible, pour les trois voies d'administration

	DL50		CL50
	Orale (g/kg)	Cutanée (g/kg)	Respiratoire (ppm x h)
EGBE	0,32 (lapin)	0,100-0,612 (lapin)	450-486 x 4 (rat)
EGME	0,89 (lapin)	0,965 (lapin)	1 480 x 7 (souris)
EGEE	1,275-3,1 (lapin)	3,311-3,9 (lapin)	1 820 x 7 (souris)
EGEEA	1,95 (lapin)	10,03-10,5 (lapin)	2 200 x 8 (rat)
DEGBE	2,0 (cobaye)	2,76-5,4 (lapin)	8 693 x 4 (rat)
DEGEE	3,62 (lapin)	4,1-8,4 (lapin)	-
2PG1ME	5,7 (lapin)	13-14 (lapin)	10 000 x (rat)

Quels sont les effets systémiques d'une administration répétée d'éthers de glycol chez l'animal ?

Chez l'animal, l'administration répétée d'éthers de glycol produit parfois des altérations fonctionnelles et/ou histologiques hépatiques. Elles sont toujours bénignes (modulation d'activités enzymatiques, gonflement des hépatocytes, augmentation du poids du foie) et traduiraient plutôt une réponse métabolique adaptative qu'un effet toxique hépatique. Elles apparaissent, après l'administration répétée de fortes doses d'éthers de glycol, supérieures à celles qui sont responsables d'effets hématologiques et/ou testiculaires.

Une atteinte rénale a été observée dans plusieurs études menées sur la toxicité des éthers de glycol. Il s'agit constamment d'une atteinte tubulaire, primaire ou secondaire. À fortes doses, les dérivés de l'éthylène glycol, du diéthylène glycol et du triéthylène glycol peuvent être responsables de lésions tubulaires

par un effet toxique direct. Par ailleurs, tous les éthers de glycol hémolysants (EGnPE, EGnPEA, EG_iPE, EGBE, EGBEA, EGPhE, DEGBE, DEGBEA) induisent des lésions rénales par précipitation tubulaire de l'hémoglobine. Enfin, avec certains dérivés du propylène glycol (2PG1MEA, PGDME), du dipropylène glycol (DPGEE, DPGDME) et du tripropylène glycol (TPGBE) des lésions rénales particulières ont été observées chez le rat mâle : il s'agit de lésions proximales dues à l'accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires ; elles sont spécifiques de l'espèce et du sexe des animaux et ne sont donc pas prédictives d'une éventuelle toxicité pour l'espèce humaine.

Quels sont les effets hémato- et immuno-toxiques des éthers de glycol chez l'animal ?

L'hémolyse est une des manifestations de la toxicité hématologique de certains éthers de glycol. Elle a été largement étudiée dans des modèles animaux. Les animaux ayant reçu, par voie orale, intraveineuse, par inhalation et par voie transcutanée certains éthers de glycol présentent une hémolyse intravasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes et parfois érythroblastose sanguine), chute du taux d'haptoglobine sanguine, hémoglobinurie. Cette hémolyse est précédée par une augmentation du volume des globules rouges, se traduisant par une augmentation du volume globulaire moyen (VGM). Elle est associée à des déformations des hématies : stomatocytose, sphérocytose, puis aspects de fragmentation cellulaire (schizocyte, *ghost cells*). En fonction de l'importance de l'hémolyse, des conséquences viscérales sont observées : nécrose tubulaire rénale, nécrose hépatique. Il peut exister par ailleurs, comme dans toutes hémolyses, une splénomégalie (augmentation du volume de la rate).

D'une façon générale, les dérivés à chaîne alkyl longue sont plus hémolysants que les dérivés à chaîne alkyl courte. On note, pour l'hémolyse, par ordre décroissant : EGBE, EGPhE, EGnPE, EG_iPE, DEGBE.

L'effet hémolytique des dérivés de l'éthylène glycol, en particulier de l'EGBE, dépend de la dose, de l'espèce animale et, au sein d'une même espèce, de l'âge des animaux et de la durée d'exposition. La sensibilité à l'hémolyse est plus importante chez les rongeurs que chez les lagomorphes. Elle est faible chez les primates. D'une façon générale, et cela est observé en particulier chez le rat, les animaux âgés sont plus sensibles à l'effet hémolytique.

Les mécanismes de l'hémolyse restent mal connus. Les anomalies morphologiques observées avant l'hémolyse (sphérocytose, stomatocytose) évoquent l'existence de lésions induites des protéines de la membrane érythrocytaire et d'anomalies du squelette membranaire.

Les dérivés de l'éthylène glycol, principalement ceux qui ont une chaîne alkyl courte (EGME), peuvent être responsables d'une hypoplasie médullaire, s'accompagnant d'une leucopénie avec neutropénie et d'une anémie qui, contrairement à l'anémie hémolytique, est non régénérative. Dans certains cas, les troubles de l'hématopoïèse ne se traduisent pas par une diminution des lignées sanguines, mais il existe une hypersensibilité de l'animal à l'irradiation, qui entraîne des cytopénies sévères pour des doses d'irradiation faibles. Les dérivés de l'éthylène glycol responsables de toxicité sur la moelle osseuse sont : EGME > EGEE > DEGDME > EGnPE tandis que l'EGBE a un effet pratiquement nul.

Les effets immuno-suppresseurs des éthers de glycol observés sont essentiellement liés à une diminution du nombre des lymphocytes et, de façon semble-t-il moins importante, à leur altération fonctionnelle. Une atrophie de la rate et du cortex thymique a été décrite. On observe une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 + et, sur le plan fonctionnel, une diminution des réponses « anticorps » à des stimuli antigéniques.

L'effet immunosuppresseur est principalement décrit avec l'EGME, les dérivés de l'éthylène glycol qui ont chaîne alkyl plus longue ont peu ou pas d'activité immuno-suppressive. Une diminution des lymphocytes a été rapportée chez des rats gavés avec du DEGDME.

L'hématotoxicité des éthers de glycol a été jusqu'ici uniquement étudiée pour des expositions à court terme. Les effets d'une exposition à long terme ne sont pas connus. Un effet antileucémique de l'EGME, et à moindre degré de l'EGEE, a pu être observé sur des lignées leucémiques de souris.

Effets hémolysants chez l'animal

- Ethers de glycol dont les effets hémolysants sont démontrés : EGBE, DEGBE, EGPhE, EGnPE, EGiPE
- Ethers de glycol ayant des effets hémolysants peu importants : EGME, EGEE

Effets sur la lignée myéloïde chez l'animal

- Ethers de glycol ayant une toxicité sur la moelle osseuse démontrée : EGME, EGEE, DEGDME
- Ethers de glycol ayant peut-être une toxicité sur la moelle osseuse : EGnPE, DEGME
- Ethers de glycol n'ayant pas de toxicité médullaire : EGBE

Effets sur la lignée lymphoïde chez l'animal

- Ethers de glycol dont les effets sur la lignée lymphoïde sont démontrés : EGME, EGEE, DEGME
- Ethers de glycol ayant peut-être une immunotoxicité : EGnPE, EGBE

Quels sont les effets des éthers de glycol sur les gonades et la fertilité chez l'animal ?

C'est en 1979 que des chercheurs japonais ont signalé, pour la première fois et chez des mammifères, les effets délétères de certains éthers de glycol sur le fonctionnement testiculaire. À partir de cette date, de nombreux travaux ont confirmé ces premières observations, en soulignant la très haute sensibilité du testicule à ces éthers de glycol ainsi que la spécificité des lésions induites par ces derniers.

La toxicité testiculaire de certains éthers de glycol s'observe de manière dose-dépendante, quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. Elle est présente sur l'ensemble des espèces animales étudiées, et des données *in vitro* ont confirmé la susceptibilité du testicule humain.

Valeurs* de NOAEL relatives à l'atteinte testiculaire

Ether de glycol	Voie/animal	NOAEL**
EGME	Inhalation/rat	100 ppm
	Orale/lapin	12,5 mg/kg/j
TEGME	Orale/rat	400 mg/kg/j
TEGDME	Orale/rat	62,5 mg/kg/j
EGEE	Orale/rat	93 mg/kg/j
	Inhalation/lapin	105 ppm
DEGEE	Orale/rat	500 mg/kg/j
DEGBE	Orale/rat	1 000 mg/kg/j (LOAEL***)
EGPhE	Orale/rat	400 mg/kg/j
EGnPEA	Orale/rat	2 190 mg/kg/j

* : valeurs rapportées dans chaque voie pour l'espèce la plus sensible ; ** : NOAEL : exposition la plus forte pour laquelle aucun effet n'est observé ; *** : LOAEL : exposition la plus faible pour laquelle un effet est observé

L'effet testiculaire des éthers de glycol est hautement spécifique. Ce sont les cellules de la lignée germinale (spermatocytes au stade pachytène) qui en sont la cible. L'atteinte de la lignée germinale conduit à un arrêt de la spermatogenèse. Pour des faibles doses et/ou des expositions de courte durée, les lésions sont réversibles. Pour des expositions prolongées ou à fortes doses, les lésions peuvent toucher le *pool* des cellules souches (spermatogonies). Dans ce cas, l'arrêt de la spermatogenèse peut être définitif et le testicule s'atrophie. L'atteinte de la lignée germinale par certains éthers de glycol a plusieurs conséquences. En diminuant le niveau de production de spermatozoïdes, ces éthers de glycol diminuent le potentiel de fertilité pouvant aboutir à une stérilité. En atteignant les spermatocytes au stade pachytène, caractérisé par un intense

processus d'échange des chromosomes homologues, la possibilité d'induire des mutations géniques ou chromosomiques et de les transmettre à la descendance n'est pas exclue.

La sensibilité du testicule est variable selon la molécule d'éther de glycol considérée. Pour certains d'entre eux, EGME et EGEE, la toxicité testiculaire est définitivement avérée et bien documentée. Pour d'autres (EGnPE, EGPhE, DEGME, DEGEE, DEGBE, EGDME, DEGDME et TEGDME), une toxicité testiculaire est suspectée. Pour les éthers de glycol tels que l'EGiPE, EGDEE, DEGDEE, TEGME, TEGEE, TEGBE, 2PG1EE, 2PG1BE, 2PG1PhE, 1PG2ME, DPGME, DPGEE et TPGME, les données ne sont pas suffisantes pour conclure. Une spécificité des lésions au niveau des spermatoocytes pachytène est toujours observée lorsqu'un effet est signalé. Sous réserve d'études complémentaires, l'EGBE et le 2PG1ME semblent être dépourvus de toxicité testiculaire.

Très peu d'études ont été consacrées à la toxicité sur les gonades femelles. Des travaux préliminaires montrent une altération du cycle ovarien secondaire à une atteinte de la cellule lutéale et une diminution du potentiel de fertilité des femelles.

Effets sur les gonades mâles chez l'animal

- Ethers de glycol pour lesquels un effet sur les gonades mâles est démontré et ayant un effet sur la fertilité : EGME, EGEE
- Ethers de glycol ayant probablement un effet sur les gonades mâles : EGNPE, EGPhE, EGDME, DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGDME, TEGDME
- Ethers de glycol n'ayant probablement pas d'effet sur les gonades mâles : EGBE, 2PG1ME

Effets sur les gonades femelles chez l'animal

- Ethers de glycol ayant probablement un effet sur les gonades femelles : EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME

Quels sont les effets des éthers de glycol au cours de la gestation et du développement chez l'animal ?

Les nombreuses études qui ont été prises en considération pour répondre à la question de la toxicité des éthers de glycol sur le développement rapportent trois types de données : des données sur la toxicité chez les femelles gestantes, des données sur la mortalité fœtale et enfin des données sur les malformations. Treize éthers de glycol ont été testés sur deux espèces de mammifères (dont une n'est pas un rongeur) : EGME, EGEE, EGNPE, EGBE, EGDEE, EGDME, DEGBE, DEGDME, TEGME, TEGDME, EGHE, 2PG1ME, DPGME.

Deux types de protocoles sont utilisés dans les études : soit une administration journalière pendant la plus grande partie de l'organogenèse, soit l'administration d'une dose unique ou pendant un temps très court de l'organogenèse, ce qui permet d'étudier les phases sensibles du développement.

Des manifestations d'intolérance chez la femelle gravide ont été décrites avec tous les éthers de glycol testés à l'exception du DEGDEE et du DPGME. Ces manifestations sont variables selon les produits. Certains éthers de glycol (EGME, EGEE, EG_nPE, EGBE, EGPhE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGME et 2PG1ME) peuvent provoquer la mort de la mère, des signes neurologiques (léthargie, ataxie), une anémie hémolytique. L'effet toxique se manifeste à faible dose par une diminution de la prise de poids durant la gestation avec ou non restriction des apports alimentaires. Il faut des doses très élevées (supérieures à 1 000 mg/kg/j) d'EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, DEGME, DEGDME, 2PG1ME pour provoquer la mort de la femelle. Ces doses sont très supérieures à celles provoquant les premiers effets, (250 mg/kg/j pour EGME et DEGDME, 120 mg/kg/j pour EGDME). Cependant, pour l'EGDEE la mortalité survient dès la dose de 100 mg/kg/j.

Une mort foetale peut être provoquée après administration d'EGME, EGEE, EG_nPEA, EGBE, DEGME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, TEGDME et 1PG2ME. Cette embryotoxicité est variable selon les doses et les espèces utilisées. Les doses, administrées pendant toute l'organogenèse, qui entraînent la mort de tous les foetus sont de 1 000 mg/kg/j chez la souris, 200 ppm chez le rat, 35,7 mg/kg/j chez le singe pour EGME. Ceci suggère la nécessité d'une prudence accrue concernant l'espèce humaine.

Des malformations, qui ne témoignent pas d'un simple retard de croissance *in utero*, sont observables après exposition à l'EGME, EGEE, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME et 1PG2ME. Ces malformations varient en fonction des espèces et touchent de nombreux organes (anomalies digitales, exencéphalie, fente palatine, dysplasie caudale, malformations craniofaciales, anomalies squelettiques axiales). Avec l'EGME, on constate que l'exencéphalie est induite par une administration précoce chez la souris, alors que les anomalies des extrémités sont générées plus tardivement.

Deux études ont rapporté des troubles neurocomportementaux persistants chez le rat après administration d'EGME ou d'EGEE pendant la vie embryonnaire, pour des doses de 25 ppm (E7 à E13) ou 100 ppm (de E14 à E20) avec modification des taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral ou dans certaines sous-régions.

Tous les effets décrits ci-dessus ont été observés avec certains dérivés de l'éthylène glycol. En ce qui concerne les dérivés de la série propylénique, les seuls effets rapportés concernent l'isomère 1PG2ME (et son acétate le 1PG2MEA), que l'on sait être métabolisé en aldéhyde et acide comme les dérivés de la série éthylénique.

Valeurs* de LOAEL relatives aux effets sur le développement

Ether de glycol	Voie**/animal	Toxicité foetale	Toxicité foetale	Malformations	
		Résorption partielle	Résorption totale	NOAEL	LOAEL
EGME	Inhalation/souris, rat, lapin	50 ppm	200 ppm 1 000 mg/kg/j	10 ppm 100 mg/kg/j	50 ppm 175 mg/kg/j
	Orale/ souris	250 mg/kg/j			
EGDME	Orale/rat	60 mg/kg/j	120 mg/kg/j	-	-
DEGME	Cutanée/lapin	750 mg/kg/j	?	50 mg/kg/j	250 mg/kg/j
	Orale/rat	1 800 mg/kg/j	3 000 mg/kg/j	600 mg/kg/j	720 mg/kg/j
DEGDME	Orale/lapin	100 mg/kg/j	> 175 mg/kg/j	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j
TEGME	Orale/souris	2 500 mg/kg/j	> 5 000 mg/kg/j	-	-
TEGDME	Orale/lapin	250 mg/kg/j	?	125 mg/kg/j	175 mg/kg/j
EGEE	Inhalation/rat	-	767 ppm	-	202 ppm
	Orale/rat, souris	1 800 mg/kg/j	4 200 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	1 800 mg/kg/j
EGDEE	Orale/lapin	100 mg/kg/j	?	25 mg/kg/j	50 mg/kg/j
EGBE	Inhalation/rat/lapin	200 ppm	?	-	-
	Orale/souris	1 500 mg/kg/j	2 000 mg/kg/j	-	-
1PG2ME	Inhalation/lapin	225 ppm	> 545 ppm	145 ppm	225 ppm

* : valeurs rapportées dans chaque voie pour l'espèce la plus sensible ; ** : dans le cas où la voie orale ne s'effectue pas par gavage, les doses administrées sont moins bien contrôlées

Effets sur le développement chez l'animal

- Ethers de glycol pour lesquels un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) est démontré : EGME, EGEE
- Ether de glycol pour lequel un effet foetotoxique sans effet tératogène est démontré : EGBE
- Ethers de glycol pour lesquels il existe une forte suspicion d'un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) : DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME
- Ether de glycol pour lequel il existe une forte suspicion d'un effet foetotoxique sans effet tératogène : TEGME
- Ethers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) : EGDME, DEGDEE, EGNPE
- Ethers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent une innocuité : 2PG1ME, DPGME

Quel est le rôle des métabolites dans la toxicité des éthers de glycol ?

L'étude du métabolisme des éthers de glycol a montré que, pour certains d'entre eux, la voie préférentielle de métabolisation transforme la fonction alcool des substances mères (alkoxyalcools) en fonction aldéhyde (alkoxyaldéhydes) puis acide (alkoxyacides) *via* l'intervention d'une alcool déshydrogénase et d'une aldéhyde déshydrogénase, respectivement. Les effets toxiques hématologiques, immunologiques, testiculaires ou sur le développement foetal semblent dépendants de la formation de ces métabolites aldéhydiques et acides.

Le prétraitement d'animaux exposés à l'EGME et à l'EGEE par un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase prévient les effets testiculaires, suggérant un rôle des alkoxyacides dans la genèse des lésions testiculaires. Un certain nombre de travaux ont vérifié le rôle des alkoxyacides sur la toxicité testiculaire en administrant ces métabolites par voie orale chez le rat. Le MAA (acide méthoxyacétique), principal métabolite de l'EGME, et l'EAA (acide éthoxyacétique), principal métabolite de l'EGEE, reproduisent chez le rat les effets de la substance mère. En revanche, le BAA (acide butoxyacétique), principal métabolite de l'EGBE, n'induit aucun effet.

Des études *in vitro*, réalisées sur des cultures primaires testiculaires murines et humaines ont confirmé la spécificité et la sensibilité des spermatocytes pachytènes au MAA et à l'EAA, alors que le BAA ne produit aucun effet. Le nPAA (acide n-propoxyacétique), principal métabolite de l'EGnPE, produit les mêmes modifications mais pour des doses 4 à 5 fois plus élevées. Cette observation est intéressante, car elle suggère un effet potentiel pour l'EGnPE sur lequel on ne dispose guère d'informations. La toxicité des métabolites sur la fonction de reproduction de la femelle non gravide a été très peu étudiée. Sur des cellules lutéales humaines en culture, le MAA réduit de manière significative le nombre de follicules ovariens.

Concernant la toxicité des métabolites sur le développement foetal, il a été montré que le MAA est tératogène, comme l'EGME. Sur des cultures d'embryons de rat, MAA et EAA induisent des retards de croissance et des anomalies structurales. Le MAA apparaît plus embryotoxique que l'EAA, lui-même plus actif que le PAA et le BAA.

On sait que l'hémolyse due à certains éthers de glycol est liée à leurs métabolites, essentiellement les acides alkoxyacétiques (AAA). En effet, une substance comme l'EGBE n'est pas hémolysante *in vitro*, alors que le BAA entraîne une hémolyse. L'administration d'un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, limitant la formation d'AAA, protège contre l'hémolyse.

L'effet immunosuppresseur est principalement décrit avec l'EGME, les dérivés avec chaîne alkyl plus longue ayant peu ou pas d'activité immunosuppressive. Il a été démontré que le MAA est responsable, dans les modèles

animaux, d'une déplétion sélective en thymocytes matures. Une réduction de la cellularité médullaire a également été montrée après administration de MAA chez l'animal.

Quels sont les effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo* et les effets cancérigènes des éthers de glycol chez l'animal ?

L'évaluation des potentialités mutagènes et génotoxiques s'effectue à l'aide de modèles cellulaires validés *in vitro* et *in vivo*. La mutagénicité, dans cette expertise, fait référence à l'induction de mutations de gènes, résultant de modifications du matériel génétique, ponctuelles (portant sur un nombre très limité de bases), transmissibles et non visibles en microscopie. La génotoxicité a une signification plus large et englobe les altérations affectant la structure et le fonctionnement du génome, ainsi que les mécanismes de contrôle du cycle et de la division cellulaires.

Des effets génotoxiques peuvent être responsables de tumeurs, mais la cancérigénicité peut également résulter d'altérations non génomiques, ou « épigénétiques », qui peuvent être détectées par des études *in vitro* complémentaires.

Les études *in vitro* ont permis également d'étudier la toxicité des métabolites réactifs qui ne peuvent pas être retrouvés *in vivo*. Les effets génotoxiques mis en évidence avec les éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol et leurs métabolites sont de différents types :

- mutagénicité sur bactéries et cellules de mammifères du métabolite aldéhydique de l'EGME (MALD) et de l'EGBE ;
- clastogénicité (aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères) des métabolites aldéhydiques (MALD, EALD, BALD) à faible concentration (0,1 – 1 mM) ;
- induction *in vitro* de la formation de micronoyaux et d'aneuploïdie, partagée par EGME, EGEE, EGBE, molécules parentes et métabolites ;
- induction d'échanges entre chromatides sœurs pour ces mêmes éthers de glycol ;
- inhibition de la communication intercellulaire pour des concentrations très élevées (100 mM) pour EGME, EGEE, EGBE, 2PG1ME et DPGBE.

Aucun des effets précédents, à l'exception de l'inhibition de la communication intercellulaire, n'a été rapporté pour les dérivés du propylène glycol étudiés (2PG1ME, 2PG1BE, DPGBE).

L'implication des métabolites dans la génotoxicité des éthers de glycol est bien démontrée *in vitro*. Des études ont souligné la cytotoxicité élevée des métabolites aldéhydiques, par rapport aux métabolites acides et aux éthers de glycol. La cytotoxicité des aldéhydes se manifeste à des concentrations de l'ordre de 0,1 à 1 mM, tandis que celle des acides alkoxyacétiques est observée pour des concentrations dix fois plus élevées, et celle des éthers de glycol

parents pour des concentrations encore supérieures, pouvant dépasser 100 mM (sauf pour l'EGBE dont les effets peuvent se produire à des concentrations voisines de 10 mM). Les métabolites les plus actifs sont ceux dont la chaîne carbonée est la plus courte (le MALD est ainsi le métabolite étudié le plus génotoxique).

Effets génotoxiques des éthers de glycol et de leurs métabolites *in vitro*

Composé	Mutation		ECS	AC	MicroN	Aneupl	ICI	TM
	B	M						
EGME	-	-	±	-	+	+	+	-
MALD (aldéhyde)	+	+	+	+	+	+	-	+
MAA (acide)	-	-	+	-	+	+	-	-
EGEE	-	-	+	±	+	+	+	-
EALD (aldéhyde)	-	-	+	+	+	+	-	-
EAA (acide)	-	-	-	-	+	+	-	-
EGBE	±	-	+, ±	-	+	+	+	-
BALD (aldéhyde)	-	-	+	+	+	+	-	-
BAA (acide)	-	-	-	-	+	+	-	-

B : bactérie ; M : cellule de mammifère ; ECS : échanges de chromatides sœurs ; AC : aberrations chromosomiques ; MicroN : micronoyau ; Aneupl : aneuploïdie ; ICI : inhibition des communications intercellulaires ; TM : transformation morphologique.

Les études de génotoxicité *in vivo* sur mammifères (rat et souris) ont confirmé la toxicité de l'EGME sur les cellules germinales et ses effets d'induction *in vivo* des échanges de chromatides sœurs, alors que les effets clastogènes apparaissaient moins constants. Des dommages à l'ADN de cellules de moelle osseuse et de cellules testiculaires ont été mis en évidence par le test des comètes. Ces altérations génomiques étaient plus marquées sur les cellules testiculaires, mais sont apparues transitoires.

Le mécanisme de génotoxicité des éthers de glycol reste non élucidé. D'après certains résultats, les cibles seraient les cellules en division rapide, telles que les spermatocytes, les cellules embryonnaires et les cellules de la moelle osseuse. Les éthers de glycol pourraient exercer leur toxicité en interférant avec le métabolisme de la tubuline lors du processus de division cellulaire, avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques particulièrement intense dans les tissus en prolifération, et avec les processus apoptotiques. L'aneuploïdie et l'instabilité génomique (échanges entre chromatides sœurs) induites par les éthers de glycol pourraient rendre compte de leur toxicité sur la reproduction.

L'EGBE a des propriétés cancérogènes chez la souris, au niveau hépatique et stomacal, à des expositions de l'ordre de 250 ppm. La cancérogénicité de

LOAEL relatives aux effets génotoxiques observés *in vivo*

Composé	Voie/animal	Cible - Effet	LOAEL (durée d'exposition)
EGME	Inhalation/rat	Moelle osseuse : aberrations chromosomiques	25 ppm (7 h)
	Idem	Cellules germinales : mutation létale dominante	300 ppm (6 h)
DEGME	Inhalation/rat	Moelle osseuse : aberrations chromosomiques	250 ppm (7 h)
	Idem	Cellules germinales : mutation létale dominante	1 000 ppm (7 h)

LOAEL : Valeur la plus basse à partir de laquelle on observe un effet

l'EGBE n'a pas été mise en évidence chez le rat mâle, mais reste suspectée chez la femelle, compte tenu d'effets notés au niveau des glandes surrénales.

Génotoxicité

- Ethers de glycol dont la génotoxicité est démontrée *in vitro* : EGBE, EGEE, EGME, DEGME (et surtout MALD, BALD, EALD, BAA, MAA, EAA)
- Ethers de glycol dont la génotoxicité est démontrée *in vivo* chez l'animal : EGME, DEGME (et surtout MALD)
- Ethers de glycol probablement non génotoxiques *in vitro* et *in vivo* : 2PG1ME, 2PG1BE, DPGBE

Cancérogénicité chez l'animal

- Ether de glycol présentant une potentialité cancérogène : EGBE
- Ether de glycol ne présentant pas de potentialité cancérogène : EGEE

Quels sont les effets systémiques aigus et chroniques et les effets locaux des éthers de glycol chez l'homme ?

Les cas publiés d'intoxication aiguë par des éthers de glycol sont très peu nombreux et ne concernent que l'EGME, l'EGEE et l'EGBE. L'intoxication aiguë systémique fait généralement suite à une ingestion. Elle pourrait également résulter d'une contamination cutanée étendue, mais aucun cas où cette voie était en cause n'a été rapporté. L'intoxication aiguë par l'EGME, l'EGEE ou leurs acétates se traduit par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique avec augmentation des indosés anioniques et une néphropathie tubulaire. Il n'y a, en revanche, pas d'hyperosmolalité car, aux doses toxiques, les concentrations plasmatiques des éthers de glycol sont insuffisantes pour augmenter significativement le trou osmolaire. Une cytolysse hépatique modérée est possible. Ces manifestations étant dues aux métabolites des éthers de glycol, leur survenue est retardée de quelques heures. En cas d'ingestion d'une solution concentrée ou du produit pur, des signes d'irritation du tube digestif seraient également observés. Le traitement de l'intoxication est symptomatique. L'administration d'un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase (éthanol ou 4-méthylpyrazole) est susceptible de prévenir les effets

toxiques des éthers de glycol en inhibant leur biotransformation. L'intoxication aiguë par l'EGBE ou son acétate entraîne une dépression du système nerveux central, une hypotension artérielle, une acidose métabolique avec augmentation des indosés anioniques (mais sans trou osmolaire), une hémolyse habituellement modérée, une néphropathie aiguë tubulaire. Une hypokaliémie est parfois notée. Le traitement proposé est le même que pour l'EGME et l'EGEE.

Quelques cas de dermatite de contact sont rapportés en milieu professionnel avec certains éthers de glycol, en particulier avec l'EGPhE. Les notifications restent peu nombreuses, si l'on se réfère à la très large diffusion de ces solvants. Dans les cas publiés, l'imputabilité des lésions dermatologiques à l'éther de glycol est en règle générale probable ; en revanche, le mécanisme allergique invoqué est incertain.

Plusieurs publications rapportent la survenue de troubles mentaux organiques (troubles mnésiques, difficultés de concentration...) chez des travailleurs exposés à deux éthers de l'éthylène glycol, l'EGME et l'EGPhE. Il n'y a pas d'observation publiée avec les autres éthers de glycol.

Quelles sont les données sur la toxicité hématologique des éthers de glycol chez l'homme ?

Quelques cas d'hémolyse aiguë, toujours modérée, faisant suite à l'ingestion de plusieurs dizaines de millilitres d'EGBE sont publiés. 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. Les travaux menés *in vitro* confirment la faible sensibilité des hématies humaines aux éthers de glycol, en particulier l'EGBE, qui est le plus hémolysant chez les animaux. En effet, de très fortes doses d'EGBE sont nécessaires pour observer des anomalies des hématies humaines.

Chez les salariés exposés aux éthers de glycol, un nombre relativement élevé de travaux ont rapporté des cytopénies sanguines *a priori* d'origine centrale, médullaire. Même si une co-exposition à d'autres solvants ne peut être exclue, 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. Neutropénie et hypoplasie médullaire ont été observées après des expositions associant ou non des solvants différents à l'EGME, l'EGEE et leurs acétates.

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 est nécessaire de s'interroger sur le fait que certains éthers de glycol pourraient être responsables chez

l'homme d'une hypoplasie médullaire, touchant préférentiellement la lignée neutrophile. Mais les produits en cause, les doses toxiques ainsi que les éventuelles susceptibilités individuelles sont très mal connus.

Deux études portant sur de petits effectifs, menées chez des peintres de chantier naval, ont mis en évidence des leucopénies et des anémies associées à l'exposition à l'EGME, l'EGEE et l'EGEEA.

La toxicité des éthers de glycol sur les populations lymphocytaires chez l'homme semble moins importante que la toxicité observée sur la lignée granuleuse. Peu d'études rapportent des lymphopénies. Un rôle leucémogène possible des éthers de glycol n'est pas confirmé par les études récentes ni le risque de maladie de Hodgkin ou de myélome.

Quelles sont les données épidémiologiques concernant les effets des éthers de glycol sur la reproduction, le développement du fœtus et le cancer chez l'homme ?

Un ensemble de résultats concordants est en faveur de l'existence d'un lien entre infertilité masculine (diminution de la concentration du sperme, oligospermie, difficulté à concevoir un enfant) et exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME et leurs acétates, et peut-être à l'un des autres éthers de glycol présents dans l'industrie des semi-conducteurs (DEGDME, 2PG1MEA). Toutefois, la qualité des études est inégale et les effets observés souvent difficiles à attribuer aux seuls éthers de glycol en raison des coexpositions à d'autres solvants.

Il existe à l'heure actuelle moins d'évidences concernant les effets des éthers de glycol sur la fertilité féminine. Toutefois, des anomalies de la durée ou de la régularité des cycles menstruels ainsi qu'une diminution de la fertilité (taux de fécondabilité abaissé ou difficulté à concevoir un enfant) ont été rapportées chez des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux éthers de glycol.

Les composantes historiques et prospectives de deux études américaines menées dans l'industrie des semi-conducteurs sont concordantes pour montrer un effet de l'exposition aux éthers de glycol présents dans l'industrie sur le risque d'avortements spontanés. Le risque augmente avec le niveau d'exposition aux dérivés éthyléniques.

Un syndrome malformatif particulier a été décrit au Mexique, proche mais différent du syndrome d'alcoolisme fœtal, qui pourrait être lié à une forte exposition à l'EGME pendant la grossesse. Toutefois, la part génétique dans la survenue de ces malformations est difficile à estimer. Les autres études sur les malformations (anomalies multiples, anomalies du tube neural, fentes orales) sont peu nombreuses et contradictoires : ainsi, l'existence d'un risque accru

Effets des éthers de glycol chez l'homme : principales études épidémiologiques

Effet recherché	Secteur d'activité	Exposition
Fertilité masculine		
Oligospermie	Peintres chantier naval	EGME, EGEE, dosage métabolites urinaires
	Fonderie	EGEE, dosage métabolites urinaires
Difficulté à concevoir	Semi-conducteurs (SHS)	EGME(A), EGEE(A), 2PG1MEA
	Semi-conducteurs (IBM)	EGEE(A), DEGDME, 2PG1MEA
	Cas/témoins	Dosages métabolites urinaires, EAA, MAA
Fertilité féminine		
Anomalies menstruelles	Semi-conducteurs (SHS)	EGME(A), EGEE(A), 2PG1MEA
Difficulté à concevoir	Semi-conducteurs (IBM)	EGEE(A), DEGDME, 2PG1MEA
Embryotoxicité		
Avortements spontanés	Semi-conducteurs (SHS)	EGME(A), EGEE(A), 2PG1MEA
	Semi-conducteurs (IBM)	EGEE(A), DEGDME, 2PG1MEA
Syndrome malformatif	Fabrication de transistors	EGME
Anomalie tube neural	Cas/témoins	
Toutes malformations	Cas/témoins	EGEE, EGBE, DEGEE, DEGBE, EGnPE, DEGME
Cancérogénicité		
Leucémie aiguë, myéloïde	Cas/témoins	Toute exposition aux éthers de glycol
Cancer du testicule	Royal Navy	EGME, DEGME

d'anomalie du tube neural, en association avec une exposition professionnelle principalement à l'EGBE et au DEGBE dans le cadre de métiers de service, a récemment été remise en cause par les résultats d'une étude menée de façon très similaire.

Les quelques études épidémiologiques conduites sur la relation entre exposition aux éthers de glycol et différents types de cancer chez l'homme (leucémies aiguës myéloïdes, cancer de l'estomac, cancer du testicule) n'apportent pas de résultats convaincants sur un effet cancérigène potentiel de ces solvants.