Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

Expertise Collective

INSERM

Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

Expertise Collective

INSERM

Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire. 1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Ostéosporose : Stratégies de prévention et de traitement. 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. 1996

Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement. 1997

Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque. 1997

Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. 1997

Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998

Insuffisance rénale chronique : Étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998

Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998

Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? 1999

Carences nutritionnelles : Étiologies et dépistage. 1999

Vaccinations : Actualités et perspectives. 1999

© Les Éditions INSERM, 1999
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2-85598-761-X
ISSN 1264-1782

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.
Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC – 20, rue des Grands-Augustins – 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par les Ministères en charge de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement, de l'Emploi et de la Solidarité concernant l'impact des éthers de glycol sur l'environnement et la santé.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 1999. Environ 700 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le centre d'expertise collective (INSERM SC14) a assuré la coordination de cette expertise collective, en collaboration avec le Département du Partenariat Economique et Social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique (Département de l'Information Scientifique et de la Communication).

La Direction générale de l'Administration et du Développement au Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement, la Direction des Relations du Travail et la Direction générale de la Santé au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ont contribué à la réalisation de cette expertise en apportant leur soutien financier et en participant à la réflexion scientifique dans le cadre du comité de suivi.

Groupe d'experts et auteurs

Martin CATALA, histologie, embryologie et cytogénétique, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Sylvaine CORDIER, cancer, reproduction et environnement, INSERM U 170, Villejuif

Marcel DELAFORGE, laboratoire d'étude du métabolisme de médicaments, CEA Saclay, Gif-sur-Yvette

Pierre FENAUX, hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Robert GARNIER, centre anti-poison, Hôpital Fernand Widal, Paris

Luc MULTIGNER, environnement et reproduction, INSERM U 292, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Isabelle RICO-LATTES, laboratoire des interactions moléculaires et réactivité chimique et photochimique, CNRS UMR 5623, Toulouse

Paule VASSEUR, écotoxicité, biodiversité, santé environnementale, Centre des Sciences de l'Environnement, Université de Metz

Ont présenté une communication

Frédéric Yves BOIS, laboratoire de méthodologie de l'évaluation des risques, Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), Verneuil-en-Halatte

André CICOLELLA, unité d'évaluation des risques sanitaires, Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), Verneuil-en-Halatte

Phil DAVISON, BP Chemical Ltd, Hull research and technology Centre, Grande-Bretagne

Pierre-Olivier DROZ, Institut Universitaire Romand de Santé au Travail, Lausanne, Suisse

Pascal EMPEREUR-BISSONNET, Service des études médicales, EDF-GDF, Paris

Raymond VINCENT, évaluation et prévention du risque, Institut national de recherche et de sécurité (INRS), Vandœuvre-les-Nancy

Coordination scientifique et éditoriale

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'INSERM

Michel GARBARZ, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective

Assistance bibliographique et technique

Chantal GRELLIER et Florence LESECQ, Centre d'expertise collective

Iconographie

Service commun n°6 de l'INSERM

Sommaire

Avant-Propos XI

Analyse 1

1. Généralités 1
2. Métabolisme et toxicocinétique chez l'animal 21
3. Toxicité locale 39
4. Toxicité aiguë 51
5. Toxicité à doses répétées 69
6. Hématotoxicité chez l'animal 85
7. Mutagénicité et génotoxicité expérimentales 93
8. Effets sur la fonction de reproduction chez l'animal 111
9. Effets sur le développement chez l'animal 139
10. Hématotoxicité chez l'homme 163
11. Etudes épidémiologiques 171
12. Bilan des études et des résultats 189

Synthèse et recommandations 193

Communications 233

Annexes 323

Avant-Propos

Les éthers de glycol sont des cosolvants eau-huile utilisés dans de nombreuses applications industrielles, en particulier dans les peintures, depuis les années soixante. La publication dans les années quatre-vingt de travaux expérimentaux montrant la toxicité de deux éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol a conduit le Conseil des Communautés européennes à arrêter une directive imposant des restrictions d'usage et de marché pour ces deux éthers de glycol et leurs acétates. En France, trois arrêtés et deux décisions de 1997, 1998 et 1999 ont interdit leur utilisation dans les produits à usage domestique, dans les cosmétiques et les médicaments.

La Direction générale de l'administration et du développement au Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement, la Direction des Relations du Travail et Direction générale de la Santé au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ont demandé à l'INSERM qu'un bilan des connaissances soit réalisé, à travers la procédure d'expertise collective, sur les propriétés toxiques des éthers de glycol et les différents contextes d'exposition à ces produits en France, compte tenu des données accessibles.

Pour répondre à cette demande, un groupe d'experts rassemblant des compétences en chimie, biochimie, biologie du développement et de la reproduction, hématologie, toxicologie clinique et environnementale, épidémiologie a été constitué sous la responsabilité de l'INSERM.

Les questions posées au groupe d'experts étaient les suivantes :
- Quelles sont les données quantitatives sur l'emploi en France des principaux éthers de glycol et leurs secteurs d'utilisation professionnels et domestiques ?
- Quel bilan peut-on faire actuellement de la contamination de l'environnement par les éthers de glycol ?
- Quelle est la toxico-cinétique des éthers de glycol ? Comment les voies d'absorption, la distribution et les différentes voies métaboliques déterminent-elles les effets toxiques de chacun des éthers de glycol ? Comment les modes d'élimination permettent-ils d'évaluer des marqueurs biologiques utilisables chez l'homme ?
- Quelles sont les données concernant l'exposition humaine en milieu professionnel et les méthodes de mesure utilisées ?
- Quels sont les effets mutagènes et génotoxiques des éthers de glycol ?
- Comment les éthers de glycol interfèrent-ils sur le développement embryonnaire et fœtal ? Quel est l'impact des éthers de glycol en matière de tératogenèse ?

• Quels sont les mécanismes d'action des éthers de glycol au niveau des organes cibles : fonction de reproduction, système hématopoïétique, système nerveux central ?
• Quelles sont les données épidémiologiques sur la survenue des effets toxiques en milieu professionnel et en population générale et les liens établis avec différents niveaux d'exposition aux éthers de glycol ?

L'interrogation des bases bibliographiques Medline, Biosis, Embase, Environline, Pollution Abstracs, Toxline a conduit à sélectionner plus de 600 articles. Une interrogation de bases de données synthétiques, comme HSDB (*Hazardous Substances Data Bank)*, RTECS (*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*), CCRIS (*Chemical Carcinogenesis Research Information System*), ainsi que IUCLID (*International uniform Chemical information Database*) a permis de rassembler des résultats toxicologiques pour chaque molécule. Enfin, le rapport technique de toxicologie des éthers de glycol, réalisé en 1995 par le Centre européen d'écotoxicologie et de toxicologie des substances chimiques (ECETOC), a également été pris en considération.

Les données concernant l'exposition professionnelle aux éthers de glycol en France ont été obtenues auprès de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) et de la Direction des relations du travail au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.

La majorité des articles disponibles rapportent des données expérimentales sur les effets toxiques *in vitro* et chez l'animal de deux éthers de glycol seulement, alors que le groupe des éthers de glycol comprend actuellement au moins 36 substances différentes. Dans ce contexte, l'expertise s'est attachée à analyser de façon pluridisciplinaire les effets toxiques des éthers de glycol.

Au cours de six séances de travail organisées entre les mois de février et de juillet 1999, les experts ont présenté une analyse critique et une synthèse des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Les trois dernières séances ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations.

Des intervenants sont venus présenter des points particuliers concernant les propriétés des éthers de glycol, le marché, les secteurs d'activité concernés, les mesures d'exposition en France et les différents aspects d'une évaluation de risque.

Le présent ouvrage comprend deux parties principales. Les chapitres 1 à 12 correspondent au volet analytique de l'expertise collective ; ils rendent compte du travail d'évaluation et de mise en perspective des données et connaissances scientifiques disponibles réalisé par le groupe d'experts sur les différentes facettes du sujet traité. La deuxième partie « synthèse et recommandations » rassemble dans une optique multidisciplinaire les points-clé de l'analyse identifiés par le groupe d'experts et propose, sur cette base, des pistes de réflexion et d'action aux pouvoirs publics et aux divers acteurs concernés.

Enfin, il a paru utile de faire apparaître dans une troisième partie intitulée « communications » les six interventions des personnes auditionnées par le groupe d'experts au cours de son travail. Ces interventions ont nourri la réflexion du groupe, en particulier sur des points où les données publiées sont peu nombreuses. Toutefois, les éventuelles appréciations et conclusions qui peuvent figurer dans ces communications reflètent l'opinion des auteurs. Elles n'engagent pas en tant que telles le groupe d'experts réuni par l'INSERM.

1

Généralités

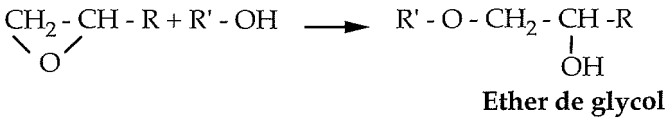
Les éthers de glycol constituent une famille de produits dont l'usage comme solvants s'est largement développé ces trente dernières années. En effet, ces composés ont comme principale propriété d'être à la fois solubles dans l'eau et dans d'autres solvants organiques : ils sont amphiphiles, c'est-à-dire hydrophiles et lipophiles. Ils entrent dans la formulation de nombreux produits à usage industriel ou domestique : peintures, encres d'imprimerie, vernis, teintures, produits de nettoyage, savons liquides, cosmétiques et même certaines formulations pharmaceutiques.

Présentation et nomenclature des éthers de glycol

On distingue deux familles principales d'éthers de glycol : les dérivés de l'éthylèneglycol ($OH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$) et les dérivés du propylène glycol ($OH\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}OH$). Dans chaque famille, il y a deux types de composés : les éthers et les éthers-esters.

Ethers monoalkylés

Ils sont obtenus par réaction de l'oxyde d'éthylène ou de l'oxyde de propylène sur un alcool (figure 1.1).



R = H : oxyde d'éthylène
R = CH_3 : oxyde de propylène
R' = groupement alkyl (méthyl, éthyl, butyl...)

Figure 1.1 : Synthèse des éthers de glycol

Notons que dans le cas des dérivés de l'oxyde de propylène ($R = CH_3$), la réaction écrite ci-dessus correspond à l'étape majoritaire, l'ouverture de l'époxyde se faisant principalement du côté le moins encombré. Cependant, à côté de l'isomère majoritaire, le procédé de synthèse conduit aussi à l'isomère minoritaire (< 10 %) : $HO\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}OR'$ (figure 1.2).

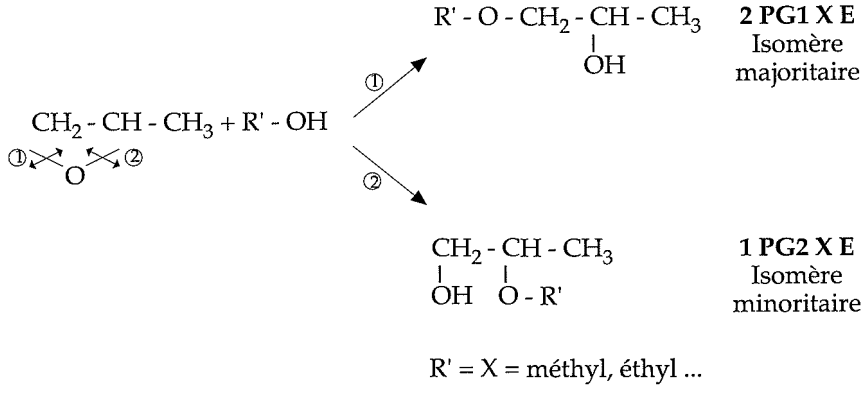


Figure 1.2 : Formation des isomères des dérivés propyléniques

Ethers dialkylés (glymes)

Certains éthers de glycol, éthers dialkylés appelés glymes, de formule générale $CH_3O\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)_n\text{-}CH_3$ (monoglyme n = 1, diglyme n = 2, triglyme n = 3) peuvent aussi être synthétisés par alkylation directe des glycols par des agents alkylants comme les dialkysulfates.

Ethers esters

Ils sont obtenus en faisant réagir un acide organique, généralement l'acide acétique, sur la fonction alcool libre des éthers monoalkylés (figure 1.3).

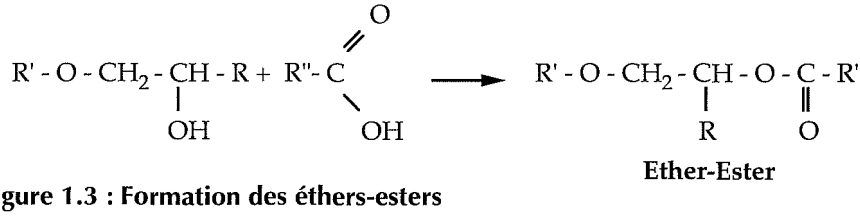


Figure 1.3 : Formation des éthers-esters

(R" = CH_3 généralement). R = H : dérivés de l'oxyde d'éthylène
R = CH_3 : dérivés de l'oxyde de propylène
R' = groupement alkyle (méthyl, éthyl, propyl, butyl...)

Pour les dérivés de l'oxyde de propylène (R = CH_3), l'impureté de synthèse obtenue provient de l'estérification de l'alcool minoritaire HO-CH_2-$CH(CH_3)$-OR', donnant l'ester

$$R''COO\text{-}\ CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}OR'.$$

On peut également synthétiser de manière similaire des éthers et des éthers-esters à partir de dimères et de trimères de l'éthylène glycol ou du propylène glycol : diéthylène glycol, triéthylène glycol, dipropylène glycol, tripropylène glycol (Normant, 1963 ; Allinger et coll., 1975 ; Jungk et coll., 1983 ; Nakatsuji et coll., 1986). Pour ces composés, on ignore la nature et les proportions des différents isomères et énantiomères présents qui peuvent avoir des toxicités différentes.

Dans le tableau 1.I se trouvent rassemblés les principaux composés appartenant à la famille des éthers de glycol, ainsi que leur nom, en accord avec la nomenclature officielle (nomenclature anglosaxonne choisie dans l'ensemble du document), et leur abréviation la plus courante.

Impuretés de synthèse

Différents types d'impuretés peuvent être retrouvés dans le produit de synthèse final : produits initiaux (acide organique), intermédiaires de synthèse (éthylène ou propylène glycol, dioxane), isomères minoritaires de la molécule synthétisée, éthers dérivés de l'éther synthétisé... On peut souligner de manière générale que l'ensemble des impuretés de synthèse constitue une source de métabolites et donc de toxicité additionnelle par rapport à celle propre de l'éther de glycol considéré. Ainsi, la production d'un isomère au cours de la synthèse des dérivés de l'oxyde de propylène peut avoir de l'importance sur le métabolisme (et la toxicité) de ces éthers de glycol. Certaines impuretés de synthèse détectées dans des préparations commerciales, ainsi que leur concentration, sont rassemblées dans le tableau 1.II.

Propriétés physicochimiques des éthers de glycol

Les éthers de glycol sont des composés liquides, incolores, à odeur légèrement éthérée, modérément volatils (tension de vapeur variant de 0,9 à 12,5 mmHg) et d'une viscosité moyenne, rendant aisé leur emploi comme solvants ou cosolvants.

En outre, les éthers de glycol sont des composés amphiphiles à tendance plus marquée hydrophile. Notons que ce caractère amphiphile explique un fort pouvoir de pénétration cutanée. L'amphiphilie des composés peut être estimée par leur logP, qui est le logarithme du coefficient de partage octanol/eau, selon la théorie de Hansch (Hansch et Fujita, 1964 ; Hansch et Lien, 1971). Ces valeurs de logP, prédites par calcul (Logiciel Tsar, Oxford Molecular Ltd),

sont rassemblées dans le tableau 1.III. Elles sont toutes relativement faibles, montrant une tendance à l'hydrophilie qui rend compte de la solubilité des éthers de glycol en milieu aqueux. Les éthers de glycol sont miscibles à l'eau en toutes proportions, du moins pour les éthers de glycol dont la chaîne alkyl comporte moins de 4 atomes de carbone.

Tableau 1.I : Nom, formule chimique et abréviation des éthers de glycol

Nom		Formule chimique	N° CAS
Dérivés de l'éthylène glycol			
EGME	Ethylene Glycol Methyl Ether	CH_3-O-CH_2-CH_2-OH	109-86-4
EGMEA	Ethylene Glycol Methyl Ether Ac	CH_3-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3	110-49-6
EGDME	Ethylene Glycol Dimethyl Ether	CH_3-O-CH_2-CH_2-O-CH_3	110-71-4
DEGME	Diethylene Glycol Methyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_2$-OH	111-77-3
DEGDME	Diethylene Glycol Dimethyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_2$-O-CH_3	111-96-6
TEGME	Triethylene Glycol Methyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_3$-OH	112-35-6
TEGDME	Triethylene Glycol Dimethyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_3$-O-CH_3	112-49-2
EGEE	Ethylene Glycol Ethyl Ether	C_2H_5-O-CH_2-CH_2-OH	110-80-5
EGEEA	Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac	C_2H_5-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3	111-15-9
EGDEE	Ethylene Glycol Diethyl Ether	C_2H_5-O-CH_2-CH_2-O-C_2H_5	629-14-1
DEGEE	Diethylene Glycol Ethyl Ether	C_2H_5-(O-CH_2-CH_2)$_2$-OH	111-90-0
DEGEEA	Diethylene Glycol Ethyl Ether Ac	C_2H_5-(O-CH_2-CH_2)$_2$-O-CO-CH_3	112-15-2
DEGDEE	Diéthylene Glycol Diethyl Ether	C_2H_5-(O-CH_2-CH_2)$_2$-O-C_2H_5	112-36-7
TEGEE	Triethylene Glycol Ethyl Ether	C_2H_5-(O-CH_2-CH_2)$_3$-OH	112-50-5
EGnPE	Ethylene Glycol n-Propyl Ether	C_3H_7-O-CH_2-CH_2-OH	2807-30-9
EGnPEA	Ethylene Glycol n-Propyl Ether Ac	C_3H_7-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3	20706-25-6
EGiPE	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether	$(CH_3)_2$-CH-O-CH_2-CH_2-OH	109-59-1
EGiPEA	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether Ac	$(CH_3)_2$-CH-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3	15234-20-98
EGPhE	Ethylene Glycol Phenyl Ether	C_6H_5-O-CH_2-CH_2-OH	122-99-6
EGBE	Ethylene Glycol n-Butyl Ether	C_4H_9-O-CH_2-CH_2-OH	111-76-2
EGBEA	Ethylene Glycol n-Butyl Ether Ac	C_4H_9-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3	112-07-2
DEGBE	Diethylene Glycol Butyl Ether	C_4H_9-(O-CH_2-CH_2)$_2$-OH	112-34-5
DEGBEA	Diethylene Glycol Butyl Ether Ac	C_4H_9-(O-CH_2-CH_2)$_2$-O-CO-CH_3	124-17-4
TEGBE	Triethylene Glycol n-Butyl Ether	C_4H_9-(O-CH_2-CH_2)$_3$-OH	143-22-6
EGHE	Ethylene Glycol n-Hexyl Ether	C_6H_{13}-O-CH_2-CH_2-OH	112-25-4
DEGHE	Diethylene Glycol n-Hexyl Ether	C_6H_{13}-(O-CH_2-CH_2)$_2$-OH	112-59-4

CAS : *Chemical abstracts services* ; Ac : acétate

Nom		Formule chimique	N°CAS
Dérivés du propylène glycol			
2PG1ME	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether	$\mathbf{CH_3}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-OH	107-98-2
2PG1MEA	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-Acetate	$\mathbf{CH_3}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-O-CO-CH_3	108-65-6
PGDME	Propylene Glycol DiMethyl Ether	$\mathbf{CH_3}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-O-CH_3	7778-85-0
DPGME	Dipropylene Glycol Methyl Ether	$\mathbf{CH_3}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_2$-OH	34590-94-8
DPGMEA	Dipropylene Glycol Methyl Ether Acetate	$\mathbf{CH_3}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_2$-O-CO-CH_3	88917-22-0
DPGDME	Dipropylene Glycol Dimethyl Ether	$\mathbf{CH_3}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_2$-O-CH_3	111109-77-4
TPGME	Tripropylene Glycol Methyl Ether	$\mathbf{CH_3}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_3$-OH	25498-49-1
1PG2ME	1-Propylene Glycol 2-Methyl Ether	$\mathbf{CH_3}$-CH(-O-CH_3)-CH_2-OH	1589-47-5
1PG2MEA	1-Propylene Glycol 2-Methyl Ether 1-Acetate	$\mathbf{CH_3}$-CH(-O-CH_3)-CH_2-O-CO-CH_3	70657-70-4
2PG1EE	2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether	$\mathbf{C_2H_5}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-OH	1569-02-4
2PG1EEA	2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether 2-Acetate	$\mathbf{C_2H_5}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-O-CO-CH_3	54839-24-6
DPGEE	Dipropylene Glycol Ethyl Ether	$\mathbf{C_2H_5}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_2$-OH	300025-38-8
2PG1PhE	2-Propylene Glycol 1-Phenyl Ether	$\mathbf{C_6H_5}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-OH	770-35-4
2PG1BE	2-Propylene Glycol 1-n-Butyl Ether	$\mathbf{C_4H_9}$-O-CH_2-CH(-CH_3)-OH	5131-66-8/ 29387-86-8
DPGBE	Dipropylène Glycol Butyl Ether	$\mathbf{C_4H_9}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_2$-OH	24083-03-2
TPGBE	Tripropylene Glycol Butyl Ether	$\mathbf{C_4H_9}$-(O-CH_2-CH(-CH_3))$_3$-OH	55934-93-5
PGMtBE	Propylene Glycol mono-tert-butylique Ether	$\mathbf{(CH_3)_3}$-**C**-O-CH_2-CH(-CH_3)-OH	57018-52-7

Tableau 1.II : Principales impuretés de synthèse des éthers de glycol commerciaux (données fournies par les producteurs, documents techniques)

Ether de glycol N° CAS	Impureté (CAS-N°)	Concentration (%)
Dérivés de l'éthylène glycol		
DEGME 111-77-3	Ethylene glycol (107-21-1)	0 à 0,5
TEGME 112-35-6	DEGME (111-77-3)	< 1
EGEEA 111-15-9	EGEE (110-80-5)	0 à 0,5
DEGEE 111-90-0	Ethylene glycol (107-21-1) TEGEE (112-50-5)	< 1 < 1
EGPhE 122-99-6	2-(2-phenoxyethoxy)ethanol 104-68-7	< 10
DEGBE 112-34-5	EGBE (111-76-2)	0 à 1
DEGBEA 124-17-4	DEGBE (112-34-5) 2-(2hydroxyethoxyethyl acetate) (2093-20-1)	< 3 < 2
TEGBE 143-22-6	3,6,9,12 – tetraoxahexadecan-1-ol (1559-34-8)	20-25
Dérivés du propylène glycol		
2PG1ME 107-98-2	1PG2ME (1589-47-5)	0,5 à 2
2PG1MEA 108-65-6	1PG2MEA (70657-70-4) 2PG1ME (107-98-2)	0,5 à 5 < 0,5
DPGME 34590-94-8	1-propanol,2-[2-(2-methoxypropoxy) propoxy] (10213-77-1) 2PG1ME (107-98-2) PGME TPGME	< 2 < 1 0,2 à 0,9 0,04 à 1,1
TPGME 25498-49-1	DPGME (34590-94-8) 2PG1ME (107-98-2)	< 0,5 < 0,1
2PG1EE 1569-02-4	2-éthoxy-1-propanol	2 à 5

Les éthers de glycol sont aussi compatibles avec les alcools (tels que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol), les esters et certains hydrocarbures aromatiques. Les éthers de glycol sont donc utilisés largement comme cosolvants eau-huile.

Ils peuvent en outre être utilisés comme intermédiaires de synthèse, par exemple dans la préparation d'agents tensioactifs polyéthoxylés (Dittmann, 1973 ; Puisieux et Seiller, 1983).

Tableau 1.III : LogP des éthers de glycol

Ethers de glycol	LogP	Ethers de glycol	LogP
Dérivés de l'éthylène glycol		**Dérivés du propylène glycol**	
EGME	– 0,430	2PG1ME	- 0,017
EGMEA	– 0,301	2PG1MEA	0,112
EGDME	– 0,152	PGDME	0,313
DEGME	– 0,595	DPGME	0,231
DEGDME	0,510	DPGMEA	0,360
TEGME	– 0,760	DPGDME	0,510
TEGDME	– 0,481	TPGME	- 0,760
EGEE	– 0,088	1PG2ME	- 0,017
EGEEA	0,042	1PG2MEA	0,112
EGDEE	0,533	2PG1EE	0,326
DEGEE	– 0,252	2PG1EEA	0,455
DEGEEA	– 0,123	DPGEE	0,574
DEGDEE	0,368	2PG1PhE	1,760
TEGEE	– 0,417	2PG1BE	1,190
EGnPE	0,381	TPGBE	1,687
EGnPEA	0,510		
EGiPE	0,326		
EGiPEA	0,455		
EGPhE	1,351		
EGBE	0,777		
EGBEA	0,906		
DEGBE	0,613		
DEGBEA	0,742		
TEGBE	0,448		
EGHE	1,570		
DEGHE	1,405		

Notons enfin une propriété physicochimique particulière des glymes : leur aptitude à chélater les ions alcalins et alcalinoterreux comme par exemple le lithium, chélaté par le diglyme ou le triglyme. Ces propriétés de chélation de certains métaux rendent les glymes très intéressants comme solvants de synthèse (Agami, 1968 ; Agami et Prévost, 1968), mais soulèvent également l'éventuelle question de leur rôle dans la toxicité des glymes.

Utilisation industrielle des éthers de glycol

Ce sont surtout les éthers monoalkylés et les éthers esters (meilleurs cosolvants eau-huile) qui sont utilisés dans les formulations industrielles.

L'utilisation des éthers de glycol de série éthylénique remonte aux années trente. L'ethylène glycol méthyl éther (EGME) était utilisé comme solvant sous le nom de méthylcellosove® (*Union Carbide*). Ce nom commercial de cellosolve provient d'un des premiers usages des éthers de glycol éthyléniques comme solvant des nitrocelluloses. Mais c'est dans les années soixante, et surtout soixante-dix, avec le développement des peintures polyuréthannes et époxydiques d'une part et des peintures à l'eau (acryliques, vinyliques) d'autre part, que leur emploi va s'amplifier (Donley, 1936 ; Cicolella, 1992 ; ECETOC, 1995 ; Vincent, 1996).

Ainsi, jusqu'en 1980, les éthers de glycol utilisés appartenaient à la série éthylénique. La publication des travaux de Nagano et coll. (1979) sur la toxicité potentielle de ces composés a eu pour conséquence d'amorcer le remplacement des dérivés éthyléniques par les dérivés propyléniques. D'après les données rassemblées entre 1983 et 1998 dans la base SEPIA de l'INRS, sur plus de 42 000 préparations, près de 10 % contiennent des éthers de glycol de la série éthylénique et près de 4 % des dérivés de la série propylénique. Dans le tableau 1.IV se trouvent rassemblées les concentrations en éthers de glycol relevées à cette époque dans différents produits industriels. L'exploitation de la base de données COLCHIC (Collecte des données des laboratoires de chimie de l'INRS et des CRAM) montre que l'infléchissement de l'utilisation des dérivés de l'éthylène glycol au profit de celle des dérivés du propylène glycol peut être datée des années 1993-1994. Si l'on ne considère que la période 1993-1998, 9 % des préparations contiennent des éthers de glycol de la série éthylénique et 7 % des dérivés de la série propylénique.

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. Il existe neuf producteurs européens. Le tableau 1.V montre la répartition par régions du marché mondial des éthers de glycol. Le tropisme observé pour la série dérivée de l'éthylène glycol peut s'expliquer par le fait que l'oxyde d'éthylène est un important sous-produit de l'industrie pétrolière, ce qui n'est pas le cas de l'oxyde de propylène.

Les différents secteurs d'activité concernés par l'utilisation des éthers de glycol sont rassemblés dans le tableau 1.VI.

Méthodes d'analyse

Afin d'évaluer les taux d'exposition aux éthers de glycol, il est nécessaire de disposer de méthodes d'analyse fiables et sensibles. Les méthodes d'analyse utilisées sont essentiellement la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et

Tableau 1.IV : Concentrations en éthers de glycol relevées dans différents produits (SEPIA, INRS, 1991)

Ethers de glycol	Produits concernés	Concentrations relevées (%)
EGEE	Peintures, encres, vernis	0,1-100
EGEEA	Peintures, encres, vernis	0,1-100
DEGEE	Huiles de coupe	1-5
	Peintures hydrodiluables	1-5
EGBE	Cosmétiques	1-10
	Peintures, encres, vernis	0,1-100
	(dont peintures hydrodiluables)	(1-5)
	Produits d'entretien	0,2-80
	(dont nettoyants de surface)	(1-30)
	Huiles de coupe	3
DEGBE	Huiles de coupe	1-5
	Peintures hydrodiluables	1-5
2PG1ME	Peintures hydrodiluables	1-5
2PG1MEA	Peintures hydrodiluables	1-5

Tableau 1.V : Marché mondial 1997 des éthers de glycol

	Tonnage commercialisé (kt/an)			
Éthers de glycol	Japon	États-Unis	Union européenne	France
Dérivés de l'éthylène glycol				
EGME*, EGEE, EGEEA, DEGME, DEGEE	13	70	40	4,7
EGBE	} 47	130	80	6,7
DEGBE		45	30	4,5
EGBEA, DEGBEA	9	15	20	1,2
Dérivés du propylène glycol				
2PG1ME, DPGME	12	} 85	110	7,6
2PG1MEA	13		50	4,9
Divers	15	65	20	2,2
Total	**109**	**410**	**350**	**31,8**

* : la production mondiale d'EGME, EGMEA, EGEE et EGEEA était en 1986 de 36 172 tonnes, 453 tonnes, 55 179 tonnes et 38 065 tonnes, respectivement.

la chromatographie liquide haute performance (HPLC). La chromatographie en phase gazeuse est une méthode de séparation des composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. Elle permet ainsi l'analyse de mélanges éventuellement très complexes dont les constituants peuvent différer d'une façon importante quant à leur nature et leur volatilité. La CPG présente des limitations lors de l'analyse de substances peu

Tableau 1.VI : Secteurs d'activité concernés par l'emploi d'éthers de glycol

Produits	Secteurs d'activité/emplois	Ethers de glycol
Peintures, encres, vernis, teintures	Vernissage métallique, fabrication d'emballage métallique, peintures sur matières plastiques Industrie automobile : cataphorèse, peintures de finition, peintres-carrossiers Industrie aéronautique 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	EGME, EGEE(A), EGBE(A), DEGME, DEGBE(A), DEGEE, 2PG1ME(A), 2PG1EE(A), DPGME
Colles et adhésifs	Bâtiment Emballage/Transformation Maroquinerie/Chaussures	
Produits d'entretien	Femmes de ménage Laveurs de voitures	EGBE, DEGBE, 2PG1ME(A), 2PG1BE, DPGME, EGEE(A), DEGME, DEGEE
Cosmétiques	Coiffure Parfumerie	2PG1ME, EGBE, DEGEE, DEGBE, EGPhE, TPGME, DPGME
Fluides de coupe	Industries métallurgiques et mécaniques (fraisage, tournage, rabotage)	EGBE, EGEE, DEGEE, DEGBE
Phytosanitaires	Agriculture	EGME, EGBE, DEGDME
Carburant aéronautique	Aéronautique	EGME, DEGME
Produits photographiques	Photographie	DEGBEA

volatiles, ou polaires, de substances thermolabiles ou de substances ionisées (donc peu volatiles). L'HPLC est une méthode de séparation de solutés pour laquelle en revanche il n'y a pas de limitation liée à la volatilité des solutés ni à leur stabilité thermique. Par contre, cette méthode ne permet pas l'analyse des subtances gazeuses. Les principes de ces deux méthodes sont tellement semblables que les chromatographies en phase gazeuse et en phase liquide peuvent être assez largement décrites par des théories communes. Dans les deux cas, un fluide (gazeux pour la CPG et liquide pour la HPLC) appelé phase mobile (ce qui détermine la dénomination de chaque technique) parcourt un tube appelé colonne, renfermant un granulé poreux éventuellement imprégné d'un liquide appelé phase stationnaire. A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers celle-ci. Si la « phase stationnaire » a été bien choisie, les constituants du mélange sont inégalement retenus par celle-ci dans la traversée de la colonne. De ce phénomène appelé « rétention », il

résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont en outre inégales. Ceci les conduit à sortir de la colonne les uns après les autres au sein de la phase mobile, avec des temps de rétention différents.

Les méthodes de détection associées à ces deux méthodes d'analyse sont la spectrophotométrie d'absorption ultraviolette (UV), visible (limitée à l'HPLC), l'ionisation de flamme et la capture d'électrons (limitées à la CPG), la détection de radioactivité et la spectrométrie de masse utilisées pour les deux techniques chromatographiques.

La spectrophotométrie d'absorption est la méthode de détection la plus couramment utilisée pour l'HPLC : elle mesure l'absorbance des différents solutés selon les cas, à une longueur d'onde donnée ou à longueur d'onde variable. L'ionisation de flamme est la technique de détection la plus utilisée en CPG : les effluents de la colonne chromatographique pénètrent dans une flamme dont le combustible (hydrogène) est prémélangé au gaz vecteur et dont le comburant (air) arrive extérieurement et alimente la combustion par diffusion. Les composés organiques élués de la colonne forment des ions qui sont collectés au moyen de deux électrodes. Le courant très faible qui en résulte est transformé par l'électromètre en une tension qui est enregistrée. La capture d'électrons est un mode de détection sélectif très utilisé en CPG. Une source radioactive, émettant des particules *beta*, est utilisée pour ioniser le gaz vecteur traversant la cellule. Dans celle-ci sont placées deux électrodes (anode, cathode) qui créent un champ électrique. Les électrons sont suffisamment freinés par les molécules du gaz vecteur – azote ou mélange argon méthane- – pour que le courant qui s'établit dans la cellule après polarisation ne varie pas lorsque passent des molécules possédant peu d'affinité pour les électrons. Si un composé ayant une forte affinité pour les électrons est élué de la colonne, il en capte au passage, ce qui entraîne une diminution du courant qui est enregistrée après amplification. La détection de radioactivité peut être couplée à la CPG ou à l'HPLC. Elle utilise un scintillateur et sert principalement à la détection de molécules marquées au tritium et au carbone 14, notamment dans l'étude des métabolismes. La détection par spectrométrie de masse, applicable également à la CPG et à l'HPLC est un mode de détection très sensible, très efficace pour l'analyse de traces dans un mélange complexe. Par ailleurs, son caractère est universel. Cette technique consiste à coupler à la sortie du chromatographe un appareil de spectrométrie de masse dont le mode d'analyse sera fonction de l'échantillon à analyser. Notons, comme dernier avantage, la possibilité d'identifier des solutés inconnus (par la caractérisation de sa masse et de fragments caractéristiques). C'est donc la méthode de détection la plus appropriée pour analyser de manière générale les éthers de glycol. Les seuils de détection des différentes méthodes chromatographiques sont repris dans le tableau 1.VII.

Tableau 1.VII : Seuil de détection des différentes méthodes chromatographiques

	Méthodes de détection				
Méthodes d'analyse	UV	IF	CE	DR	SM
CPG		20-100 pg	0,1 pg	0,1 pg	< 0,1 pg
HPLC	ng			0,1 pg	< 0,1 pg

CPG : chromatographie en phase gazeuse ; HPLC : chromatographie liquide haute performance ; UV : spectrophotométrie d'absorption UV ; IF : ionisation de flamme ; CE : capture d'électrons ; DR : détection de radioactivité ; SM : spectrométrie de masse

L'évaluation de l'exposition se fait aujourd'hui surtout par analyse de prélèvements atmosphériques. Ces analyses sont essentiellement conduites par chromatographie en phase gazeuse, couplée dans certains cas à la spectrométrie de masse. Les méthodes de détection le plus généralement utilisées sont 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 pg par échantillon, en éther de glycol dosé) (Johanson et Dynesius, 1988 ; Kennedy et coll., 1990 ; Vincent et coll., 1990 ; Komarek et coll., 1997). Ainsi, ce type de méthode peut aussi être utilisé pour doser les éthers de glycol comme contaminants de l'eau (Ross et coll., 1992).

L'analyse des différentes voies métaboliques des éthers de glycol fait également le plus souvent appel à la chromatographie en phase gazeuse, les modes de détection utilisés étant l'ionisation de flamme, la capture d'électrons, la détection de radioactivité et la spectrométrie de masse. La CPG nécessite une préparation des échantillons : ainsi, les métabolites glucuro- ou sulfo- conjugués des éthers de glycol sont hydrolysés avant analyse et donc non dosés (Johanson et Johnsson, 1991 ; Johanson et coll., 1989 ; Hubner et coll., 1992 ; Sakai et coll., 1993 ; Laitinen, 1997). La chromatographie liquide haute performance (HPLC) est très utilisée dans les études récentes (moins de 10 ans) pour la séparation des différents métabolites libres ou conjugués. Elle ne nécessite pas de préparation importante des échantillons. En revanche, la sensibilité de détection par absorption ultraviolette est très faible. De nombreuses études ont été effectuées en utilisant les précurseurs radioactifs. Cette utilisation n'étant toutefois pas possible chez l'homme, un autre mode de détection plus sensible comme la spectrométrie de masse est nécessaire (Rettenmeier et coll., 1993).

Chez l'homme, compte tenu des risques d'exposition cutanée et du pouvoir de pénétration des éthers de glycol par cette même voie, certains prélèvements biologiques comme l'urine sont également analysés pour évaluer les expositions. Comme pour les prélèvements atmosphériques, les méthodes d'analyse

privilégiées relèvent de la chromatographie en phase gazeuse. Ce type d'analyse permet particulièrement de doser les acides alkoxycarboxyliques, métabolites principaux des éthers de glycol éthyléniques. Cette méthode nécessite cependant des extractions et la concentration des prélèvements urinaires. La technique d'analyse par HPLC couplée à une détection par spectrométrie de masse (HPLC-SM) ne nécessite pas de préparation préalable des échantillons : elle apparaît donc comme une méthode de choix devant permettre d'atteindre des seuils de détection faibles, compatibles avec des taux d'exposition de quelques ppm. À l'exception du CO_2, tous les autres métabolites peuvent être séparés et dosés par l'association de ces techniques (Jonsson et Steen 1978, Miller et coll., 1983 ; Moss et coll., 1985 ; Ghanayem et coll., 1987a et b ; Medinsky et coll., 1990 ; Tanii et coll., 1992 ; Sabourin et coll., 1992 ; Aasmoe et Aarbakke, 1997). Le coût de ce type d'analyse reste raisonnable (300 à 600 francs par analyse en semi-routine) Les indications des méthodes de dosage sont présentées dans le tableau 1.VIII.

Tableau 1.VIII : Indications des méthodes d'analyse des éthers de glycol

		Indications	
Méthodes	Préparation des échantillons	Prélèvements atmosphériques	Prélèvements biologiques
CPG-IF	oui	+ +	+ + analyse des métabolites
CPG-CE	oui	+ +	+ + analyse des métabolites
CPG-DR	oui		+ analyse des métabolites (non applicable chez l'homme)
CPG-SM	oui	+	+ analyse des métabolites
HPLC-UV	non		+ sensibilité faible
HPLC-DR	non		+ non applicable chez l'homme
HPLC-SM	non		+ + + analyse des métabolites

Impact des éthers de glycol sur l'environnement

Les industries qui fabriquent, transforment et utilisent les éthers de glycol peuvent en émettre dans l'air et en libérer dans les eaux de surface ou souterraines. En 1992, aux Etats-Unis, environ 1 700 tonnes d'EGME et 500 tonnes d'EGEE étaient rejetées dans les milieux environnementaux (Eckel et coll., 1996). Ces éthers de glycol étaient retrouvés dans les sites de décharge comme les polluants habituels.

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 (Staples et coll., 1998). D'après leurs propriétés physicochimiques, 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 (OMS, 1998) : ils étaient respectivement de 1,6 et 0,1 $\mu g/m^3$ (Ciccioli et coll., 1993, 1996). Dans l'air des habitations situées en milieu non industriel, elles sont de l'ordre de 1 $\mu g/m^3$ dans des bureaux aux Etats-Unis et de 8 $\mu g/m^3$ dans des logements en Italie (ATSDR, 1996). 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. Des niveaux inférieurs à 100 µg/l d'EGBE ont été mesurés dans des eaux d'effluents industriels aux Etats-Unis (ATSDR, 1996), mais au Japon, dans une rivière polluée par les rejets de l'industrie du cuir, des concentrations allant de 1 300 à 5 700 µg/l ont été rapportées (Yasuhara et coll., 1981). 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 (Ross et coll., 1992).

La demi-vie dans l'eau des éthers de glycol a été estimée de 1 à 4 semaines dans les eaux de surface et à moins de deux mois dans les eaux souterraines (Howard et coll., 1991). 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 (Gonsior et West, 1995). Il n'existe pas de données quantitatives sur la présence d'éthers de glycol dans l'eau de boisson et les aliments.

L'ensemble des travaux suggère que les éthers de glycol et leurs acétates ne s'accumulent pas dans l'environnement puisqu'ils sont dégradés dans l'atmosphère (photolyse directe ou indirecte, Grosjean, 1990) et biodégradables en milieu aérobie (pour DEGME et DEGBE, voir Rapport de l'analyse des risques, RIVM, 1998).

Les données d'écotoxicité disponibles concernent essentiellement les espèces aquatiques et les microorganismes (pour revue, voir Staples et coll., 1998 et tableau 1.IX). Les résultats ne font pas état d'une toxicité aiguë élevée des éthers de glycol : celle-ci ne se manifeste généralement qu'à concentration supérieure à 100 mg/l. Ainsi, les valeurs de CL 50 de l'EGBE se situent entre

Tableau 1.IX : Données pour l'évaluation des risques en milieu aquatique de l'EGBE, du DEGBE et du DEGME

Ether de glycol	Organisme	Durée d'exposition	CL ou CE 50 (mg/l)	NOEC ou LOEC (mg/l)	Facteur de sécurité	PNEC[a] (mg/l)	PEC[b] (mg/l)
EGBE[c]	Poissons	48 h	165-1 880		1 000	0,05*	
		96 h	1 490-2 140				
	Daphnies	24 h	1 720-5 000			0,05-5**	
		48 h	835				
	Algues	7 j (algues vertes)		125-900			
		8 j (cyanobactérie)		35	50		
	Microorg.	16 h	> 1 000				
DEGBE[d]	Poissons	96 h	1 300-2 000			0,01-0,3***	0,01
	Daphnies	24 h	2 800-3 200				
		48 h	> 100				
	Algues	8 j (algues vertes)		1 000			
		(cyanobactéries)		53	50	1	
	Microorg.	*Pseudomonas*	255-1 170				
		Autres esp.	73-2 774				
DEGME[e]	Poissons	96 h	> 500			0,02-0,3***	0,01
			5 700-7 500				
	Daphnies	48 h	> 500		1 000	0,12	
			1 192				
	Algues	72 h (algues vertes)	> 500				
	Microorg.	0,5 h (boues activées)	> 2 000				
		17 h *Pseudomonas*	> 10 000				

a : concentrations prédites sans effets sur l'environnement à long terme ; b : concentrations prédites dans les eaux de surface ; c : données OMS, 1998 ; d : données rapport de l'analyse des risques, RIVM 1998 ; e : données rapport de l'analyse des risques, RIVM 1998 ; microorg. : microorganisme ; NOEC : no observed effect concentration ; LOEC : lowest observed effect concentration ; * : concentrations après traitement d'épuration ; ** : concentrations mesurées dans les eaux de surface sans traitement d'épuration ; *** : concentrations dans les eaux de surface après traitement d'épuration, selon différents scénarios d'utilisation

165 et 2 140 mg/l sur les poissons après 48 h et 96 h d'exposition, entre 835 et 5 000 mg/l sur les daphnies après 48 h (1 192 mg/l pour le DEGME) ; les valeurs de NOEC sur les microalgues s'étendent de 35 mg/l à 900 mg/l après 7 à 8 jours. Le risque environnemental serait faible si les concentrations dans le milieu aquatique n'excédaient pas 100 µg/l. Par contre, la question se pose lorsque les rejets ne transitent pas par une station d'épuration avant d'être envoyés dans le milieu naturel : les concentrations peuvent alors atteindre, voire dépasser, le mg/l, avec des conséquences possibles pour les espèces aquatiques, notamment pour les espèces benthiques, compte tenu de l'adsorption des éthers de glycol sur les sédiments de rivière. On ne dispose pas de

données expérimentales de toxicité sur les invertébrés et vertébrés du sol, pour évaluer les risques au niveau du compartiment terrestre autrement que par l'extrapolation des modèles de QSARs (relations structure-activité qualitatives et quantitatives).

Si, globalement, les éthers de glycol ne semblent pas induire d'effet toxique à court terme dans le milieu aquatique, 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.

BIBLIOGRAPHIE

AASMOE L, AARBAKKE J. Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 1997, **27** : 1237-1244

AGAMI C, PREVOST C. Basicité des diéthers méthyliques de glycol en milieu aprotonique. *Bull Soc Chim Fr* 1968, **11** : 4467-4470

AGAMI C. Les solvants aprotoniques II-le diméthoxy-1,2 éthane (monoglyme). *Bull Soc Chim Fr* 1968, **3** : 1206-1210

ALLINGER NL, CAVA MP, DE JONGH DC, JOHSON CR, LEBEL NA, STEVENS CL. Chimie Organique. Ediscience, 1975

ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate (august 1996 draft). Atlanta, GA, US, 1996

CICCIOLI P, BRANCALEONI E, CECINATO A, SPARAPANI R, FRATTONI M. Identification and determination of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds in forest areas of nothern and southern Europe and a remote site of the Himalaya region by high resolution gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1993, **643** : 55-69

CICCIOLI P, CECINATO A, BRANCALEONI E, FRATTONI M, BRUNER F, MAIONE M. Occurrence of oxygenated volatile organic compounds (VOC) in Antarctica. *Int J Anal Chem* 1996, **62** : 245-253

CICOLELLA A. Les éthers de glycol. Etat actuel des connaissances. Perspectives de recherche. *Cah Notes Doc* 1992, **148** : 359-378

DITTMANN EC. Structure activity relations in homologous alkyl polyglycol ethers. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Fur Pharmakologie* 1973, **276** : 199-210

DONLEY DE. Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. *J Ind Hyg Toxicol* 1936, **18** : 571-577

ECETOC WORKING GROUP. Technical Report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol of Chemicals* 1995, **64** : 1-348

ECKEL W, FOSTER G, ROSS B. Glycol ethers as ground water contaminants. *Occup Hyg* 1996, **2** : 97-104

GARDAIS JP, GORIN P, PREVOT A, SERPINET J, TRANCHANT J, UNTZ G. Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse. MASSON Eds, 3ème édition, 1982.

GHANAYEM BI, BURKA LT, MATTHEWS HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity : role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther* 1987a, **242** : 222-231

GHANAYEM BI, BURKA LT, SANDERS JM, MATTHEWS HB. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug Metab Dispos* 1987b, **15** : 478-484

GONSIOR SJ, WEST RJ. Biodegradation of glycol ethers in soil. *Environ Toxicol Chem* 1995, **14** : 1273-1279

GROESENEKEN D, VAN VLEM E, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R. Gas chromatography determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *Br J Ind Med* 1986, **43** : 62-65

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *Int Arch Occup Environ Health* 1989, **61** : 249-254

GROSJEAN D. Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 2. Saturated aliphatics : acetaldehyde, dioxane, ethylene glycol ethers, propylene oxide. *J Air Waste Manage Assoc* 1990, **40** : 1522-1531

HANSCH C, FUJITA T. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J Am Chem Soc* 1964, **86** : 1616-1626

HANSCH C, LIEN EJ. Structure activity relationships in antifungal agents. A survey. *J Med Chem* 1971, **14** : 653-670

HOWARD PH, BOETHLING RS, JARVIS WF, MEYLAN WM, MICHALENKO EM. Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc, 1991

HUBNER B, GEIBEL K, ANGERER J. Gas-chromatography determination of propylene- and diethylene glycol ethers in urine. *Fres Genius J Anal Chem* 1992, **342** : 746-748

JOHANSON G, DYNESIUS B. Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 561-564

JOHANSON G, JOHNSSON S. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. *Arch Toxicol* 1991, **65** : 433-435

JOHANSON G, MICHEL I, NORBACK D, NISE G, TILLBERG A. Biological monitoring of exposure to ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol Supp* 1989, **13** : 108-111

JOHANSON G. Analysis of ethylene glycol ether metabolites in urine by extractive alkylation and electron-capture gas chromatography. *Arch Toxicol* 1989, **63** : 107-111

JONSSON AK, STEEN G. n-Butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled n-butoxyethanol (Butylcellosolve). *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1978, **42** : 354-356

JUNGK SJ, MOORE JA, GANDOUR RD. Efficient synthesis of e-pivot lariat ethers. *J Org Chem* 1983, **48** : 1116-1120

KENNEDY ER, O'CONNOR PF, GROTE AA. Application of multidimensional gas chromatography-mass spectrometry to the determination of glycol ethers in air. *J Chromatogr* 1990, **522** : 303-313

KOMAREK K, PITTHARD V, KOSTRUBANICOVA E, SKVARENINA S, HOFFMANN J. Capillary gas chromatography-mass spectrometry of lower oxyethylenated aliphatic alcohols. *J Chromatogr* 1997, **773** : 219-226

LAITINEN J. Biomonitoring of technical grade 1-alkoxy-2-propanol acetates by analysing urinary 2-alkoxypropionic acids. *Sci Total Environ* 1997, **199** : 31-39

MEDINSKY MA, SINGH G, BECHTOLD WE, BOND JA, SABOURIN PJ et coll. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **102** : 443-455

MILLER RR, HERMANN EA, LANGVARDT PW, MCKENNA MJ, SCHWETZ BA. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **67** : 229-237

MOSS EJ, THOMAS LV, COOK MW, WALTERS DG, FOSTER PM et coll. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 480-489

NAGANO K, NALAYAMA E, KOYANO M, OOBAYASCHI H, ADACHI H, YAMADA T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol monoalkylethers. *Jap J Ind Health* 1979, **21** : 29-35

NAKATSUJI Y, TSUJI Y, IKEDA J, OKAHARA M. Reactions of oligoethylene glycol diglycidyl ethers with hydroxycompounds. *J Org Chem* 1986, **51** : 78-81

NORMANT H. Chimie Organique. MASSON Ed, 1963

OMS. Concise international chemical assessment document 10 : 2-butoxyethanol. 1998

PUISIEUX F, SEILLER M. Agents de surface et émulsions. LAVOISIER Ed, 1983

RETTENMEIER AW, HENNIGS R, WODARZ R. Determination of butoxyacetic acid and N-butoxyacetyl-glutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : S151-S153

RAPPORT DE L'ANALYSE DES RISQUES. DEGME, RIVM, 1998

RAPPORT DE L'ANALYSE DES RISQUES. DEGBE, RIVM, 1998

ROSS B, JOHANSON G, FOSTER GD, ECKEL WP. Glycol ethers as groundwater contaminants. *Appl Hydrogeology* 1992, **1** : 66-76

ROSSET R, CAUDE M, JARDY A. Manuel pratique de chromatographie en phase liquide. MASSON Eds, 2ème édition, 1982

SABOURIN PJ, MEDINSKY MA, BIRNBAUM LS, GRIFFITH WC, HENDERSON RF. Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **114** : 232-238

SAKAI T, ARAKI T, MASUYAMA Y. Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **64** : 495-498

SAKAI T, ARAKI T, MORITA Y, MASUYAMA Y. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **66** : 249-254

STAPLES CA, BOATMAN RJ, CANO ML. Ethylene glycol ethers : an environmental risk assessment. *Chemosphere* 1998, **36** : 1585-1613

TANII H, SAITO S, HASHIMOTO K. Structure-toxicity relationship of ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol* 1992, **66** : 368-371

VINCENT R, CICOLELLA A, POIROT P. Dosage des éthers de glycol dans les atmosphères de travail. *Analysis* 1990, **18** : 591-596

VINCENT R. Ethers de glycol : Matrices emplois-expositions. *INRS, cahiers de notes documentaires* 1996, **162** : 5-17

YASUHARA A, SHIRAISI H, TSUJI M, OKUNO T. Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry. *Env Sci Tech* 1981, **15** : 570-573

2

Métabolisme et toxicocinétique chez l'animal

Du fait de leur caractère amphiphile, les éthers de glycol traversent facilement les membranes et se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques. Absorbés très efficacement quelle que soit la voie de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire), ils se distribuent dans la plupart des tissus biologiques y compris dans les tissus fœtaux. Les systèmes enzymatiques les transforment ensuite en composés hydrosolubles plus facilement éliminés ou en métabolites réactifs, responsables de manifestations toxiques. La balance entre ces deux devenirs métaboliques dépend étroitement de la nature des substituants portés sur les fonctions alcool ou sur le squelette carboné. Les données essentielles de pharmacocinétique et de métabolisme ont été obtenues avec l'EGME.

Pharmacocinétique des éthers de glycol

Les éthers de glycol pénètrent aisément dans l'organisme, que ce soit par voie orale, pulmonaire ou cutanée.

Absorption chez l'animal

L'absorption par voie cutanée des éthers de glycol est très efficace pour la plupart d'entre eux. Des mesures quantitatives ont été réalisées avec plusieurs éthers de glycol de la série éthylénique (Barber et coll., 1992 ; Bartnik et coll., 1987 ; Boatman et coll., 1993 ; Guest et coll., 1984 ; Johanson et Fernstrom,1986, 1988 ; Johanson et coll., 1986). La pénétration varie de 20 à 2 800 µg/h/cm^2 en fonction inverse du poids moléculaire.

La pénétration cutanée est facilitée lorsque les éthers de glycol sont en solution aqueuse ou éthanolique. Ceci est particulièrement bien démontré pour EGBE chez le cobaye (Bartnick et coll., 1987 ; Johanson and Fernstrom, 1988) mais est également vrai pour l'EGME puisque les effets toxiques sont potentialisés lorsque le produit est dilué dans l'eau (Cooper et Hobson 1989). La présence d'acétone accélère également l'absorption de l'EGEE.

Les mesures après exposition aux « vapeurs » ou aérosols d'EGBE indiquent que la pénétration par la peau peut être quantitativement plus importante que

l'inhalation (Johanson et Boman, 1991). La pénétration par inhalation est proportionnelle aux concentrations de composés. L'absorption est optimale dans le cas de faibles concentrations : la relation entre la concentration atmosphérique et la dose absorbée est linéaire quand la première est inférieure à 50 ppm, puis diminue au-delà. Elle est augmentée lorsque les animaux ont été prétraités avec de l'éthanol. Cette absorption diminue en fonction de la tension de vapeur du composé, et donc lorsque la taille de la molécule augmente.

A l'exception des poly-éthers de glycol ayant un nombre de résidus éther supérieur à 5, tous les éthers testés pénètrent en totalité dans l'organisme par voie orale, un très faible pourcentage (moins de 5 %) se retrouvant inchangé dans les fèces.

Absorption chez l'homme

Des travaux sur différents éthers de glycol et diéthers montrent un passage cutané humain de 35 à 2 800 µg/h/cm^2, ces absorptions variant en fonction inverse du poids moléculaire des composés : EGME > 2PG1ME > EGEE > EGEEA > EGnPE > EGBE > DEGME > DEGEE > DEGBE (Dugard et coll., 1984 ; Barber et coll., 1992 ; Larese et coll., 1994).

L'absorption percutanée de l'EGBE a été largement étudiée et comparée dans différentes espèces. Les taux de pénétration, qui dépendent de l'épaisseur de l'épiderme, sont moins élevés chez l'homme que chez le rat et le cobaye. L'étude du passage cutané *in vitro* montre que, pour une pénétration de 100 % chez le rat, il n'est que de 40 % chez le porc et l'homme. En revanche, des différences plus importantes ont été observées pour le DEGBE *in vitro*, le rat absorbant 30 fois plus que la peau humaine. Pour certains auteurs le rapport rat/homme est entre 2 et 3 (Johanson, 1994), en particulier pour EGBE, EGEEA, DEGBE, EGnPE tandis que pour d'autres (Dugard et coll., 1984) de telles différences ne sont pas observées.

Chez l'homme, la pénétration cutanée de l'EGBE est favorisée dans une atmosphère humide et à température élevée. Une douche après l'exposition augmente le taux d'EGBE dans le sang chez des volontaires. Les travailleurs exposés à l'EGEEA pendant les travaux de décapage et de peinture des avions (en particulier peinture en aérosols) présentent des taux élevés de métabolites acides dans les urines en dépit d'un équipement de protection respiratoire, de gants, de bottes et de tablier (Vincent et coll., 1994).

L'absorption par la voie respiratoire de certains éthers de glycol (EGME, EGEE, EGBE) varie de 50 à 80 % chez des volontaires exposés expérimentalement (Groeseneken et coll., 1986, 1989). Une fraction négligeable d'éthers de glycol est exhalée à la fin de l'exposition.

Distribution

Les éthers de glycol accèdent à tous les compartiments dans les minutes qui suivent l'absorption, quelle que soit la voie d'administration (Ahmed et coll., 1994 ; Sabourin et coll., 1992a et b ; Johanson, 1994 ; Ghanayem et coll., 1987). Après quelques heures, de fortes concentrations se retrouvent dans le foie, les reins et les graisses. Les concentrations tissulaires sont alors supérieures aux concentrations circulantes. De fortes concentrations ont également été mesurées dans la moelle osseuse, la vessie, la rate et le thymus de souris ayant reçu de l'EGME par voie intraveineuse. Vingt-quatre à 48 h après administration d'EGME, une forte rémanence de composés est observée dans la carcasse (5 à 10 %) et dans le foie. Cette rémanence est observée pour tous les autres composés testés (l'EGBE essentiellement ; Bartnick et coll., 1987).

Passage placentaire et distribution chez le fœtus

Administrés à des souris gravides, l'EGME et le DEGDME (diglyme) se retrouvent dans les fœtus à des concentrations supérieures aux concentrations sanguines maternelles. Après administration de DEGDME, on peut détecter de petites quantités du métabolite MAA (acide méthoxyacétique) dans les tissus embryonnaires, après une période de 6 heures (Daniel et coll., 1991). Une étude comparée rat/souris/singe montre que l'EGME s'accumule dans tous les cas dans le placenta et l'embryon, ainsi que dans le sac vitellin (Sleet et coll., 1986 ; Scott et coll., 1989 ; Clarke et coll., 1991a, 1993 ; Daniel et coll., 1991).

Elimination

Il y a peu ou pas d'élimination urinaire sous forme d'éther de glycol inchangé (moins de 10 %) à l'exception des polyéthylène glycols administrés par voie orale. Les éthers de glycol sont transformés rapidement, le temps de demi-vie plasmatique étant de l'ordre de 20 à 30 minutes. Il varie cependant selon les éthers de glycol, les espèces animales et les modes d'administration (Johanson et Boman, 1991 ; Ghanayem et coll., 1990 ; Morgott et Nolan 1987 ; Kennedy et coll., 1993). Si les taux d'absorption de certains éthers de glycol (EGEEA et 2PG1EEA) sont les mêmes, les taux d'élimination sont très différents (Guest et coll., 1984). Certains métabolites auront des temps de demi-vie de plusieurs heures (7 à 20 h) et même jusqu'à 70 h chez l'homme (Groeseneken et coll., 1988). La vitesse d'élimination urinaire des métabolites acides dépend de la longueur de la chaîne de la fonction éther. Les éthers à chaînes longues (butyl) sont plus facilement éliminés que les dérivés méthylés ou éthylés. Cette vitesse d'élimination plus importante conduit à des concentrations plasmatiques plus faibles des intermédiaires nocifs aldéhydes et acides (Aasmoe et coll., 1999). Même pour les dérivés de la série propylénique (2PG1ME) plus résistants à la biotransformation, il y a peu d'élimination sous

forme inchangée (Miller et coll., 1983, 1984a et b). Le tableau 2.I résume les données sur l'élimination des éthers de glycol.

Tableau 2.I : Données sur l'élimination des éthers de glycol

	Urine			Fèces	CO_2	Liaison cov.
Ether	% éliminé	% inchangé	% métabolisé	% éliminé	% éliminé	%
EGME	> 85		> 85	10	5	+ +
EGEE	75		+ +	6-15	5-10	10
EGEEA					5	
EGBE	70	< 10	+	3-5	3-20	5-20 carcasse
EGPhE						5 foie
EGPEA					6	
DEG(M)E (E,P,B)	80-90		80-90	3	5	
DEGDME	60		60			
PEG(M)E	30-50			30-50	5	
2PG1ME			15-20	1-3	60	+ +
1PG2ME			70		15	
2PG1EEA			20		60	+ +

+ + : métabolites détectés à des taux non négligeables, mais non quantifiés
+ : métabolites détectés

Métabolisme des éthers de glycol

Chez l'animal, les bilans métaboliques ont été effectués en utilisant des précurseurs radioactifs ^{14}C (Jonsson et Steen, 1978 ; Miller et coll., 1983 ; Moss et coll., 1985 ; Ghanayem et coll., 1987a et b ; Medinsky et coll., 1990 ; Tanii et coll., 1992 ; Sabourin et coll., 1992a ; Boatman et coll., 1993 ; Aasmoe et Aarbakke, 1997) permettant une mesure précise des excrétas : CO_2, urine, fèces, carcasse. Deux méthodes analytiques permettent de mesurer les éthers de glycol et leurs métabolites : la chromatographie en phase gazeuse, qui est pratiquée sans dérivation pour analyser les composés parentaux présents dans l'air, et la chromatographie liquide haute performance (HPLC), très utilisée dans les études récentes pour la séparation des différents métabolites libres ou conjugués. Grâce au couplage HPLC-spectrométrie de masse, tous les métabolites, à l'exception du CO_2, peuvent être séparés.

Nature des métabolites

Les éthers de glycol subissent un métabolisme très rapide. Les esters (acétate en général) sont hydrolysés en quelques minutes dans le sang (Deisinger et

Guest, 1989) ou au niveau des muqueuses (Bogdanffy et Randall, 1987) et ne sont pas détectés dans les fluides biologiques (Johanson et Dynesuis, 1988). Les profils métaboliques des éthers de glycol et leurs acétates sont donc très semblables. Les transformations ultérieures de type oxydase et de conjugaison dépendent de la nature des substituants portés par l'éthylène glycol, le diéthylène glycol ou le triéthylène glycol ; elles dépendent de la position des substituants portés par le propylène glycol, le dipropylène glycol et le tripropylène glycol.

Dérivés de la série éthylénique

Les dérivés de la série éthylénique qui possèdent une fonction alcool primaire sont transformés rapidement en aldéhyde et en acide. Ces réactions sont catalysées par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases (figure 2.1A).

Dérivés de type diéthylène et polyéthylène (DEG et PEG)

Le métabolisme direct par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases conduit également aux acides et conjugués du DEG (figure 2.2). De plus, la ou les liaisons éther sont coupées par les monooxygénases, les déshydrogénases réagissant ensuite sur les monomères. Cette voie de libération des monomères reste cependant minoritaire par rapport à la voie d'oxydation directe des déshydrogénases sur le DEG. Le DEGDME (diglyme) subit une transformation analogue. Après désalkylation d'une fonction méthoxy, le DEGDME est transformé majoritairement en acide du diéthylèneglycol méthyl éther. Le dioxane qui est une impureté fréquemment rencontrée dans les préparations d'éthers de glycol, est métabolisé en acide hydroxy-éthoxy acétique (Braun et Young, 1977).

Dérivés de type propylénique

Dans la série propylénique, il n'y a pas de fonction alcool primaire lorsque le CH_3 est vicinal de la fonction alcool (2-PG..), comme c'est le cas pour les dérivés commercialisés. Dans ce cas, les dérivés propyléniques ne peuvent être métabolisés en aldéhyde puis acide par l'alcool et l'aldéhyde désydrogénases. Ils subissent une désalkylation par les monooxygénases de type P450 conduisant à la libération et à l'élimination de propylène glycol et de l'alcool correspondant (figure 2.1B).

Lors de la synthèse des dérivés propyléniques, l'isomère 1PG est présent en quantité inférieure à 10 %. Ce composé qui possède une fonction alcool primaire libre, le CH_3 étant vicinal de la fonction éther, peut être métabolisé selon la même voie que les dérivés éthyléniques par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases. Le métabolisme est fonction de l'encombrement : quand le radical est un méthyl, il y a formation directement de l'aldéhyde et de l'acide. Quand le radical est un éthyl ou un butyl, il y a d'abord désalkylation avant la formation d'aldéhyde et d'acide (figure 2.1C).

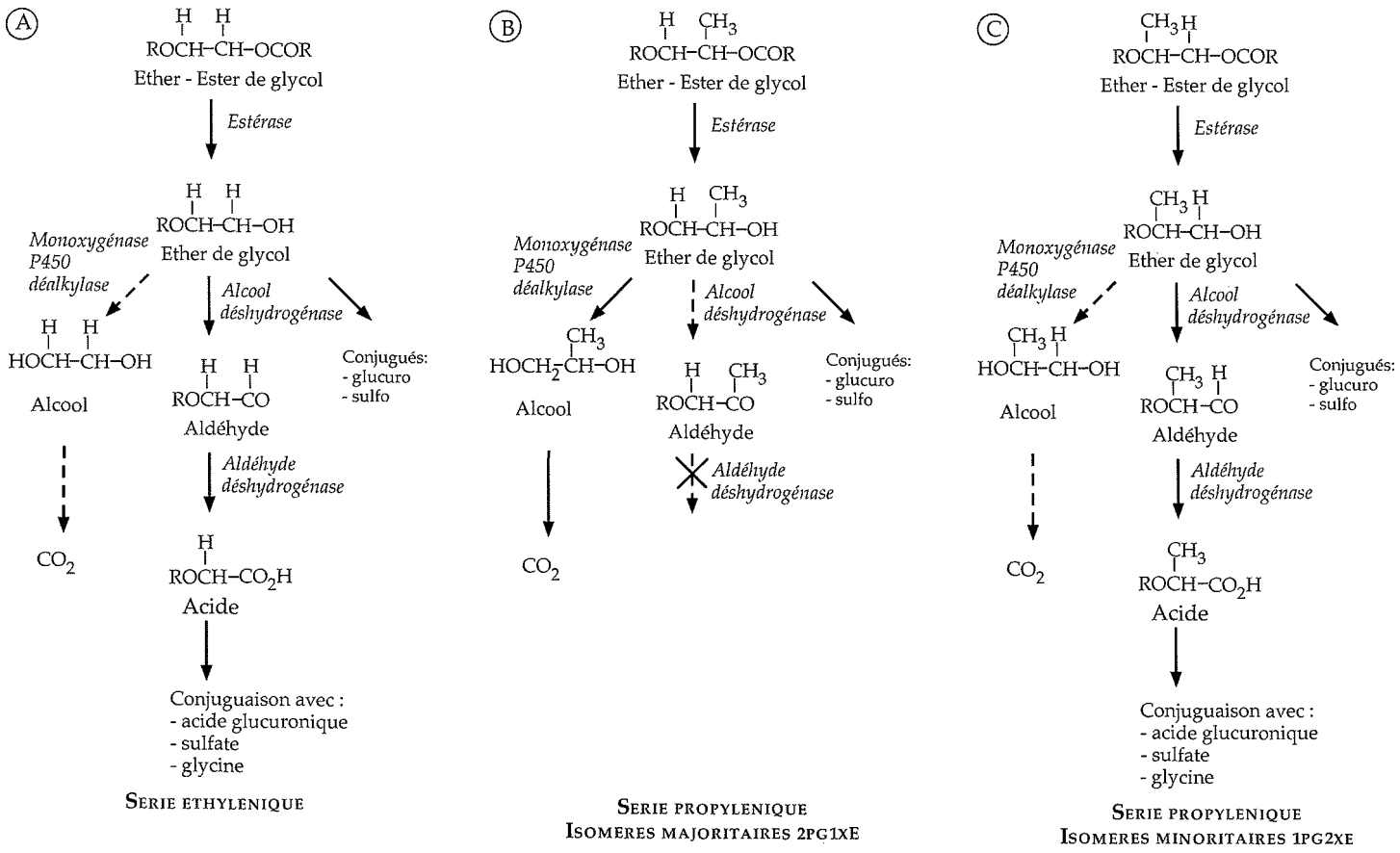


Figure 2.1 : Métabolisme des éthers de glycol

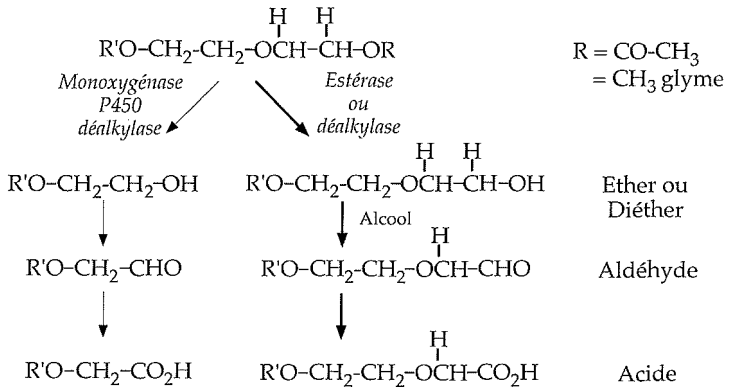


Figure 2.2 : Métabolisme des di-éthers de glycol et des « glymes »

Dérivés di- et tripropylène glycol

Les éthers de glycol comme le DPGME et le TPGME peuvent contenir quatre isomères ou plus. Une faible proportion de ces isomères possédant une fonction OH peut être substrat de l'alcool déshydrogénase, soit directement, soit après une désalkylation. Les études de métabolisme conduites chez le rat avec ces substances n'ont pas mis en évidence la formation d'acide alkoxypropionique (Breslin et coll., 1990). La principale voie métabolique est donc une désalkylation. Les composés parentaux, le DPGME, le dipropylène glycol et les composés conjugués ont été retrouvés dans les urines.

Cinétique de formation et d'élimination des métabolites

Des différences importantes existent dans la vitesse et le taux de formation des intermédiaires réactifs. Les quantités circulantes sont dépendantes de la vitesse d'élimination, elle-même dépendante de la longueur de la chaîne alkyl (figure 2.3).

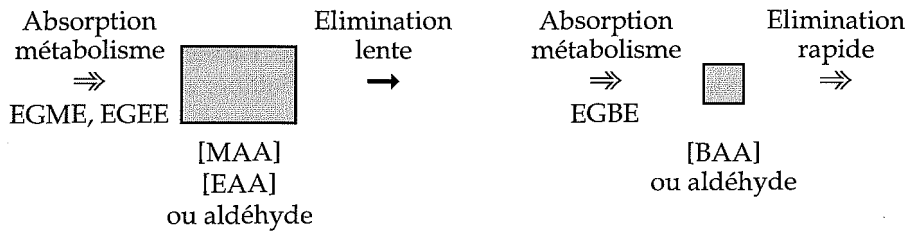


Figure 2.3 : Cinétique de formation et d'élimination des métabolites

Ces variations peuvent être dues soit à la quantité de composé administré, l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases étant des systèmes enzymatiques saturables, soit à l'adjonction de composés (alcools) substrats de ces enzymes.

La formation de l'entité réactive, l'aldéhyde, dépend de la structure moléculaire des éthers de glycol. Dans le cas des dérivés de l'éthylène glycol et du 1PG2ME, la formation d'aldéhyde et d'acide est prédominante. L'acide formé peut être réduit en aldéhyde par l'aldéhyde déshydrogénase. Il s'établit donc un équilibre entre les taux relatifs d'alcool, d'aldéhyde et d'acide.

$$\textit{Alcool} \xleftrightarrow{\textit{alcool déshydrogénase}} \textit{Aldéhyde} \xleftrightarrow{\textit{aldéhyde déshydrogénase}} \textit{Acide}$$

Dans le cas de di- et trimères, les deux voies monoxygénase et déshydrogénase conduisent à de faibles quantités de métabolites oxydés. Dans le cas des dérivés du propylène glycol, le métabolisme est assuré par la voie des cytochromes P450 et l'aldéhyde ne peut pas être formé.

Détection de métabolites

Les métabolites acides peuvent être détectés dans le plasma et l'urine alors que les aldéhydes formés ne sont pas mis en évidence directement. Dans l'urine, l'acide peut être sous forme libre ou conjuguée à un sulfate, un sucre ou un acide aminé. Le glycol $RCH(OH)\text{-}CH_2OH$ dont sont issus les métabolites toxiques n'est pas toujours détectable. Il peut être métabolisé en hydroxyacide et en formaldéhyde par l'eau oxygénée (Kukielka et Cederbaum, 1991). Enfin, le CO_2 formé par oxydation du formaldéhyde ne peut être mis en évidence que lorsqu'il y a administration de produit marqué ^{14}C.

Pour EGME, EGEE et EGBE, la majorité du ^{14}C est éliminée dans l'urine sous forme d'acide ou exhalée sous forme de CO_2. Les proportions de métabolites acides éliminés dans l'urine varient de 25 à 60 % selon la longueur de la chaîne alkyl de l'éther de glycol (Medinsky et coll., 1990). Les métabolites acides sont également accompagnés d'éthylène glycol et de glucuronide pour l'EGBE (Sabourin et coll., 1992 ; Bartnik et coll., 1987 ; Ghanayem et coll., 1987b ; Deisinger et Guest, 1989). Des métabolites conjugués, retrouvés dans l'urine, peuvent également être formés directement à partir de l'éther de glycol (Boatman et coll., 1993). Le rapport acide/conjugué a été proposé comme marqueur de la sensibilité de l'homme à l'EGBE (Ghanayem et coll., 1987b). L'incorporation du MAA dans le cycle de l'acide citrique et la synthèse des acides gras a pu être mise en évidence (Sumner et coll., 1992).

Pour le DEGDME, 90 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines après 96 heures. Le principal métabolite est l'acide 2-méthoxyéthoxyacétique mais on retrouve également environ 6 % d'acide méthoxyacétique MAA (Cheveer et coll., 1988). Ceci peut rendre compte des propriétés toxiques du DEGDME (Cheveer et coll., 1988 ; Daniel et coll., 1991).

Dans les hépatocytes humains, les métabolites MAA, EAA (acide éthoxyacétique), BAA (acide butoxyacétique) formés à partir d'EGME, d'EGEE et d'EGBE sont identiques à ceux mis en évidence dans les hépatocytes de rat et ceux identifiés dans les expériences *in vivo* mais les cinétiques apparaissent différentes (Green et coll., 1996).

On constate de grandes différences entre le métabolisme de l'EGME et celui du 2PG1ME d'après les quantités de produit marqué retrouvé dans les urines (Miller et coll., 1983, 1984a et b). La majorité du dérivé de la série propylénique est éliminée sous forme de CO_2 et environ 20 % de produit marqué sont détectés dans l'urine sous forme du composé parental, de propylène glycol et de produits conjugués. Le DPGME est métabolisé selon les mêmes voies que le 2PG1ME (Miller et coll., 1985).

La liaison covalente de métabolites d'éthers de glycol n'a été mise en évidence que lors d'administration chez l'animal de molécules marquées au ^{14}C. Parmi les cibles possibles formant des adduits, les acides gras liés de façon covalente ont été détectés dans le foie d'animaux traités par l'EGBE (Kaphalia et coll., 1996). Cette formation d'adduits stables pourrait être en relation avec une toxicité à long terme de ces éthers de glycol. Les tableaux 2.II et III résument les données sur le métabolisme et la nature des métabolites.

Tableau 2.II : Données sur le métabolisme des éthers de glycol

Ether	Métabolite acide (%)	Métabolite conjugué (%)	Glycol (%)	CO_2 (%)
EGME	20-40		21	10-30
EGEE	25-40	+	18	20
EGBE	50-60	15	10	8-10
DEG(M)E (E,P,B)	60-80	++	+	5
PEG(M)E	+			0,2 à 3
2PG1ME	< 10	+		60
1PG2ME	70	+		15
2PG1EEA			20	60

Paramètres influençant la pharmacocinétique

Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) plasmatique des éthers de glycol est court (20-40 mn) en comparaison au séjour prolongé des métabolites dans l'organisme et de leur élimination urinaire ($t_{1/2}$ des acides 7 à 20 h). Après exposition de longue durée à l'EGBE, certains auteurs (Dill et coll., 1998) rapportent des cinétiques d'élimination de l'EGBE et du BAA qui sont dépendantes de l'espèce, du sexe, de l'âge, du temps d'exposition aussi bien que du taux

Tableau 2.III : Données sur la nature des métabolites

Nom	Métabolites identifiés
EGME	acide 2-méthoxyacétique éthylène glycol
EGDME	acide 2-méthoxyacétique éthylène glycol
DEGME	acide 2-méthoxy-éthoxyacétique, acide 2-méthoxyacétique
DEGDME	acide 2-méthoxy-éthoxyacétique, acide 2-méthoxyacétique éthylène glycol
EGEE	acide 2-éthoxyacétique
EGDEE	acide 2-éthoxyacétique
DEGEE	acide 2-éthoxyacétique
DEGDEE	acide 2-éthoxyacétique
EGBE	acide 2-butoxyacétique
DEGBE	acide 2-(2-butoxyéthoxy)acétique traces d'acide 2-butoxyacétique
1PG2ME	acide 2-méthoxypropionique propylène glycol
DPGDME	acide méthoxypropionique

d'exposition. Pour d'autres, des différences non significatives ont été observées pour le métabolisme de l'EGME, de l'EGEE et de l'EGBE selon le sexe (Aasmoe et Aarbakke, 1997).

Compétition

L'administration d'alcools (éthanol, propanol, butanol) interfère avec les effets de certains éthers de glycol en inhibant la formation et l'élimination urinaire d'acide par compétition avec l'alcool déshydrogénase. Certains auteurs montrent que l'administration d'alcool éthylique inhibe les effets hémolytiques de l'EGBE sans modifier les effets testiculaires de l'EGME (Morel et coll., 1996). La quantité de MAA éliminée dans les urines semble peu modifiée alors que la quantité de BAA est réduite. Cette possibilité de saturation explique aussi la non-linéarité du métabolisme des éthers de glycol aux doses élevées. La vitesse d'élimination de l'EGBE a été étudiée en présence et en l'absence d'éthanol (Johanson et coll., 1986a et b). Des inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase (pyrazole), ou de l'aldéhyde déshydrogénase (cyanamide) diminuent la formation d'acide. Ils ont un effet limité sur la production de CO_2. Le métabolisme du 2PG1ME dépend de l'équipement enzymatique en monooxygénases. La souris métabolise le produit plus rapidement que le rat.

Les effets de la coadministration *per os* de sérine à des rats recevant de l'EGME conduit à un retard à l'absorption et à une diminution des concentrations de l'acide au niveau plasmatique et embryonnaire (Sumner et coll., 1995). Cet effet n'a pas été observé lors de l'administration sous-cutanée de sérine. La d-sérine provoque une diminution de la formation des métabolites conjugués et une augmentation de l'excrétion de l'acide libre. En revanche, la l-sérine conduit à une augmentation de la production de CO_2.

Le métabolisme des éthers de glycol se fait par des systèmes enzymatiques prenant en charge également des substrats endogènes. Les éthers de glycol peuvent donc provoquer des perturbations des cinétiques du métabolisme de ces derniers (sérotonine, dopamine, histamine) et conduire à des manifestations toxiques en fonction des quantités d'éthers de glycol et de leurs affinités relatives vis-à-vis de ces enzymes.

Différences entre les espèces

Bien que les systèmes enzymatiques des différentes espèces étudiées et de l'homme soient qualitativement proches, il existe des différences quantitatives des activités enzymatiques tissulaires d'une espèce à l'autre (Moslen et coll., 1995). À la différence des testicules de rat, les testicules humains ne présentent qu'une faible activité alcool déshydrogénase et ne produisent ni aldéhyde ni acide, à partir des éthers de glycol. Il existe par ailleurs des différences selon les espèces concernant les cinétiques d'élimination des métabolites de l'EGEE et de l'EGBE (Corley et coll., 1994 ; Dill et coll., 1998) et en particulier entre le rat et l'homme (tableau 2.IV, Aasmoe et Aarbakke, 1997).

Tableau 2.IV : Cinétiques d'élimination des métabolites de l'EGEE selon l'espèce

	Dose	EAA t1/2 (heures)	Urine	EAA-Glycine
Rat	0,5-100 mg/kg p.o	7,2	35 % en 60 h	27 %
Homme	10-40 mg/m^3 (0,3-1 mg/kg)	> 40	20 % en 48 h	0

Modifications d'activités enzymatiques

Chez l'animal, le traitement chronique par l'EGME ne semble pas provoquer de modifications des marqueurs de toxicité hépatique SGOT (transaminase glutamique oxalo-acétique sérique), SGPT (transaminase glutamique pyruvique sérique) et ALP (phosphatase alcaline), mais conduit à une augmentation de la GGT (gamma glutamyl transpeptidase) hépatique et pulmonaire alors que le DEGME ne semble pas provoquer cet effet (Kawamoto et coll., 1992).

Les enzymes du métabolisme hépatique : alcool et aldéhyde déshydrogénases sont stimulées lors de traitements chroniques par l'EGME, l'EGBE et le DEGME. Le traitement répété par l'EGME provoque une induction des enzymes de conjugaison dans le rein et le foie, en particulier la glucuronyl transférase tandis que le traitement répété par les éthers de glycol normalement métabolisés par les cytochromes P450 (2PG1ME, PEG) conduit à une induction de ces enzymes (Kawamoto et coll., 1990). Un prétraitement par le DEGDME conduit à une augmentation significative de MAA (Cheever et coll., 1989).

Il existe plusieurs isozymes de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénases. Ces enzymes font l'objet d'un polymorphisme génétique responsable d'un ralentissement voire une absence du métabolisme, ce qui est le cas chez 50 % des Asiatiques. Bien que l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases semblent suivre les mêmes voies de régulation, il ne faut pas exclure la possibilité de taux relativement plus faibles d'aldéhyde déshydrogénase que d'alcool déshydrogénase. Ce déséquilibre aurait pour conséquence une accumulation de l'intermédiaire aldéhydique toxique

Les modifications d'activités enzymatiques peuvent conduire, lors d'administrations chroniques d'éthers de glycol, à des augmentations notables de métabolites réactifs. De plus, l'existence d'un polymorphisme génétique pour l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases et certains cytochromes P450 peut entraîner d'importantes variations interindividuelles dans la production de métabolites réactifs (Coutelle et coll., 1998). Le métabolisme des éthers de glycol peut être perturbé chez les personnes consommant de l'alcool ou des composés modifiant les taux de P450 (les isozymes responsables du métabolisme des éthers de glycol restant à déterminer).

Rôle des métabolites

On a pu démontrer que certains éthers de glycol présentaient une toxicité hématologique, immunologique, testiculaire ou sur le développement fœtal. Ces effets toxiques semblent dépendants de la formation d'acide alkoxyacétique ou alkoxypropionique. Le MAA et l'EAA, métabolites de l'EGME et de l'EGEE présentent une toxicité similaire ou plus importante que les composés parentaux. De même le BAA, métabolite de l'EGBE, est plus hémolysant chez l'animal que l'EGBE. Il a été montré que les traitements qui protègent contre l'anémie hémolytique induite par l'EGBE sont associés à des changements significatifs de cinétique du BAA et confirment donc le rôle du métabolite BAA dans l'hématoxicité de l'EGBE (Ghanayem et coll., 1990).

Selon la nature établie ou supposée du métabolite acide formé, on peut préciser la famille de l'éther de glycol (tableau 2.V).

Tableau 2.V : Classement des éthers de glycol selon la nature établie (gras) ou supposée de l'acide alkoxyacétique formé

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**

En conclusion, le métabolisme des éthers de glycol joue un rôle important dans leur toxicologie. L'élimination se fait uniquement à travers les métabolites qui sont retrouvés dans les fèces et dans l'urine. Les métabolites aldéhydiques et acides sont impliqués dans les phénomènes de toxicité associés à certains éthers de glycol. Ces effets toxiques sont probablement dépendants du taux ainsi que de la vitesse de formation et d'élimination des métabolites réactifs. Selon la nature de l'éther de glycol, les cinétiques sont différentes. Même si les équipements enzymatiques semblent globalement similaires, les résultats obtenus chez le rat ne peuvent être directement transposés à l'homme, des différences existent concernant le taux des enzymes dans certains organes, les processus de conjugaison...

Le risque de formation et d'accumulation des entités réactives chez l'individu doit être contrôlé par une surveillance des expositions et de leur fréquence, la composition des préparations et les co-expositions éventuelles qui peuvent interférer avec les métabolismes concernés. Enfin, l'équipement enzymatique des personnes exposées et en particulier certains déficits en enzymes de conjugaison ou en aldéhyde déshydrogénase est à prendre en considération.

BIBLIOGRAPHIE

AASMOE L, AARBAKKE J. Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 1997, **27** : 1237-1244

AASMOE L, MATHIESEN M, SAGER G. Elimination of methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 1999, **29** : 417-424

AHMED AE, JACOB S, AU WW. Quantitative whole body autoradiographic disposition of glycol ether in mice : effect of route of administration. *Fundam Appl Toxicol* 1994, **22** : 266-276

BARBER ED, TEETSEL NM, KOLBERG KF, GUEST D. A comprative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **19** : 493-497

BARTNIK FG, REDDY AK, KLECAK G, ZIMMERMANN V, HOSTYNEK JJ, KUNSTLER K. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 59-70

BOATMAN RJ, SCHUM DB, GUEST D, STACK CR. Toxicology of diethylene glycol butyl ether : 2. Disposition studies with ^{14}C-diethylene glycol butyl ether and ^{14}C-diethylene glycol butyl ether acetate after dermal application to rats. *J Am Coll Toxicol* 1993, **12** : 145-154

BOGDANFFY MS, RANDALL HXM. Biochemical quantitation and histochemical localization of carboxylesterase in the nasal passages of the Fisher-344 rat and B6C3F11 mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **88** : 183-194

BRAUN WH, YOUNG JD. Identification of beta-hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977, **39** : 33-38

BRESLINWJ, CLERZLAK FS, ZABLOTNY CL, CORLET RA, YANO BL, VERSCHUUREN HG. Developmental toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Toxicologist* 1990, **10** : 39

CHEEVER KL, PLOTNICK HB, RICHARDS DE, WEIGEL WW. Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 241-248

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, LAL JB, DINSMORE AM, DANIEL FB. Metabolism of bis (2-methoxyethyl) ether in the adult male rat : evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 150-159

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, BEGLEY KB. The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* 1989, **5** : 601-607

CLARKE DO, WELSCH F, CONOLLY RB. Development of physiologically-based description of 2-methoxyethanol (2-ME) pharmacokinetics in the pregnant mouse. *Teratology* 1991a, **43** : 437

CLARKE DO, MEBUS CA, MILLER FJ, WELSCH F. Protection against 2-methoxyethanol-induced teratogenesis by serine enantiomers : studies of potential alteration of 2-methoxyethanol pharmacokinetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991b, **110** : 514-526

CLARKE DO, ELSWICK BA, WELSCH F, CONOLLY RB. Pharmacokinetics of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid in the pregnant mouse : a physiologically based mathematical model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, **121** : 239-252

CORLEY RA, BORMETT GA, GHANAYEM BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **129** : 61-79

COUTELLE C, WARD PJ, QUATTROCCHI P, FLEURY B, the French group for research on alcohol and liver. Population distribution of alcohol dehydrogenase class I in France : comparison with other populations, and distribution with respect to gender and age. *Alcohol Alcoholism* 1998, **33** : 173-183

DANIEL FB, EISENMANN C, CHEEVER KL, RICHARDS DE, WIEGEL WW. Metabolism of a reproductive toxin, bis(2-methoxyethyl) ether, in the pregnant mouse. *Teratology* 1986, **33** : 75C

DANIEL FB, CHEEVER KL, BEGLEY KB, RICHARDS DE, WEIGEL WW, EISENMANN CJ. Bis (2-methoxyethyl) ether : metabolism and embryonic disposition of a developmental toxicant in the pregnant CD-1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 567-575

DEISINGER PJ, GUEST D. Metabolic studies with diethylene glycol monobutyl ether acetate (DGBA) in the rat. *Xenobiotica* 1989, **19** : 981-989

DEISINGER PJ, BOATMAN RJ, GUEST D. The metabolism and disposition of ethyl 3-ethoxypropionate in the rat. *Xenobiotica* 1990, **20** : 989-997

DILL JA, LEE KM, BATERS DJ, ANDERSON DJ, JOHNSON RE et coll. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **153** : 227-242

DUGARD PH, WALKER M, MAWDSLEY SJ, SCOTT RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 193-197

FERRALA NF, JOUZAITIS J, HETU G, GHANAYEM B, NOMEIR AA. Comparative metabolism and disposition of 1-methoxy-2-propanol (PGME) in male Fischer 344 rats and male B6C3F1 mice following PO and IV administration. *Toxicologist* 1992, **12** : 234

GHANAYEM BI, BURKA LT, MATTHEWS HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity : role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther* 1987a, **24** : 222-231

GHANAYEM BI, BURKA LT, SANDERS JM, MATTHEWS HB. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug Metab Dispos* 1987b, **15** : 478-484

GHANAYEM BI. Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 1679-1684

GHANAYEM BI, SANDERS JM, CLARK AM, BAILER J, MATTHEWS HB. Effects of dose, age, inhibition of metabolism and elimination on the toxicokinetics of 2-butoxyethanol and its metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **253** : 136-143

GHANAYEM BI, SANCHEZ IM, MATTHEWS HB. Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **112** : 198-206

GINGELL R, BOATMAN RJ, CORLEY RA, KNAAK JB, ROSICA KA, WISE RC. Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 293-303

GREEN CE, GORDON GR, LIN E, COHEN PM, NOLEN HW et coll. Comparative metabolism of glycol ethers in rat and human hepatocytes. *Toxicol Lett* 1989, **9** : 239

GREEN CE, GORDON GR, COHEN PM, NOLEN HW, PETERS JH, TYSON CA. In vitro metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes. *Occup Hyg* 1996, **2** : 67-76

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R. Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Br J Ind Med* 1986, **43** : 544-549

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 1988, **41** : 57-68

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Int Arch Occup Health* 1989, **61** : 243-247

GUEST D, HAMILTON ML, DEISINGER PJ, DIVINCENZO GD. Pulmonary and percutaneous absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in beagle dogs. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 177-183

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

JOHANSON G, WALLEN M, BYFALT NORDQVIST M. Elimination kinetics of 2-butoxyethanol in the perfused rat liver-dose dependence and effect of ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **83** : 315-320

JOHANSON G, FERNSTROM P. Percutaneous uptake rate of 2-butoxyethanol in the guinea pig. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 499-503

JOHANSON G, DYNESIUS B. Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 561-564

JOHANSON G, FERNSTROM P. Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 95-100

JOHANSON G, BOMAN A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 788-792

JOHANSON G. Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. *Arch Toxicol* 1994, **68** : 588-594

JOHANSON G. An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occup Hyg* 1996, **2** : 5-24

JONSSON AK, STEEN G. n-butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled n-butoxyethanol (butylcellosolve). *Acta Pharmacol Toxicol* 1978, **42** : 354-356

JONSSON AK, PEDERSEN J, STEEN G. Ethoxyacetic acid and N-ethoxyacetylglycine : metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1982, **50** : 358-362

KAPHALIA BS, GHANAYEM BI, ANSARI GA. Nonoxidative metabolism of 2-butoxyethanol via fatty acid conjugation in Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1996, **49** : 463-479

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology* 1990, **62** : 265-274

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, ARASHIDANI K, YOSHIKAWA M, KODAMA Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic gamma-glutamyl transpeptidase. *Toxicology* 1992, **76** : 49-57

KENNEDY CH, BECHTOLD WE, CHANG I Y, HENDERSON RF. Effect of dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 486-491

KNAAK JB, ELDRIDGE JM, SULLIVAN LJ. Excretion of certain polyethylene glycol ether adducts of nonylphenol by the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966, **9** : 331-340

KUKIELKA E, CEDERBAUM AI. Oxidation of ethylene glycol to formaldehyde by rat liver microsomes. Role of cytochrome P-450 and reactive oxygen species. *Drug Metab Dispos* 1991, **19** : 1108-1115

LARESE F, FIORITO A, DOBETTI L, FURLAN G, FERNETICH E, BUSSANI R. Skin absorption of solvents : evaluation in experimental conditions. *Occup Hyg* 1994, **1** : 191-198

MEDINSKY MA, SINGH G, BECHTOLD WE, BOND JA, SABOURIN PJ et coll. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **102** : 443-455

MILLER RR, HERMANN EA, LANGVARDT PW, MCKENNA MJ, SCHWETZ BA. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **67** : 229-237

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, CALHOUN LL, KASTL PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984a, **75** : 521-530

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, LANDRY TD, CALHOUN LL. Ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether : metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies. *Environ Health Perspect* 1984b, **57** : 233-239

MILLER RR, HERMANN EA, CALHOUN LL, KASTL PE, ZAKETT D. Metabolism and disposition of dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in male rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 721-726

MILLER RR. Metabolism and disposition of glycol ethers. *Drug Metab Rev* 1987, **18** : 1-22

MOREL G, LAMBERT AM, RIEGER B, SUBRA I. Interactive effect of combined exposure to glycol ethers and alcohols on toxicodynamic and toxicokinetic parameters. *Arch Toxicol* 1996, **70** : 519-525

MORGOTT DA, NOAL RJ. Nonlinear kinetics of inhaled propylene glycol monoethyl ether in Fischer 344 rats following single and repeated exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **89** : 19-28

MOSLEN MT, KAPHALIA L, BALASUBRAMANIAN H, YIN YM, AU WW. Species differences in testicular and hepatic biotransformation of 2-methoxyethanol. *Toxicology* 1995, **96** : 217-224

MOSS EJ, THOMAS LV, COOK MW, WALTERS DG, FOSTER PM et coll. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 480-489

ROMER KG, BALGE F, FREUNDT KJ. Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug Chem Toxicol* 1985, **8** : 255-264

SABOURIN PJ, MEDINSKY MA, BIRNBAUM LS, GRIFFITH WC, HENDERSON RF. Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992a, **114** : 232-238

SABOURIN PJ, MEDINSKY MA, THURMOND F, BIRNBAUM LS, HENDERSON RF. Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. *Fundam Appl Toxicol* 1992b, **19** : 124-132

SCOTT WWJ, FRADKIN R, WITTFOHT W, NAU H. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2 methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratol* 1989, **39** : 363-373

SLEET RB, JOHN-GREENE JA, WELSCH F. Localization of radioactivity from 2-methoxy[1,2-14C]ethanol in maternal and conceptus compartments of CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **84** : 25-35

STOTT WT, MCKENNA MJ. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 399-404

SUMNER SJ, STEDMAN DB, CLARKE DO, WELSCH F, FENNELL TR. Characterization of urinary metabolites from [1,2,methoxy-^{13}C]-2-methoxyethanol in mice using ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 1992, **5** : 399-404

SUMNER SJ, STEDMAN DB, CHENG SY, WELSCH F, FENNELL TR. Dose effects on the excretion of urinary metabolites of 2-[1,2,methoxy-^{13}C]methoxyethanol in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **134** : 139-147

TANAKA F, SHIRATORI Y, YOKOSUHA O, IMAZEKI F, TSUKADA Y, OMATA M. Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in japanese men. *Alcohol Clin Exp* 1997, **21** : 596-601

TANII H, SAITO S, HASHIMOTO K. Structure-toxicity relationship of ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol* 1992, **66** : 368-371

VINCENT R, POIROT P, SUBRA I, RIEGER B, CICOLELLA A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **65** : 377-380

YAO CT, LIAO CS, YIN SJ. Human hepatic alcohol and aldehyde dehydrogenases : Genetic polymorphism and activities. *Proc Natl Sci Counc* 1997, **21** : 106-111

3

Toxicité locale

Les effets toxiques locaux de la plupart des éthers de glycol commercialisés ont fait l'objet d'études expérimentales. En revanche, les données publiées concernant l'espèce humaine sont très peu nombreuses.

Irritation

Le pouvoir irritant des éthers de glycol a été étudié au niveau de la peau, de l'œil et de l'appareil respiratoire.

Irritation cutanée

Les éthers de glycol ont un pouvoir irritant nul ou faible pour la peau, en cas de contact bref. En revanche, ils peuvent tous être responsables de dermite d'irritation en cas de contact répété et certains d'entre eux sont fortement irritants en cas de contact cutané prolongé. Ce faible pouvoir irritant des éthers de glycol, en cas de contact de brève durée, explique qu'ils soient fréquemment employés pour le nettoyage des mains en milieu professionnel, lorsque les travailleurs ne sont pas informés du risque toxique résultant de leur forte absorption percutanée.

Les informations publiées concernant chacun des éthers de glycol figurent dans les tableaux 3.I et 3.II (aucune donnée d'irritation cutanée n'est disponible sur l'EGDME, le DEGDEE ou le TEGDME). Il apparaît que les scores d'irritation obtenus avec la méthode de Draize (Draize et coll., 1944) sont généralement plus sévères que ceux observés avec la méthode publiée dans le Journal des Communautés Européennes (annexe de la directive 92/69 EEC de juillet 1992). La principale différence entre les deux méthodes est la durée de l'application cutanée de la substance testée : 4 h avec la méthode CEE, 24 h avec la méthode de Draize.

Irritation oculaire

Expérimentalement, chez le lapin, les éthers de glycol sont tous plus irritants pour l'œil que pour la peau. Après une instillation unique, la plupart d'entre

Tableau 3.1 : Ethers de l'éthylène glycol et leurs acétates : irritation cutanée

Ether de glycol	Espèce	Irritation	Commentaires	Référence
Ethers monoalkylés de l'éthylène glycol				
EGME	Lapin	NI	Pur x 4 h	Jacobs et coll., 1987
	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
EGMEA	Lapin	NI	Méthode CEE	Zissu, 1995
	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
EGEE	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Daughtrey et coll., 1984
	Lapin	NI	Méthode CEE	Zissu, 1995
EGEEA	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Truhaut et coll., 1979
	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
	Lapin	NI	Méthode CEE	Zissu, 1995
EGnPE	Cobaye	FI	Pur x 24 h	Katz et coll., 1984
EGnPEA	Cobaye	FI	Pur x 24 h	Katz et coll., 1984
EGiPE	Lapin	I	Méthode CEE	Zissu, 1995
	Lapin	MI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
EGBE	Lapin	I	Méthode CEE	Zissu, 1995
	Lapin	SI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
	Homme	FI	Solution à 10 % x 24 h	Greenspan et coll., 1995
EGBEA	Lapin	NI	Méthode CEE	Jacobs et coll., 1989
	Lapin	NI	Méthode CEE	Zissu, 1995
	Lapin	MI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
EGHE	Lapin	MI	Pur x 4 h	Ballantyne et Myers, 1987
	Lapin	SI	Pur x 24 h	Ballantyne et Myers, 1987
EGPhE	Lapin	FI	Pur x 4 h	Anonyme, 1990
	Cobaye	FI	Pur x 24 h	Anonyme, 1990
Ethers dialkylés de l'éthylène glycol				
EGDEE	Lapin	FI	Pur x 4 h	ECETOC, 1995
	Homme	FI	Pur x 48 h	Meininger, 1948
Ethers monoalkylés du diéthylène glycol				
DEGME	Lapin	NI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
DEGEE	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Draize et coll., 1948
DEGEEA	Lapin	FI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
DEGBE	Lapin	FI	Méthode non précisée	Gingell et coll., 1996
	Cobaye	FI	Méthode non précisée	Gingell et coll., 1996
	Rat	MI	Applications quotidiennes pendant 13 semaines	Auletta et coll., 1993 ; Beyrouty et coll., 1993
DEGBEA	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Draize et coll., 1944
DEGHE	Lapin	FI	Pur x 4 h	Ballantyne et Myers, 1987
	Lapin	SI	Pur x 24 h	Ballantyne et Myers, 1987
Ethers dialkylés du diéthylène glycol				
DEGDME	Lapin	NI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
Ethers du triéthylène glycol				
TEGME	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
TEGEE	Lapin	NI	Pur x 24 h	Smyth et Carpenter, 1948
TEGBE	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999

I : irritant ; FI : faiblement irritant ; MI : modérément irritant ; NI : non-irritant ; SI : fortement irritant ; lorsque la concentration n'est pas indiquée, c'est le solvant pur qui a été testé.

Tableau 3.II : Ethers du propylène glycol et leurs acétates : irritation cutanée

Ether de glycol	Espèce	Irritation	Commentaires	Référence
Ethers du propylène glycol				
2PG1ME	Lapin	NI	Méthode CEE	Zissu, 1995
	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
2PG1MEA	Lapin	NI	Méthode CEE	Zissu, 1995
	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Zissu, 1995
2PG1EE	Lapin	FI	Pur x 24 h	ECETOC, 1995
2PG1EEA	Lapin	FI	Méthode OCDE	ECETOC, 1995
2PG1BE	Lapin	MI	Pur x 4 h	Verschuuren, 1996
	Lapin	MI	Solution à 75 % x 4 h	Verschuuren, 1996
	Lapin	FI	Solution à 50 % x 4 h	Verschuuren, 1996
	Lapin	NI	Solution à 25 % x 4 h	Verschuuren, 1996
2PG1tBE	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	Dossier 90-03-0103-00
2PG1PhE	Lapin	FI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
1PG2ME	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	ECETOC, 1995
1PG2MEA	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	ECETOC, 1995
PGDME	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	Dossier 90-04-0250-00
PGDEE	Lapin	NI	Méthode CEE	Dossier 93-06-0504-00
Ethers du dipropylène glycol et du tripropylène glycol				
DPGME	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
	Homme	NI	Patch tests	Draize et coll., 1944
DPGMEA	Lapin	NI	Méthode CEE	Dossier 91-06-0322-00
DPGEE	Lapin	FI	Méthode CEE	ECETOC, 1995
DPGBE	Lapin	FI	Méthode CEE	Dowanol® DPnB, 1997
DPGDME	Lapin	NI	Méthode CEE	Dossier 90-04-251-00
TPGME	Lapin	FI	Pur, durée non précisée	ECETOC, 1995
TPGBE	Lapin	FI	Méthode CEE	Dowanol® TPnB, 1997

FI : faiblement irritant ; MI : modérément irritant ; NI : non-irritant ; lorsque la concentration n'est pas indiquée, c'est le solvant pur qui a été testé.

eux produisent une irritation faible ou modérée (hyperhémie et œdème conjonctivaux ; œdème cornéen). Cependant, certains d'entre eux sont potentiellement responsables de lésions plus sévères ; ce sont, en particulier, l'EGnPE, l'EGiPE, l'EGBE, l'EGHE, l'EGPhE, l'EGDEE, le DEGBE, le DEGHE et le TEGBE. En règle générale, les acétates sont beaucoup moins irritants que les éthers de glycol correspondants. Les données disponibles concernant chacun des éthers de glycol sont résumées dans les tableaux 3.III et 3.IV (aucune donnée d'irritation oculaire n'est disponible sur l'EGDME, le TEGDME et le 1PG2MEA).

Tableau 3.III : Ethers de l'éthylène glycol et leurs acétates : irritation oculaire

Ether de glycol	Espèce	Irritation	Commentaires	Référence
Ethers monoalkylés de l'éthylène glycol				
EGME	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	Jacobs, 1992
	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
EGMEA	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
EGEE	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
	Cobaye	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
EGEEA	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Truhaut et coll., 1979
	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Kennah et coll., 1989
EGnPE	Lapin	SI	Méthode de Draize (1944)	Katz et coll., 1984
EGnPEA	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Katz et coll., 1984
EGiPE	Lapin	MI - SI	Méthode de Draize (1944)	Smyth et coll., 1969 ; RTECS, 1999
EGBE	Lapin	SI	Méthode de Draize (1944)	Tyler, 1984 ; Kennah et coll., 1989
EGBEA	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Truhaut et coll., 1979 ; RTECS, 1999
EGHE	Lapin	SI	0,005 à 1 ml, pur	Ballantyne et Myers, 1987
EGPhE	Lapin	SI	Méthode de Draize (1944)	Anonyme, 1990
		NI	Méthode de Draize (1944) solution à 2,2 %	Anonyme, 1990
Ethers dialkylés de l'éthylène glycol				
EGDEE	Lapin	SI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
Ethers monoalkylés du diéthylène glycol				
DEGME	Lapin	FI - MI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
DEGEE	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Jacobs et Martens, 1989
DEGEEA	Lapin	FI - MI	Méthode de Draize (1944)	ECETOC, 1995
DEGBE	Lapin	MI - SI	Solutions ⩾ 50 % Méthode de Draize (1944)	Ballantyne, 1984 a et b
		FI	Solutions 10 - 25 % Méthode de Draize (1944)	Ballantyne, 1984 a et b
		NI	Solutions 5 % Méthode de Draize (1944)	Ballantyne, 1984 a et b
DEGBEA	Lapin	MI	Méthode de Draize (1944)	Carpenter et Smyth, 1946
DEGHE	Lapin	SI	Pur : 0,005 à 0,1 ml	Ballantyne et Myers, 1987
Ethers dialkylés du diéthylène glycol				
DEGDME	Lapin	NI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
DEGDEE	Lapin	MI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
Ethers du triéthylène glycol				
TEGME	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
TEGEE	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	Carpenter et Smyth, 1946
TEGBE	Lapin	SI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999

FI : faiblement irritant ; MI : modérément irritant ; NI : non-irritant ; SI : fortement irritant ; lorsque la concentration n'est pas indiquée, c'est le solvant pur qui a été testé.

Tableau 3.IV : Ethers du propylène glycol et leurs acétates : irritation oculaire

Ether de glycol	Espèce	Irritation	Commentaires	Référence
Ethers du propylène glycol				
2PG1ME	Lapin	FI	Méthode de Draize (1944)	RTECS, 1999
2PG1MEA	Lapin	FI - MI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
2PG1EE	Lapin	FI - MI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
2PG1EEA	Lapin	FI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
2PG1BE	Lapin	MI	Méthode de Draize (1944)	Verschuuren, 1996
2PG1tBE	Lapin	FI	Méthode non précisée	Dossier 90-03-0103-00
2PG1PhE	Lapin	FI - MI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
1PG2ME	Lapin	NI	Méthode de Draize (1944)	ECETOC, 1995
PGDME	Lapin	NI	Méthode non précisée	Dossier 90-04-0250-00
PGDEE	Lapin	NI	Méthode non précisée	Dossier 93-06-0504-00
Ethers du dipropylène glycol et du tripropylène glycol				
DPGME	Lapin	MI – SI	Pur	Ballantyne, 1983, 1984
	Lapin	FI	Solution à 40 %	Ballantyne, 1983, 1984
	Lapin	NI	Solution à 20 %	Ballantyne, 1983, 1984
	Homme	FI	Solution à 20 %	Ballantyne, 1983, 1984
DPGMEA	Lapin	FI	Méthode non précisée	Dossier 91-06-0322-00
DPGEE	Lapin	FI-MI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
DPGBE	Lapin	FI	Méthode de Draize	Dowanol® DPnB, 1997
DPGDME	Lapin	FI	Méthode non précisée	Dossier 90-04-0251-00
TPGME	Lapin	NI	Méthode non précisée	ECETOC, 1995
TPGBE	Lapin	FI	Méthode de Draize	Dowanol® TPnB, 1997

FI : faiblement irritant ; MI : modérément irritant ; NI : non irritant ; SI : fortement irritant ; lorsque la concentration n'est pas indiquée, c'est le solvant pur qui a été testé.

Irritation respiratoire

A forte concentration, les vapeurs ou les aérosols d'éthers de glycol sont également irritants pour les voies respiratoires.

L'exposition de souris à des concentrations de 930 à 6 800 ppm d'EGME, pendant 7 heures a entraîné une irritation modérée des voies aériennes et, dans quelques cas, une alvéolite hémorragique (Werner et coll., 1943).

Les mêmes effets ont été observés chez des souris (Werner et coll., 1943) et chez des rats (Waite et coll., 1930) exposés respectivement à 1 130-6 000 ppm et 500-6 000 ppm d'EGEE.

Ce sont aussi des effets rapportés avec l'EGnPE (1 070-2 160 ppm), l'EGiPE (1 550-3 070 ppm) et l'EGBE (390-1 210 ppm), chez la souris (Werner et coll., 1943).

Carpenter et coll. (1956) ont exposé des volontaires humains à des vapeurs d'EGBE. À 98 ppm, pendant 8 heures, 2 (/4) sujets se plaignaient de céphalées et 1 (/4) de vomissements. À 113 ppm pendant 4 heures, les 2 hommes exposés se sont plaints d'une sensation d'irritation oculaire et nasale, d'une rhinorrhée et d'un goût métallique. À 196 ppm, pendant 8 heures, les 2 personnes exposées se sont plaintes d'une sensation immédiate d'irritation oculaire et naso-pharyngée ; l'une d'entre elles a également signalé des céphalées.

L'exposition de rats à 270 ou 1 100 mg/m^3 de DEGEE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 28 jours, n'a produit qu'une discrète irritation des voies aériennes supérieures. Aucun effet n'a été observé à 90 mg/m^3 (Hardy et coll., 1997).

Des volontaires humains ont été exposés à des concentrations croissantes de 2PG1ME : l'odeur du solvant était perçue à partir de 10 ppm, une sensation d'irritation était rapportée à partir de 300 ppm et la plupart des sujets ne toléraient pas les concentrations supérieures à 750 ppm (Stewart et coll., 1970).

Chez le rat et la souris, l'exposition répétée, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines à 300, 1 000 ou 3 000 ppm de 1PG2MEA a produit une discrète irritation des voies aériennes supérieures et des lésions dégénératives de l'épithélium olfactif. Ces anomalies étaient décelables à 3 000 ppm chez le rat et dès 300 ppm chez la souris (Miller et coll., 1984).

Sensibilisation

Les études réalisées chez l'animal sont résumées dans le tableau 3.V ; elles n'ont pas montré de pouvoir sensibilisant des éthers de glycol. Cependant, un grand nombre de substances de cette série n'ont pas été évaluées. C'est en particulier le cas de l'EGMEA, l'EGEEA, l'EGBEA, l'EGHE, l'EGDME, l'EGDEE, le DEGME, le DEGEE, le DEGBEA, le DEGHE, le DEGDME, le DEGDEE, le TEGME, le TEGEE, le TEGBE, le TEGDME, le 2PG1EE, le 2PG1PhE, le DPGME et le TPGME.

Quelques cas de dermite de contact sont rapportés chez l'homme, avec certains éthers de glycol, en particulier avec l'EGPhE (tableau 3.VI). 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, probable ; en revanche, le mécanisme allergique invoqué est incertain et la dermite pourrait souvent être expliquée par l'effet irritant du solvant.

Tableau 3.V : Sensibilisation aux éthers de glycol : données expérimentales

Ether de glycol	Espèce	Méthode	Résultats	Référence
EGME	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Zissu, 1995
EGEE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Zissu, 1995
EGnPE	Cobaye	Injection de 0,05 ml d'adjuvant de Freund avec 1 % d'EGnPE ; 1 semaine plus tard, 0,3 ml d'une solution à 1 % appliqués sur la peau	NS - FS	Katz et coll., 1984
EGnPEA	Cobaye	Injection de 0,05 ml d'adjuvant de Freund avec 1 % d'EGnPEA ; 1 semaine plus tard, 0,3 ml d'une solution à 1 % appliqués sur la peau	NS	Katz et coll., 1984
EGiPE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Zissu, 1995
EGBE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	ECETOC, 1995
	Homme	Applications répétées (9 en 3 semaines) de patches d'une solution à 10 % maintenus 24 h Tests épicutanés avec la même solution, après un intervalle libre de 3 semaines 201 volontaires	NS	Greenspan et coll., 1995
EGPhE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Bruze et coll., 1988 Hausen, 1993
	Homme	Applications répétées (9 en 3 semaines) de patches d'une solution à 10 %, maintenus 24 h Tests épicutanés avec la même solution après un intervalle libre de 3 semaines 51 volontaires	NS	Anonyme, 1990
DEGEEA	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	ECETOC, 1995
DEGBE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	ECETOC, 1995
2PG1ME	Cobaye	Test de Maguire modifié (Marzulli et Maguire, 1983)	NS	ECETOC, 1995
2PG1MEA	Cobaye	Test de Maguire modifié (Marzulli et Maguire, 1983)	NS	ECETOC, 1995
2PG1EEA	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	ECETOC, 1995
2PG1BE	Cobaye	Test de Bühler (Marzulli et Maguire, 1983)	NS	Verschuuren, 1996
2PG1tBE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Dossier 90-03-0103-00
PGDME	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Dossier 90-04-0250-00
PGDEE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Dossier 93-06-0504-00
DPGMEA	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Dossier 91-06-0322-00
DPGEE	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	ECETOC, 1995
DPGBE	Cobaye	Test de Bühler (Marzulli et Maguire, 1983)	NS	Dowanol® DPnB, 1997
	Homme	Applications répétées (9 en 3 semaines) de patches de 0,4 mL de DPGBE et d'un diamètre de 24 mm, maintenus 24 h. Tests épicutanés avec la même solution après un intervalle libre de 17 jours. 82 volontaires	NS	Dowanol® DPnB, 1997
DPGDME	Cobaye	Magnusson et Kligman (1969)	NS	Dossier 90-04-0251-00
TPGBE	Cobaye	Test de Bühler (Marzulli et Maguire, 1983)	NS	Dowanol® TPnB, 1997

ND : pas de donnée disponible ; FS : faiblement sensibilisant ; NS : non-sensibilisant.

Tableau 3.VI : Sensibilisation aux éthers de glycol - Cas publiés

Ether de glycol	Patients	Données cliniques	Commentaires	Références
EGMEA	F/58 a	Dermatite de contact aux montures de ses lunettes Tests épicutanés avec les composants des montures Tests positifs à l'EGMEA (0,1, 1 ou 5 % dans la méthyléthylcétone) Les autres tests sont négatifs, y compris le test à l'EGMEA 0,01 % Tests à l'EGMEA (5 %) négatifs chez 15 témoins	Imputabilité à l'EGMEA et mécanisme allergique vraisemblables	Jordan et Dahl, 1971
EGPhE	M/53 a	Atopique Aggravation de l'eczéma par l'utilisation d'un lait nettoyant Test épicutané positif à l'EGPhE (1 %) Guérison à l'arrêt de l'utilisation du lait	Imputabilité à l'EGPhE plausible Mécanisme allergique incertain Tests épicutanés avec EGPhE (1 %) effectués chez 2 866 patients consultant dans 2 services de dermatologie : tous négatifs	Lovell et coll., 1984
EGPhE	501 patients	Consultant dans un service de dermatologie pour un eczéma de contact Test épicutané à l'EGPhE (5 %) chez tous Positif dans un seul cas	Test systématique Evaluation de la relation causale impossible	De Grot et coll., 1986
EGPhE	11 patients	Patients sensibilisés à l'Euxyl K400 (conservateur, mélange d'EGPhE et de 1,2 dibromo -2,4-dicyanobutane) Test épicutané à l'EGPhE (5 %) Positif dans 1/11 cas	Imputabilité à l'EGPhE et mécanisme allergique vraisemblables	Tosti et coll., 1991
EGPhE	M/18 m	Eczéma généralisé, à 2 reprises, 24 h après une injection vaccinale (diphtérie, tétanos, coqueluche) Atopique Tests épicutanés avec les composants du vaccin Un seul test positif : EGPhE (2 %)	Imputabilité à EGPhE vraisemblable	Vogt et coll., 1998
DEGEE	F/32 a	Eczéma de contact rythmé par l'utilisation d'une crème cosmétique à la chitine Test épicutané à la crème positif Tests épicutanés avec les 23 composants de la crème aux concentrations présentes dans la crème Trois tests positifs : DEGEE, chlorhydrate de glucosamine, gluconate de chitosane Tests négatifs chez 8 témoins	Imputabilité au DEGEE incertaine Mécanisme allergique de la réponse au DEGEE incertain	Pereira et coll., 1998
DEGBE	F/48 a	Erythème facial et œdème palpébral rythmés par le séjour dans des pièces fraîchement peintes Tests épicutanés avec plusieurs batteries d'allergènes Tests positifs avec Euxyl K400 (0,1 %) et DEGBE (20 %)	Dermatose plus probablement imputable à l'Euxyl K400 qui est un conservateur fréquemment employé dans les cosmétiques Signification du test et mécanisme de la réponse au DEGBE : incertains	Berlin et coll., 1995
DEGBEA et DEGBE	M/60 a	Exposition à des encres dont les solvants sont le DEGBEA et/ou le DEGBE Dermite des mains, des avant-bras, du cou et du visage Tests épicutanés positifs au DEGBEA (25 et 50 %) Tests épicutanés négatifs au DEGBEA (1,5 et 10 %) et au DEGBE pur Open tests positifs avec DEGBEA et DEGBE purs (papule urticarienne)	Le mécanisme allergique des réponses immédiates et retardées au DEGBE et au DEGBEA est incertain	Dawson et coll., 1989

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. Final report on the safety assessment of phenoxyethanol. *J Am Coll Toxicol* 1990, **9** : 259-277

AULETTA CS, SCHROEDER RE, KRASAVAGE WJ, STACK CR. Toxicology of ditehylene glycol butyl ether : 4. Dermal subchronic /Reproduction study in rats. *J Am Coll Toxicol* 1993, **12** : 161-169

BALLANTYNE B. Local ophthalmic effects of dipropylene glycol monomethyl ether. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1983-84, **2** : 229-242

BALLANTYNE B. Eye irritancy potential of diethylene glycol monobutyl ether. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1984a, **3** : 7-15

BALLANTYNE B. Ophtalmic toxicology of diethylene glycol monobutyl ether by topical application. *Toxicologist* 1984b, **4** : 180

BALLANTYNE B, MYERS RC. The comparative acute toxicity and primary irritancy of the monohexyl ethers of ethylene and diethylene glycol. *Vet Hum Toxicol* 1987, **29** : 361-366

BERLIN K, JOHANSON G, LINDBERG M. Hypersensitivity to 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. *Contact Dermatitis* 1995, **32** : 54

BEYROUTY P, BROXUP B, LOSOS G, ROBINSON K, MAURISSEN JPJ et coll. Toxicology of diethylene glycol butyl ether : 5. Dermal subchronic neurotoxicity study in rats. *J Am Coll Toxicol* 1993, **12** : 169-175

BRUZE M, GRUVBERGER B, AGRUP G. Sensitization studies in the guinea pig with the active ingredients of Euxyl K 400. *Contact Dermatitis* 1988, **18** : 37-39

CARPENTER CP, SMYTH HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophtalmol* 1946, **29** : 1363-1372

CARPENTER CP, POZZANI UC, WEIL CS, NAIR JH, KECK GA, SMYTH HF. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 1956, **14** : 114-131

DAUGHTREY WC, WARD DP, LEWIS SC, PETERSON DR. Acute toxicity of dermally applied 2-ethoxyethanol. *Toxicologist* 1984, **4** : 180

DAWSON TA, BLACK RJ, STRANG WC, MILLERSHIP JS, DAVIES IA. Delayed and immediate hypersensitivity to carbitols. *Contact Dermatitis* 1989, **21** : 52-53

DE GROOT AC, BOS JO, JAGTMAN BA, BRUYNZEEL DP, VAN JOOST T, WEYLAND JW. Contact allergy to preservatives. *Contact Dermatitis* 1986, **15** : 218-222

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-03-0103-00. 1-(1,1-diméthyléthoxy)-propan-2-ol. ARCO CHEMIE Nederland, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0250-00. 1,2-diméthoxypropane. DOW Stade Gmbh 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 93-06-0504-00. 1,2-diéthoxypropane. SYNTHETIC CHEMICALS Ltd 1993

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 91-06-0322-00. Acétate d'éther monométhylique du dipropylène glycol. 3 M, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 96-01-0386-00. Ethoxypropoxypropanol. BP CHEMICALS SNC, 1996

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0251-00. Ether diméthylique du dipropylène glycol. DOW Stade Gmbh 1990

DOWANOL® DPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

DOWANOL® TPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

DRAIZE JH, WOODARD G, CALVERY HO. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Therap* 1944, **82** : 377-390

DRAIZE JH, ALVAREZ E, WHITESELL MF, WOODARD G, HAGAN EC, NELSON AA. Toxicological investigations of compounds proposed for use as insect repellents. A. Local and systemic effects following topical skin application – B. Acute oral toxicity - C. Pathological examination. *J Pharmacol Exp Therap* 1948, **93** : 26-39

ECETOC WORKING GROUP. Technical Report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals* 1995, **64** : 1-348

GINGELL R, BOATMAN RJ, CORLEY RA, KNAAK JB, ROSICA KA, WISE RC. Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 293-303

GREENSPAN AH, REARDON RC, GINGELL R, ROSICA KA. Human repeated insult patch test of 2-butoxyethanol. *Contact Dermatitis* 1995, **33** : 59-60

HARDY CJ, COOMBS DW, LEWIS DJ, KLIMISCH HJ. Twenty-eight-day repeated-dose inhalation exposure of rats to diethylene glycol monoethyl ether. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **38** : 143-147

HAUSEN BM. The sensitizing potency of Euxyl K 400 and its components 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane and 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis* 1993, **28** : 149-153

JACOBS GA, MARTENS MA, MOSSELMANS G. Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labelling of preparations. *Regul Toxicol Pharmacol* 1987, **7** : 370-378

JACOBS GA, CASTELLAZZI A, DIERICKX PJ. Evaluation of a non-invasive human and an in vitro cytotoxicity method as alternatives to the skin irritation test on rabbits. *Contact Dermatitis* 1989, **21** : 239-244

JACOBS GA, MARTENS MA. An objective method for the evaluation of eye irritation in vivo. *Food Chem Toxicol* 1989, **27** : 255-258

JACOBS GUIDO A. Eye irritation tests on two glycol ethers. *J Am Coll Toxicol* 1992, **11** : 738

JORDAN WP JR, DAHL MV. Contact dermatitis to a plastic solvent in eye glasses. Cross-sensitivity to ethyl acetate. *Arch Dermatol* 1971, **104** : 524-528

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-175

KENNAH HE, HIGNET S, LAUX PE, DORKO JD, BARROW CS. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundam Appl Toxicol* 1989, **12** : 258-268

LOVELL CR, WHITE IR, BOYLE J. Contact dermatitis from phenoxyethanol in aqueous cream BP. *Contact Dermatitis* 1984, **11** : 187

MAGNUSSON B, KLIGMAN AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea-pig maximisation test. *J Invest Dermatol* 1969, **52** : 268-276

MARZULLI F, MAGUIRE HC JR. Validation of guinea pig tests for skin hypersensitivity. Dermatotoxicology 2nd ed, Washington. *Hemisphere Pub* 1983 : 237-250

MEININGER WM. External use of « carbitol solvent », « carbitol » and other agents. *Arch Dermatol Syphilology* 1948, **58** : 19-26

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, CALHOUN LL, KASTL PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984, **75** : 521-530

PEREIRA F, PEREIRA C, LACERDA MH. Contact dermatitis due to a cream containing chitin and a carbitol. *Contact Dermatitis* 1998, **38** : 290-291

RTECS. Registry of toxic effects of chemical substances. NIOSH Ed. CDROM edition, Issue 99-1, CCOHS, Hamilton

SMYTH HF, CARPENTER CP. Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 1948, **30** : 63-68

SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, STRIEGEL SA, NYCUM JS. Range-finding toxicity data - List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969, **30** : 470-476

STEWART RD, BARETTA ED, DODD HC, TORKELSON TR. Experimental human exposure to vapor of propylene glycol monomethyl ether. Experimental human exposure. *Ach Environ Health* 1970, **20** : 218-223

TOSTI A, GUERRA L, BARDAZZI F, GASPARRI F. Euxyl K 400 : a new sensitizer in cosmetics. *Contact Dermatitis* 1991, **25** : 89-93

TRUHAUT R, DUTERTRE-CATELLA H, PHU-LICH N, HUYEN VN. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 117-127

TYLER TR. Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 185-191

VERSCHUUREN HG. Toxicological studies with propylene glycol n-butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 311-318

VOGT T, LANDTHALER M, STOLZ W. Generalized eczema in an 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine. *Contact Dermatitis* 1998, **38** : 50-51

WAITE CP, PATTY FA, YANT WP. Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. III. « Cellosolve » (mono-ethyl ether of ethylene glycol). *Public Health Rep* 1930, **45** : 1459-1466

WERNER HW, MITCHELL JL, MILLER JW, VON OETTINGEN WF. The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol* 1943, **25** : 157-163

ZISSU D. Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact Dermatitis* 1995, **32** : 74-77

4

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë des éthers de glycol a fait l'objet de nombreuses études expérimentales. La plupart d'entre elles ont été conduites pour des évaluations quantitatives de la toxicité (doses toxiques et surtout doses létales) et les données qualitatives concernant les effets produits (cliniques, biologiques ou histologiques) sont généralement très succinctes.

Données expérimentales

Dans les études expérimentales, les éthers de glycol ont été administrés par voies digestive, percutanée, respiratoire et parentérale. En raison de la faible volatilité de ces solvants, les intoxications systémiques produites par inhalation sont rarement sévères et aux concentrations de vapeur saturantes, les animaux exposés présentent principalement des signes d'irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes. À doses égales, les intoxications produites par administration digestive sont plus sévères que celles résultant de l'application cutanée des éthers de glycol. Cependant, ces derniers sont bien absorbés à travers la peau et peuvent être responsables d'intoxications systémiques massives, lorsqu'ils sont administrés par voie percutanée.

La toxicité aiguë des éthers de l'éthylène glycol est plus élevée que celle des éthers correspondants du diéthylène glycol ou du triéthylène glycol qui est elle-même plus importante que celles des éthers du propylène glycol, du dipropylène glycol ou du tripropylène glycol. Dans chacune des séries de l'éthylène glycol et du diéthylène glycol, la toxicité aiguë systémique après administration orale est d'autant plus marquée que le poids moléculaire du composé est plus élevé. En cas d'application cutanée de la substance testée, la situation est plus complexe car, dans la série de l'éthylène glycol, l'absorption est d'autant plus importante que la chaîne alcoxylée est plus courte ; par ailleurs les dérivés de l'éthylène glycol sont mieux absorbés que les éthers correspondants du diéthylène glycol. Quelle que soit la série considérée, la toxicité des acétates est équivalente, mole pour mole, à celle des éthers de glycol correspondants, car la liaison ester est très rapidement hydrolysée après l'absorption (et même dès le tube digestif en cas d'administration orale).

Les effets observés chez les animaux intoxiqués sont toujours très succinctement rapportés et les données présentées sont, souvent, seulement cliniques.

Ces études ne permettent donc pas véritablement d'évaluation de la toxicité aiguë des éthers de glycol pour l'homme. Elles montrent, cependant, que tous, à l'instar de n'importe quel solvant organique, induisent une dépression du système nerveux central et qu'en cas de surdosage massif une atteinte rénale, principalement tubulaire, est produite. Elles mettent aussi en évidence, l'effet hémolysant 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 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, TEGDME), les données disponibles ne permettent pas de véritable évaluation du risque en cas d'intoxication aiguë. Le texte et les tableaux ci-dessous présentent les données disponibles sur la toxicité aiguë expérimentale de chacun des éthers de glycol.

EGME et EGMEA

L'intoxication aiguë systémique par l'EGME se traduit par une dépression du système nerveux central et une atteinte tubulaire rénale (Smyth et coll., 1941 ; Karel et coll., 1947 ; Carpenter et coll., 1956) (tableau 4.I). Après l'administration intra-péritonéale de 200 mg/kg d'EGME, Lazewska et coll. (1993) ont observé, chez le rat, une diminution transitoire des activités de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et de l'acide delta-aminolévulinique déshydratase plasmatique (Lazewska et coll., 1993). Dans la même espèce, au décours de l'intoxication, une atteinte testiculaire a été mise en évidence après une administration orale unique de 50 mg/kg d'EGME (Holloway et coll., 1990) ou une exposition de 4 heures à une concentration atmosphérique de 625 ppm (Doe, 1984).

La toxicité aiguë de l'EGMEA est semblable à celle de l'EGME qui est son premier métabolite. Elle n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études. La dose létale 50 par voie orale est de 3,93 g/kg chez le rat, 1,25 g/kg chez le cobaye (Smyth et coll., 1941) et 3,1 g/kg chez la souris (RTECS, 1999). Elle est de 5,25 ml/kg, par voie percutanée, chez le lapin (RTECS, 1999). Les effets rapportés chez les animaux intoxiqués sont une dépression du système nerveux central et une atteinte tubulaire rénale (Carpenter et coll., 1956).

EGEE et EGEEA

Les données quantitatives publiées concernant les voies digestive, cutanée et respiratoire sont résumées dans le tableau 4.I. Les effets rapportés au cours de ces intoxications aiguës expérimentales par l'EGEE sont seulement cliniques : ataxie, troubles de conscience et dépression respiratoire. À l'autopsie des animaux, des lésions rénales sont généralement présentes. Les atteintes hématologiques et testiculaires qui sont observées après administrations répétées

Tableau 4.I : Toxicité aiguë des éthers de glycol : données expérimentales

Espèce	Voie	Effet	Dose	Références
EGME				
Cobaye	orale	DL 50	0,95 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	0,89 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Rat	orale	DL 50	2,46 g/kg	Smyth et coll., 1941
Rat	orale	DL 50	3,25 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Souris	orale	DL 50	2,15 g/kg	Karel et coll., 1947
Souris	orale	DL 50	3,4 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Lapin	cutanée	DL 50	1,34 ml/kg	Carpenter et coll., 1956
Rat	respiratoire	CL 50	1 500 ppm x 7 h	RTECS, 1999
Souris	respiratoire	CL 50	1 480 ppm x 7 h	RTECS, 1999
EGEE				
Cobaye	orale	DL 50	1,4 - 2,595 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; ECETOC, 1995
Lapin	orale	DL 50	1,275 - 3,1 g/kg	Carpenter et coll., 1956 ; RTECS, 1999
Rat	orale	DL 50	2,125 - 5,487 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Carpenter et coll., 1956 ; ECETOC, 1995
Souris	orale	DL 50	2,451 - 4,831 g/kg	ECETOC, 1995
Lapin	cutanée	DL 50	3,311 - 3,9 g/kg	Carpenter et coll., 1956 ; Daughtrey et coll., 1984
Rat	respiratoire	CL 50	2 000 ppm x 7 h	RTECS, 1999
			4 300 ppm x 4 h	Carpenter et coll., 1956
Souris	respiratoire	CL 50	1 820 ppm x 7 h	RTECS, 1999
EGEEA				
Cobaye	orale	DL 50	1,91 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	1,95 g/kg	Carpenter, 1947
Rat	orale	DL 50	2,9 - 5,1 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Truhaut et coll., 1979
Lapin	cutanée	DL 50	10,3 - 10,5 g/kg	Carpenter, 1947 ; Truhaut et coll., 1979
Cobaye	cutanée	DL 50	18,8 g/kg	Carpenter, 1947
Rat	respiratoire	CL 50	2 200 ppm x 8 h	Pozzani et coll., 1959
EGBE				
Cobaye	orale	DL 50	1,2 - 1,4 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Gingell et coll., 1998
Lapin	orale	DL 50	0,32 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Rat	orale	DL 50	0,53 - 2,8 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Carpenter et coll., 1956
Souris	orale	DL 50	1,23 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Cobaye	cutanée	DL 50	0,207 - 4,80 g/kg	Roudabush et coll., 1965 ; Wahlberg et Boman, 1979
Lapin	cutanée	DL 50	0,100 - 0,612 g/kg	Carpenter et coll., 1956 ; Roudabush et coll., 1965 ; Duprat et Gradiski, 1979
Rat	respiratoire	CL 50	450 - 486 ppm x 4 h	Dodd et coll., 1983
DEGEE				
Cobaye	orale	DL 50	3,67 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	3,62 g/kg	RTECS, 1999
Rat	orale	DL 50	5,5 - 8,69 g/kg	Laug et coll., 1939 ; Smyth et coll., 1941
Souris	orale	DL 50	6,6 - 7,835 g/kg	Laug et coll., 1939 ; Berte et coll., 1986
Lapin	cutanée	DL 50	4,1 - 8,4 g/kg	Hanzlik et coll., 1947 ; RTECS, 1999
Rat	cutanée	DL 50	6 g/kg	RTECS, 1999
DEGBE				
Cobaye	orale	DL 50	2 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	2,2 - 2,7 g/kg	Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996
Rat	orale	DL 50	6,56 - 11,9 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Draize et coll., 1948
Souris	orale	DL 50	2,4 - 6,5 g/kg	Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996
Lapin	cutanée	DL 50	2,76 - 5,4 g/kg	Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996
Rat	respiratoire	CL 50	8 693 ppm x 4 h	ECETOC, 1995
2PG1ME				
Chien	orale	DL 50	5 - 9,2 g/kg	ECETOC, 1995 ; RTECS, 1999
Lapin	orale	DL 50	5,7 g/kg	RTECS, 1999
Rat	orale	DL 50	6,6 - 7,5 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Rowe et coll., 1954
Souris	orale	DL 50	11,7 g/kg	RTECS, 1999
Lapin	cutanée	DL 50	13 - 14 g/kg	Rowe et coll., 1954 ; Smyth et coll., 1962
Rat	respiratoire	CL 50	10 000 ppm x 5 h	RTECS, 1999
			15 000 ppm x 4 h	Rowe et coll., 1954
Cobaye	respiratoire	CL 50	15 000 ppm x 10 h	Rowe et coll., 1954

DL 50 : dose létale 50 ; CL 50 : concentration létale 50.

n'ont pas été recherchées (Waite et coll., 1930 ; Smyth et coll., 1941 ; Karel et coll., 1947 ; Carpenter et coll., 1956).

La toxicité de l'EGEEA est semblable à celle de l'EGEE qui est son principal métabolite. Les effets rapportés chez les animaux intoxiqués sont une dépression du système nerveux central et à l'autopsie, une atteinte rénale. Les effets hématologiques et testiculaires caractéristiques de l'intoxication à doses répétées n'ont pas été recherchés (Smyth et coll., 1941 ; Carpenter, 1947 ; Pozzani et coll., 1959 ; Truhaut et coll., 1979).

EGnPE et EGnPEA

La toxicité aiguë de l'EGnPE n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études. La DL 50 par voie orale est de 3,09 g/kg chez le rat (Katz et coll., 1984) et de 1,774 g/kg chez la souris (RTECS, 1999) ; elle est de 1 à 5 ml/kg, par voie percutanée, chez le rat (Katz et coll., 1984). La CL 50 n'a pu être établie car elle est supérieure à la concentration de vapeur saturante. Quelle que soit la voie d'administration, les signes d'intoxication observés sont une dépression du système nerveux central et une hémolyse (Katz et coll., 1984).

La toxicité aiguë de l'EGnPEA est semblable à celle de l'EGnPE qui est son premier métabolite. Chez le rat, la DL 50 par voie orale est de 9,456 g/kg ; elle est supérieure à 20 ml/kg, par voie percutanée. Quelle que soit la voie d'administration, les effets rapportés sont une dépression du système nerveux central et une hémolyse (Katz et coll., 1984).

EGiPE

La DL 50 de l'EGiPE administré par voie orale est de 5,6 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1969) et de 2,3 g/kg chez la souris (ECETOC, 1995). Elle est de 1,6 g/kg, par voie percutanée, chez le lapin (Smyth et coll., 1969). La CL 50 chez le rat est de 4 000 ppm × 4 h ; elle est de 1 930 ppm × 7 h, chez la souris (Smyth et coll., 1969). Quelle que soit la voie d'administration, les signes d'intoxication rapportés sont une dépression du système nerveux central et une hémolyse. Un effet hémolysant est décelable, chez le rat, après une exposition de 4 heures à 62 ppm ; il ne l'est plus à 32 ppm (Carpenter et coll., 1956).

EGBE et EGBEA

Les données quantitatives publiées, concernant la toxicité aiguë de l'EGBE sont résumées dans le tableau 4.I. Quelle que soit la voie d'administration, les signes d'intoxication aiguë rapportés sont une dépression du système nerveux central, une hémolyse et une atteinte tubulaire rénale. Aux plus fortes doses, une atteinte hépatique modérée est parfois observée (Smyth et coll., 1941 ;

Werner et coll., 1943 ; Carpenter et coll., 1956 ; Roudabush et coll., 1965 ; Duprat et Gradiski, 1979 ; Wahlberg et Boman, 1979 ; Dodd et coll., 1983 ; Gingell et coll., 1998).

La toxicité aiguë de l'EGBEA est semblable à celle de l'EGBE qui est son premier métabolite. Chez le rat la DL 50 par voie orale est de 2,4-3,0 g/kg (Truhaut et coll., 1979). Elle est de 3,2 g/kg chez la souris (RTECS, 1999). Chez le lapin, la DL 50 par voie percutanée est de 1,5 g/kg (Truhaut et coll., 1979). Quelle que soit la voie d'administration, les effets rapportés sont une dépression du système nerveux central, une hémolyse et une atteinte tubulaire rénale (Truhaut et coll., 1979). L'exposition de rats à la concentration de vapeur saturante (environ 400 ppm) pendant 4 heures n'a pas produit d'effet toxique systémique (Truhaut et coll., 1979).

EGHE

Les données publiées sur les effets toxiques aigus de l'EGHE sont très peu nombreuses. Chez le rat, la DL 50 par voie orale est de 1,67 ml/kg chez les mâles et 0,83 ml/kg chez les femelles. Chez le lapin, par voie percutanée, la DL 50 est respectivement de 0,81 et 0,93 ml/kg. Dans les deux cas, les signes d'intoxication rapportés sont une dépression du système nerveux central et des lésions inflammatoires pulmonaires, probablement secondaires à des fausses routes chez les animaux inconscients (Ballantyne et Myers, 1987).

EGPhE

Chez le rat, la DL 50 par voie orale de l'EGPhE est comprise entre 1,26 et 2,58 g/kg ; elle est de 0,933 g/kg chez la souris. La DL 50 par voie percutanée est de 14,42 g/kg chez le rat et 5 g/kg chez le lapin. Les seuls effets rapportés sont une dépression du système nerveux central et une polypnée. L'effet hémolysant de l'EGPhE, constamment observé après administration répétée du solvant, n'est pas signalé dans les études de toxicité aiguë disponibles (Smyth et coll., 1941 ; Anonymous, 1990).

EGDME

La toxicité aiguë de l'EGDME a été très peu étudiée. La DL 50 par voie orale est de 2,525 à 3,2 g/kg chez la souris (Plasterer et coll., 1985 ; RTECS, 1999). La DL 50 par voie percutanée est de 2 g/kg chez le lapin (RTECS, 1999). Les études publiées ne rapportent pas les effets toxiques observés.

EGDEE

Les données publiées sur la toxicité aiguë expérimentale de l'EGDEE sont peu nombreuses. La DL 50 par voie orale est de 2,44 g/kg chez le cobaye et de 4,39 g/kg chez le rat. Les effets observés ne sont pas rapportés (Smyth et coll., 1941).

DEGME

La DL 50 du DEGME administré par voie orale est de 4,16 g/kg chez le cobaye, 7,19 g/kg chez le lapin, 9,21 g/kg chez le rat et 2,61 g/kg chez la souris (Smyth et coll., 1941 ; RTECS, 1999). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central, mais les effets hématologiques et testiculaires observés à doses répétées ne semblent pas avoir été recherchés.

DEGEE et DEGEEA

Les données quantitatives publiées concernant la toxicité aiguë du DEGEE sont rassemblées dans le tableau 4.I. Les seuls effets toxiques rapportés sont une dépression du système nerveux central et une atteinte rénale tubulaire et glomérulaire (Laug et coll., 1939 ; Smyth et coll., 1941 ; Hanzlik et coll., 1947 ; Karel et coll., 1947 ; Berte et coll., 1986).

La toxicité aiguë du DEGEEA est semblable à celle du DEGEE qui est son premier métabolite. Elle a été très peu étudiée. La DL 50 par voie orale est de 3,93 g/kg chez le cobaye, de 4,4 g/kg chez le lapin et de 11 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1941 ; Smyth et Carpenter, 1948). La DL 50 par voie percutanée est de 15,1 g/kg chez le lapin (Smyth et Carpenter, 1948). L'exposition de cobayes et de rats à la concentration de vapeur saturante n'a pas provoqué la mort des animaux mais des signes d'intoxication systémique ont été observés. Les seuls effets toxiques rapportés sont une dépression du système nerveux central et une atteinte rénale (Smyth et Carpenter, 1948).

DEGBE et DEGBEA

Les données quantitatives concernant la toxicité aiguë expérimentale du DEGBE sont rassemblées dans le tableau 4.I. Dans la plupart des études, les effets toxiques ne sont pas décrits. Les seuls qui aient été rapportés sont une dépression du système nerveux central et des atteintes rénales glomérulaires et tubulaires (Smyth et coll., 1941 ; Karel et coll., 1947 ; Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996).

La toxicité aiguë du DEGBEA n'a fait l'objet que de deux études (Smyth et coll., 1941 ; Draize et coll., 1948). Les DL 50 par voie orale chez le cobaye, le lapin, le rat et la souris sont respectivement de 2,34-2,6 g/kg, 2,3-2,7 g/kg, 6,5-11,92 g/kg et 6,5 g/kg. Les effets toxiques ne sont pas décrits.

DEGHE

La toxicité aiguë du DEGHE est mal connue. La DL 50 par voie orale est de 4,92 ml/kg chez le rat mâle et de 3,73 ml/kg chez la femelle. Chez le lapin, par voie percutanée, la DL 50 est de 2,14 ml/kg pour les mâles et 2,37 ml/kg pour les femelles. Les effets toxiques rapportés chez les animaux intoxiqués sont une dépression du système nerveux central et des lésions pulmonaires probablement secondaires à des fausses routes (Ballantyne et Myers, 1987).

DEGDME

La toxicité aiguë du DEGDME n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études. La DL 50 par voie orale est comprise entre 5 et 5,4 g/kg chez le rat (ECETOC, 1995 ; RTECS, 1999), entre 2,98 et 6 g/kg chez la souris (Plasterer et coll., 1985 ; RTECS, 1999). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central, mais les atteintes hématologiques et testiculaires caractéristiques de l'intoxication à doses répétées ne semblent pas avoir été recherchées.

DEGDEE

Les seules données publiées concernant la toxicité aiguë du DEGDEE sont des DL 50 par voie orale chez le cobaye, le rat et la souris (Smyth et coll., 1941 ; Plasterer et coll., 1985). Elles sont respectivement de 1,85, 4,97 et 3,67 g/kg. Les effets toxiques induits ne sont pas décrits.

TEGME

Une seule étude de la toxicité aiguë du TEGME est publiée (Smyth et coll., 1962). Elle établit des DL 50 de 11,8 g/kg par voie orale chez le rat et de 7,4 g/kg par voie percutanée chez le lapin. Les effets toxiques ne sont pas rapportés. L'exposition de rats à une concentration de vapeur saturante pendant 8 heures n'a pas produit de signe d'intoxication (Smyth et coll., 1962).

TEGEE

Les données publiées concernant la toxicité aiguë du TEGEE sont seulement quantitatives. La DL 50 par voie orale est de 7,75-10,61 g/kg chez le rat, 5,80 g/kg chez la souris, 3,07 g/kg chez le cobaye (Smyth et Carpenter, 1948 ; RTECS, 1999). La DL 50 par voie percutanée est de 8,2 g/kg chez le lapin.

TEGBE

La DL 50 par voie orale du TEGBE est de 5,3 g/kg, chez le rat. La DL 50 par voie percutanée est de 3,54 g/kg, chez le lapin (RTECS, 1999). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central. Aucun signe d'intoxication n'a été observé chez des rats exposés pendant 1 heure à la concentration de vapeur saturante (ECETOC, 1995).

TEGDME

Une seule publication concerne la toxicité aiguë du TEGDME. Elle rapporte une DL 50 par voie orale de 5,877 g/kg chez le rat femelle. Les effets produits ne sont pas décrits (ECETOC, 1995).

2PG1ME et 2PG1MEA

Les données quantitatives publiées concernant la toxicité aiguë du 2PG1ME sont résumées dans le tableau 4.I. Quelle que soit la voie d'administration, les effets toxiques observés sont : une dépression du système nerveux central et à fortes doses (> 3 g/kg, par voie orale, chez le rat) de discrètes atteintes hépatique et rénale (Rowe et coll., 1954 ; Smyth et coll., 1962).

La toxicité aiguë du 2PG1MEA est semblable à celle du 2PG1ME qui est son premier métabolite. Sa DL 50 par voie orale est de 8,532 g/kg, chez le rat (RTECS, 1999). La DL 50 par voie percutanée est supérieure à 5 g/kg, chez le lapin (RTECS, 1999). L'exposition de rats à une concentration atmosphérique de 4 345 ppm pendant 6 heures n'a pas produit d'effet toxique cliniquement décelable (RTECS, 1999).

2PG1EE et 2PG1EEA

La DL 50 par voie orale du 2PG1EE est de 7,11 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1941). La DL 50 par voie percutanée est de 8,1 g/kg, chez le lapin (Draize et coll., 1944). Quelle que soit la voie d'administration, les effets observés sont une dépression du système nerveux central et une atteinte rénale modérée. Quand les animaux sont exposés à des concentrations élevées de vapeurs du solvant, il s'y ajoute des signes d'irritation des voies aériennes (ECETOC, 1995).

La toxicité aiguë du 2PG1EEA est semblable à celle du 2PG1EE qui est son premier métabolite. Sa DL 50 par voie orale chez le rat est supérieure à 5 ml/kg. Le seul effet rapporté chez les animaux intoxiqués est une dépression du système nerveux central (ECETOC, 1995).

2PG1BE

La DL 50 par voie orale du 2PG1BE chez le rat est de 2,83-3,3 g/kg (Verschuuren, 1996). La DL 50 par voie percutanée chez le lapin est de 1,4-3,56 g/kg (Smyth et coll., 1969 ; Verschuuren, 1996). Le seul effet toxique systémique est une dépression du système nerveux central. Aucun effet toxique systémique n'a été observé chez des rats exposés pendant 8 heures à des vapeurs à la concentration saturante (Smyth et coll., 1969).

2PG1tBE

La DL 50 par voie orale du 2PG1tBE est de 3,77 g/kg (Dossier 90-03-0103-00) chez le rat. La DL 50 par voie percutanée, chez le lapin, est supérieure à 2 g/kg (Dossier 90-03-0103-00). Les seuls signes d'intoxication systémique observés traduisent une dépression du système nerveux central (Dossier 90-03-0103-00).

2PG1PhE

La toxicité aiguë du 2PG1PhE a été très peu étudiée. La DL 50 par voie orale chez le rat est de 2,83 g/kg chez les mâles et 3,73 g/kg, chez les femelles (ECETOC, 1995). Chez le lapin, la DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg. Les effets toxiques observés ne sont pas rapportés.

1PG2ME et 1PG2MEA

Le 1PG2ME n'est pas commercialisé en tant que tel. C'est une impureté des préparations commerciales de 2PG1ME. Sa toxicité aiguë est très mal connue. Sa DL 50 par voie orale chez le rat est de 5,71 g/kg (Smyth et coll., 1941).

La DL 50 du 1PG2MEA est supérieure à 5 g/kg par voie orale chez le rat et supérieure à 2 g/kg par voie percutanée chez le lapin. Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central mais les effets testiculaires observés à doses répétées n'ont pas été recherchés (ECETOC, 1995).

PGDME

La DL 50 du PGDME par voie orale est de 3,60 g/kg chez le rat (Dossier n° 90-04-0250-00). La CL 50 est comprise entre 37 et 108 g/m^3 pendant 4 heures, dans la même espèce (Dossier n° 90-04-0250-00). La DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg, chez le lapin (Dossier n° 90-04-0250-00). Quelle que soit la voie d'administration, le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

PGDEE

Les DL 50 du PGDEE par voie orale et par voie percutanée sont supérieures à 2 g/kg, chez le rat (Dossier n° 93-06-0504-00). Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

DPGME et DPGMEA

La DL 50 du DPGME par voie orale est de 5,20 g/kg chez le rat (Rowe et coll., 1954) et 7,1 g/kg chez le chien (Shideman et Procita, 1951). La DL 50 par voie percutanée est de 10-14 g/kg chez le lapin (ECETOC, 1995). Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

Les DL 50 du DPGMEA par voie orale et par voie percutanée sont supérieures à 5 g/kg, chez le rat (Dossier n° 91-06-0322-00). Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

DPGEE

La DL 50 du DPGEE par voie orale est de 3,71-9,10 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1941 ; ECETOC, 1995). Dans la même espèce, par voie percutanée, elle est supérieure à 2 g/kg (Dossier n°96-01-0386-00). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central.

DPGBE

Les DL 50 du DPGBE par voie orale, chez le rat et la souris, sont respectivement de 4,4 g/kg et 2,16 g/kg. Les seuls effets toxiques systémiques observés sont des signes de dépression du système nerveux central. La DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg, chez le rat. L'exposition de rats des deux sexes à 42,1 ppm de vapeurs de DPGBE (concentration maximale de vapeurs atteinte dans les conditions de l'exposition), pendant 4 heures, n'a produit aucun effet. Dans la même espèce, l'exposition à une concentration de 2 040 mg/m^3 d'un aérosol de DPGBE, pendant 4 heures n'a pas eu d'autres effet décelable qu'une discrète diminution (3 %) du poids des animaux (Dowanol® DPnB, 1997).

DPGDME

La DL 50 du DPGDME par voie orale est de 3,30 g/kg chez le rat (Dossier n° 90-04-0251-00). Dans la même espèce, la DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg (Dossier n° 90-04-0251-00). La CL 50 est de 792 ppm pendant 4 heures, chez le rat (Dossier n° 90-04-0251-00). Quelle que soit la voie d'administration, le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

TPGME

La DL 50 du TPGME par voie orale est de 3,3 g/kg chez le rat (Rowe et coll., 1954) et de 4,8 g/kg, chez le chien (Shideman et Procita, 1951). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central. Le TPGME est mal absorbé par voie percutanée et l'application de 19,22 g/kg sur la peau de lapins n'a produit aucun effet systémique (Rowe et coll., 1954). Le TPGME n'est pas volatil et l'exposition de rats pendant 7 heures à la concentration de vapeur saturante n'a produit aucun effet toxique systémique (Rowe et coll., 1954).

TPGBE

La DL 50 du TPGBE par voie orale est de 2,8 g/kg chez le rat. Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central. Dans la même espèce et chez le lapin, les DL 50 par voie percutanée sont supérieures à 2 g/kg (Dowanol® TPnB, 1997).

Intoxications aiguës humaines

Les cas publiés d'intoxication aiguë humaine par des éthers de glycol sont très peu nombreux.

Young et Woolner (1946) ont rapporté un cas d'intoxication aiguë mortelle par l'EGME. Un homme de 40 ans a été hospitalisé plusieurs heures après avoir ingéré environ 250 ml du solvant. A l'arrivée en milieu hospitalier, il était comateux et on notait une hyperventilation. Il est décédé 5 heures plus tard, sans avoir repris connaissance. L'autopsie a montré une gastrite et une pancréatite hémorragiques, une stéatose hépatique et une atteinte tubulaire rénale.

Nitter-Hauge (1970) a publié deux autres cas d'intoxication aiguë par l'EGME. Ces deux hommes de 41 et 23 ans avaient ingéré chacun 100 ml d'EGME. Tous deux ont été hospitalisés pour une agitation et une confusion et le bilan biologique a révélé une acidose métabolique. Le premier avait, en outre, une discrète insuffisance rénale, une protéinurie et une oxalaturie élevée. Ces deux sujets intoxiqués ont été traités symptomatiquement et ont reçu de l'éthanol. Ils ont tous deux guéri sans séquelle.

Bonitenko et coll. (1990) ont rapporté trois cas d'intoxication aiguë par l'EGME et dix cas d'intoxication aiguë par l'EGEE. Les sujets intoxiqués étaient des hommes de 18 à 58 ans et au moins quatre d'entre eux étaient des alcooliques connus. Les doses ingérées étaient comprises entre 50 et 100 ml pour l'EGME, 50 et 200 ml pour l'EGEE. Les premiers signes d'intoxication sont survenus 3 à 18 heures après la prise ($m = 6{,}9 \pm 1{,}3$) ; il s'agissait de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques, de diarrhée et d'un syndrome ébrieux, puis d'un coma et d'une acidose métabolique, parfois associée à une hypokaliémie. Trois malades ont développé un œdème aigu pulmonaire et deux d'entre eux un collapsus cardio-vasculaire ; ces derniers sont décédés. Un troisième sujet intoxiqué est mort d'une pancréatite nécrotique. Les trois décès sont survenus 46 à 70 heures après la prise. Chez les malades ayant guéri, au décours de l'intoxication, on a observé des atteintes hépatique (cytolytique) et rénale bénignes, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie.

Fucik (1969) a rapporté l'intoxication d'une femme de 44 ans qui avait accidentellement ingéré 40 ml d'EGEE. Elle s'était rapidement plainte de sensations vertigineuses et de douleurs thoraciques et avait perdu connaissance. À son arrivée en milieu hospitalier, elle était dans un coma agité, polypnéique, avec une odeur cétonique de l'haleine et elle a présenté une crise convulsive tonicoclonique. Un traitement symptomatique (anticonvulsivants, intubation et ventilation assistée) a été mis en œuvre et la patiente a repris conscience au bout de 6 heures. Au décours de l'intoxication, une atteinte rénale et une hépatite ont été observées, mais la malade a finalement guéri sans séquelle.

Six cas d'intoxication aiguë par l'EGBE ont été publiés. Ils sont présentés dans le tableau 4.II. Dean et Krenzelok (1992) ont rapporté une série de 24 cas d'intoxication d'enfants qui avaient ingéré des préparations nettoyantes contenant 0,5 à 9,9 % d'EGBE. Aucun de ces jeunes enfants (7 mois-9 ans) n'a eu de signe d'intoxication systémique, probablement parce que les quantités ingérées étaient très faibles (Buckley et coll., 1993 ; Dean et Krenzelok, 1993). Carpenter et coll. (1956) ont exposé des volontaires à 98 ppm (× 8 h), 113 ppm (× 4 h) ou 196 ppm (× 4 ou 8 h) d'EGBE. Les seules manifestations rapportées sont des signes d'irritation modérée des yeux et des voies aériennes supérieures, des céphalées et des vomissements.

Un homme qui avait ingéré 300 ml de DEGEE a été hospitalisé avec des troubles de conscience, une polypnée, une acidose et une protéinurie. Il a été traité symptomatiquement et a guéri (Browning, 1965).

Pour la plupart des éthers de glycol, il n'y a donc pas d'information publiée concernant la toxicité aiguë pour l'espèce humaine. En revanche, les données cliniques et expérimentales sont suffisantes pour dresser un tableau des intoxications aiguës par l'EGME, l'EGEE, l'EGBE et leurs acétates et pour en proposer un traitement.

L'intoxication aiguë systémique par ces solvants fait généralement suite à leur ingestion. Elle pourrait également résulter d'une contamination cutanée étendue, mais il n'a été rapporté aucun cas où cette voie était en cause.

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. En revanche, il n'y a pas d'hyperosmolalité car, aux doses toxiques, les concentrations plasmatiques des éthers de glycol sont insuffisantes pour augmenter significativement le trou osmolaire (Browning et Curry, 1992). Une cytolyse hépatique modérée est possible. Toutes 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. Bien que ces effets n'aient jamais été rapportés chez l'homme, des atteintes hématologique et testiculaire pourraient s'observer au décours de la phase aiguë. 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'hémodialyse est probablement une méthode d'épuration efficace des éthers de glycol et de leurs métabolites toxiques, mais elle n'a jamais été évaluée dans cette indication.

L'intoxication aiguë par l'EGBE ou son acétate produit une dépression du système nerveux central, une hypotension artérielle, une acidose métabolique

Tableau 4.II : Intoxications aiguës humaines par l'EGBE

Référence	Age/Sexe	Quantité ingérée	Effets
Rambourg Scheppens et coll. (1987 et 1988)	50a/F	30 - 60 ml	H12 : coma, acidose métabolique, insuffisance rénale à diurèse conservée, hypokaliémie, oxalaturie Probable hémolyse (hémoglobinurie et anémie) Traitement symptomatique Guérison
Gijsenbergh et coll. (1989)	23 a/F	25 à 30 g + éthanol (5 - 6,5 g)	H1 : coma Lavage gastrique H4 : réveil, acidose métabolique Traitement symptomatique ; hémodialyse Probable hémolyse (hémoglobinurie et chute du taux d'hémoglobine) Guérison - EGBE plasma : concentration maximale à H1 (432 mg/l) - Ethanol plasma : concentration maximale à H1 (35,6 mg/l) - Acide butoxyacétique urinaire : concentration maximale à H24 (8 g/g créatinine)
Bauer et coll. (1992)	53 a/M	45,5 g + éthanol (10 g)	H10 : coma, acidose métabolique, trou anionique, hypokaliémie, protéinurie, discrète élévation de la créatinine plasmatique, OAP lésionnel Traitement symptomatique Guérison
Gualtieri et coll. (1995)	18 a/M	79 - 106 g	Acidose métabolique Traitement par hémodialyse et éthanol Discrète élévation des transaminases Guérison en 3 jours
		106 g	Réintoxication, 12 jours après la première prise Ethanol et hémodialyse d'emblée Pas de signe clinique ou biologique d'intoxication
Burkhart et Donovan (1998)	19 a/M Débilité mentale	140 - 300 g + propylène glycol + potasse + éthanolamine	H1 : vomissements, hypotension artérielle Lavage gastrique + charbon activé H 3,5 : coma, convulsions, CIVD, pneumopathie d'inhalation, acidose mixte Traitement symptomatique et hémodialyse Hémolyse probable (hémoglobinurie et chute de l'hématocrite) Amélioration progressive, mais persistance de séquelles neurologiques (mutité et mouvements anormaux)
Mc Kinney et coll. (1998)	51a/F	non précisé + isopropanol	H 1,5 : vomissements, somnolence. Intubation, lavage gastrique, charbon activé. H 2,5 : hypotension, acidose métabolique et hyperchlorémie ; isopropanolémie : 30 mg/l. Persistance des troubles métaboliques pendant 44 heures malgré un traitement symptomatique et l'administration d'éthanol. Guérison.

avec augmentation des indosés anioniques (mais sans trou osmolaire : Browning et Curry, 1992), une hémolyse habituellement modérée, une néphropathie aiguë tubulaire. Une hypokaliémie est parfois notée. Le traitement proposé est le même que celui indiqué, ci-dessus, pour l'EGME et l'EGEE.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. Final report on the safety assessment of phenoxyethanol. *J Am Coll Toxicol* 1990, **9** : 259-277

BALLANTYNE B, MYERS RC. The comparative acute toxicity and primary irritancy of the monohexyl ethers of ethylene and diethylene glycol. *Vet Hum Toxicol* 1987, **29** : 361-366

BAUER P, WEBER M, MUR JM, PROTOIS JC, BOLLAERT PE et coll. Transient non-cardiogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether. *Intensive Care Med* 1992, **18** : 250-251

BERTE F, BIANCHI A, GREGOTTI C, BIANCHI L, TATEO F. In vivo and in vitro toxicity of carbitol. *Boll Chim Farm* 1986, **125** : 401-403

BONITENKO I, KUTSENKO SA, KOPOSOV ES, BONITENKO E. Acute poisoning with ethylene glycol esters. *Klin Med* 1990, **68** : 126-130

BROWNING E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. *Elsevier Amsterdam* 1965, 632-634

BROWNING RG, CURRY SC. Effect of glycol ethers on plasma osmolality. *Hum Exp Toxicol* 1992, **11** : 488-490

BUCKLEY N, WHYTE IM, DAWSON AH. Poison center data misleading. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993, **31** : 499-500

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

CARPENTER CP. « Cellosolve ». *JAMA* 1947, **29** : 880

CARPENTER CP, POZZANI UC, WEIL CS, NAIR JH, KECK GA, SMYTH HF. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 1956, **14** : 114-131

DAUGHTREY WC, WARD DP, LEWIS SC, PETERSON DR. Acute toxicity of dermally applied 2-ethoxyethanol. *Toxicologist* 1984, **4** : 180

DEAN BS, KRENZELOK EP. Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992, **30** : 557-563

DEAN BS, KRENZELOK EP. Replies to the editor : EGBE 10 mL of 10 % solution is not 'significant'. *Clin Toxicol* 1993, **31** : 503-504

DODD DE, SNELLINGS WM, MARONPOT RR, BALLANTYNE B. Ethylene glycol monobutyl ether : acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **68** : 405-414

DOE JE. Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 199-206

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-03-0103-00. 1-(1,1-diméthyléthoxy)-propan-2-ol. ARCO CHEMIE Nederland, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0250-00. 1,2-diméthoxypropane. DOW Stade Gmbh 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 93-06-0504-00. 1,2-diéthoxypropane. SYNTHETIC CHEMICALS Ltd 1993

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 91-06-0322-00. Acétate d'éther monométhylique du dipropylène glycol. 3 M, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 96-01-0386-00. Ethoxypropoxypropanol. BP CHEMICALS SNC, 1996

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0251-00. Ether diméthylique du dipropylène glycol. DOW Stade Gmbh 1990

DOWANOL® DPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

DOWANOL® TPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

DRAIZE JH, WOODARD G, CALVERY HO. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Therap* 1944, **82** : 377-390

DRAIZE JH, ALVAREZ E, WHITESELL MF, WOODARD G, HAGAN EC, NELSON AA. Toxicological investigations of compounds proposed for use as insect repellents. A. Local and systemic effects following topical skin application – B. Acute oral toxicity - C. Pathological examination. *J Pharmacol Exp Therap* 1948, **93** : 26-39

DUPRAT P, GRADISKI D. Percutaneous toxicity of butylcellosolve (EGBE). *IRCS Medical Science* 1979, **7** : 26

ECETOC WORKING GROUP. Technical Report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals* 1995, **64** : 1-348

FUCIK J. Otrava etylenglykolmonoetyleterem. *Pracovni Lekarstvi* 1969, **21** : 116-118

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

GINGELL R, BOATMAN RJ, CORLEY RA, KNAAK JB, ROSICA KA, WISE RC. Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 293-303

GINGELL R, BOATMAN RJ, LEWIS S. Acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in the guinea pig. *Food Chem Toxicol* 1998, **36** : 825-829

GUALTIERI J, HANIS C, ROY R, CORLEY R, MANDERFIELD C. Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient : clinical findings, pharmacokinetics and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995, **33** : 550-551

HANZLIK PJ, LAWRENCE WS, FELLOWS JK, LUDUENA FP, LAQUEUR GL. Epidermal application of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some other glycols. Absorption, toxicity and visceral damage. *J Ind Hyg Toxicol* 1947, **29** : 325-341

HOLLOWAY AJ, MOORE HDM, FOSTER PMD. The use of rat in vitro fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1990, **4** : 21-27

KAREL L, LANDING BH, HARVEY TS. The intraperitoneal toxicity of some glycols, glycol ethers, glycol esters, and phthalates in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1947, **90** : 338-347

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-175

LAUG EP, CALVERY HO, MORRIS HJ, WOODARD G. The toxicology of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1939, **21** : 173-201

LAZEWSKA M, TABAROWSKI Z, DABROWSKI Z. Effect of small doses of ethylene glycol monomethyl ether on the acetylcholinesterase and delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes, blood and bone marrow of rats. *Toxicol Ind Health* 1993, **9** : 617-622

Mc KINNEY P, KUTZ S, BENSON B. Ethylene glycol monobutylether ingestion with prolonged hyperchloremic metabolic acidosis treated with ethanol therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998, **36** : 17

NITTER-HAUGE S. Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. Report of two cases. *Acta Med Scand* 1970, **188** : 277-280

PLASTERER MR, BRADSHAW WS, BOOTH GM, CARTER MW, SCHULER RL, HARDIN BD. Developmental toxicity of nine selected coumpounds following prenatal exposure in the mouse. Naphtalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phtalate, ethylene thiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health* 1985, **15** : 25-38

POZZANI UC, WEIL CS, CARPENTER CP. The toxicological basis of threshold limit values. 5 - The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Am Ind Hyg Assoc J* 1959, **20** : 364-369

RAMBOURG-SCHEPENS M, BUFFET M, BERTAULT R, JAUSSAUD M, JOURNE B et coll. Aspects métaboliques de l'intoxication aiguë par ingestion de butylglycol. *Arch Mal Prof* 1987, **48** : 121-122

RAMBOURG-SCHEPENS MO, BUFFET M, BERTAULT R, JAUSSAUD M, JOURNE B et coll. Severe ethylene glycol butyl ether poisoning. Kinetics and metabolic pattern. *Hum Toxicol* 1988, **7** : 187-189

ROUDABUSH RL, TERHAAR CJ, FASSETT DW, DZINBA SP. Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965, **7** : 559-565

ROWE VK, MC COLLISTER DD, SPENCER HC, OYEN F, HOLLINGSWORTH RL, DRILL VA. Toxicology of mono-, di- and tripropylene glycol methyl ethers. *Am Assoc Arch Ind Hyg Occup Med* 1954, **9** : 509-525

RTECS (Registry of toxic effects of chemical substances). NIOSH Ed. CDROM edition, Issue 99-1, CCOHS, Hamilton, 1999

SHIDEMAN FE, PROCITA L. The pharmacology of the monomethyl ethers of mono-, di-, and tripropylene glycol in the dog with observations on the auricular fibrillation produced by these compounds. *J Pharmacol Exp Therap* 1951, **102** : 79-87

SMYTH HF JR, SEATON J, FISCHER L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1941, **23** : 259-268

SMYTH HF, CARPENTER CP. Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 1948, **30** : 63-68

SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, STRIEGEL JA. Range-finding toxicity data - List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962, **23** : 95-107

SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, STRIEGEL SA, NYCUM JS. Range-finding toxicity data - List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969, **30** : 470-476

TRUHAUT R, DUTERTRE-CATELLA H, PHU-LICH N, HUYEN VN. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 117-127

VERSCHUUREN HG. Toxicological studies with propylene glycol n-butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 311-318

WAHLBERG JE, BOMAN A. Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea-pigs. *Scand J Work Environ Health* 1979, **5** : 343-351

WAITE CP, PATTY FA, YANT WP. Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. III. « Cellosolve » (mono-ethyl ether of ethylene glycol). *Public Health Rep* 1930, **45** : 1459-1466

WERNER HW, MITCHELL JL, MILLER JW, VON OETTINGEN WF. The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol* 1943, **25** : 157-163

YOUNG GE, WOOLNER LB. A case of fatal poisoning from 2-methoxy-ethanol. *J Ind Hyg Toxicol* 1946, **28** : 267-268

5

Toxicité à doses répétées

Les principaux effets toxiques des éthers de glycol, à doses répétées, sont hématologiques, testiculaires, et tératogènes : ils sont décrits dans les chapitres suivants. Ce sont les autres effets systémiques (hépatiques, rénaux, neurologiques) qui sont rapportés ci-dessous.

Toxicité hépatique : données expérimentales

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 sont décrites ci-dessous, successivement pour chacun des composés avec lesquels elles ont été rapportées.

EGME

Les effets hépatiques rapportés avec l'EGME ont été observés pour des doses supérieures à celles susceptibles d'induire des atteintes hématologiques ou testiculaires. Heinonen et Vainio (1981) ont exposé des rats Wistar 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines, à 0, 50, 100 ou 400 ppm d'EGME ; ils ont observé une augmentation dose dépendante de la concentration en glutathion réduit des hépatocytes et de l'activité de l'UDP-glucuronyltransférase hépatique avec une diminution parallèle de l'activité de la NADPH-cytochrome c réductase. Dans une série d'expériences, Kawamoto et coll. ont montré, chez des rats Wistar recevant 0, 100 ou 300 mg/kg/j d'EGME, *per os*, pendant 20 jours, une augmentation de l'activité de la gamma-glutamyltranspeptidase hépatique, dès 100 mg/kg/j (Kawamoto et coll., 1991, 1992) ; une augmentation de l'activité de l'alcool-déshydrogénase cytosolique était également observée à 300 mg/kg (Kawamoto et coll., 1990a et b) ; il n'y avait pas d'effet notable sur le cytochrome P450, le cytochrome b5 et la NADPH-cytochrome c réductase (Kawamoto et coll., 1990a et b). Miller et coll. (1983 et 1984a) ont exposé des rats et des lapins à 0, 30, 100 ou 300 ppm d'EGME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 13 semaines ; ils ont observé une diminution du poids du foie des animaux exposés à

300 ppm ; cette anomalie est liée à la diminution globale du poids des rats et des lapins observée dès 100 ppm ; elle ne traduit pas un effet toxique hépatique spécifique.

EGnPE et EGnPEA

Des dépôts d'hémosidérine ont été observés au niveau du parenchyme hépatique de rats traités par 1 560 mg/kg/j d'EGnPE, *per os*, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines. Ces dépôts sont la conséquence de l'effet hémolysant de l'EGnPE (Katz et coll., 1984). Ils n'ont pas été constatés aux doses inférieures (≤ 780 mg/kg/j). Le même effet a été observé chez les rats exposés à 400 ou 800 ppm (mais pas à 200 et 100 ppm), 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 11 jours (Katz et coll., 1984).

Des dépôts d'hémosidérine ont été observés au niveau du parenchyme hépatique de rats exposés à 800 ppm d'EGnPEA, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 11 jours. Cet effet est la conséquence de l'hémolyse induite par l'EGnPEA ; il n'a pas été observé à 400 ppm et en deçà (Katz et coll., 1984). Chez des rats qui avaient reçu 4 386 mg/kg/j d'EGnPEA pendant 2 ou 3 jours, une hypertrophie hépatocytaire a été observée (Katz et coll., 1984).

EGBE

Carpenter et coll. (1956) ont exposé des rats à 62, 125 ou 250 ppm d'EGBE, 7 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 30 jours ; ils ont observé une augmentation du poids relatif du foie, à partir de 125 ppm. Une augmentation du poids du foie a également été observée à partir de 200 ppm chez des souris exposées à 100, 200 ou 400 ppm, 7 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 6 semaines (Carpenter et coll., 1956). Le même effet est rapporté chez des rats recevant 500 ou 1 000 mg/kg/j, par voie orale, pendant 4 jours (Grant et coll., 1985) ou bien 222, 443 ou 885 mg/kg/j, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines (Krasavage, 1986), ou encore 300 ou 1 500 mg/kg/j, pendant 90 jours (Carpenter et coll., 1956). Des dépôts d'hémosidérine étaient présents, au niveau du parenchyme hépatique, chez des rats recevant par voie orale 443 ou 885 mg/kg/j d'EGBE, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines ; un gonflement des hépatocytes était également observé à 885 mg/kg/j ; l'activité des phosphatases alcalines était, discrètement mais significativement, augmentée aux deux doses, celle de l'alanine aminotransférase seulement à la plus forte (Krasavage, 1986). Toutes ces anomalies traduisent une adaptation à l'hémolyse induite par l'EGBE plutôt qu'un effet hépatotoxique spécifique.

EGPhE

Deux études ont montré une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines sériques chez des rats traités oralement par l'EGPhE. Dans le premier

travail, les animaux recevaient 50, 100, 200 ou 500 mg/kg/j, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines ; l'anomalie enzymatique n'a été observée que chez les mâles à la plus forte dose et elle s'accompagnait d'une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie. Dans la seconde étude, les rats recevaient 80, 400 ou 2 000 mg/kg/j, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines et l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines était observée aux deux plus fortes doses (ECETOC, 1995).

DEGME

Des rats ont reçu 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg/j de DEGME, par voie orale, pendant 20 jours (Kawamoto et coll., 1990a et b, 1992) ; à la dose la plus élevée, le poids du foie était diminué et l'activité du cytochrome P450 hépatique était augmentée ; en revanche, il n'y avait pas de modification des activités de l'alcool déshydrogénase, et de la gamma-glutamyltranspeptidase. Hobson et coll. (1986) ont administré, par voie percutanée, 40, 200 ou 1 000 mg/kg/j de DEGME à des cobayes, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 13 semaines ; ils ont observé une discrète stéatose périportale dans tous les groupes traités et une augmentation de l'activité de la lacticodéshydrogénase à la plus forte dose.

DEGEE

Hall et coll. (1966) ont administré à des rats, dans leur alimentation, 0, 125, 500 ou 2 500 mg/kg/j de DEGEE pendant 90 jours ; ils ont observé une discrète surcharge lipidique des hépatocytes et une augmentation de l'activité de l'aspartate aminotransférase chez les animaux recevant la plus forte dose. Gaunt et coll. (1968) ont administré oralement du DEGEE à des porcs (167, 500 ou 1 000 mg/kg/j), des rats (250 ou 2 500 mg/kg/j) et des souris (300, 900, 2 800 ou 8 000 mg/kg/j), pendant 90 jours ; ils ont observé un gonflement des hépatocytes prédominant dans la zone centrolobulaire aux deux plus fortes doses chez le porc et chez la souris.

DEGBE

Plusieurs études montrent une augmentation du poids du foie chez des rats traités par le DEGBE. Cet effet s'observe toujours à des doses où le DEGBE est responsable d'une hémolyse et n'est, probablement, que la conséquence de cette dernière (ECETOC, 1995).

DEGDME

Valentine et coll. (1999) ont exposé des rats à 110, 370 ou 1 100 ppm de DEGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines ; ils

ont observé une diminution des activités de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et des phosphatases alcalines. Le prétraitement de rats par le DEGDME (684 mg/kg/j × 22 j, *per os*) diminue le sommeil induit par l'hexobarbital et augmente la biotransformation du DEGDME en acide méthoxyacétique, ce qui traduit probablement une induction du cytochrome P450 (Cheever et coll., 1989).

TEGME

L'administration de TEGME dans l'eau de boisson de rats CD, pendant 90 jours à la dose de 400, 1 300 ou 4 200 mg/kg/j a produit une augmentation du poids du foie, une hyperplasie et une vacuolisation des hépatocytes dans tous les groupes, mais surtout à la plus forte dose (Gill et coll., 1998).

2PG1ME et 2PG1MEA

Plusieurs études ont montré une augmentation du poids du foie d'animaux traités par le 2PG1ME. Chez des rats exposés à 300, 1 000 ou 3 000 ppm 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 9 jours (Miller coll., 1981) ou 13 semaines (Landry et coll., 1983), cet effet a été observé à la plus forte dose. Il a été également noté chez des souris exposées à 3 000 ppm pendant 9 jours (Miller et coll., 1981) ; il s'accompagnait d'un gonflement des hépatocytes et d'une augmentation de l'activité de l'ortho-déméthylase (Bus et coll., 1992). Chez des souris exposées à 3 000 ppm pendant 2 ans, Corley et coll. (1996) ont montré une induction du cytochrome P450 et plus particulièrement du CYP2B et à un moindre degré du CYP1A.

Comme le 2PG1ME qui est son premier métabolite, le 2PG1MEA a provoqué une augmentation du poids du foie, sans produire d'anomalie histologique, chez des souris exposées à 3 000 ppm, 6 heures par jour, pendant 9 jours (Miller et coll., 1984b).

2PG1EE

L'exposition 6 heures par jour, au 2PG1EE (8 900 mg/m^3 × 9 j ou 2 000 ppm × 5 j/sem × 13 semaines) a également induit une discrète augmentation du poids du foie (ECETOC, 1995).

2PG1BE

Une augmentation du poids du foie, sans lésion histologique, a été observée chez des rats traités oralement par 1 000 mg/kg/j de 2PG1BE pendant 13 semaines ou exposés à 700 ppm, 6 heures par jour, pendant 9 jours (Verschuuren, 1996 ; ECETOC, 1995).

2PG1tBE

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats exposés à 250 ou 750 ppm de 2PG1tBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 4 ou 13 semaines (Dossier n° 90-03-0103-00). Cet effet n'était plus décelable à 80 ppm.

PGDME

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats traités recevant 400 ou 1 000 mg/kg/j de PGDME, par voie orale, pendant 28 jours (Dossier n° 90-04-0250-00). Cet effet n'a pas été noté à 100 mg/kg/j. L'exposition de rats à 1,6, 5 ou 16 g/m^3 de PGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 14 jours a entraîné une augmentation du poids du foie avec une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires aux deux plus fortes doses et une diminution de l'activité des phosphatases alcalines à 16 g/m^3 (Dossier n° 90-04-0250-00).

PGDEE

Une augmentation du poids du foie avec une hypertrophie des hépatocytes a été observée chez des rats traités recevant 1 000 mg/kg/j de PGDEE par voie orale, pendant 28 jours (Dossier n° 93-06-0504-00). Cet effet n'a pas été noté à 100 mg/kg/j.

DPGMEA

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats traités recevant 1 000 mg/kg/j de DPGMEA par voie orale, pendant 28 jours (Dossier n° 91-06-0322-00). Cet effet n'a pas été noté à 250 mg/kg/j.

DPGEE

Une augmentation du poids du foie, sans lésion histologique, a été observée chez des rats recevant 1 000 mg/kg/j de DPGEE, par voie orale, pendant 28 jours ; cet effet n'existait pas à 500 mg/kg/j (ECETOC, 1995).

DPGBE

Une augmentation du poids du foie, avec une hypertrophie de hépatocytes centrolobulaires, a été observée chez des rats exposés à 810 ou 2 010 mg/m^3 de DPGBE, 6 heures par jour, pendant 9 jours (NOAEL : 200 mg/m^3). Une augmentation du poids du foie et une discrète élévation des transaminases, sans lésion histologique, ont été obtenues par application cutanée, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines, de 1 mL/kg (NOAEL : 0,3 mL/kg) et par

administration orale, pendant 13 semaines de 1 000 mg/kg (NOAEL : 450 mg/kg) (Dowanol® DPnB, 1997).

DPGDME

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats recevant 100, 400 ou 1 000 mg/kg/j de DPGDME, par voie orale, pendant 28 jours ; cet effet n'existait pas à 500 mg/kg/j (Dossier n° 90-04-0251-00). Des rats ont été exposés à 300, 700 ou 4 700 mg/m^3 de DPGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 90 jours. Une augmentation du poids du foie avec une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires a été observée aux deux plus fortes doses (Dossier n° 90-04-0251-00).

TPGME

Une augmentation du poids du foie, sans lésion histologique, a été induite chez des rats exposés à 150, 360 ou 1 010 mg/m^3 de TPGME, 6 heures par jour, pendant 9 jours (ECETOC, 1995).

TPGBE

Une augmentation du poids du foie, avec une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, a été induite chez des rats exposés à 350 ou 1 000 mg/kg/j de TPGBE, pendant 28 jours (NOAEL : 100 mg/kg/j) (Dowanol® TPnB).

Toxicité rénale : données expérimentales

Une atteinte rénale a été observée dans de nombreuses études de la toxicité d'éthers de glycol. Il s'agit constamment d'une atteinte tubulaire mais elle n'a pas toujours la même signification. À fortes doses, les dérivés de l'éthylène glycol, du diéthylène glycol et du triéthylène glycol peuvent être responsables de lésions tubulaires par un mécanisme toxique direct. Par ailleurs, tous les éthers de glycol hémolysants (EGnPE, EGnPEA, EGiPE, 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 dipropylèneglycol (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. Les données disponibles concernant la toxicité rénale de chacun des éthers de glycol sont résumées ci-dessous.

EGME

Après avoir exposé des rats à 0, 50, 100 ou 400 ppm d'EGME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, Heinonen et Vainio (1981) ont observé, au niveau des reins une augmentation dosedépendante du cytochrome P450, du glutathion réduit et de l'activité de l'UDP-glucuronyltransférase.

EGEEA

De discrètes lésions tubulaires rénales ont été observées chez des rats et des lapins mâles exposés à 200 ppm d'EGEEA, 4 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 10 mois (Truhaut et coll., 1979).

EGnPE et EGnPEA

Une atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats recevant 1 560 mg/kg/j d'EGnPE, par voie orale, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines ; cette atteinte était la conséquence de l'hémolyse induite par le solvant (Katz et coll., 1984) ; des dépôts tubulaires d'hémosidérine ont également été observés à 780, 390 et 195 mg/kg/j.

Une discrète atteinte tubulaire rénale a été induite, chez le rat, par l'exposition à 800 ppm d'EGnPEA, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 11 jours (Katz et coll., 1984).

EGBE et EGBEA

Des rats et des cobayes ont été exposés à 62, 125 ou 250 ppm d'EGBE, 7 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 6 semaines ; une augmentation du poids des reins a été observée chez les cobayes à la plus forte dose et dès 125 ppm, chez les rats (Carpenter et coll., 1956). Le même effet a été rapporté chez des rats recevant oralement l'EGBE à la dose de 1 500 mg/kg/j (mais pas à 300 mg/kg/j) pendant 90 jours (Carpenter et coll., 1956), ainsi que chez des souris traitées par 1 300 mg/kg/j, pendant la même période (ECETOC, 1995).

L'exposition de rats et de lapins à 100 ppm d'EGBEA, 4 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 10 mois, a induit de discrètes lésions tubulaires rénales (Truhaut et coll., 1979).

EGPhE

Des rats ont été traités par 80, 400 ou 2 000 mg/kg/j d'EGPhE, par voie orale, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines ; une atteinte tubulaire rénale a été observée aux deux plus fortes doses (Anonymous, 1990). Le même effet a été noté chez des lapins recevant le même traitement à des doses de 100, 300, 600

et 1 000 mg/kg/j ; la tubulopathie, décelable à partir de 300 mg/kg/j, résultait de l'hémolyse, évidente dès 100 mg/kg/j (Breslin et coll., 1991).

DEGME

Une atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats ayant consommé une eau additionnée de 3 à 5 % de DEGME pendant 11 à 64 jours (Kesten et coll., 1939).

DEGEE

Une atteinte tubulaire rénale a été constatée chez des rats dont l'eau de boisson avait été additionnée de 5 % de DEGEE pendant 1 à 15 jours (Kesten et coll., 1939). L'administration de 125, 500 ou 2 500 mg/kg/j de DEGEE à des rats, dans leur alimentation, a induit une atteinte tubulaire rénale chez les animaux recevant la plus forte dose (Hall et coll., 1966). Le même type de lésion a été observé après administration orale de DEGEE, pendant 90 jours, à des porcs (167, 500 ou 1 000 mg/kg/j), des rats (250 ou 2 500 mg/kg/j) et des souris (300, 900, 2 800 ou 8 000 mg/kg/j) : à la plus forte dose chez les rats, aux deux plus fortes chez les porcs et dans tous les groupes traités, chez les souris (Gaunt et coll., 1968).

DEGBE

Une atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats qui avaient consommé une eau contenant 3 à 5 % de DEGBE pendant 5 à 35 jours (Kesten et coll., 1939). Chez des rats recevant 50, 290 ou 1 450 mg/kg/j de DEGBE pendant 90 jours, une élévation de l'azotémie a été observée aux deux plus fortes doses, mais l'examen histologique des reins des animaux, en fin d'étude, était normal (Gingell et coll., 1996).

2PG1MEA

Des rats et des souris ont été exposés à 300, 1 000 ou 3 000 ppm de 2PG1MEA, 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant un total de 9 jours. Une accumulation de gouttelettes hyalines a été observée dans les cellules tubulaires des rats mâles aux deux plus fortes concentrations. Ces lésions, qui n'existaient pas chez les rats femelles et chez les souris des deux sexes, traduisaient une pathologie spécifique du rat mâle induite par de nombreux solvants organiques (Miller et coll., 1984b).

2PG1BE

Une augmentation du poids des reins, sans anomalie histologique, a été observée chez des rats femelles recevant 1 000 mg/kg/j de 2PG1BE, par voie

orale, pendant 13 semaines ; cet effet n'a été noté ni chez les mâles, ni aux doses plus faibles (< 350 mg/kg/j), dans les deux sexes (Verschuuren, 1996).

2PG1tBE

Une augmentation du poids des reins a été observée chez des rats exposés à 80, 250 ou 750 ppm de 2PG1tBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 4 ou 13 semaines (Dossier n° 90-03-0103-00).

PGDME

L'exposition de rats à 1 600, 5 000 ou 16 000 mg/m^3 de PGDME a entraîné une augmentation du poids des reins, chez les animaux des deux sexes, à la plus forte dose et une néphropathie tubulaire résultant de l'accumulation de gouttelettes hyalines chez les mâles, à toutes les concentrations testées (Dossier n° 90-04-0250-00). Cette dernière pathologie est spécifique du rat mâle et inductible par de nombreux solvants organiques.

DPGEE

Des rats ont reçu 50, 225 ou 1 000 mg/kg/j de DPGEE, par voie orale, pendant 28 jours ; une néphropathie produite par l'accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires a été observée chez les mâles (ECETOC, 1995). C'est une pathologie spécifique du rat mâle, inductible par de nombreux solvants organiques.

DPGDME

L'exposition de rats à 300, 700 ou 4 700 mg/m^3 de DPGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 90 jours a entraîné une accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires rénales des mâles exposés aux deux plus fortes concentrations (Dossier n° 90-04-0251-00). C'est une pathologie spécifique du rat mâle, inductible par de nombreux solvants organiques.

TPGBE

L'administration à des rats, de 1 000 mg/kg/j de TPGBE, pendant 13 semaines a entraîné une accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires rénales des mâles exposés (NOAEL : 350 mg/kg/j). C'est une pathologie spécifique du rat mâle, inductible par de nombreux solvants organiques (Dowanol® TPnB, 1997).

Toxicité neurologique : données expérimentales

Si l'on écarte les signes de dépression du système nerveux central observés dans les études où des éthers de glycol sont administrés à fortes doses[1], très peu de publications rapportent des effets neurotoxiques de ces solvants. En fait, trois études seulement étudient spécifiquement la neurotoxicité d'éthers de glycol.

Goldberg et coll. (1962) ont montré une inhibition dose dépendante du réflexe d'évitement chez des rats exposés à 125, 250, 500, 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm d'EGME, 4 heures par jour, pendant 7 ou 14 jours. C'est un effet qui ne semble pas très spécifique et qui pourrait probablement être induit par n'importe quel solvant organique.

Savolainen (1980) a exposé des rats à 0, 50, 100 ou 400 ppm d'EGME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines. Il a observé une altération de l'activité de plusieurs enzymes des cellules gliales dans tous les groupes exposés et une paralysie du train arrière des animaux au cours de la 2e semaine d'exposition à la plus forte concentration.

Musshoff et coll. (1999) on examiné, *in vitro*, les effets des 17 éthers de glycol (EGME, EGEE, EGiPE, EGBE, EGPhE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGHE, DEGDME, DEGDEE, DEGDBE, TEGDME, 2PG1ME et DPGME) sur les récepteurs du NMDA (N-méthylaspartate) un sous-type de récepteur de l'acide glutamique. Le seul qui ait un effet notable est l'EGPhE, qui entraîne une importante diminution dose-dépendante des courants membranaires induits par le NMDA, décelable lorsque la concentration d'EGPhE dans le milieu est inférieure à 10 µmol/l. La concentration entraînant une inhibition de 50 % (IC50) est d'environ 360 µmol/l. Cette observation est en faveur d'une neurotoxicité importante de l'EGPhE, compatible avec les données cliniques (voir plus bas).

La pauvreté des données expérimentales est regrettable, car au moins deux éthers de glycol (l'EGME et l'EGPhE) ont été responsables de troubles mentaux organiques et, pour l'un d'entre eux (EGME), d'encéphalopathies sévères chez l'homme.

Autres effets toxiques : données expérimentales

EGEE

Des rats et des souris ont reçu 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg/j d'EGEE, par gavage, 5 jours par semaine, pendant 103 semaines. En raison d'une forte

1. Ce type d'effet s'observe avec tous les solvants organiques à forte dose.

mortalité à la dose la plus élevée, les animaux survivants de ce groupe ont été sacrifiés à la 18e semaine, et l'on a observé chez eux une grande fréquence d'ulcères gastriques, probablement responsable de la mortalité (Melnick, 1984). En fin d'étude, on a constaté une hyperplasie surrénalienne chez les animaux traités par 500 ou 1 000 mg/kg/j.

EGBE

Une augmentation dose-dépendante de la fréquence des ulcères gastriques a été observée chez des souris exposées à 62,5, 125 ou 250 ppm d'EGBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 105 semaines (NTP, 1998).

PGDME

Une augmentation du poids des surrénales a été observée chez des rats exposés à 16 000 mg/m^3 de PGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 14 jours. Cet effet n'a été observé ni à 5 000, ni à 1 600 mg/m^3 (Dossier n° 90-04-0250-00).

DPGDME

Une vacuolisation du cortex surrénalien a été observée chez des rats mâles exposés à 4 700 mg/m^3 de DPGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 90 jours. Cet effet n'a été constaté ni chez les femelles exposées à la même concentration, ni chez les animaux des deux sexes exposés à 700 mg/m^3 (Dossier n° 90-04-0251-00).

Neurotoxicité chez l'homme

Plusieurs publications rapportent des effets neurotoxiques de deux éthers de l'éthylène glycol, l'EGME et l'EGPhE, chez des individus exposés.

EGME

Sept articles rapportent 32 cas de troubles mentaux organiques imputables à l'EGME. Ils sont décrits dans le tableau 5.I.

EGPhE

Deux publications décrivent des troubles mentaux organiques chez des personnes exposées à l'EGPhE. La première rapporte succinctement que des étudiants en médecine disséquant des pièces anatomiques conservées dans une solution à 1 % d'EGPhE se plaignaient de céphalées, d'asthénie et de

Tableau 5.1 : Troubles mentaux organiques induits par l'EGME : données cliniques

Référence	Sexe/Age	Exposition	Effets observés
Donley (1936)	F, 45 a	Fabrication de faux-cols Mélange EGME + isopropanol + phtalate de diméthyle Contacts cutanés Formage à chaud entraînant la production de vapeurs et d'aérosols Durée de l'exposition : 6 mois	Céphalées, somnolence, hypersomnie, troubles mnésiques, difficultés de concentration, puis confusion, dysarthrie, ataxie Anémie Amélioration à l'arrêt de l'exposition
Parsons et Parsons (1938)	H, 22 a H, 20 a	Fabrication de faux-cols Mélange EGME + éthanol EGME = 25-76 ppm Ethanol = 70-215 ppm Contacts cutanés Formage à chaud entraînant la production de vapeurs et d'aérosols Durée de l'exposition : 1 an	Irritation oculaire, asthénie, nausées, vomissements, sensations vertigineuses Amaigrissement Ataxie Anémie, leucopénie Amélioration à l'arrêt de l'exposition
Greenburg et coll. (1938)	19 hommes 16 - 26 a	Fabrication de faux-cols Mélange EGME + éthanol EGME = 25 - 76 ppm Ethanol = 70 - 215 ppm Contacts cutanés Formage à chaud entraînant la production de vapeurs et d'aérosols Durée de l'exposition : 1 an	Asthénie (7/19), léthargie (7/19), tremblements (11/19)
Groetschel et Schürmann (1959)	H	Atelier d'imprimerie EGME : solvant des encres	Hypersomnie, vision floue, hypoacousie, palpitations Guérison à l'arrêt de l'exposition
	H Antécédent de syphilis	Idem	Confusion, hallucinations Anémie, lymphopénie Guérison à l'arrêt de l'exposition
	H	Idem	Insomnie, hyperémotivité, anorexie, difficultés de concentration Guérison à l'arrêt de l'exposition
	H	Idem	Céphalées, nausées, sensations vertigineuses Guérison à l'arrêt de l'exposition
Zavon (1963)	H, 22 a	Impression sur matière plastique EGME : seul solvant employé	Asthénie, hypersomnie, anorexie
	H, 45 a	Idem	Céphalées, difficultés mnésiques et de concentration, vision floue, dysarthrie, troubles de l'équilibre, tremblements, somnolence Anémie
	H, 29 a	Idem	Hypersomnie, difficultés de concentration, tremblements, amaigrissement
	H, 52 a Alcoolisme	Idem	Difficultés mnésiques et de concentration, troubles de l'équilibre Anémie, hypoplasie médullaire Amélioration à l'arrêt de l'exposition
	H, 40 a	Idem	Somnolence, anxiété, ataxie, hypoacousie, impuissance
Ohi et Wegman (1978)	H, 48 a Alcoolisme	EGME : solvant de nettoyage Contacts cutanés fréquents	Hypersomnie, anorexie, amaigrissement Confusion Anémie, leuconeutropénie, thrombopénie, hypoplasie médullaire Guérison à l'arrêt de l'exposition
	H, 45 a	Idem	Léthargie, dysarthrie, troubles de l'équilibre, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, difficultés mnésiques, confusion, énurésie Anémie, neutropénie, hypoplasie médullaire Amélioration à l'arrêt de l'exposition
Cohen (1984)	H, 32 a	Production de microfilms EGME solvant Contacts cutanés fréquents EGME air : 18,2 - 57,8 ppm	Hypersomnie, asthénie, anorexie, prise de poids ↓ leucocytes, lymphocytes, polynucléaires, plaquettes et hémoglobine, ↑ VGM Guérison à l'arrêt de l'exposition

F = femme ; H = homme.

sensations vertigineuses (Froelich et coll., 1984). La seconde rapporte trois cas de troubles mentaux organiques chez des femmes travaillant dans un élevage piscicole et employant l'EGPhE comme anesthésique pour manipuler les saumons. À chaque utilisation, ces femmes se plaignaient de céphalées et d'un syndrome ébrieux. Après un an d'exposition sont apparues une asthénie, une irritabilité, des difficultés mnésiques et de concentration, des idées dépressives. Des tests psychométriques ont confirmé les troubles cognitifs, qui persistaient trois ans après l'arrêt de l'exposition (Morton, 1990).

Autres effets chez l'homme

Laitinen et coll. (1998) ont rapporté une augmentation de l'excrétion urinaire de N-actétylglucosaminidase dans une cohorte de 52 sérigraphistes exposés à des éthers de glycol, principalement à l'EGEE et à l'EGBE. Il est difficile d'imputer ce dysfonctionnement tubulaire rénal aux seuls éthers de glycol en raison d'une coexposition actuelle et passée à d'autres solvants organiques. La même équipe a observé une augmentation de la calciurie parallèle à l'excrétion urinaire des acides alcoxyacétiques, métabolites des éthers de glycol (Laitinen et coll., 1996).

Une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide glucarique a été observée chez 17 peintres exposés à de faibles concentrations d'EGBE (< 7,5 ppm). La liaison avec l'exposition est, ici encore, incertaine en raison d'une coexposition à d'autres nuisances chimiques (Collinot et coll., 1996).

Sept employés de bureau ont été exposés brièvement à l'EGBE qui avait été utilisé pour décaper le sol de leur local, pendant la nuit et en leur absence. Le lendemain matin, une forte odeur de solvant persistait et tous les employés se sont plaints d'une sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures, de nausées et d'asthénie. Quatre mois plus tard, des angiomes nodulaires (taches rubis) auraient commencé d'apparaître sur les membres et le tronc de six des sept personnes exposées (Raymond et coll., 1998). Le rapport de cause à effet est difficile à affirmer en raison de la banalité de ces angiomes qui sont un signe de vieillissement sans signification pathologique particulière.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. Final report on the safety assessment of phenoxyethanol. *J Am Coll Toxicol* 1990, **9** : 259-277

BRESLIN WJ, PHILIPPS JE, LOMAX LG, BARTELS MJ, DITTENBER DA et coll. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **17** : 466-481

BUS JS, CRISSMAN JW, FOX TR, REDMOND J, CIESZLAK FS et coll. Rat and mouse liver and kidney response te inhaled propylene glycol monomethyl ether (PGME). *Toxicologist* 1992, **12** : 234

CARPENTER CP, POZZANI UC, WEIL CS, NAIR JH, KECK GA, SMYTH HF. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 1956, **14** : 114-131

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, BEGLEY KB. The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* 1989, **5** : 601-607

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

COLLINOT JP, COLLINOT JC, DESCHAMPS F, DECOLIN D, SIEST G, GALTEAU MM. Evaluation of urinary D-glucaric acid excretion in workers exposed to butyl glycol. *J Toxicol Environ Health* 1996, **48** : 349-358

CORLEY RA, CRISSMAN JW, REDMOND JM, MCGUIRK RJ, CIESZLAK FS, STOTT WT. Adaptive metabolic and pathologic changes following chronic inhalation of propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Occup Hyg* 1996, **2** : 319-329

DONLEY DE. Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. Report of a case. *J Ind Hyg Toxicol* 1936, **18** : 571-577

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-03-0103-00. 1-(1,1-diméthyléthoxy)-propan-2-ol. ARCO CHEMIE Nederland, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0250-00. 1,2-diméthoxypropane. DOW Stade Gmbh 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 93-06-0504-00. 1,2-diéthoxypropane. SYNTHETIC CHEMICALS Ltd 1993

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 91-06-0322-00. Acétate d'éther monométhylique du dipropylène glycol. 3 M, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 96-01-0386-00. Ethoxypropoxypropanol. BP CHEMICALS SNC, 1996

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0251-00. Ether diméthylique du dipropylène glycol. DOW Stade Gmbh 1990

DOWANOL® DPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

DOWANOL® TPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

ECETOC WORKING GROUP. Technical Report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals* 1995, **64** : 1-348

FROELICH KW, ANDERSEN LM, KNUTSEN A, FLOOD PR. Phenoxyethanol as a nontoxic substitute for formaldehyde in the long-term preservation of human anatomical specimens for dissection and demonstration purposes. *Anat Rec* 1984, **208** : 271-278

GAUNT IF, COLLEY J, GRASSO P, LANSDOWN ABG, GANGOLLI SD. Short-term toxicity of diethylene glycol monoethyl ether in the rat, mouse and pig. *Food Cosmet Toxicol* 1968, **6** : 689-705

GILL MW, FOWLER EH, GINGELL R, LOMAX LG, CORLEY RA. Subchronic dermal toxicity and sial neurotoxicity of triethylene glycol monomethyl ether in CD rats. *Int J Toxicol* 1998 , **17** : 1-22.

GINGELL R, BOATMAN RJ, CORLEY RA, KNAAK JB, ROSICA KA, WISE RC. Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 293-303

GOLDBERG ME, HAUN C, SMYTH HF JR. Toxicologic implication of altered behavior induced by an industrial vapor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962, **4** : 184-164

GRANT D, SULSH S, JONES HB, GANGOLLI SD, BUTLER WH. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 187-200

GREENBURG L, MAYERS MR, GOLDWATER LJ, BURKE WJ, MOSKOWITZ S. Health hazards in the manufacture of « fused collars ». I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *J Ind Hyg Toxicol* 1938, **20** : 134-147

GROETSCHEL H, SCHERMANN D. Gruppenerkrankung bei der Anwendung von Äthylenglykol-monomethyläther als Lösemittel in einer Druckerei. *Archiv für Toxikologie* 1959, **17** : 243-251

HALL DE, LEE FS, AUSTIN P, FAIRWEATHER FA. Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1966, **4** : 263-268

HEINONEN T, VAINIO H. Dose-dependent toxicity of ethylene glycol monomethyl ether vapour in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981, **6** : 275-280

HOBSON DW, D'ADDARIO AP, BRUNER RH, UDDIN DE. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 339-348

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-175

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology* 1990a, **62** : 265-274

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990b, **44** : 602-608

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Induction of r-GTP by ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Ind Health* 1991, **7** : 473-478

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, ARASHIDANI K, YOSHIKAWA M, KODAMA Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic gamma-glutamyl transpeptidase. *Toxicology* 1992, **76** : 49-57

KESTEN HD, MULINOS MG, POMERANTZ L. Pathologic effects of certain glycols and related compounds. *Arch Pathol* 1939, **27** : 447-465

KRASAVAGE WJ. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 349-355

LAITINEN J, LIESIVUORI J, SAVOLAINEN H. Urinary alkoxyacetic acids and renal effects of exposure to ethylene glycol ethers. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 595-600

LAITINEN J, LIESIVUORI J, SAVOLAINEN H. Urinary NAG and GAG as biomarkers of renal effects in exposure to 2-alkoxyalcohols and their acetates. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 595-600

LANDRY TD, GUSHOW TS, YANO BL. Propylene glycol monomethyl ether : a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 627-630

MELNICK RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 147-155

MILLER RR, AYRES JA, CALHOUN LL, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981, **61** : 368-377

MILLER RR, AYRES JA, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 49-54

MILLER RR, HERMAN EA, YOUNG JT, LANDRY TD, CALHOUN LL. Ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether : metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies. *Environ Health Perspect* 1984a, **57** : 233-239

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, CALHOUN LL, KASTL PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984b, **75** : 521-530

MORTON WE. Occupational phenoxyethanol neurotoxicity : a report of three cases. *J Occup Med* 1990, **32** 42-45

NTP. Technical Report - Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS n° 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) - NTP - TR 484 - US Dep. *Health Hum Serv* 1998

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

PARSONS CE, PARSONS MEM. Toxic encephalopathy and « granulopenic anemia » due to volatile solvents in industry : report of two cases. *J Ind Hyg Toxicol* 1938, **20** : 124-133

RAYMOND LW, WILLIFORD LS, BURKE WA. Eruptive cherry angiomas and irritant symptoms after one acute exposure to the glycol ether solvent 2-butoxyethanol. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 1059-1064

SAVOLAINEN H. Glial cell toxicity of ethyleneglycol monomethylether vapor. *Environ Res* 1980, **22** : 423-430

TRUHAUT R, DUTERTRE-CATELLA H, PHU-LICH N, HUYEN VN. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 117-127

VALENTINE R, O'NEILL AJ, LEE KP, KENNEDY GL JR. Subchronic inhalation toxicity of diglyme. *Food Chem Toxicol* 1999, **37** : 75-86

VERSCHUUREN HG. Toxicological studies with propylene glycol n-butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 311-318

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

6

Hématotoxicité chez l'animal

La toxicité hématologique des éthers de glycol a été largement étudiée dans des modèles animaux, où ont été principalement observées : hémolyse, déplétion lymphocytaire responsable d'immunosuppression, et toxicité sur les progéniteurs myéloïdes de la moelle osseuse (tableau 6.I). Elle a été jusqu'ici essentiellement observée avec les dérivés de l'éthylène glycol. Les dérivés du propylène glycol, dans les modèles animaux utilisés jusqu'ici, n'ont pas entraîné de toxicité sur les cellules sanguines et leurs précurseurs. Le type de toxicité hématologique principal (hémolyse, immunodépression ou toxicité sur la moelle osseuse) est variable selon le produit et dépend essentiellement de la longueur de la chaîne alkyl.

Tableau 6.I : Hématotoxicité des éthers de glycol chez l'animal

Ethers de glycol	Effets
EGME	Hypoplasie cellulaire Diminution des progéniteurs, en particulier granulocytes : leucopénie et neutropénie Effet immunosuppresseur par déplétion lymphocytaire
EGEE	Hypoplasie cellulaire Diminution des progéniteurs, en particulier granulocytes : leucopénie et neutropénie
EGBE	Hémolyse
EGnPE(A)	Hémolyse chez le rat
EGiPE	Hémolyse chez le rat
EGPhE	Hémolyse chez le lapin

Hémolyse

Les tableaux d'hémolyse (Barbee et coll., 1984 ; Grant et coll., 1985 ; Breslin et coll., 1991 ; Boiron, 1991 ; Ghanayem, 1996) observés dans des modèles animaux ayant reçu, par voie orale, intraveineuse, par inhalation et par voie transcutanée des dérivés d'éther de glycol sont, dans toutes les publications, 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 toute hémolyse, une splénomégalie.

D'une façon générale, les dérivés à chaîne alkyl longue sont plus hémolysants que les dérivés à chaîne alkyl courte. On peut donc noter, pour l'hémolyse : EGBE > EGnPE, EGiPE, EGPhE > > EGEE, EGME (Ghanayem et coll., 1989 ; Dieter et coll., 1990). Des NOAEL (*no observed adverse effect level* – concentration ou dose d'éther de glycol la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique n'est observé) ont été déterminés pour l'EGBE, l'EGnPE, l'EGiPE (tableau 6.II). Des effets hémolysants ont été rapportés avec le DEGBEA dans une publication ancienne (Draize et coll., 1944, 1948)

Tableau 6.II : NOAEL déterminés dans la littérature

Ether de glycol	Espèce	Voie	NOAEL	Référence
EGBE	Rat	Intraveineuse Dose unique Orale Cutanée	Hémolyse 62,5 mg/kg 129 mg/kg/j 150 mg/kg/j	Bartnik et coll., 1987 NTP 1992 Wilresearch laboratories Inc 1993
EGnPE	Rat	Orale (gavage) 5 j/sem, 6 sem 5 j/sem, 11 j	Hémolyse 195 mg/kg 200 ppm	Katz et coll., 1984
EGiPE	Rat	Inhalation 6 h/j, 28 j 6 j/j, 3 j/sem, 3 sem	Hémolyse 30 ppm 100 ppm	Reuzel et coll., 1987 Gage, 1970 ; Arts et coll., 1992
DEGME	Rat	Orale 20 j	Déplétion lymphocytaire thymique 500 mg/kg/20j	Kawamoto et coll., 1990

L'effet hémolytique des dérivés de l'éthylène glycol, en particulier de l'EGBE, dépend de la dose de produit, de l'espèce animale, et, au sein d'une même espèce, de l'âge des animaux. Il existe également un effet « durée d'exposition ». La sensibilité à l'hémolyse est plus importante chez les rongeurs que chez les lagomorphes et faible chez les primates, les carnivores et les marsupiaux. L'hémolyse est importante chez les rats, souris, hamsters, lapins et babouins, et faible chez les chats, chiens, cochons, cobayes et chez l'homme (Ward et coll., 1992 ; Ghanayem et Sullivan, 1993). D'une façon générale, et ceci est observé en particulier chez le rat, les animaux âgés sont plus sensibles à l'effet hémolytique (Ghanayem et coll., 1987). Dans le cas des rats intoxiqués par l'EGBE, le rôle de l'âge semble lié essentiellement à une diminution chez les rats âgés du catabolisme du BAA, métabolite de l'EGBE responsable

de son effet hémolytique, ainsi qu'à une diminution de son expression urinaire. L'effet d'une exposition prolongée aux dérivés de l'éthylène glycol a été étudié pour les expositions prolongées à l'EGBE (Ghanayem et coll., 1992). Dans ce cas, on observe après quelques jours une diminution de l'intensité de l'hémolyse. Cette diminution semble liée au fait que les hématies âgées sont plus susceptibles que les hématies plus jeunes à l'hémolyse. Au bout de quelques jours d'exposition aux produits, toutes les hématies âgées ont été détruites, et ont été remplacées par des hématies jeunes, moins sensibles aux métabolites de l'EGBE.

Ce ne sont pas les substances mères qui sont responsables de l'hémolyse, mais les acides alkoxyacétiques (AAA) (Ghanayem et Sullivan, 1993 ; Ghanayem, 1996). En effet, un produit comme l'EGBE n'est pas hémolysant *in vitro*. D'autre part, l'hémolyse induite *in vivo* par l'EGBE est inhibée par un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase qui empêche la transformation en AAA. Avant la survenue de l'hémolyse, une déplétion des hématies en ATP est observée (Ghanayem, 1989). L'inhibition de certaines enzymes notamment des déshydrogénases de la voie d'Embden Meyerhoff, de l'acétycholine estérase et de l'ATPase membranaire a pu être observée par certains auteurs, mais ces études n'ont pas été systématisées ni reproduites (Lazewska et coll., 1993). Les anomalies morphologiques observées avant l'hémolyse (sphérocytose, stomatocytose) évoquent l'existence de lésions induites des protéines de la membrane érythrocytaire. Une anomalie de la protéine bande 3 (échangeur chlore-bicarbonates) a pu être suggérée ; on a également montré l'absence d'action de l'EGBE sur la couche bilipidique et la glycophorine A (Ghanayem, 1996). Enfin, un dernier travail a mis en évidence des anomalies du squelette membranaire par étude en IRM (Lee et coll., 1993). Les études réalisées ne permettent pas de dégager de façon précise le mécanisme de l'hémolyse liée aux éthers de glycol dans les modèles animaux.

Toxicité sur la moelle osseuse

Les travaux effectués chez les animaux (Barbee et coll., 1984 ; Krasavage, 1986 ; Hong et coll., 1988a et b ; Boiron, 1991 ; Ghanayem, 1996) montrent que les dérivés de l'éthylène glycol, principalement ceux qui ont une chaîne alkyl courte (EGME) sont responsables d'une hypoplasie médullaire qui se traduit par une hypocellularité, une diminution des progéniteurs en particulier granulocytaires (diminution des CFU-C) et érythrocytaires (diminution des BFU-E). Ces effets sont responsables de 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.

À l'inverse de l'hémolyse, ce sont les dérivés de l'éthylène glycol à chaîne alkyl courte qui ont le plus de toxicité sur la moelle osseuse. Ainsi, EGME > EGEE > EGnPE tandis que l'EGBE a un effet pratiquement nul (Ghanayem, 1996). Le DEGME et le DEGDME présenteraient également une toxicité médullaire (Nagano et coll., 1984).

Le mécanisme de la toxicité sur la moelle osseuse des éthers de glycol a été très peu étudié. L'effet des AAA sur la moelle osseuse n'est pas connu. Quelques travaux ont pu montrer que les éthers de glycol pouvaient inhiber la synthèse de l'ADN et/ou entraîner des anomalies du fuseau mitotique au niveau des précurseurs médullaires. Par ailleurs, l'acétaldéhyde peut être responsable de la formation de ponts intercaténaires dans l'ADN et d'un échange de chromatides sœurs (Ghanayem, 1996). Tous ces effets sont logiquement plus importants dans les tissus à renouvellement cellulaire rapide, comme le tissu hématopoïétique médullaire.

Effets immuno-suppresseurs

Ils sont essentiellement liés à une déplétion lymphocytaire et, de façon semble-t-il moins importante, à une altération fonctionnelle des lymphocytes (Delbarre et coll., 1980 ; House et coll., 1985 ; Kayama et coll., 1991 ; Exon et coll., 1991 ; Smialowicz et coll., 1991a et b, 1992a et b, 1993 ; Kim et Smialowicz, 1997). Les travaux datent généralement de quelques années et une étude très précise des sous-populations lymphocytaires et des différentes cytokines sécrétées n'était pas encore possible.

Une atrophie de la rate et du thymus a été principalement décrite. L'atrophie thymique s'exerce principalement aux dépens des lymphocytes T du cortex, tandis que pour la rate, on note essentiellement une diminution des lymphocytes CD4+.

Sur un plan fonctionnel, une diminution des réponses mitogènes et une diminution de production d'interleukine-2 est observée dans les splénocytes. D'une façon générale, une diminution des réponses aux anticorps à des stimuli antigéniques est rencontrée dans ces modèles animaux ; il ne semble pas en revanche y avoir d'anomalie de certaines autres fonctions lymphocytaires, comme la réaction en culture mixte lymphocytaire.

Enfin, aucun déficit de la fonction NK n'est observé. Dans certaines études, une augmentation de cette activité est même rencontrée, amenant certains auteurs à suggérer que l'exposition aux éthers de glycol pourrait améliorer certaines réponses anti-tumorales.

L'effet immunosuppresseur est principalement décrit avec l'EGME, les dérivés avec chaîne alkyl plus longue ayant peu ou pas d'activité immuno-suppressive (Smialowicz et coll., 1991a et b, 1992a et b, 1993 ; Ghanayem, 1996). L'EGME agit après transformation en MAA. Ce produit est responsable, dans

les modèles animaux, d'une déplétion sélective en thymocytes matures. Des travaux (NTP 1992) rapportent également une anémie et une diminution du thymus avec l'EGEE. Un effet sur le thymus est rapporté avec le DEGME (Kawamoto et coll. 1990)

Certains auteurs ont pu suggérer que l'effet immunosuppresseur de l'EGME pourrait être utilisé à profit dans certaines pathologies dysimmunitaires, notamment rhumatismales.

Autres toxicités hématologiques

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. On ignore en particulier, sur les modèles animaux, s'il pourrait exister un effet leucémogène ou un effet hypoplasiant.

À l'inverse, un effet antileucémique de l'EGME, et à moindre degré de l'EGEE a pu être observé sur des modèles leucémiques murins (Hoflack et coll., 1997). Il pourrait s'agir soit d'un effet direct de l'éther de glycol sur les cellules leucémiques, soit, dans certains cas, d'un effet indirect lié à une augmentation de l'activité NK. Ces travaux restent toutefois assez peu documentés.

En conclusion, les données de la littérature permettent de conclure que des effets hémolysants chez l'animal sont essentiellement observés pour l'EGBE, le DEGBE, l'EGnPE, l'EGiPE et l'EGPhE, ces effets étant moindres pour l'EGME et l'EGEE. Sur les lignées myéloïde et lymphoïde, ce sont au contraire l'EGME et l'EGEE qui sont les plus toxiques.

Bibliographie

ARTS JHE, REUZEL PGJ, WOUTERSEN RA, KUPER CF, FALKE HE. Repeated-dose (28-day) inhalation toxicity of isopropylethylene glycol ether in rats. *Inhalation Toxicol* 1992, **4** : 43-55

BARBEE SJ, TERRIL JB, DESOUSA DJ, CONAWAY CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 157-163

BARTNIK FG, REDDY AK, KLECAK G, ZIMMERMANN V, HOSTYNEK JJ, KUNSTLER K. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 59-70

BOIRON O. Glycol alkyl ethers as hemopoietic toxins. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991, **33** : 541-542

BRESLIN WJ, PHILLIPS JE, LOMAX LG, BARTELS MJ, DITTENBER DA et coll. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **17** : 466-481

DELBARRE F, KAHAN A, DE GERY A, KATHALIN K. Action immunomodulatrice du méthoxy-2 éthanol et de dérivés homologues chez le rat. *C R Acad Sci III* 1980, **291** : 215-218

DIETER MP, JAMESON CW, MARONPOT RR, LANGENBACH R, BRAUN AG. The chemotherapeutic potential of glycol alkyl ethers : structure-activity studies of nine compounds in a Fischer-rat leukemia transplant model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990, **26** : 173-180

DRAIZE JH, WOODARD G AND CALVERY HO. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied to the skin and mucuc membranes. *J Pharmacol Exp Therap* 1944, **82**, 377-390

EXON JH, MATHER GG, BUSSIERE JL, OLSON DP, TALCOTT PA. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol : thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 830-840

FAIRHURST S, KNIGHT R, MARRS TC, SCAWIN JW, SPURLOCK MS, SWANSTON DW. Percutaneous toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and of dipropylene glycol monomethyl ether in the rat. *Toxicology* 1989, **57** : 209-215

GAGE JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med* 1970, **27** : 1-18

GHANAYEM BI, BLAIR PC, THOMPSON MB, MARONPOT RR, MATTHEWS HB. Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **91** : 222-234

GHANAYEM BI. Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 1679-1684

GHANAYEM BI, BURKA LT, MATTHEWS HB. Structure-activity relationships for the in vitro hematotoxicity of N-alkoxyacetic acids, the toxic metabolites of glycol ethers. *Chem Biol Inter* 1989, **70** : 339-352

GHANAYEM BI, SANCHEZ IM, MATTHEWS HB. Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **112** : 198-206

GHANAYEM BI, SULLIVAN CA. Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Hum Exp Toxicol* 1993, **12** : 305-311

GHANAYEM BI. An overview of the hematotoxicity of ethylene glycol ethers. *Occup Hyg* 1996, **2** : 253-268

GRANT D, SULSH S, JONES HB, GANGOLLI SD, BUTLER WH. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 187-200

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

HONG HL, CANIPE J, JAMESON CW, BOORMAN GA. Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1988a, **8** : 27-38

HONG HL, SILVER M, BOORMAN GA. Demonstration of residual bone marrow effect in mice exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicology* 1988b, **50** : 107-115

HOUSE RV, LAUER LD, MURRAY MJ, WARD EC, DEAN JH. Immunological studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 358-362

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K, YOSHIKAWA M et coll. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990, **44** : 602-608

KAYAMA F, YAMASHITA U, KAWAMOTO T, KODAMA Y. Selective depletion of immature thymocytes by oral administration of ethylene glycol monomethyl ether. *Int J Immunopharmacol* 1991, **13** : 531-540

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-75

KIM BS, SMIALOWICZ RJ. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced suppression of in vitro polyclonal antibody responses by rat and mouse lymphocytes. *Toxicology* 1997, **123** : 227-239

KRASAVAGE WJ. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 349-355

LAZEWSKA M, TABAROWSKI Z, DABROWSKI Z. Effect of small doses of ethylene glycol monomethyl ether on the acetylcholinesterase and delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes, blood and bone marrow of rats. *Toxicol Ind Health* 1993, **9** : 617-622

LEE J, TRAD CH, BUTTERFIELD DA. Electron paramagnetic resonance studies of the effects of methoxyacetic acid, a teratologic toxin, on human erythrocyte membranes. *Toxicology* 1993, **83** : 131-148

NAGANO K, NAKAYAMA E, OOBAYASHI H, NISHIZAWA T, OKUDA H, YAMAZAKI K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 75-84

NTP. Draft NTP. Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol 2-ethoxyethanol and 2-butoxyethanol administred in drinking water to F344/N rats and B6C3F, mice. Toxicite report series n°26. National Toxicology Program USA, 1992

REUZEL PJ, KUPER CF, FALKE HE. A subacute (28 day) inhalation toxicity study of isopropylethyleneglycolether in rats. TNO report n°V85.434/241372. *Inhal Toxicol*, sponsored by BG Chemie, Germany, 1987

SMIALOWICZ RJ, RIDDLE MM, LUEBKE RW, COPELAND CB, ANDREWS D et coll. Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991a, **109** : 494-506

SMIALOWICZ RJ, RIDDLE MM, ROGERS RR, COPELAND CB, LUEBKE RW, ANDREWS DL. Evaluation of the immunotoxicity of orally administered 2-methoxyacetic acid in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1991b, **17** : 771-781

SMIALOWICZ RJ, RIDDLE MM, WILLIAMS WC, COPELAND CB, LUEBKE RW, ANDREWS DL. Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid. *Toxicology* 1992a, **74** : 57-67

SMIALOWICZ RJ, WILLIAMS WC, RIDDLE MM, ANDREWS DL, LUEBKE RW, COPELAND CB. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1992b, **18** : 621-627

SMIALOWICZ RJ, RIDDLE MM, WILLIAMS WC. Methoxyacetaldehyde, an intermediate metabolite of 2methoxyethanol, is immunosuppressive in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 1-7

WARD S, WALL C, GHANAYEM GI. Effects of 2-butoxyethanol (BE) and its toxic metabolite, 2butoxyacetic acid (BAA) on blood from various mammals in vivo and in vitro. *Toxicologist* 1992, **12** : 282

7

Mutagénicité et génotoxicité expérimentales

L'étude de la génotoxicité des éthers de glycol relève d'une préoccupation récente, née de la description par Nagano en 1979 d'effets d'atrophie testiculaire chez la souris. Ces effets avaient déjà été notés par d'autres auteurs, notamment par Wiley en 1938. La question posée était celle de la cancérogénicité potentielle de ces substances. En l'absence de résultats d'études épidémiologiques et d'expérimentations à long terme chez l'animal, il convenait en première approche d'évaluer les potentialités mutagènes et génotoxiques de ces substances à l'aide des modèles cellulaires validés à cet effet.

Les études ont porté essentiellement sur les premiers représentants de la série des éthers de l'éthylène glycol, comme l'EGME, l'EGEE et l'EGBE. Ce choix était justifié par la toxicité expérimentale de ces substances et par leur utilisation alors très importante en tant que solvants. En l'absence d'effets mutagènes des éthers de l'éthylène glycol sur les modèles *in vitro* classiques, les recherches se sont orientées vers l'étude de leurs métabolites, la formation de métabolites plus actifs que la molécule mère ayant été décrite par Miller et coll. dès 1982. La gamme des essais mis en œuvre et des critères étudiés s'est simultanément élargie et ouverte à des approches moins conventionnelles, intégrant l'utilisation de cellules testiculaires par exemple, ou l'étude des interactions avec d'autres substances chimiques.

Il apparaît actuellement que les éthers de l'éthylène glycol ne sont pas intrinsèquement mutagènes ou clastogènes. Ils induisent cependant des effets d'aneuploïdie, la formation de micronoyaux et les échanges entre chromatides sœurs, et interfèrent avec les systèmes d'agrégation de la tubuline. Ces effets témoignent d'un caractère génotoxique susceptible de rendre compte de leur toxicité sur la reproduction. La toxicité des éthers de l'éthylène glycol est liée à leurs métabolites, aldéhydes intermédiaires et acides, formés par la voie de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénases.

Les dérivés du propylène glycol ont fait l'objet de peu d'études publiées, mais les quelques représentants étudiés parmi ceux métabolisés par déalkylation sont dépourvus des effets de génotoxicité caractéristiques des dérivés de l'éthylène glycol.

Les expérimentations à long terme chez l'animal font défaut pour juger du caractère cancérogène de ces dérivés. Des résultats récents classent l'EGBE parmi les cancérogènes potentiels.

Modèles d'étude utilisés *in vitro* et *in vivo*

Les études ont été conduites à l'aide des systèmes cellulaires classiquement utilisés et normalisés à cet effet, comprenant :

- les mutants bactériens, dont le type est représenté par les mutants *Salmonella typhimurium* his– développés par Ames et ses collaborateurs ;
- les lignées de cellules de mammifères (cellules d'ovaires d'hamster chinois, CHO, lignées fibroblastiques V79) ou les mutants correspondants (CHO hprt–...) ;
- les cultures primaires de cellules de mammifères, de type SHE (cellules embryonnaires d'hamster syrien, normales et diploïdes), les cellules lymphocytaires d'origine humaine (HL) ;
- les cocultures de cellules testiculaires de rat, étudiées pour répondre à la problématique spécifique des éthers de glycol.

Les critères de mutagénicité et de génotoxicité, comprenant dommages à l'ADN, aberrations chromosomiques, micronoyaux, aneuploïdie, synthèse non programmée de l'ADN, ont été complétés par l'étude de critères témoignant d'une instabilité génomique (échanges de chromatides sœurs) ou d'une potentialité cancérogène *in vitro* par un mécanisme génotoxique ou épigénétique (inhibition des communications entre cellules *via* les jonctions « *gap* », transformation cellulaire) (tableaux 7.I et 7.II).

Les études *in vitro* sont très intéressantes pour étudier la toxicité cellulaire des éthers de glycol et celle de leur métabolites qui serait par ailleurs impossible à évaluer à partir d'études *in vivo*, les intermédiaires réactifs ne pouvant par définition être trouvés *in vivo*. Les essais cellulaires ont des limites toutefois, qui tiennent à l'impossibilité de rendre compte de la biodisponibilité, de la toxicocinétique des substances étudiées, et du contexte physiologique, paramètres qui influencent considérablement la réponse d'un organisme à une substance potentiellement toxique. Les modèles *in vitro* figurent parmi les outils indispensables en première approche qui doivent être complétés par des études *in vivo*, afin de confirmer les présomptions de toxicité qu'ils auraient permis d'identifier.

Les modèles *in vivo* utilisés pour les éthers de glycol sont ceux préconisés pour la détection de potentialités génotoxiques lors d'essais à relativement court terme : modèles mammifères ou invertébrés (tableaux 7.I et 7.III). Les études ont porté sur les cellules somatiques pour la recherche des dommages à l'ADN, ou sur les cellules germinales pour la recherche des anomalies morphologiques, et des effets sur la fertilité ou l'implantation des embryons (test du dominant létal). Certaines des expérimentations sur mammifères ont été

Tableau 7.I : Principaux modèles et critères biologiques appliqués à l'étude de la génotoxicité des éthers de glycol

Essais	Modèles et critères biologiques
In vitro	**Bactéries** Mutation réverse (test d'Ames)
	Cellules de mammifères Mutation génique Synthèse non programmée de l'ADN (SNP) Échanges de chromatides sœurs (ECS) Aberrations chromosomiques (AC) Aneuploïdie Micronoyaux (MN) Inhibition des communications intercellulaires (ICI) Transformation morphologique
	Cellules germinales Anomalies morphologique, numérique
In vivo	**Invertébrés** Drosophile
	Mammifères : souris b6c 3f1, rat *sprague dawley*, hamster (par gavage, *per os*, ou par inhalation) Effets clastogènes Fonction ovarienne ou testiculaire (fertilité, nbre d'implantations, embryotoxicité)

simultanément mises à profit pour étudier les fonctions hormonales, ovariennes ou testiculaires. Les études directes d'effets mutagènes ou génotoxiques sur les cellules germinales sont rares. Le test des comètes, développé récemment pour mesurer les dommages à l'ADN de toutes les cellules individualisées indépendamment de l'étape de leur cycle cellulaire, se prêterait maintenant à ce type d'étude.

Mutagénicité et génotoxicité *in vitro*

Les études de cytotoxicité préalables aux essais de génotoxicité ont souligné la cytotoxicité élevée des métabolites aldéhydiques, par rapport aux métaboliques acides et aux éthers de l'éthylène 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 ; la toxicité des éthers de glycol « parents » se produit à des concentrations encore supérieures pouvant dépasser 100 mM (Ma et coll., 1993 ; Elias et coll., 1996). Cette échelle de toxicité est en rapport avec le niveau des concentrations effectives des éthers de glycol en termes de génotoxicité.

L'étude bibliographique, dont les résultats sont synthétisés dans le tableau 7.IV et détaillés dans le tableau 7.II, permet d'établir les profils d'activité suivants pour les dérivés de l'éthylène glycol :

Tableau 7.II : Tableau récapitulatif des principales études *in vitro* (incluant micronoyaux/souris) relatives à la génotoxicité des éthers de glycols : résultats positifs donnés avec la LOAEC (concentration la plus basse induisant des effets adverses significatifs) ou avec la gamme des concentrations positives

Produit	Origine pureté	Modèle expérimental	Critères ou type d'essai	Gamme de concentrat. testées	Résultats	LOAEC ou concentrat. positives	Auteurs
EGME	Aldrich	S typhimurium	mutation réverse	jusqu'à 33 mg/bte	-		McGregor et coll., 1983
		TA 1535,1537,1538, TA 98,100	SNP	jusqu'à 10 mg/ml pt 3 h	-		
		fibroblastes humains	mutation létale	1 h à 25 ppm/air	douteux	25 ppm	
		drosophile	récessive liée au sexe	5 h à 500 ppm/air			
		cellules testiculaires rat (coculture)	morphologie, attach.	jusqu'à 50 mM/72 h	-		Gray, 1985
		CHO-K1-BH4	mutation hprt/X	50-1 000 mM	-		Ma et coll., 1993
		CHO-AS52	mutation gpt		-		
		lymphocytes humains	ECS/AC	10-125 mM/1 h	-		Chiewchanwit et Au, 1994
				1 - 600 mM/24 h	+	150 et 300 mM	
		lymphocytes humains	ECS	1 - 100 mM	-		Arashidani et coll., 1998
			cycle cellulaire		+	1 mM retard cycle	
	Merck > 99 %	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 10 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
	cellosol	lymphocytes humains	AC,	500 - 3 000 ppm	-		Villalobos-Pietrini et coll., 1989
			ECS	500 - 1 500 ppm	+	500 ppm	
		V79, lymphocytes humains	mutation, ECS,AC	65-260 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	micronoyaux		+	65 mM	
		SHE	aneuploïdie		+	130 mM	
			inhib. coop. métab.		+	130 mM	
			transformation cell		-		
MALD		CHO-K1-BH4	mutation hprt/X	1-20 mM	-		Ma et coll., 1993
		CHO-AS52	mutation gpt		+	5 - 20 mM	
		CHO-K1-BH4	AC	5 - 20 mM	+	10 - 20 mM	Chiewchanwit et Au, 1994
		CHO-AS52	AC	1 - 20 mM	+	5 - 10 mM	
		lymphocytes humains	AC	10 - 60 mM/1 h	+	40 mM	
			ECS	0,05 - 5 mM/24 h	+	0,5 - 2,5 mM	
				10 - 30 mM/1 h	+	20 et 30 mM	
				0,05 - 1 mM/24 h	+	0,5 et 1 mM	

Tableau 7.II (suite)

Produit	Origine pureté	Modèle expérimental	Critères ou type d'essai	Gamme de concentrat. testées	Résultats	LOAEC ou concentrat. positives	Auteurs
	TCI.US 87 %	S. typhimurium TA 98, 100,102	mutation réverse	jusqu'à 7 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		TA 97a			+	2,5 mg/bte	
		V79	mutation, ECS	0,1 - 8 mM	+	1 mM (mut) 0,2 (ECS)	Elias et coll., 1996
		lymphocytes humains, V79	AC	0,1 - 0,3 mM	+	0,2 mM	
		V79	micronoyaux		+	0,12 mM	
		SHE	aneuploïdie		+	0,1 mM	
			inhib. coop. métab.		-		
			transformation cell		+		
MAA		CHO-K1-BH4	mutation hprt/X	5 - 200 mM	-		Ma et coll., 1993
		CHO-AS52	mutation gpt		-		
		lymphocytes humains	ECS	0,1 - 10 mM	+	1 - 10 mM	Arashidani et coll., 1998
			cycle cellulaire		+	0,1 mM retard cycle	
		cellules testiculaires rat (coculture)	morphologie, attach.	2 - 10 mM	+	2 mM	Gray et coll., 1985 ; Gray, 1986
	Merck > 99 %	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 2 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		V79, lymphocytes humains	mutation, AC	1,6 - 6,4 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	micronoyaux		+	6,4 mM	
			aneuploïdie		+	1,4 mM	
			inhib. coop. métab		-		
EGMEA		Saccharomyces cerevisiae	induc aneuploïdie	2,9 - 5,7 %	+	2,9 - 5,7 %	Zimmerman et coll., 1985
		microtubuline porcine	accélération agrég	0,1 - 0,5 µl/300 µl tubuline	+	0,01 % (v/v)	Grôschel-Stewart et coll., 1985
		hamster chinois, moelle osseuse	micronoyaux/PE	1 333 mg/kg ip/12-72 h	-		Basler, 1986
EGEE		cellules testiculaires rat (coculture)	morphologie, attach.	jusqu'à 50 mM/72 h	-		Gray, 1985
	carbitol	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 1 ml/bte	-		Berté et coll., 1986
			col.convertants	1 et 10 %	+	10 % faible ↗	
		Saccharomyces cerevisiae	révert. cross.over	2 ml/kg/j	-		
			micronoyaux		-		
		rat Swiss albino, moelle osseuse					

Tableau 7.II (suite)

Produit	Origine pureté	Modèle expérimental	Critères ou type d'essai	Gamme de concentrat. testées	Résultats	LOAEC ou concentrat. positives	Auteurs
	cellosol	lymphocytes humains	AC,	500 - 3 000 ppm	-		Villalobos-Pietrini et coll., 1989
			ECS	250 - 1 500 ppm	+	250 ppm	
	Merck > 99 %	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 9 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		V79, lymphocytes humains	mutation, AC	25 - 170 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	ECS	1 300-3 000 mg/kg pc/ip	+	35 mM	
		SHE	micronoyaux		+	111 mM	
		souris, moelle osseuse	aneuploïdie		+	30 mM	
			inhib. coop. métab.		+	55 mM	
			transformation cell		-		
			micronoyaux				
EALD	Synth 93 %	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 10 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		V79	mutation	0,25 - 0,85 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79, lymphocytes humains	ECS		+	0,5 mM	
		V79	AC		+	0,35 mM	
		V79	micronoyaux		+	0,28 mM	
		SHE	aneuploïdie		+	0,6 mM	
			inhib. coop. métab.		-		
			transformation cell		-		
EAA		cellule testiculaires rat (coculture)	morphologie, attach.	2 - 10 mM	+	5 mM	Gray et coll., 1985 Gray, 1986
	Merck 97 %	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 2 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		V79, lymphocytes humains	mutation, ECS, AC	2,5 - 10 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	micronoyaux	25 - 200 mg/kg ip	+	10 mM	
		V79	aneuploïdie		+	0,12 mM	
		souris	inhib. coop. métab.		-		
			micronoyaux		-		

Tableau 7.II (suite)

Produit	Origine pureté	Modèle expérimental	Critères ou type d'essai	Gamme de concentrat. testées	Résultats	LOAEC ou concentrat. positives	Auteurs
DEGME	Aldrich	S. typhimurium	mutation réverse	jusqu'à 94 mg/bte	-		McGregor et coll., 1983
		TA 1535,1537,1538, TA 98,100	SNP	jusqu'à 19 mg/ml pt 3 h	-		
		fibroblastes humains	mutation létale	2,75 h à 250 ppm/air	douteux	250 ppm (mâles)	
		drosophile	récessive liée au sexe				
EGBE	Techn. 99,4 %	CHO	mutations	0,06-1 %	-		UCC, 1980
		hépatocytes rat	ECS	0,01-0,25 %	-		
			SNP	$(0,1\text{-}100).10^{-3}$ %	+	10^{-3} et $0,1.10^{-3}$ %	
		bacteriophage *TD4*	mutations	19 - 111 µg/ml	-		Kvelland, 1988
	cellosol	lymphocytes humains	AC	500 - 3 000 ppm	-		Villalobos-Pietrini et coll., 1989
			ECS		+	500 ppm	
		CHO-AS52	mutation	0,38 - 38 mM	-		Chiewchanvit et Au, 1995
	Merck > 99 %	S. typhimurium TA 98, 100,102, TA97a	mutation réverse	jusqu'à 14 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
					+	4,4 mg/bte	
	Dow 99 %	S. typhimurium TA 97a	mutation reverse	0,5 à 10 mg/bte	-		Gollapudi et coll., 1996
		V79, lymphocytes humains	AC	8 - 80 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	mutation, ECS	150-1 000 mg/kg pc/ip	+	20 (mut) 15(ECS) mM	
		SHE	micronoyaux		+	8 mM	
		souris	aneuploïdie		+	10 mM	
			inhib. coop. métab.		+	8,5 mM	
			transformation cell		-		
			micronoyaux		-		
BALD		CHO-AS52	mutation	0,008 - 0,26 %	-		Chiewchanvit et Au, 1995
	Synth 91 %	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 7 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		V79	mutation	0,04 - 8 mM	+	1,5 mM	Elias et coll., 1996
		V79, lymphocytes humains	ECS		+	0,5 mM	
		V79	AC		+	0,15 mM	
		SHE	micronoyaux		+	0,04 mM	
			aneuploïie		+	0,1 mM	
			inhib. coop. métab.		-		
			transformation cell		-		

Tableau 7.II (suite)

Produit	Origine pureté	Modèle expérimental	Critères ou type d'essai	Gamme de concentrat. testées	Résultats	LOAEC ou concentrat. positives	Auteurs
BAA		cellules testiculaires rat (coculture)	morphologie, attach.	2 - 10 mM	-		Gray, 1986
	Janssen	S. typhimurium TA97a, 98,100,102	mutation réverse	jusqu'à 1 mg/bte	-		Hoflack et coll., 1995
		V79, lymphocytes humains	mutation, ECS, AC	2,5 - 10 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	micronoyaux	50 - 200 mg/kg pc/ip	+	5 mM	
		souris	aneuploïdie		+	0,4 mM	
			inhib. coop. métab.		-		
			micronoyaux		-		
DEGBE		S. typhimurium 98,100, 1535, 1537,1538	mutation réverse	jusqu'à 20 µl/bte	-		Thompson et coll., 1984
			mutation	jusqu'à 7,5 µl/ml	-		
		L5178Y TK+ /-	SNP	jusqu'à 10 µl/ml	-		
		hépatocytes de rat	essai cytogénétique	4,5 - 8 µl/ml	-		
		CHO	mutation létale	14 000 ppm/inj.	-		
		drosophile	récessive liée au sexe	11 000 ppm/*per os*			
	Dow	CHO	mutation hprt	1 - 5 mg/ml	-	sans S9	Gollapudi et coll., 1998
	99,5 %	souris CD-1, moelle osseuse	micronoyaux	330 - 3 300 mg/kg *per os*	douteux	3 mg/ml avec S9	
					-		
2PG1ME		V79, lymphocytes humains	mutation, AC	10 - 60 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	ECS	2 500-6 000 mg/kg pc/ip	+	30 mM	
		SHE	micronoyaux		-		
		souris	aneuploïdie		-		
			inhib. coop. métab.		+	28 mM	
			transformation cell		-		
			micronoyaux		-		
2PG1BE		V79, lymphocytes humains	mutation, ECS, AC		-		Elias et coll., 1996
		V79	micronoyaux		-		
		SHE	inhib. coop. métab.		-		
			transformation cell		-		
DPGBE		V79, lymphocytes humains	mutation, ECS, AC	10 - 20 mM	-		Elias et coll., 1996
		V79	micronoyaux	100 - 400 mg/kg pc/ip	-		
		SHE	inhib. coop. métab.		+	11 mM	
		souris	transformation cell		-		
			micronoyaux		-		

SHE : cellules embryonnaires d'hamster syrien ; CHD : cellules d'ovaire d'hamster chinois ; V79 : lignée fibroblastique ; SNP : synthèse non programmé d'ADN ; ECS ; échange de chromatides sœurs ; AC : aberrations chromosomiques ; MN : micronoyaux ; ICI : inhibition des communications intercellulaires ; MALD, EALD, BALD : aldéhydes dérivés de l'EGME, de l'EGEE et de l'EGBE, respectivement ; MAA, EAA, BAA : acides méthoxy-, éthoxy- et butoxy-acétiques, respectivement

Tableau 7.III : Tableau récapitulatif des principales études *in vivo* en relation avec l'étude de la génotoxicite des éthers de glycols

Produit	Modèle expérimental	Cibles	Critères ou type d'essai	Gamme de concentrations testées	Résultats	LOAEC ou concentrat. positives	Auteurs
EGME	Rat Sprague Dawley	moelle osseuse	cytogénétique	25 et 500 ppm/inhalation 7 h/j pt 1 ou 5 j	-/mâles	fem. 25 ppm	McGregor et coll., 1983
		fécondation nbre implantations	dominant létal	7 h/j pt 5 j	+	500 ppm (sem 4 à 8) (↘ impl. sem 3 à 8)	
	Souris B6C3F1 mâles	sperme	anomalies morphologiques	7 h/j pt 5 j	+	500 ppm	
	Rat CD	fertilité	dominant létal	30, 100, 300 ppm inhalation 6 h/j, 5 j/sem/13 semaines	+	300 ppm fertilité supprimée rétablie après 13 sem.	McGregor et coll., 1984
	Souris	moelle osseuse	ECS	500 – 1 000 mg/kg ip	+	500 – 1 000 mg/kg	Arashidani et coll., 1998
	Souris B6C3F1	moelle osseuse	AC	35 - 1 900 mg/kg/os, iv	-		Au et coll., 1993
		cellules germinales	spermatocytes spermatides		+	↘ nbre dès 35 mg/kg	Au et coll., 1996
	Rat Sprague Dawley	moelle osseuse	altération ADN/Comet	500, 1 000, 1 500 mg/kg pc per os	+	500, 1 000, 1 500 mg/kg/2 semaines	Anderson et coll., 1996
		testicules	après 2 semaines après 5 et 6 semaines		+ -		
MALD	Souris B6C3F1	moelle osseuse	AC	20 - 2 000 mg/kg /os, iv	-		Au et coll., 1993
		cellules germinales	spermatocytes spermatides		+	↘ nbre dès 20 mg/kg	Au et coll., 1996
DEGME	Rat Sprague Dawley	moelle osseuse	cytogénétique	250 et 1 000 ppm/ inhalation 7 h/j pt 5 j	+	250 ppm mâles (légère ↗ aberrations)	McGregor et coll., 1983
		fécondation nbre implantations	dominant létal		+	1 000 ppm (sem 4 à 9) récupération à sem 10	
	Souris B6C3F1	sperme	anomalies morphologiques	Id. (pt 4 j à 1 000 ppm)	+	1 000 ppm	

ECS ; échange de chromatides sœurs ; AC : aberrations chromosomiques ; MALD : aldéhyde dérivé de l'EGME

Tableau 7.IV : Effets génotoxiques des éthers de glycol et de leurs métabolites *in vitro* (incluant la comparaison des résultats des essais micronoyaux *in vivo* et *in vitro*)

	Mutation		SNP	ECS	AC	Induction AC*	MicroN		Aneupl	ICI	TM
Composé	B	M					*In vitro*	*In vivo*			
EGME	-	-	-	±	-	-	+	-	+	+	-
MALD	+	+		+	+		+	-	+	-	+
MAA	-	-		+	-		+		+	-	
EGEE	-			+	-/+	+	+	-	+	+	-
EALD	-	-		+	+		+		+	-	-
EAA	-	-		-	-		+	-	+	-	
EGBE	-/+	-		+,±	-	+	+	-	+	+	-
BALD	-	-		+	+		+		+	-	-
BAA	-	-			-		+	-	+	-	
2PG1ME			-		-	+	-	-	-	+	-
2PG1BE					-		-		-	-	-
DPGBE							-		-	+	-

B : bactérie ; M : cellule de mammifère (HL, V79, CHO) ; SNP : synthèse non programmée d'ADN ; ECS : échanges de chromatides sœurs ; AC : aberrations chromosomiques ; MicroN : micronoyau ; Aneupl : aneuploïdie ; ICI : inhibition des communications intercellulaires ; TM : transformation morphologique ; * : - après 0,2 mM MMS ; MALD, EALD, BALD : aldéhydes dérivés de l'EGME, de l'EGEE et de l'EGBE, respectivement ; MAA, EAA, BAA : acides méthoxy-, éthoxy- et butoxy-acétiques, respectivement

- absence de caractère mutagène sur bactéries et cellules de mammifères des éthers de glycol et de leurs métabolites, à l'exception du MALD (aldéhyde dérivé de l'EGME) et de l'EGBE. Le MALD qui est le premier de la série des métabolites aldéhydiques, est responsable de mutations de type délétion (Ma et coll., 1993 ; Au et coll., 1996). Le MALD et l'EGBE ont donné des résultats positifs avec le test d'Ames, mais uniquement sur la souche *Salmonella typhimurium* his-TA97a et à doses très élevées, supérieures au mg/bte, ce qui laisse supposer que le risque mutagène est faible (Hoflack et coll., 1995). L'EGBE ne forme cependant pas d'adduits à l'ADN (Keith et coll., 1996). La présence de traces de peroxydes en tant qu'impuretés a été évoquée pour expliquer la mutagénicité trouvée avec l'EGBE (Gollapudi et coll., 1996) ;
- effets clastogènes des métabolites aldéhydiques responsables d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères, à faible concentration (0,1-1 mM) ;
- propriété d'induire *in vitro* la formation de micronoyaux et des effets d'aneuploïdie partagée par tous les dérivés étudiés, substances parentes et métabolites ;

- induction d'échanges entre chromatides sœurs par la plupart des éthers de glycol et de leurs métabolites à l'exception des acides EAA (acide éthoxyacétique) et BAA (acide butoxyacétique) ;
- effets inhibiteurs de certains éthers de glycol sur la communication intercellulaire à concentrations très élevées (> 100 mM).

Le niveau des concentrations auxquelles les substances agissent, est en général de l'ordre de 0,1 à 1 mM pour les aldéhydes, et de 1 à 10 mM pour les métabolites acides. En revanche, les éthers de glycol exercent leur effets à des concentrations élevées de l'ordre de 10 à 100 mM ou plus, soit nettement supérieures à celle de leurs métabolites. L'EGBE apparaît la substance la plus active comparée à ses homologues inférieurs, EGEE et EGME : ses effets se produisant à des concentrations voisines de 10 mM. Cet aspect relatif aux concentrations actives est souvent discuté par les auteurs, qui s'interrogent sur l'impact toxique réel des éthers de glycol et sur la probabilité que des concentrations cellulaires aussi élevées soient atteintes lors d'exposition professionnelle. En fait, comme les métabolites peuvent agir à des concentrations dix à cent fois plus faibles que les substances parentes, la toxicité des éthers de glycol est susceptible de se manifester dans ces conditions d'exposition.

Il a été démontré que la toxicité des dérivés de l'éthylène glycol était liée aux métabolites formés. Le blocage de la voie métabolique conduisant à l'aldéhyde annihile les effets testiculaires de l'EGME, tandis qu'une inhibition de la transformation de l'aldéhyde en acide modifie peu la toxicité (Foster et coll., 1984 ; Moss et coll., 1985). Ceci démontre l'implication des intermédiaires aldéhydiques dans la toxicité, au même titre que celle des métabolites acides (Foster et coll., 1986). Les acides sont souvent considérés comme les toxiques ultimes, parce que ce sont les métabolites retrouvés *in vivo*, alors que les aldéhydes sont trop réactifs pour être mis en évidence (Miller et coll., 1982 ; Foster et coll., 1983).

L'implication des métabolites dans la toxicité des éthers de l'éthylène glycol a été maintes fois vérifiée. Ainsi les cocultures de cellules testiculaires traitées par l'EGME, ou son métabolite acide MAA, ont confirmé les effets cytotoxiques du MAA (acide méthoxyacétique) à 2 mM sur la morphologie et la capacité d'adhésion des cellules, alors que l'EGME est sans effet à 50 mM (Gray et coll., 1985 ; Gray, 1986).

L'inhibition des communications et des échanges intercellulaires observée à concentrations élevées est la traduction d'effets épigénétiques. Cette inhibition pourrait être expliquée par une altération de la structure de la membrane cytoplasmique notée par Welsch et Stedman (1984b) dans le cas de l'EGME. L'aspect « bouillonnant » des contours cellulaires peut aussi traduire une modification du cytosquelette.

Aucun des effets génotoxiques précédents n'a été rapporté pour les dérivés du propylène glycol étudiés, 2PG1ME, 2PG1BE et DPG1BE (Elias et coll., 1996).

La formation des micronoyaux dans les cellules V79 peut être mise en relation avec les effets aneuploïdogènes des éthers de l'éthylène glycol (Aardema et coll., 1998). L'aneuploïdie observée sur les cellules V79 est très marquée avec les aldéhydes, beaucoup moins avec les acides ou les substances mères. Ce caractère aneuploïdogène a été détecté par ailleurs sur la levure, et *in vitro* par l'étude de l'inhibition de la condensation de la tubuline (Gröschel-Stewart et coll., 1985). Ces auteurs soulignent que les concentrations affectant l'agrégation de tubuline sont 100 fois plus faibles que celles requises pour l'induction de l'aneuploïdie. Bien que la valeur prédictive du test d'induction de l'aneuploïdie chez la levure soit contestée pour l'extrapolation aux mammifères notamment par Basler (1986), ces résultats mettent l'accent sur un mécanisme susceptible d'expliquer la toxicité des éthers de glycol sur les cellules en division rapide comme les spermatocytes et les cellules embryonnaires.

Ce mécanisme n'expliquerait cependant qu'en partie la toxicité testiculaire. En effet, l'EGBE qui induit des effets d'aneuploïdie notables à des concentrations voisines de 15 mM *in vitro* semble dépourvu d'effets testiculaires *in vivo*.

L'induction des échanges entre chromatides sœurs (ECS) témoigne de la génotoxicité élevée des métabolites aldéhydiques, et à un degré moindre de celle des acides EAA et BAA, puis des éthers de glycol. Les ECS constituent un indicateur de génotoxicité unanimement reconnu, mais le mécanisme de ces échanges n'étant pas élucidé, ce critère n'apporte pas d'éclaircissement sur le mécanisme d'action des éthers de l'éthylène glycol (Tucker et coll., 1993).

D'autres mécanismes ont été invoqués pour expliquer les effets sur la reproduction et le développement, en particulier une interférence avec la synthèse *de novo* des bases puriques et pyrimidiques, très intense dans les tissus en prolifération (Melbus et Welsch, 1989). Une diminution de la biodisponibilité du carbone transféré par l'intermédiaire du tétrahydrofolate, nécessaire à cette synthèse, a été montrée avec le MAA : les effets bénéfiques d'une supplémentation en sérine, sarcosine ou glycocolle conforteraient cette hypothèse.

Des études sur les effets combinés des éthers de glycol et d'un alkylant comme le méthylméthane sulfonate (0,2 mM MMS) ont montré que EGEE, EGBE, 2PG1ME, non clastogènes en eux-mêmes augmentaient les dommages à l'ADN induits par MMS (Elias et coll., 1996). L'hypothèse que ces effets de synergie résultaient d'une inhibition de la réparation de l'ADN par les éthers de glycol a été confirmée ensuite avec EGBE (Hoflack et coll., 1997).

Les effets d'interaction des éthers de glycol avec d'autres substances potentiellement toxiques ont été mis en évidence par ailleurs dans une étude du MALD sur l'apoptose : appliqué seul, le MALD est sans effet sur l'apoptose, tandis qu'il inhibe ce processus de mort cellulaire à des concentrations aussi basses que 0,2 mM lorsqu'il est associé à des substances apoptotiques (Dhalluin et coll., 1999). Ces effets d'inhibition des processus apoptotiques sont en

relation avec l'augmentation de la transformation cellulaire observée sur les mêmes systèmes cellulaires dans des conditions identiques.

Les effets des éthers de glycol sur l'apoptose décrits dans différents travaux sont cependant contradictoires. En effet, Li et coll. (1996) rapportent une induction de l'apoptose dans les cellules de Sertoli après une exposition de 5 h à 5 mM MAA. Hoflack et coll. (1998) ont montré que 20 mM EGBE induisaient l'apoptose de lignées leucémiques humaines.

Ces résultats posent le problème des effets d'interaction des éthers de glycol, problème rarement abordé dans les expérimentations où les substances étudiées sont toujours administrées isolément. Cette question des effets d'interaction semble d'autant plus importante que les éthers de glycol sont des solvants pouvant favoriser la bioabsorption des autres composés toxiques auxquels ils peuvent être associés.

Génotoxicité *in vivo* à court terme des éthers de glycol

Les études sont récapitulées dans le tableau 7.III. Les études expérimentales à court terme sur mammifères ont confirmé la toxicité sur les cellules germinales de l'EGME sur le rat ou la souris et ses effets d'induction *in vivo* des échanges de chromatides sœurs, alors que les effets clastogènes sont moins constants.

Au et coll. (1993, 1996) n'ont observé aucun effet clastogène sur cellules de moelle osseuse de souris traitées par EGME ou MALD, alors qu'une diminution drastique du nombre des cellules germinales (spermatocytes et spermatides) était trouvée simultanément, et ce dès la plus faible dose de traitement, soit 35 mg/kg *per os* ou en *i.v.* pour EGME et 20 mg/kg pour MALD.

Les résultats des essais micronoyaux sur les cellules de moelle osseuse *in vivo* sont négatifs, alors que tous les essais *in vitro* sont positifs.

Des dommages à l'ADN de cellules de moelle osseuse et de cellules testiculaires ont néanmoins été mis en évidence avec le test des comètes par Anderson et coll. (1996). Ces altérations génomiques étaient plus marquées sur les cellules testiculaires, mais sont apparues transitoires, disparaissant après 5 semaines de traitement.

Une répartition des éthers de glycol dans l'organisme, différente selon les tissus, pourrait expliquer la toxicité moins élevée au niveau de la moelle osseuse que sur les systèmes reproducteurs. L'éventualité d'une fixation préférentielle des éthers de glycol au niveau testiculaire, ou d'une métabolisation plus importante dans ce tissu a été étudiée par Au et coll. (1996) ; mais les résultats n'ont pas confirmé ces hypothèses.

Les essais de cytogénétique sur cellules de moelle osseuse dans les études de McGregor et coll. (1983) se sont révélés positifs chez certains lots d'animaux,

mâles ou femelles, avec EGME et DEGME. Les intoxications ont été réalisées par inhalation, ce qui peut expliquer la toxicité observée ici au niveau de la moelle osseuse, l'inhalation pouvant augmenter la biodisponibilité de la substance testée.

Les travaux de McGregor et coll. (1983) ont montré que le produit de condensation de l'EGME, à savoir le DEGME, présentait le même profil de toxicité que la substance simple, avec une activité moindre toutefois sur le rat et la drosophile.

Une réversibilité des effets sur la fertilité a été notée également par ces auteurs. L'atteinte de la fertilité survient rapidement dès la concentration d'inhalation de 300 ppm pour EGME et 1 000 ppm pour DEGME, mais une récupération totale a été observée 13 semaines après la fin de l'exposition (McGregor et coll., 1983 ; McGregor, 1984).

Essais de cancérogénicité des éthers de glycol

La cancérogénicité des éthers de glycol a fait l'objet de peu d'études. Les expérimentations à long terme chez le rat Fischer 344/N et la souris B6C3F1, traités par gavage avec l'EGEE pendant deux ans n'ont pas révélé de potentiel cancérogène. L'étude a confirmé les effets d'atrophie testiculaire chez les mâles et mis en évidence des ulcérations stomacales (Melnick, 1984).

La cancérogénicité de l'EGBE a été mise en évidence lors de l'étude de deux ans par inhalation lancée plus récemment par le NIEHS (NTP 1998). Une augmentation dose dépendante de l'incidence d'hémangiosarcomes hépatiques a été notée chez les souris mâles B6C3F1 exposées à des concentrations de 61 et 125 ppm. Chez les souris femelles, les lésions se situaient au niveau stomacal et se traduisaient par des papillomes et carcinomes dont l'incidence s'accentuait avec les niveaux d'exposition. Aucune évidence d'effet cancérogène n'apparaissait chez les rats Fischer 344/N.

En conclusion, les éthers de l'éthylène glycol ne sont pas intrinsèquement mutagènes ou clastogènes, mais certains induisent une aneuploïdie et une instabilité génomique qui pourraient rendre compte de leur toxicité sur la reproduction. Le classement de ces dérivés par ordre de génotoxicité décroissante place l'EGBE en tête, suivi de l'EGEE, puis de l'EGME. Ce résultat est cohérent avec le potentiel cancérogène de l'EGBE, alors que l'EGEE n'est pas classé. À notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude de cancérogénicité de l'EGME.

Les éthers de l'éthylène glycol exerceraient leur toxicité par l'intermédiaire de leurs métabolites aldéhydiques et acides. Ces métabolites sont actifs à des concentrations respectivement cent et dix fois plus faibles que les dérivés

initiaux. Les métabolites les plus actifs sont ceux dont la chaîne carbonée est la plus courte, le MALD étant le plus génotoxique des métabolites étudiés.

Peu d'études publiées sont encore disponibles sur les dérivés du propylène glycol. Mais il est intéressant de noter qu'aucun caractère génotoxique notable n'a été obtenu avec les substances testées, à savoir le 2PG1ME, le 2PG1BE et le DPG1BE.

Ces études de génotoxicité ont soulevé un certain nombre de questions relatives aux impuretés et aux effets d'interaction des éthers de glycol. Si les impuretés peuvent accentuer la génotoxicité des dérivés utilisés dans les recherches expérimentales, que penser des produits commerciaux dont la pureté est incontestablement plus médiocre ?

Les effets de synergie mentionnés entre les éthers de glycol et d'autres substances toxiques ou génotoxiques mériteraient de plus amples investigations. Leur implication sur les systèmes de réparation de l'ADN et les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, de la division et de la différenciation cellulaire est probable et nécessiterait des études complémentaires. Les relations éventuelles entre l'aneuploïdie, la formation de micronoyaux, le métabolisme de la tubuline et la toxicité sur la reproduction ou le développement demanderaient aussi à être mieux documentées.

BIBLIOGRAPHIE

AARDEMA MJ, ALBERTINI S, ARNI P, HENDERSON LM, KIRSCH-VOLDERS M et coll. Aneuploidy : a report of an ECETOC task force. *Mutat Res* 1998, **410** : 3-79

ANDERSON D, DHAWAN A, YU TW, PLEWA MJ. An investigation of bone marrow and testicular cells in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 1996, **370** : 159-174

ARASHIDANI K, KAWAMOTO T, KODAMA Y. Induction of sister-chromatid exchange by ethylene glycol monomethylether and its metabolite. *Ind Health* 1998, **36** : 27-31

AU WW, MORRIS DL, LEGATOR MS. Evaluation of the clastogenic effects of 2-methoxyethanol in mice. *Mutat Res* 1993, **300** : 273-279

AU WW, AHMED AE, CHIEWCHANWIT T, HSIE W, MA H, MOSLEN MT. Toxicity and genotoxicity of 2-methoxyethanol in vitro and in vivo. *Occup Hyg* 1996, **2** : 177-186

BASLER A. Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test. *Mutat Res* 1986, **174** : 11-13

BERTE F, BIANCHI A, GREGOTTI C, BIANCHI L, TATEO F. In vivo and in vitro toxicity of carbitol. *Boll Chim Farm* 1986, **125** : 401-403

CHIEWCHANWIT T, AU WW. Cytogenetic effects of 2-methoxyethanol and its metabolite, methoxyacetaldehyde, in mammalian cells in vitro. *Mutat Res* 1994, **320** : 125-132

CHIEWCHANWIT T, MA H, EL ZEIN R, HALLBERG L, AU WW. Induction of deletion mutations by methoxyacetaldehyde in Chinese hamster ovary (CHO)-AS52 cells. *Mutat Res* 1995, **335** : 121-128

CHIEWCHANWIT T, AU WW. Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster ovary (CHO-AS52) cells. *Mutat Res* 1995, **334** : 341-346

DHALLUIN S, ELIAS Z, POIROT O, GATE L, PAGES N et coll. Apoptosis inhibition and ornithine decarboxylase superinduction as early epigenetic events in morphological transformation of Syrian hamster embryo cells exposed to 2-methoxyacetaldehyde, a metabolite of 2-lethoxyethanol. *Toxicol Lett* 1999, **105** : 163-175

ELIAS Z, DANIERE MC, MARANDE AM, POIROT O, TERZETTI F, SCHNEIDER O. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers : results of different short-term tests. *Occup Hyg* 1996, **2** : 187-212

ELLIOTT BM, ASHBY J. Review of the genotoxicity of 2-butoxyethanol. *Mutat Res* 1997, **387** : 89-96

FOSTER PMD, CREASY DM, FOSTER JR, THOMAS LV, COOK MW, GANGOLLI SD. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **69** : 385-399

FOSTER PMD, CREASY DM, FOSTER JR, GRAY TJB. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 207-217

FOSTER PMD, BLACKBURN DM, MOORE RB, LLYOD S. Testicular toxicity of 2-methoxyacetaldehyde, a posssible metabolite of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Toxicol Lett* 1986, **32** : 73-80

FOSTER PMD, LLYOD SC, BLACKBURN DM. Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and N-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 1987, **43** : 17-30

GOLLAPUDI B, LINSCOMBE VA, MCCLINTOCK ML, SINHA AK, STACK CR. Toxicology of diethylene glycol butyl ether : 3. Genotoxicity evaluation in an in vitro gene mutation assay and an in vivo cytogenetic Test. *J Am Coll Toxicol* 1993, **12** : 155-160

GOLLAPUDI BB, BARBER ED, LAWLOR TE, LEWIS SA. Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to Salmonella tester strain TA97a. *Mutat Res* 1996, **370** : 61-64

GRAY TJ, MOSS EJ, CREASY DM, GANGOLLI SD. Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acids in primary testicular cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 490-501

GRAY TJ. Testicular toxicity in vitro : sertoli-germ cell co-cultures as a model system. *Food Chem Toxicol* 1986, **24** : 601-605

GROSCHEL-STEWART U, MAYER VW, TAYLOR-MAYER RE, ZIMMERMANN FK. Aprotic polar solvents inducing chromosomal malsegregation in yeast interfere with the assembly of porcine brain tubulin in vitro. *Mutat Res* 1985, **149** : 333-338

GUZZIE PJ, SLESINSKI RS, HENGLER WC, TYLER TR. Assessment of 2-ethoxyethanol for genotoxicity using a battery of in vitro and in vivo test systems. *Environ Mutagen* 1986, **8** : 33

HOFLACK JC, LAMBOLEZ L, ELIAS Z, VASSEUR P. Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in Salmonella typhimurium his⁻. *Mutat Res* 1995, **341** : 281-287

HOFLACK JC, DURAND MJ, POIRIER GG, MAUL A, VASSEUR P. Alteration in methylmethanesulfonate-induced poly(ADP-ribosyl)ation by 2-butoxyethanol in Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 2333-2338

HOFLACK JC, VASSEUR P, POIRIER GG. Glycol ethers induce death and necrosis in human leukemia cells. *Biochem Cell Biol* 1998, **75** : 415-425

KEITH G COULAIS C, EDORH A, BOTTIN C, RIHN B. Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats abd in subchronic treated v-HA-ras transgenic mice. *Occup Hyg* 1996, **2** : 237-249

KVELLAND I. Bief report : the mutagenic effect of five oil dispersants and of ethyleneglycolmonobutylether in bacteriophage T4D. *Hereditas* 1988, **109** : 149-150

LI LH, WINE RN, CHAPIN RE. Sertoli cells mediate germ cell apoptosis induced by 2-methoxyethanol. *Toxicologist* 1996, **30** : 122-122

LOCH CARUSO R, TROSKO JE, CORCOS IA. Interruption of cell-cell communication in Chinese hamster V79 cells by various alkyl glycol ethers : Implications for teratogenicity. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 119-123

MA H, AN J, HSIE AW, AU WW. Mutagenicity and cytotoxicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in Chinese hamster cells (the CHO/HPRT and AS52/GPT assays). *Mutat Res* 1993, **298** : 219-225

MEBUS CA, WELSCH F. The possible role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid-induced developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **99** : 98-109

MCGREGOR DB, WILLINS MJ, MCDONALD P, HOLMSTROM M, MCDONALD D, NIEMEIER RW. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **70** : 303-316

MCGREGOR DB. Genotoxicity of glycol ethers. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 97-103

MELNICK RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 147-155

MILLER RR, CARREON RE, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Toxicity of methoxyacetic acid in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1982, **2** : 158-160

MOSS EJ, THOMAS LV, COOK MW, FOSTER PMD, CREASY D, GRAY TJB. The role of metabolism in 3-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 480-489

NAGANO K, NAKAYAMA E, KOYANO M, OOBAYASHI H, ADACHI H, YAMADA T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkym ethers. Sangyo Igaku – *Jap J Ind Health* 1979, **21** : 29-35

NTP (National Toxicology Program). Toxicology and Cacrcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS N° 111-76-2) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies. 1998. NTP TR-484 NIH Publication N°98-3974

STEDMAN DB, WELSCH F. Inhibition of DNA synthesis in mouse whole embryo culture by 2-methoxyacetic acid and attenuation of the effects by simple physiological compounds. *Toxicol Lett* 1989, **45** : 111-117

THOMPSON ED, COPPINGER WJ, VALENCIA R, LAVICOLI J. Mutagenicity testing of diethylene glycol monobutyl ether. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 105-112

TROSKO JE, CHANG CC, NETZLOFF M. The role of inhibited cell-cell communication in teratogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen* 1982, **2** : 31-45

TUCKER JD, AULETTA A, CIMINO MC, DEARFIELD KL, JACOBSON-KRAM D et coll. Sister-chromatid exchange : second report of the Gene-Tox program. *Mutat Res* 1993, **297** : 101-180

VILLALOBOS-PIETRINI R, GOMEZ-ARROYO S, ALTAMIRANO-LOZANO M, OROZCO P, RIOS P. Cytogenetic effects of some cellosolves. *Rev Int Contam Ambient* 1989, **5** : 41-48

WELSCH F, STEDMAN DB. Inhibition of metabolic cooperation between Chinese hamster V79 cells by structurally diverse teratogens. *Teratog Carcinog Mutagen* 1984a, **4** : 285-301

WELSCH F, STEDMAN DB. Inhibition of intercellular communication between normal human embryonal palatal mesenchyme cells by teratogenic glycol ethers. *Environ Health Perspect* 1984b, **57** : 125-133

WILEY FH, HUEPER WC, BERGEN DS, BLOOD FR. The formation of oxalic acid from ethylene glycol and related solvents. *J Ind Hyg Toxicol* 1938, **20** : 269-277

ZIMMERMANN FK, MAYER VW, SCHEEL I, RESNICK MA. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in Saccharomyces cerevisiae. *Mutat Res* 1985, **149** : 339-351

8

Effets sur la fonction de reproduction chez l'animal

La toxicité sur la fonction de reproduction est la survenue d'effets adverses sur le système de reproduction de l'un ou l'autre sexe résultant d'une exposition à des agents extérieurs. Cette toxicité peut s'exprimer au niveau des organes reproducteurs (au premier chef les gonades), du système endocrinien en rapport (l'axe hypothalamo-hypophysogonadique) ou des événements qui font suite à la fécondation. Les manifestations d'une telle toxicité peuvent inclure des effets délétères sur la maturation sexuelle, la production et le transport des gamètes à l'âge adulte, le comportement sexuel, la gestation et sur toutes autres fonctions dépendantes de l'intégrité du système reproducteur.

Ce chapitre est consacré à l'analyse de la toxicité expérimentale des éthers de glycol sur la fonction de reproduction chez l'animal à partir de données *in vivo* ou *in vitro*. Cette analyse est limitée aux expositions chez le mâle et chez la femelle non gravide. Les expositions chez la femelle gravide et leurs conséquences sur le développement *in utero* sont traitées dans le chapitre consacré à la toxicité développementale. Les principales sources d'information proviennent de la littérature internationale dont les publications sont soumises à l'évaluation d'un comité de lecture ainsi que de rapports provenant de l'industrie chimique. Les principales conclusions de ces rapports ont été obtenues à partir du dossier technique n° 64 de *l'European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals* (ECETOC, 1995) où elles se trouvent résumées et référencées.

Effets sur les gonades mâles

D'après les données de la littérature, les éthers de glycol ont été étudiés sur différentes espèces animales :

- éthers de glycol testés sur deux espèces de mammifères dont l'une n'est pas un rongeur : EGME, EGEE, EGBE, DEGBE, 2PG1ME, 2PG1EE, DPGEE, 2PG1BE, TPGME ;
- éthers de glycol testés sur deux espèces de rongeurs : EGPhE, DEGME, DEGEE, TEGDME, DPGME ;
- éthers de glycol testés sur une seule espèce : EGnPE, EGiPE, EGDME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, 2PG1PhE, 1PG2ME ;

- éthers de glycol n'ayant pas fait l'objet d'étude : EGDEE, TEGEE, TEGBE.

Etudes *in vivo*

De nombreux travaux ont été consacrés à la toxicité *in vivo* des éthers de glycol sur la fonction de reproduction, la majorité d'entre eux ayant été publiés entre 1980 et 1994. Toutefois, leur nombre est très variable selon l'éther de glycol considéré. Le tableau 8.I résume, pour chacun des éthers de glycol, les principales données obtenues dans les publications ou rapports qui ont été accessibles. Les espèces animales les plus étudiées sont les rongeurs (rat et souris). Différentes voies d'exposition ont été explorées (digestive, respiratoire ou cutanée). L'intensité de l'exposition (durée et doses), l'absence ou la présence d'une atteinte testiculaire et/ou de la fertilité ainsi que le seuil à partir et en dessous duquel aucun effet n'est observé en termes de toxicité reproductive sont présentés dans le tableau 8.I. Nous n'avons pas mentionné les différentes formes d'administration employées pour chaque voie (gavage oral, adjonction dans la nourriture ou eau de boisson, application dermique...) ni les différentes races ou souches d'animaux employés, car ces variables n'ont pas été retrouvées discriminantes au regard de la toxicité reproductive des éthers de glycol.

L'EGME fait partie des toxiques testiculaires unanimement reconnus. Une littérature riche lui est consacrée aussi bien sur la description des effets testiculaires que sur son mécanisme d'action. La haute spécificité de l'effet testiculaire de l'EGME fait qu'il est utilisé dans des modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* pour obtenir une déplétion de la lignée germinale et ainsi étudier les interactions paracrines entre les différentes composantes cellulaires du testicule[1] (Bartlett et coll., 1988 ; Sharpe, 1989 ; Allenby et coll., 1991).

L'ensemble des études toxicologiques réalisées *in vivo* chez l'animal de laboratoire souligne, de manière cohérente, les conséquences délétères de l'EGME (et de son acétate) sur la fonction de reproduction du mâle[2]. Les effets adverses se manifestent par une atteinte testiculaire ainsi que, lorsqu'elle a été recherchée, par une diminution significative de la fertilité. Ces effets, dont la

1. On distingue dans le testicule deux fonctions majeures : a) la spermatogenèse (processus de différenciation cellulaire qui aboutit à la formation de cellules germinales mâles ou spermatozoïdes) et qui comprend la lignée germinale et les cellules de Sertoli (cellules nourricières qui contiennent des récepteurs aux androgènes et synthétisent les protéines de liaison aux androgènes) ; b) la stéroïdogenèse (sécrétion de stéroïdes androgéniques par les cellules de Leydig).

2. Les principaux indicateurs d'une toxicité reproductive chez le mâle prépubère ou adulte sont : a) une atteinte testiculaire (évaluée par la mesure du poids des testicules, par l'analyse histologique ou par l'évaluation de la qualité séminale) ; b) une modification du taux plasmatique de certaines hormones (testostérone et FSH principalement) ; c) une diminution de la fertilité (fécondité au sens strict) mesurée par la qualité et le nombre de conceptions générées chez des femelles non exposées à l'agent toxique considéré.

Tableau 8.1 : Effets des éthers de glycol sur la toxicité testiculaire et la fertilité masculine *in vivo* chez l'animal

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
EGME	Rat	orale	50 à 500 mg/kg/j	11 jours	oui	-	50 mg/kg/j	Foster et coll., 1983
			150 mg/kg/j	10 jours	oui	-	-	Chapin et coll., 1984a et b
			50 à 500 mg/kg/j	11 jours	oui	-	50 mg/kg/j	Creasy et coll., 1984
			50 à 500 mg/kg/j	11 jours	oui	-	-	Foster et coll., 1984
			500 mg/kg	dose unique	oui	-	-	Blackburn et coll., 1985
			50 à 200 mg/kg/j	5 jours	oui	oui	50 mg/kg/j	Chapin et coll., 1985a et b
			500 à 1 000 mg/kg	dose unique	oui	oui	-	Anderson et coll., 1987
			50 à 200 mg/kg	dose unique	oui	oui	-	Holloway et coll., 1990
			2 000 et 6 000 ppm	21 jours	oui	-	-	Exon et coll., 1991
			50 à 200 mg/kg/j	10 jours	oui	-	-	Smialowicz et coll., 1991
			200 mg/kg	dose unique	oui	-		Ku et coll., 1994
		inhalation	100 à 1 000 ppm	6 heures/j x 9 jours	oui	-	100 ppm	Miller et coll., 1981
			100 et 300 ppm	6 heures/j x 7 jours	oui	-	100 ppm	Doe et coll., 1983
			30 à 300 ppm	6 heures/j x 13 semaines	oui	-	100 ppm	Miller et coll., 1983
			0 à 300 ppm	6 heures/j x 13 semaines	oui	oui	100 ppm	Rao et coll., 1983
			0 à 300 ppm	6 heures/j x 13 semaines	oui	oui	100 ppm	Hanley et coll., 1984
			150 à 5 000 ppm	4 heures	oui	-	300 ppm	Samuels et coll., 1984
			300 ppm	3 jours	oui	-	-	Lee et Kinney, 1989a
		cutanée	100 et 1 000 mg/kg/j	28 jours	oui	-	-	Fairhurst et coll., 1989
			625 à 5 000 mg/kg/j	7 jours	oui	oui	-	Feuston et coll., 1989
	Souris	orale	62,5 à 2 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1984
			500 à 1 000 mg/kg	dose unique	oui	-	-	Anderson et coll., 1987
			50 à 250 mg/kg/j	4 jours	oui	-	100 mg/kg/j	Hong et coll., 1988
		inhalation	100 à 1 000 ppm	6 heures/j x 9 jours	oui	-	300 ppm	Miller et coll., 1981
	Cochon d'Inde	orale	250 et 500 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1984
			200 et 600 mg/kg	dose unique	oui	-	-	Ku et coll., 1994
		cutanée	1 000 mg/kg/j	6 heures x 13 semaines	oui	-	-	Hobson et coll., 1986
	Hamster	orale	62,5 à 500 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1984

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
EGME	Lapin	orale	0 à 50 mg/kg/j	12 semaines	oui	-	12,5 mg/kg/j	Foote et coll., 1995
			0 à 50 mg/kg/j	12 semaines	oui	-	12,5 mg/kg/j	Berndtson et Foote, 1997
		inhalation	30 à 300 ppm	6 heures/j x 13 semaines	oui	-	-	Miller et coll., 1983
EGMEA	Souris	orale	62,5 à 2 000 mg/kg	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
EGDME	Souris	orale	250 à 1 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
DEGME	Rat	orale	500 à 2 000 mg/kg/j	1 à 20 jours	oui	-	-	Kawamoto et coll., 1990
		inhalation	30 à 216 ppm	6 heures/j x 13 semaines	non	-	-	Miller et coll., 1985
	Souris	orale	2 %	25 jours	non	-	-	Nagano et coll., 1984
	Cochon d'Inde	cutanée	40 à 1 000 mg/kg	6 heures/j x 13 semaines	non	-	-	Hobson et coll., 1986
DEGDME	Rats	orale	684 mg/kg/j	20 jours	oui	-	-	Cheever et coll., 1988, 1989a, b
		inhalation	200 et 600 ppm	6 heures/j x 15 jours	non	-	-	Gage, 1970
			250 et 1 000 ppm	7 heures/j x 5 jours	-	oui	-	McGregor et coll., 1983
			3,1 à 98 ppm	6 heures/j x 2 semaines	oui	-	-	ECETOC, 1995
			110 à 1 100 ppm	6 heures/j x 5 semaines	oui	-		Lee et coll., 1989b
TEGME	Rat	orale	400 à 4 000 mg/kg/j	90 jours	oui	-	400 mg/kg/j	ECETOC, 1995
TEGDME	Rat	orale	62,5 à 1 000 mg/kg/j	28 jours	oui	-	62,5 mg/kg/j	ECETOC, 1995
	Souris	orale	0,25 à 1 %***		-	oui		Bossert et coll., 1992
EGEE	Rat	orale	52 à 1 890 mg/kg/j	90 jours	oui	-	210 mg/kg/j	Smyth et coll., 1951
			46 à 186 mg/kg/j	13 semaines	oui	-	93 mg/kg/j	Stenger et coll., 1971
			250 à 1 000 mg/kg/j	11 jours	oui	-	250 mg/kg/j	Foster et coll., 1983, 1984
			250 à 1 000 mg/kg/j	11 jours	oui	-	-	Creasy et coll., 1984
			500 à 2 000 mg/kg/j	2 ans	oui	-	-	Melnick, 1984
			936 à 2 808 mg/kg/j	5 jours	oui	-	150 mg/kg/j	Zenick et coll., 1984
			150 et 300 mg/kg/j	6 semaines	oui	-	–	Hurtt et Zenick, 1986
			936 mg/kg/j	6 semaines	oui	-	205 mg/kg/j	Oudiz et Zenick, 1986
			109 à 2 240 mg/kg/j	90 jours	oui	-	-	NTP, 1992
			200 à 2 500 mg/kg/j	14 jours	oui	-		NTP, 1992

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
		inhalation	17 000 mg/m^3	dose unique	oui	-	-	Doe, 1984a et b
	Souris	orale	0,5 à 2 %	14 semaines	-	oui	0,5 %	Lamb et coll., 1984
			500 à 2 000 mg/kg/j	2 ans	oui	-	-	Melnick, 1984
			500 à 4 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	500 mg/kg/j	Nagano et coll., 1979, 1984
			300 à 2 500 mg/kg/j	14 jours	oui	-	-	NTP, 1992
	Lapin	inhalation	93 à 1 480 mg/m^3	6 heures x 13 semaines	oui	-	390 mg/m^3	Barbee et coll., 1984
	Chien	orale	46 à 186 mg/kg/j	13 semaines	oui	-	93 mg/kg/j	Stenger et coll., 1971
EGEEA	Souris	orale	500 à 4 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
DEGEE	Rat	orale	2 %	2 ans	oui	-	-	Morris et coll., 1942
			125 à 2 500 mg/kg/j	90 jours	oui	-	500 mg/kg/j	Hall et coll., 1966
			250 et 2 500 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	Gaunt et coll., 1968
	Souris	orale	300 à 8 000 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	Gaunt et coll., 1968
			0,25 % à 2,5 %	14 jours	oui	-		Williams et coll., 1990
	Cochon		167 à 1 500 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	Gaunt et coll., 1968
DEGDEE	Rat	inhalation	400 ppm (saturation)	17 heures	non	-	-	Gage, 1970
EGnPE	Rat	orale	1,8 à 15 mmol/kg/j	6 semaines	non	-	-	Katz et coll., 1984
		inhalation	100 à 800 ppm	6 heures/j x 11 jours	non	-	-	Katz et coll., 1984
EGnPEA	Rat	orale	7,5 à 30 mmol/kg/j	6 semaines	oui	-	15 mmol/kg	Katz et coll., 1984
		inhalation	100 à 800 ppm	6 heures/j x 11 jours	non	-	-	Katz et coll., 1984
EGiPE	Rat	inhalation	390 ppm	7 heures/j x 5 semaines	non	-	-	Werner et coll., 1943
			100 à 1 000 ppm	6 heures/j x 3 semaines	non	-	-	Gage, 1970
			600 et 1 000 ppm	6 heures/j x 9 jours	non	-	-	Doe, 1984b
			10 à 900 ppm	6 heures/j x 28 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
EGPhE	Rat	orale	80 à 2 000 mg/kg/j	13 semaines	oui	-	400 mg/kg/j	ECETOC, 1995
			50 à 500 mg/kg/j	4 semaines	non	-		ECETOC, 1995
			50 à 500 mg/kg/j	13 semaines	non	-		ECETOC, 1995

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
EGPhE	Souris	orale	500 à 1 000 mg/kg/j	5 semaines	non	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
			400 à 4 000 mg/kg/j	14 semaines	non	oui**	-	Heindel et coll., 1990
EGBE	Rat	orale	222 à 885 mg/kg/j	6 semaines	non	-	-	Krasavage, 1986
			32 à 500 mg/kg	dose unique	non	-	-	Ghanayem et coll., 1987a
			13 à 346 mg/kg/j	14 jours	non	-	-	et b
			500 et 1 000 mg/kg/j	4 jours	non	-	-	NTP, 1992
			180 à 444 mg/kg/j	21 jours	non	-	-	Grant et coll., 1985
								Exon et coll., 1991
		inhalation	20 à 245 ppm	6 heures x 5 jours	non	-	-	Dodd et coll., 1983
			5 à 77 ppm	6 heures x 3 mois	non	-	-	Dodd et coll., 1983
		cutanée	200 à 500 mg/kg	dose unique	non	-	-	Bartnik et coll., 1987
		intraveineuse	25 à 75 mg/kg	dose unique	non	-	-	Bartnik et coll., 1987
	Souris	orale	500 à 2 000 mg/kg/j	5 semaines	non*	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
			700 à 2 100 mg/kg/j	14 semaines	non	non	-	Heindel et coll., 1990
			93 à 694 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	NTP, 1992
	Lapin	cutanée	10 à 150 mg /kg/j	90 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
EGBEA	Rat	inhalation	100 ppm	4 heures/j x 10 mois	non	-	-	Truhault et coll., 1979
	Lapin	inhalation	100 ppm	4 heures/j x 10 mois	non	-	-	Truhault et coll., 1979
DEGBE	Rat	orale	51 à 1 830 mg/kg/j	30 jours	oui	-	-	Smyth et Carpenter, 1948
			891 à 2 564 mg/kg/j	6 semaines	non	-		ECETOC, 1995
			250 à 1 000 mg/kg/j	60 jours	-	non		ECETOC, 1995
			0,25-1 g/kg	60 jours	-	non		ECETOC, 1995
			65 à 1 630 mg/kg		non	-		ECETOC, 1995
		inhalation	2 à 18 ppm	6 heures/j x 5 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
		cutanée	200 à 2 000 mg/kg	6 heures/j x 13 semaines	non	non	-	Auletta et coll., 1993
	Lapin	cutanée	2 ml/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
2PG1ME	Rat	inhalation	300 et 3 000 ppm	6 heures/j x 9 jours	non	-	-	Miller et coll., 1981
			200 et 600 ppm	6 heures/j x 10 jours	non	-	-	Doe et coll., 1983
			300 à 3 000 ppm	6 heures/j x 13 semaines	non	-	-	Landry et coll., 1983
	Souris	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures/j x 9 jours	non	-	-	
	Lapin	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures/j x 13 semaines	non	-	-	Landry et coll., 1983
		cutanée	1 000 mg/kg/j	3 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1MEA	Rat	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures x 11 jours	non	-	-	Miller et coll., 1984
	Souris	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures x 11 jours	non	-	-	Miller et coll., 1984
DPGME	Rat	inhalation	50 à 300 ppm	6 heures/j x 7 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
			15 à 200 ppm	6 heures/j x 13 semaines	non	-	-	Landry et Yano, 1984
	Cochon d'Inde	inhalation	300 ppm	7 heures/j x 6 mois	non	-	-	Rowe et coll., 1954
TPGME	Rat	inhalation	0,15 à 1 mg/l	6 heures/j x 9 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
	Souris	inhalation	0,15 à 1 mg/l	6 heures/j x 9 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
	Lapin	cutanée	965 à 9 650 mg/kg/j	13 semaines	non	-	-	Rowe et coll., 1954
1PG2ME	Rat	orale	1 800 mg/kg/j	2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
1PG2MEA	Rat	orale	2 600 mg/kg/j	2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
		inhalation	10 à 2 800 ppm	4 heures/j x 4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1EE	Rat	orale	2 ml/kg	10 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
		inhalation	100 à 2 000 ppm	6 heures x 13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1EEA	Rat	inhalation	102 à 1 176 ppm	6 heures x 4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
DPGEE	Rat	orale	50 à 1 000 mg/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1PhE	Lapin	cutanée	100 à 1 000 mg/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
2PG1BE	Rat	orale	100 à 400 mg/kg/j	14 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
			100 à 1 000 mg/kg/j	13 semaines	non	-		ECETOC, 1995
		inhalation	50 à 700 ppm	6 heures/j x 2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
			10 à 600 ppm	6 heures/j x 2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
			600 ppm	7 heures/j x 5 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
		cutanée	88 à 880 mg/kg/j	13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
	Lapin	cutanée	11,4 à 1 140 mg/kg	7 heures/j x 13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

* lésions testiculaires chez 1 animal sur 5 (différence non significative par rapport aux témoins) ; ** les mâles exposés ont été croisés avec des femelles également exposées ; *** *ad libitum*

gravité est fonction de la dose et de la durée d'exposition, ont été retrouvés pour l'ensemble des espèces étudiées (rat, souris, cochon d'Inde, hamster ou lapin), quelles que soient les voies d'exposition employées (orale, respiratoire, cutanée). Il est bien connu que les réponses qualitatives à un toxique reproductif donné sont similaires dans de nombreuses espèces de mammifères. Les différences observées entre espèces sont d'ordre quantitatif et proviennent, vraisemblablement, de la variabilité pharmacocinétique, métabolique ou biologique (c'est-à-dire production quotidienne de spermatozoïdes et réserve spermatique). En l'occurrence, chez les espèces étudiées, le lapin est la plus sensible alors que la souris est la moins affectée par une exposition à l'EGME.

C'est en 1981 que Miller et coll. montrent pour la première fois qu'une exposition à l'EGME par inhalation chez le rat ou la souris conduit à une atrophie testiculaire accompagnée, au niveau histologique, d'une atteinte préférentielle des tubules séminifères. Par la suite, les travaux de Foster et coll. (1983, 1984), Chapin et coll. (1984a et b, 1985a et b) et Creasy et Foster (1984) ont montré, chez le rat adulte ou prépubère, l'atteinte spécifique de la lignée germinale à l'intérieur des tubules séminifères du testicule. Ces lésions impliquent une altération de la spermatogenèse[3], entraînant une diminution de la production de spermatozoïdes comme il a été observé chez le rat (Chapin et coll., 1985b) ou le lapin (Foote et coll., 1995). La réduction de la production spermatique peut ainsi expliquer la diminution de la fertilité observée chez les mâles.

Dans la lignée germinale, la cible initiale et préférentielle concerne les spermatocytes au stade pachytène (Chapin et coll., 1984a et b ; Creasy et Foster, 1984 ; Creasy et coll., 1985, 1986). Au niveau ultrastructural, il a été signalé une atteinte des mitochondries (Foster et coll., 1983), une dissolution de la membrane cellulaire (Creasy et coll., 1986), une fragmentation du réseau microtubulaire (Lee et Kinney, 1989) et une condensation périphérique de la chromatine nucléaire (Ku et Chapin, 1994). En fonction de l'intensité de l'exposition, les spermatocytes leptotènes et zygotènes ainsi que les spermatides jeunes (à noyaux ronds) sont atteints dans un deuxième temps. Jusqu'à ce stade, un arrêt de l'exposition conduit à une réversibilité des lésions (Foster et coll., 1983). Cependant, à des niveaux d'exposition plus élevés, lorsque les spermatogonies ainsi que les spermatides plus vieilles (à noyaux allongés) sont touchées (Chapin et coll., 1985b ; Lee et Kinney, 1989), la réversibilité des

3. La spermatogenèse est un phénomène long (de 40 à 72 jours selon les espèces considérées) qui se déroule dans les tubules séminifères. Les spermatogonies (cellules souches) se divisent par mitose, se renouvellent et, simultanément, certaines d'entre elles donnent lieu aux spermatocytes. Les spermatocytes se divisent par méiose. Au cours de la première division méiotique on distingue plusieurs stades : préleptotène, leptotène, zygotène, pachytène et diplotène. Le stade pachytène correspond à la phase la plus longue de la prophase méiotique (13 jours chez le rat, 16 jours chez l'homme) et s'accompagne d'une intense activité de synthèse protéique. Durant la phase appelée spermiogenèse, les spermatides, issues de la deuxième division méiotique, acquièrent les caractéristiques du spermatozoïde.

lésions est compromise en raison d'une déprivation du pool des cellules souches. L'atteinte des spermatides à noyaux allongés se traduit par une réduction de la mobilité des spermatozoïdes.

La cellule de Sertoli, qui établit des jonctions communicantes avec la lignée germinale, ne subit pas de modification notable dans un premier temps. La sécrétion des protéines de liaison aux androgènes n'est pas modifiée (Chapin et Lamb, 1984). Dans un deuxième temps, la dégénération des cellules germinales entraîne une rupture de la jonction avec les cellules de Sertoli (Lee et Kinney, 1989). Apparaissent alors chez ces dernières des signes de souffrance intracellulaire et des modifications de l'activité métabolique non spécifiques. Bien que non étudiée, l'atteinte de la lignée germinale en modifiant les interactions avec les autres composantes cellulaires du testicule est susceptible d'altérer profondément la régulation locale de type autocrine, paracrine ou intracrine du testicule.

Les cellules de Leydig ainsi que les voies séminales et glandes accessoires (prostate) ne présentent pas d'altération significative. Aucune information pertinente n'est disponible concernant les effets de l'EGME sur la régulation endocrine associée à la fonction de reproduction chez le mâle.

L'acétate de l'EGME donne lieu aux mêmes conséquences que l'EGME (Nagano et coll., 1979, 1984). Ceci n'est pas surprenant, car la liaison ester est rapidement hydrolysée par les carboxylestérases ubiquitairement présentes dans les tissus (Stott et Mckenna, 1985).

Alkoxyacides et alkoxyaldéhydes

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. Le prétraitement d'animaux exposés (rats) à l'EGME et à l'EGEE par un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase prévient les effets testiculaires (Foster et coll., 1984 ; Moss et coll., 1985) suggérant un rôle des alkoxyacides dans la genèse des lésions testiculaires.

Un certain nombre de travaux ont été entrepris pour vérifier le rôle des alkoxyacides et des alkoxyaldéhydes sur la toxicité testiculaire (tableau 8.II). Les études se sont limitées aux effets testiculaires en administrant ces métabolites par voie orale chez le rat à des doses équimolaires à celles employées pour les substances mères.

Le MAA (acide méthoxyacétique), principal métabolite de l'EGME, reproduit, chez le rat, les effets de la substance mère (atrophie des tubules séminifères, atteinte spécifique et préférentielle des spermatocytes pachytènes). Les
 mêmes observations ont été décrites pour l'EAA (acide éthoxyacétique),

Tableau 8.II : Rôle des métabolites des éthers de glycol sur la toxicité testiculaire *in vivo* chez l'animal

Métabolite	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testicule	Seuil sans effet	Auteur
MAA	Rat	orale	30 à 300 mg/kg/j	8 jours	oui	30 mg/kg/j	Miller et coll., 1982
			500 mg/kg/j	4 jours	oui	-	Foster et coll., 1983, 1984
			500 mg/kg/j	dose unique	oui	-	Blackburn et coll., 1985
			100 à 500 mg/kg	dose unique	oui	-	Foster et coll., 1987
			650 mg/kg	dose unique	oui	-	Bartlett et coll., 1988
MALD	Rat	orale	195 et 974 mg/kg/j	dose unique	oui		Foster et coll., 1986
EAA	Rat	orale	500 mg/kg	11 jours	oui	-	Foster et coll., 1983, 1984
			100 à 500 mg/kg	dose unique	oui	-	Foster et coll., 1987
BAA	Rat	orale	100 à 500 mg/kg	dose unique	non	-	Foster et coll., 1987

principal métabolite de l'EGEE. En revanche, le BAA (acide butoxyacétique), principal métabolite de l'EGBE, n'induit aucun effet.

Etudes *in vitro*

De telles études ont été réalisées pour approfondir la connaissance du mécanisme d'action des effets testiculaires des éthers de glycol et préciser le rôle des alkoxyacides. Des cultures primaires testiculaires (cocultures cellules de Sertoli-cellules germinales) provenant de tubules séminifères isolés chez le rat ont été utilisées.

Le MAA, mais pas l'EGME, induit une déplétion des spermatocytes pachytènes identique à celle qui est observée chez l'animal entier (Gray et coll., 1985 ; Blackburn et coll., 1985 ; Foster et coll., 1987 ; Ku et Chapin, 1994). Récemment, Li et coll. (1996) ont confirmé sur des cultures primaires testiculaires humaines, la spécificité et la sensibilité des spermatocytes pachytènes au MAA. Le MALD (alkoxyaldéhyde provenant de la métabolisation de l'EGME) génère les mêmes effets mais semble plus efficace que le MAA (Foster et coll., 1986). Des résultats identiques sont retrouvés pour l'EAA alors que l'EGEE n'a pas d'effet. Le nPAA (acide n-propoxyacétique), principal métabolite du 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 le EGnPE sur lequel on ne dispose guère d'information. En revanche, le BAA principal acide généré par le métabolisme de l'EGBE, ne produit aucun effet et ce qui confirmerait l'absence de toxicité testiculaire de l'EGBE chez l'animal *in vivo*.

Mécanisme d'action de la toxicité testiculaire

Foster et coll. (1983) ont montré que la première lésion visible au niveau des spermatocytes pachytènes se situait au niveau des mitochondries. Le MAA et l'EAA inhibent la respiration mitochondriale de cellules hépatiques isolées ainsi que l'activité de la cytochrome c oxydase (Beattie et Brabec, 1986). En revanche, les substances mères, EGME et EGEE respectivement, n'ont aucun effet.

Le mode d'action des alkoxyacides et des alkoxyaldéhydes est mal connu. Pour certains (Beatti et coll., 1984 ; Williams et Foster, 1988), ces substances pourraient, en réduisant la production de lactate des cellules de Sertoli, diminuer les apports énergétiques de la lignée germinale. Cependant, la diminution de la production de lactate de la cellule de Sertoli est une manifestation habituelle de l'action de nombreux toxiques testiculaires et donc non spécifique. Pour d'autres, les alkoxyacides pourraient intervenir sur la synthèse d'ADN et d'ARN de la lignée germinale (Mebus et coll., 1989a et b). Les alkoxyacides (en particulier le MAA) inhibent la synthèse d'ADN de cellules en culture d'embryons de souris (Stedman et Welsch, 1989). Cette inhibition est atténuée par l'adjonction de molécules simples comme la sarcosine, le glucose ou la glycine. Ces composés physiologiques préviennent *in vivo* la toxicité de l'EGME (Mebus et coll., 1989b). Une explication serait que le MAA entrerait en compétition avec le transfert des résidus mono-carbonés (méthyl, formyl), provenant de ces molécules simples, vers les bases puriques et pyrimidiques. Il en résulterait un déficit de bases pouvant conduire à un blocage des divisions cellulaires. Dans le cas des spermatocytes pachytènes la synthèse d'ARN serait affectée.

L'hypothèse d'une interaction avec le génome mitochondrial a été également évoquée. Le MAA réduit de manière spécifique l'expression de l'ARNm de la sous unité II du complexe de la cytochrome oxidase des spermatocytes pachytènes (Saunders et coll., 1993). Cette sousunité, dont l'expression est particulièrement élevée au stade pachytène, est codée par le génome mitochondrial.

Le MAA sur des cocultures Sertoli-lignée germinale de rat, induit une dégénération des spermatocytes avec des caractéristiques de l'apoptose tels qu'une fragmentation de l'ADN et une altération de la membrane cellulaire (Li et coll., 1996). Sur des cultures similaires d'origine humaine, les spermatocytes présentent également des caractères de mort cellulaire compatibles avec une apoptose (Li et coll., 1997). La nifédipine ou le vérapamil (inhibiteurs du mouvement calcique à travers la membrane) préviennent la mort cellulaire alors que les inhibiteurs de la mobilisation du calcium provenant des pools intracellulaires (mitochondries et réticulum endoplasmique) n'ont pas d'effet.

Remarques

Il est important, lorsqu'on évalue, chez l'animal de laboratoire, la toxicité sur la fonction de reproduction d'une substance chimique en termes d'effet/dose, de tenir compte d'un certain nombre d'aspects particuliers qui n'ont pas toujours été pris en compte dans les études mentionnées.

La spermatogenèse est un processus constitué d'étapes successives se déroulant sur une assez longue période. Selon le niveau auquel se situe l'atteinte, les effets constatés sur la production et la qualité des spermatozoïdes en seront plus ou moins retardés. De même, selon l'indicateur de toxicité recherché, les conclusions en termes d'effet/doses peuvent varier de manière importante. Chez le rat adulte, l'administration par voie orale de 100 mg/kg/j entraîne, au terme de 24 heures, des lésions au niveau des spermatocytes primaires (Foster et coll., 1983). Au terme de 11 jours d'exposition quotidienne, aucun effet n'est observé pour une dose quotidienne de 50 mg/kg. Cette valeur, équivalente au NOAEL (*non observable effect level*), a été retrouvée chez la même espèce par divers auteurs dans des conditions expérimentales similaires (Creasy et Foster, 1984 ; Chapin et coll., 1985a et b). Les travaux ultérieurs de Holloway (1990) illustrent bien la toute relativité de cette valeur. Chez la même espèce animale, une simple administration de 50 mg/kg entraîne une diminution significative de la fécondité à partir de la 5e semaine, traduisant une atteinte des spermatocytes qui n'était pas décelable, dans l'évaluation de Foster et coll. (1983), au terme de 11 jours d'administration quotidienne.

La production journalière de spermatozoïdes par le testicule varie beaucoup d'une espèce à une autre. La production particulièrement élevée de spermatozoïdes et l'existence d'une importante réserve de spermatozoïdes épididymaires chez les espèces animales habituellement utilisées en toxicologie de la reproduction peuvent masquer une toxicité reproductive pour les doses les plus faibles (Hurtt et Zenick, 1986 ; Williams et coll., 1990). Chez certaines espèces (en particulier la souris) il est nécessaire de diminuer la production de spermatozoïdes de 80 à 90 % pour voir une atteinte de la fertilité.

Les animaux de laboratoire (comme les espèces animales destinées à l'alimentation) sont sélectionnés par les éleveurs pour des raisons commerciales évidentes, essentiellement leur haute fécondabilité. Afin d'assurer des hauts rendements d'élevage, les mauvais reproducteurs sont systématiquement éliminés et des procédures de sélection génétique fréquemment employées. La sélection est principalement réalisée chez les mâles en utilisant comme critère soit la qualité de la semence soit leur index de fertilité. L'influence de la fécondabilité sur la sensibilité à des toxiques de la reproduction a été illustrée en étudiant les effets de l'EGME sur la fertilité de trois souches de souris caractérisées par des fécondabilités différentes. Chapin et coll. (1993) ont montré que le délai d'apparition des effets était directement relié à la fécondabilité, les souris les plus fécondes (Swiss) étant les plus tardivement affectées.

L'homme est parmi les mammifères l'espèce qui possède la spermatogenèse dont la durée du cycle est la plus longue (74 jours), la spermatogenèse la moins productive (5 millions de spermatozoïdes par gramme de tissu et par jour alors que chez le rat cette valeur est de 25 millions), la réserve épididymaire la plus réduite et la qualité séminale (mobilité et morphologie des spermatozoïdes) la plus faible.

Effets sur les gonades femelles

La toxicité des éthers de glycol sur la fonction de reproduction chez la femelle non gravide a été très peu étudiée (tableau 8.III). Chez l'animal, le seul indicateur recherché a été celui de la fertilité (femelles exposées et accouplées à des mâles non exposés). Au cours de ces dernières années, des travaux se sont intéressés aux effets des éthers de glycol sur le cycle ovarien. Davis et coll. (1997) ont montré que l'administration quotidienne de 300 mg/kg/j d'EGME par voie orale chez des rates adultes supprime, au terme de 3 à 8 jours d'exposition, le rythme du cycle ovarien sans induire aucun autre effet systémique. Cet effet est accompagné d'une augmentation des taux circulants de progestérone alors que ceux de la FSH, LH et prolactine restent inchangés. *In vitro*, le MAA maintient la sécrétion de progestérone dans des cultures de cellules lutéale de la granulosa. Ces travaux montrent que l'EGME (*via* le MAA) exerce un effet toxique sur la cellule lutéale et que la production de progestérone est indépendante de la stimulation de l'AMPc par la LH. Des conclusions similaires ont été obtenues par Almekinder et coll. (1997) en étudiant l'effet du MAA sur des cellules lutéales humaines en culture. Bolon

Tableau 8.III : Toxicité des éthers de glycol *in vivo* sur la fonction de reproduction de la femelle

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte de la fertilité	Auteur
EGME	Rat	inhalation	30 à 300 ppm	6 heures/j x 13 semaines	non	Rao et coll., 1983
			0 à 300 ppm	6 heures/j x 13 semaines	non	Hanley et coll., 1984
TEGDME	Souris	orale	0 à 1 %	14 semaines	oui	Bossert et coll., 1992
			0 à 1 %	14 semaines	oui	Morrissey et coll., 1989
EGEE	Souris	orale	0,5 à 2 %	14 jours	oui	Lamb et coll., 1984
DEGEE	Souris	orale	0 à 5 %	14 jours	non	Williams et coll., 1990
EGPhE	Souris	orale	0 à 4 %	14 semaines	oui	Heindel et coll., 1990
EGBE	Souris	orale	0 à 4 %	14 semaines	oui	Heindel et coll., 1990
DEGBE	Rat	orale	250 à 1 000 mg/kg/j	60 jours	non	Nolen et coll., 1985
		cutanée	10 à 100 %	6 heures/j x 13 semaines	non	Auletta et coll., 1993

et coll. (1997), ainsi que Heindel et coll. (1990) ont observé chez la souris que l'EGME et le MAA réduisent de manière significative le nombre de follicules ovariens.

Effets sur la reproduction selon les éthers de glycol

EGME

Les effets testiculaires de l'EGME sont d'autant plus significatifs qu'ils s'observent à des niveaux d'exposition bien inférieurs à ceux qui conduisent à toute autre manifestation toxique décelable. Chez le rat, une administration unique de 50 mg/kg d'EGME entraîne une atteinte testiculaire et une diminution de la fertilité (Holloway et coll., 1990) alors que la DL 50 a été estimée à 3 250 mg/kg (ECETOC, 1995). Chez la femelle, deux études ne montrent pas d'atteinte sur la fertilité lorsque l'EGME est administré par inhalation chez le rat (Rao et coll., 1983, Hanley et coll., 1984). Ces résultats sont en apparente contradiction avec des études ultérieures montrant un effet de l'EGME sur le rythme du cycle ovarien et sur les cellules lutéales (Davis et coll., 1997, Bolon et coll., 1997, Heindel et coll., 1990). Il est donc possible que l'indicateur de fertilité recherché chez la femelle ne soit pas adapté à la recherche d'effets toxiques.

EGDME

Deux études rapportées par la même équipe (Nagano et coll., 1979, 1984) montrent une atteinte testiculaire chez la souris lorsque l'EGDME est administré quotidiennement par voie orale et sur une durée de 5 semaines. Elles décrivent une atteinte spécifique de l'épithélium séminifère sans que les cellules de Sertoli ou de Leydig soient modifiées. Le seuil de toxicité testiculaire, chez la souris par voie orale, est en dessous de 250 mg/kg/j. Il est intéressant de noter que ces auteurs ont montré, dans les mêmes conditions expérimentales, un atteinte testiculaire pour l'EGME et l'EGEE et l'absence d'atteinte avec l'EGBE. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

DEGME

Le nombre réduit d'études chez le mâle (quatre), ainsi que les résultats peu cohérents (une étude montre un effet testiculaire chez le rat alors que les trois autres ne l'observent pas chez le rat ou la souris ou le cochon d'Inde) ne permettent aucune conclusion. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

DEGDME

Sur sept études effectuées, six soulignent l'atteinte testiculaire et la diminution de la fertilité des mâles exposés au DEGDME. Cheever et coll. (1989b) ont montré une atteinte spécifique des spermatocytes pachytènes associée à une diminution de l'activité de la LDH-X testiculaire (enzyme spécifique aux spermatocytes pachytènes). Chez la souris, la diminution de la fertilité des mâles semble reliée, en outre, à une augmentation importante de la proportion de spermatozoïdes morphologiquement anormaux (McGregor et coll., 1983). Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

TEGME

Un rapport de l'industrie chimique signale un effet testiculaire lorsque le TEGME est administré par voie orale chez le rat. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

TEGDME

Deux études, l'une chez le rat et l'autre chez la souris, rapportent respectivement une atteinte testiculaire et une modification de la fertilité des mâles exposés au TEGDME. Chez la femelle, deux études montrent chez la souris une atteinte de la fertilité lorsque le TEGDME est administré par voie orale.

EGEE

La toxicité reproductive chez le mâle de l'EGEE (et de son acétate) présente toutes les caractéristiques de celle de l'EGME si ce n'est un rapport effet/dose plus réduit. Bien que les premiers travaux montrant une atteinte testiculaire de l'EGEE chez le rat datent de 1951 (Smyth et coll.), le nombre de recherches ultérieures sur cet éther de glycol a été plus limité en nombre et en qualité (par exemple l'absence de données sur l'exposition par voie cutanée). Toutefois, l'ensemble des informations est cohérent et la totalité des auteurs, sans exception, s'accorde pour affirmer que l'EGEE induit une atrophie testiculaire avec une atteinte préférentielle des spermatocytes pachytènes (Foster et coll., 1983, 1984 ; Creasy et Foster, 1984) conduisant à terme à une altération de la qualité du sperme (Zenick et coll., 1984) et à une diminution de la fertilité des mâles (Lamb et coll., 1984).

Le seuil de toxicité testiculaire de l'EGEE est, chez le rat, dans des conditions expérimentales identiques, 5 fois supérieur à celui de l'EGME (Foster et coll., 1983, 1984 ; Creasy et Foster, 1984). Ce seuil (chez le rat) évalué à 250 mg/kg pour une administration quotidienne pendant 11 jours reste encore éloigné de la DL 50 comprise entre 2 125 et 5 487 mg/kg (ECETOC, 1995). Chez la femelle, une étude chez la souris montre une atteinte de la fertilité lorsque l'EGEE est administré par voie orale (Lamb et coll., 1994).

DEGEE

Six études, provenant de quatre équipes, ont évalué les effets de l'administration de DEGEE par voie orale. Morris et coll. (1942) et Hall et coll. (1966) rapportent une atteinte testiculaire chez le rat. Gaunt et coll. (1966) ne l'observent pas chez le rat, la souris ou le cochon. Finalement, Williams et coll. (1990) ne décèlent pas d'atteinte sur la fertilité de la souris tout en observant une diminution de plus d'un tiers de la mobilité des spermatozoïdes. Cette observation montre ce qui se passe chez des espèces animales possédant une fécondabilité naturelle élevée (ce qui est le cas chez la souris et en particulier celle d'élevage) et chez lesquelles une atteinte importante de la spermatogenèse n'entraîne pas d'effet significatif sur la fertilité. L'hétérogénéité des résultats ne permet pas des conclusions nettes. Une seule étude chez la femelle ne montre aucun effet sur la fertilité lorsque le DEGEE est administré par voie orale chez la souris.

DEGDEE

Une seule étude, réalisée chez le rat en 1970, ne signale aucun effet.

EGiPE

Seule l'exposition à l'EGiPE par inhalation chez le rat a fait l'objet d'un nombre réduit d'études étalées entre 1943 et 1992. Aucune ne signale d'effets testiculaires. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

EGnPE

Une seule étude sur l'EGnPE et son acétate a été rapportée en 1984 par Katz et coll. Elle rapporte, chez le rat et uniquement pour l'acétate administrée par voie orale, une atteinte testiculaire. Cette atteinte se produit après une atteinte rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

EGBE

Bien qu'en nombre plus réduit que pour l'EGEE et l'EGME, la plupart des études consacrées à l'EGBE (et à son acétate) concluent de manière similaire. Aucune modification de la fonction de reproduction chez le mâle n'a été retrouvée y compris pour des doses relativement élevées (1 000 mg/kg/j pendant 4 jours par voie orale chez le rat, Grant et coll., 1985 ; 2 100 mg/kg/j par voie orale chez la souris pendant une période de reproduction étalée sur 98 jours, Heindel et coll., 1990). Cependant l'observation de quelques effets rapportés par Nagano en 1984 chez la souris et par le NTP en 1993 chez le rat

ne permettent pas d'exclure de manière définitive une atteinte testiculaire. Chez la femelle, une étude rapporte une atteinte de la fertilité lorsque l'EGBE est administré chez la souris par voie orale (Heindel et coll., 1990).

DEGBE

Les premiers travaux évaluant la toxicité du DEGBE (Smyth et Carpenter, 1948) ont indiqué la présence d'une toxicité testiculaire. Les études ultérieures, la plupart provenant de rapports de l'industrie, n'ont pas rapporté ces effets. Aucune information n'est disponible concernant l'acétate de DEGBE. Chez la femelle, deux études réalisées chez le rat ne montrent aucun effet significatif.

EGDEE, TEGEE, TEGBE

Aucune information n'est disponible sur leur toxicité reproductive mâle ou femelle.

EGPhE

Chez le mâle, le nombre réduit d'études sur l'EGPhE, cinq au total dont trois proviennent de rapports de l'industrie, et les résultats contradictoires (une étude montre un effet testiculaire chez le rat alors que les autres ne l'observent pas chez le rat ou la souris) ne permettent pas de conclure. Chez la femelle, une étude chez la souris a montré une atteinte de la fertilité lorsque l'EGPhE est administré par voie orale.

2PG1ME

Le 2PG1ME (et son acétate), dérivé de la série du propylène glycol, a donné lieu à huit études ne signalant pas de toxicité testiculaire. Ces études concernent trois espèces (rat, souris et lapin) chez lesquelles le 2PG1ME était administré par inhalation. Doe et coll. (1983) ont comparé, chez le rat et sous les mêmes conditions expérimentales, les effets de l'EGME et du 2PG1ME. Alors que 300 ppm d'EGME conduisent à une atrophie de l'épithélium séminifère, 600 ppm de 2PG1ME ne produisent aucune modification significative. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration du 2PG1ME par voie orale ou cutanée et les effets sur la fertilité n'ont jamais été évalués. Chez la femelle, une étude limitée aux effets sur le fonctionnement ovarien chez la souris ne montre aucun effet significatif (Bolon et coll., 1977).

DPGME

Deux études publiées et un rapport industriel ne montrent aucun effet chez le mâle lorsque des rats et des cochons d'Inde sont exposées au DPGME par la

voie respiratoire. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

TPGME

Trois études sur le TPGME, l'une datant de 1954 (Rowe et coll.) et deux rapports de l'industrie, ne rapportent aucun effet testiculaire chez le rat, la souris ou le lapin. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

1PG2ME

Trois rapports industriels sur le 1PG2ME ne rapportent pas d'effet chez le rat. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

2PG1EE

Trois rapports de l'industrie concernant le 2PG1EE (et son acétate) n'ont signalé aucun effet testiculaire chez le rat. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

DPGEE

Un rapport industriel sur le DPGEE ne rapporte pas d'effet chez le rat suite à une exposition par voie orale. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

2PG1BE

Sept rapports issus de l'industrie concernant le 2PG1BE ne signalent aucun effet testiculaire chez le rat ou le lapin. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

2PG1PhE

Un rapport de l'industrie ne rapporte aucun effet lorsque le 2PG1PhE est administré par voie cutanée. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

En conclusion, si l'on tient compte des informations rapportées concernant la toxicité sur la fonction de reproduction des éthers de glycol, il apparaît chez le mâle : une toxicité avérée et bien documentée pour l'EGEE et l'EGME qui entraîne un effet sur la fertilité ; une toxicité suspectée pour EGDME, DEGEE, TEGDME, EGnPE, EGPhE, DEGME, DEGBE, DEGDME ; une toxicité possiblement absente pour le 2PG1ME et l'EGBE ; enfin, une insuffisance ou absence de données pour EGiPE, EGDEE, DEGDEE, TEGME, TEGEE, TEGBE, 2PG1EE, 2PG1BE, 2PG1PhE,1PG2ME, DPGME, DPGEE, TPGME.

Chez la femelle, une toxicité est possible pour EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME d'après les données disponibles.

La présomption de toxicité d'un éther de glycol ne peut être établie, de façon certaine, d'après la longueur de chaîne alkyl. Dans certains cas, la nature de l'alkoxyacide généré est en rapport avec la présence ou l'absence de toxicité. Néanmoins, la diversité des voies métaboliques empruntées (dépendant de multiples facteurs non contrôlés ainsi que des espèces) et surtout l'absence de données suffisantes ne permettent pas d'établir un lien systématique de causalité.

Chez le mâle, les spermatocytes au stade pachytène constituent la cible principale des éthers de glycol au niveau testiculaire. Le stade pachytène qui dure 17 jours chez l'homme se caractérise par une activité de *crossing-over* et transcriptionnelle élevée. On peut comprendre qu'une altération à ce stade puisse induire des lésions de l'ADN génératrices de mutations (Anderson et coll., 1996, 1997). Ces dernières, de nature génique ou chromosomique, peuvent être létales ou bien perdurer jusqu'au stade spermatozoïde.

Parmi les mammifères, l'homme est une des espèces qui présente un faible potientel biologique de fertilité. Ceci doit inciter à la plus grande prudence lorsqu'il s'agit d'extrapoler des données animales à l'homme. Des données récentes et bien documentées suggèrent une dégradation de la qualité du sperme chez l'homme, au cours des cinquante dernières années, probablement reliée aux conditions de vie et à la pollution générée par l'activité humaine.

BIBLIOGRAPHIE

ALLENBY G, FOSTER PM, SHARPE RM. Evaluation of changes in the secretion of immunoactive inhibin by adult rat seminiferous tubules in vitro as an indicator of early toxicant action on spermatogenesis. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 710-724

ALMEKINDER JL, LENNARD DE, WALMER DK, DAVIS BJ. Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **38** : 191-194

ANDERSON D, DHAWAN A, YU TW, PLEWA MJ. An investigation of bone marrow and testicular cells in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 1996, **370** : 159-174

ANDERSON D, BRINKWORTH MH, JENKINSON PC, CLODE SA, CREASY DM, GANGOLLI SD. Effect of ethylene glycol monomethyl ether on spermatogenesis, dominant lethality,

and F1 abnormalities in the rat and the mouse after treatment of F0 males. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987, **7** : 141-158

ANDERSON D, DOBRZYNSKA MM, BASARAN N. Effect of various genotoxins and reproductive toxins in human lymphocytes and sperm in the Comet assay. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997, **17** : 29-43

AULETTA CS, SCHROEDER RE, KRASAVAGE WJ, STACK CR. Toxicology of ditehylene glycol butyl ether : 4. Dermal subchronic /Reproduction study in rats. *J Am Coll Toxicol* 1993, **12** : 161-169

BARBEE SJ, TERRIL JB, DESOUSA DJ, CONAWAY CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 157-163

BARTLETT JM, KERR JB, SHARPE RM. The selective removal of pachytene spermatocytes using methoxy acetic acid as an approach to the study in vivo of paracrine interactions in the testis. *J Androl* 1988, **9** : 31-40

BARTNIK FG, REDDY AK, KLECAK G, ZIMMERMANN V, HOSTYNEK JJ, KUNSTLER K. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 59-70

BEATTIE PJ, WELSH MJ, BRABEC MJ. The effect of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid on Sertoli cell lactate production and protein synthesis in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984, **76** : 56-61

BEATTIE PJ, BRABEC MJ. Methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid inhibit mitochondrial function in vitro. *J Biochem Toxicol* 1986, **1** : 61-70

BERNDTSON WE, FOOTE RH. Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1997, **11** : 29-36

BLACKBURN DM, FOSTER PDM, LIOYD SC. Correlation between testicular effects produced in vivo and in vitro by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and 2-methoxyacetic acid (MAA) in rat. *J Pathol* 1985, **145** : 124A

BOLON B, BUCCI TJ, WARBRITTON AR, CHEN JJ, MATTISON DR, HEINDEL JJ. Differential follicle counts as a screen for chemically induced ovarian toxicity in mice : results from continuous breeding bioassays. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **39** : 1-10

BOSSERT NL, REEL JR, LAWTON AD, GEORGE JD, LAMB JC. Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **18** : 602-608

CHAPIN RE, LAMB JC 4TH. Effects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 219-224

CHAPIN RE, DUTTON SL, ROSS MD, SUMRELL BM, LAMB JC 4TH. The effects of ethylene glycol monomethyl ether on testicular histology in F344 rats. *J Androl* 1984, **5** : 369-380

CHAPIN RE, DUTTON SL, ROSS MD, LAMB JC 4TH. Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985a, **5** : 182-189

CHAPIN RE, DUTTON SL, ROSS MD, SWAISGOOD RR, LAMB JC 4TH. The recovery of the testis over 8 weeks after short-term dosing with ethylene glycol monomethyl ether : histology, cell-specific enzymes, and rete testis fluid protein. *Fundam Appl Toxicol* 1985b, **5** : 515-525

CHAPIN RE, MORRISSEY RE, GULATI DK, HOPE E, BARNES LH et coll. Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether ? A study of three strains. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 8-14

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, LAL JB, DINSMORE AM, DANIEL FB. Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat : evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 150-159

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, BEGLEY KB. The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* 1989a, **5** : 601-607

CHEEVER KL, WEIGEL WW, RICHARDS DE, LAL JB, PLOTNICK HB. Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. *Toxicol Ind Health* 1989b, **5** : 1099-1109

CREASY DM, FOSTER PM. The morphological development of glycol ether-induced testicular atrophy in the rat. *Exp Mol Pathol* 1984, **40** : 169-176

CREASY DM, FLYNN JC, GRAY TJ, BUTLER WH. A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Exp Mol Pathol* 1985, **43** : 321-336

CREASY DM, BEECH LM, GRAY TJ, BUTLER WH. An ultrastructural study of ethylene glycol monomethyl ether-induced spermatocyte injury in the rat. *Exp Mol Pathol* 1986, **45** : 311-322

DAVIS BJ, ALMEKINDER JL, FLAGLER N, TRAVLOS G, WILSON R, MARONPOT RR. Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **142** : 328-337

DODD DE, SNELLINGS WM, MARONPOT RR, BALLANTYNE B. Ethylene glycol monobutyl ether : acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **68** : 405-414

DOE JE, SAMUELS DM, TINSTON DJ, DE SILVA WICKRAMARATNE GA. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **69** : 43-47

DOE JE. Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ Health Perspect* 1984a, **57** : 199-206

DOE JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 1984b, **57** : 33-41

ECETOC. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals* 1995, **64** : 1-348

EXON JH, MATHER GG, BUSSIERE JL, OLSON DP, TALCOTT PA. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol : thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 830-840

FAIRHURST S, KNIGHT R, MARRS TC, SCAWIN JW, SPURLOCK MS, SWANSTON DW. Percutaneous toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and of dipropylene glycol monomethyl ether in the rat. *Toxicology* 1989, **57** : 209-215

FEUSTON MH, BODNAR KR, KERSTETTER SL, GRINK CP, BELCAK MJ, SINGER EJ. Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **100** : 145-161

FOOTE RH, FARRELL PB, SCHLAFER DH, MCARDLE MM, TROUERN-TREND V et coll. Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod Toxicol* 1995, **9** : 527-539

FOSTER PM, CREASY DM, FOSTER JR, THOMAS LV, COOK MW, GANGOLLI SD. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **69** : 385-399

FOSTER PMD, CREASY DM, FOSTER JR, GRAY TJB. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 207-217

FOSTER PM, BLACKBURN DM, MOORE RB, LLOYD SC. Testicular toxicity of 2-methoxyacetaldehyde, a possible metabolite of ethylene glycol monomethyl ether, in the rat. *Toxicol Lett* 1986, **32** : 73-80

FOSTER PM, LLOYD SC, BLACKBURN DM. Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and N-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 1987, **43** : 17-30

GAGE JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med* 1970, **27** : 1-18

GAUNT IF, COLLEY J, GRASSO P, LANSDOWN AB. Short-term toxicity of diethylene glycol monethyl ether in the rat, mouse and pig. *Food Cosmet Toxicol* 1968, **6** : 689-705

GHANAYEM BI, BLAIR PC, THOMPSON MB, MARONPONT RR, MATTHEWS HB. Effetc of age on the toxycity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicol Appl Phramacol* 1987a, **91** : 222-234

GHANAYEM BI, BURKA LT, MATTHEWS HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity : role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther* 1987b, **242** : 222-231

GHANAYEM BI, CHAPIN RE. Calcium channel blockers protect against ethylene glycol monomethyl ether (2-methoxyethanol)-induced testicular toxicity. *Exp Mol Pathol* 1990, **52** : 279-290

GRANT D, SULSH S, JONES HB, GANGOLLI SD, BUTLER WH. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 187-200

GRAY TJ, MOSS EJ, CREASY DM, GANGOLLI SD. Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acids in primary testicular cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 490-501

HALL DE, LEE FS, AUSTIN P, FAIRWEATHER FA. Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1966, **4** : 263-268

HANLEY TR JR, YOUNG JT, JOHN JA, RAO KS. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME) : inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 7-12

HEINDEL JJ, GULATI DK, RUSSELL VS, REEL JR, LAWTON AD, LAMB JC 4TH. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 683-696

HOBSON DW, D'ADDARIO AP, BRUNER RH, UDDIN DE. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 339-348

HOLLOWAY AJ, MOORE HD, FOSTER PM. The use of rat in vitro fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1990, **4** : 21-27

HONG HL, SILVER M, BOORMAN GA. Demonstration of residual bone marrow effect in mice exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicology* 1988, **50** : 107-115

HURTT ME, ZENICK H. Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **7** : 348-353

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-175

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990, **44** : 602-608

KRASAVAGE WJ. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in males. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 349

KU WW, CHAPIN RE. Spermatocyte toxicity of 2-methoxyethanol in vivo and in vitro : requirement for an intact seminiferous tubul structure for germ cell degeneration. *Toxicol in Vitro* 1994, **8** : 1191-1202

KU WW, GHANAYEM B I, CHAPIN RE, WINE RN. Comparison of the testicular effects of 2-methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs. *Exp Mol Pathol* 1994, **61** : 119-133

KU WW, WINE RN, CHAE BY, GHANAYEM BI, CHAPIN RE. Spermatocyte toxicity of 2-methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs : evidence for the induction of apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **134** : 100-110

LAMB JC, GULATI DK, RUSSELL VS, HOMMEL L, SABHARAWL PS. Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 85-90

LEE KP, KINNEY LA. The ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat. *Toxicol Pathol* 1989a, **17** : 759-773

LEE KP, KINNEY LA, VALENTINE R. Comparative testicular toxicity of bis (2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology* 1989b, **59** : 239-258

LI LH, WINE RN, CHAPIN RE. 2-Methoxyacetic acid (MAA)-induced spermatocyte apoptosis in human and rat testes : an in vitro comparison. *J Androl* 1996, **17** : 538-549

LI LH, WINE RN, CHAPIN RE. Sertoli cells mediate germ cell apoptosis induced by 2-methoxyethanol. *Toxicologist* 1996, **30** : 122-122

LI LH, WINE RN, MILLER DS, REECE JM, SMITH M, CHAPIN RE. Protection against methoxyacetic-acid-induced spermatocyte apoptosis with calcium channel blockers in cultured rat seminiferous tubules : possible mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **144** : 105-119

LANDRY TD, GUSHOW TS, YANO BL. Propylene glycol monomethyl ether : a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 627-630

LANDRY TD, YANO BL. Dipropylene glycol monomethyl ether : a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1984, **4** : 612-617

MCGREGOR DB, WILLINS MJ, MCDONALD P, HOLMSTROM M, MCDONALD D, NIEMEIER RW. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **70** : 303-316

MEBUS CA, WELSCH F. The possible role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid-induced developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989a, **99** : 98-109

MEBUS CA, WELSCH F, WORKING PK. Attenuation of 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity in the rat by simple physiological compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989b, **99** : 110-121

MELNICK RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 147-155

MILLER RR, AYRES JA, CALHOUN LL, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981, **61** : 368-377

MILLER RR, CARREON RE, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Toxicity of methoxyacetic acid in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1982, **2** : 158-160

MILLER RR, AYRES JA, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Ethylene glycol monomethyl ether. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 49-54

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, CALHOUN LL, KASTL PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984, **75** : 521-530

MILLER RR, EISENBRANDT DL, GUSHOW TS, WEISS SK. Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 1174-1179

MORRIS HJ, NELSON AA, CALVERY HO. Obersvations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol mono-ethyl-ether, and diethylene glycol mono-ethyl-ether. *J Pharmacol Exp Therap* 1942, **74** : 266-273

MORRISSEY RE, LAMB JC 4H, SCHWETZ BA, TEAGUE JL, MORRIS RW. Association of sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data with results of continuous breeding reproduction studies in Swiss (CD-1) mice. *Fundam Appl Toxicol* 1988, **11** : 359-371

MOSS EJ, THOMAS LV, COOK MW, WALTERS DG, FOSTER PM et coll. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 480-489

NAGANO K, NAKAYAMA E, OOBAYASHI H, NISHIZAWA T, OKUDA H, YAMAZAKI K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 75-84

NAGANO K, NAKAYAMA E, KOYANO M, OOBAYASHI H, ADACHI H, YAMADA T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl). *Sangyo Igaku - Jap J Ind Health* 1979, **21** : 29-35

NOLEN GA, GIBSON WB, BENEDICT JH, BRIGGS DW, SCHARDEIN JL. Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 1137-1143

NTP. Draft NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol and 2-butoxyethanol administrated in drinking water to F344/N rats and B6C3F, mice. Toxicity Report 26. National Toxicology Program, USA, 1992

NTP. Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxuethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F, mice. Research Triangle Park, Nc, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Programm, (NIH Publication N°93-3349) 1993

OUDIZ D, ZENICK H. In vivo and in vitro evaluations of spermatotoxicity induced by 2-ethoxyethanol treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **84** : 576-583

RAO KS, COBEL-GEARD SR, YOUNG JT, HANLEY TR, HAYES WC et coll. Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 80-85

ROWE VK, MCCOLLISTER DD, SPENCER HC, OYEN F, HOLLINGSWORTH RL, DRILL VA. Toxicology of mono- di- and tripropylene glycol methyl ethers AMA. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1954, **9** : 509-525

SAMUELS DM, DOE JE, TINSTON DJ. The effects on the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monoalkyl ethers, in particular ethylene glycol monomethyl ether. *Arch Toxicol Supp* 1984, **7** : 167-170

SAUNDERS PT, MILLAR MR, WEST AP, SHARPE RM. Mitochondrial cytochrome C oxidase II messenger ribonucleic acid is expressed in pachytene spermatocytes at high levels and in a stage-dependent manner during spermatogenesis in the rat. *Biol Reprod* 1993, **48** : 57-67

SHARPE RM. Possible role of elongated spermatids in control of stage-dependent changes in the diameter of the lumen of the rat seminiferous tubule. *J Androl* 1989, **10** : 304-310

SMIALOWICZ RJ, RIDDLE MM, LUEBKE RW, COPELAND CB, ANDREWS D et coll. Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **109** : 494-506

SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS. Range-finding toxicity data. List IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951, **4** : 119-122

SMYTH HF, CARPENTER CP. Futher experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg* 1948, **30** : 63-68

STEDMAN DB, WELSCH F. Inhibition of DNA synthesis in mouse whole embryo culture by 2-methoxyacetic acid and attenuation of the effects by simple physiological compounds. *Toxicol Lett* 1989, **45** : 111-117

STENGER EG, AEPPLI L, MULLER D, PEHEIM E, THOMANN P. Toxicology of ethyleneglycol-monoethyl ether. *Arzneimittelforschung* 1971, **21** : 880-885

STOTT WT, MCKENNA MJ. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 399-404

TRUHAUT R, DUTERTRE-CATELLA H, PHU-LICH N, HUYEN VN. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 117-127

WERNER HW, NAWROCKI CZ, MITCHELL JL, MILLER JW, VON OETTINGEN WF. Effetcs of repeated exposures of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. *J Ind Hyg Toxicol* 1943, **25** : 374-379

WILLIAMS J, FOSTER PM. The production of lactate and pyruvate as sensitive indices of altered rat Sertoli cell function in vitro following the addition of various testicular toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 160-170

WILLIAMS J, REEL JR, GEORGE JD, LAMB JC. Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **14** : 622-635

ZENICK H, OUDIZ D, NIEWENHUIS RJ. Spermatotoxicity associated with acute and subchronic ethoxyethanol treatment. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 225-231

9

Effets sur le développement chez l'animal

Les effets des éthers de glycol sur le développement seront envisagés sous trois aspects : la toxicité maternelle, la toxicité fœtale et les malformations. Avant d'entrer dans le sujet, il paraît indispensable de présenter quelques limites méthodologiques concernant les études qui seront prises en considération. Tout d'abord, il faut remarquer qu'il n'existe pas de définition internationale du terme de malformation. Selon l'OMS, une malformation congénitale est une anomalie macroscopique résultant d'une erreur innée, présente au moment de la naissance, même si elle n'est pas décelable immédiatement. Les auteurs anglo-saxons distinguent les anomalies intrinsèques de forme qui sont les véritables malformations, des anomalies induites par un agent externe (perturbations ou « disruptions ») et les déformations induites par des forces mécaniques. Ces subtilités sont cependant peu utiles en pratique courante puisque la cause d'une anomalie de forme n'est pas connue dans plus de la moitié des cas.

Sur le plan législatif, la directive CEE de 1983 (83/571/CEE), établie pour l'étude de substances médicamenteuses, indique que toute substance doit être testée sur deux espèces de mammifères dont une au moins n'appartient pas à l'ordre des rongeurs. Il faut rappeler que le lapin n'est pas classé dans l'ordre des rongeurs mais dans celui des lagomorphes. Ainsi, de nombreuses études ont été conduites sur des rats (ou des souris) et des lapins. Il est demandé d'effectuer les études sur environ 20 femelles gravides chez le rat et chez environ 12 femelles chez le lapin. On procède à l'analyse de trois doses (avec parfois un témoin positif). L'état des mâles (traités ou non) n'est pas précisé. Les femelles doivent être traitées pendant toute la durée de l'organogenèse. Mais, cette durée n'est pas indiquée dans le texte réglementaire. Or, certains organes dont le cerveau ont une organogenèse très longue qui se poursuit après la naissance. Une étude pharmacocinétique chez la femelle gravide est jugée souhaitable, de même que l'étude du degré d'exposition du fœtus. Rien n'est imposé quant à l'observation de l'état maternel pendant le traitement. Enfin, tous les fœtus sont sacrifiés à la fin de l'expérience et analysés macroscopiquement. Il n'y a donc pas d'analyse histologique obligatoire (si bien qu'elle n'est jamais réalisée en pratique). Le suivi du développement post-natal des nouveau-nés n'est pas imposé. Cette réglementation ne s'applique

que pour l'Union Européenne, les dispositions sont différentes aux Etats-Unis (réglementation de la FDA, 1966) et au Japon (réglementation MHW de 1984). Les principales données de ces réglementations sont résumées sur le tableau 9.I.

Tableau 9.I : Comparaison des directives USA, CEE et Japon concernant les études d'embryotoxicité

Spécifications	USA (FDA) 1966	Europe 1983	Japon 1984
Animaux			
Espèce	Deux au moins	Deux espèces de mammifères dont une n'appartient pas à l'ordre des rongeurs. Trois espèces si nécessaire	Au moins un rongeur et un non rongeur
Effectif minimal par dose			
• Rongeurs	20	20	30
• Lagomorphes	10	12	12
Accouplement	Avec des mâles traités	Non précisé	Non précisé
Traitement			
• Rat	E6-E15	Durée de l'organogenèse	E7-E17
• Souris	Non précisé	Durée de l'organogenèse	E6-E15
• Lapin	E6-E18	Durée de l'organogenèse	E6-E18
Observations			
Pharmacocinétique chez la femelle gravide	Non précisé	Souhaitable	Non précisé
Degré d'exposition du fœtus	Non précisé	Souhaitable	Non précisé
Poids, consommations, état général de la mère	Non précisé	Non précisé	Oui
Hystérectomie	Toutes les femelles	Toutes les femelles	2/3 des femelles
Fœtus	Poids, malformations externes, squelettiques et viscérales	Poids, anomalies externes, squelettiques et viscérales	Sexe, modifications morphologiques externes, internes : ossification, histologie, histochimie si nécessaire
Jeunes	Pas d'étude	Pas d'étude	1/3 des femelles : nombre, sexe, mortalité, modifications externes, croissance, développement morphologique et fonctionnel. Comportement, capacité reproductrice.

Pour les produits chimiques (en fait pour les substances nouvelles, c'est-à-dire celles ne se trouvant pas dans l'inventaire EINECS (*European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances*), s'applique la directive 79/831/CEE. Les études exigées dépendent du tonnage du produit : des études de tératogenèse sont susceptibles d'être demandées pour des substances produites à partir de 10 tonnes.

Si on appliquait les critères de la directive 83/571/CEE aux éthers de glycol, on pourrait classer les produits testés en six classes :

- les produits 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 ;
- les produits testés sur deux espèces de rongeurs : EGDME ;
- les produits testés sur une seule espèce : EGPhE, DEGDEE, 1PG2ME ;
- les produits testés *in vitro* : DEGEE ;
- les produits testés n'ayant pas fait l'objet de publications : EGiPE, TEGEE, TEGBE, 2PG1EE, 2PG1BE, DPGEE, DPGDME, TPGME, PGDME ;
- Les produits n'ayant pas été testés à notre connaissance : 2PG1PhE, TPGBE

Toxicité maternelle chez la femelle gravide

Une toxicité maternelle chez la femelle gravide est fréquemment rapportée. Si on analyse l'ensemble des données disponibles de la littérature, une toxicité maternelle est décrite pour EGME, EGEE, EGnPE, EGBE, EGPhE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGBE, DEGDME, TEGME, TEGDME, EGHE, 2PG1ME, 1PG2ME. Seuls DEGDEE et DPGME semblent dépourvus de toxicité chez la mère. Cette toxicité est très variable. Certains produits peuvent entraîner la mort de la mère : EGME (Wickramaratne, 1986), EGEE (Andrew et Hardin, 1984 ; Wier et coll., 1987), EGBE (Hardin et coll., 1984 ; Wier et coll., 1987), EGPhE (Scortichini et coll., 1987), EGDEE (George et coll., 1992), EGDME (Plasterer et coll., 1985 ; Leonhardt et coll., 1991), DEGME (Hardin et coll., 1986), DEGDME (Plasterer et coll., 1985 ; Schwetz et coll., 1992), 2PG1ME (Hanley et coll., 1984a, b et c) (tableau 9.II). Une anémie hémolytique est observée chez la rate après administration d'EGnPE (Krasavage et Katz, 1984a et b ; 1985), d'EGBE (Tyl et coll., 1984) et signalée également après administration d'EGPhE (Scortichini et coll., 1987). Une anémie non caractérisée est rapportée avec l'EGEE chez la rate (Doe, 1984) et le DEGME chez la lapine (Scortichini et coll., 1986). Des signes neurologiques (léthargie, ataxie) sont notés chez la mère après utilisation d'EGEE (Hardin et coll., 1982), de TEGME (Christian et coll., 1992) et de 2PG1ME (Hanley et coll., 1984a et c) (tableau 9.III). Dans toutes les études pour lesquelles une toxicité maternelle a été observée, il est toujours noté une restriction de l'alimentation maternelle et/ou une diminution de la prise de

Tableau 9.II : Mortalité maternelle

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'exposition	Référence
EGME	Rat Wistar	cutanée	solution pure	E6-E17	Wickramaratne, 1986
EGDME	Souris CD1 Rat Sprague-Dawley	*per os* per os	2 000 mg/kg/j * 1 000 mg/kg/j	E7-E15 E8-E18	Plasterer et coll., 1985 Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Sprague-Dawley	*per os*	5 175 mg/kg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1 Lapin NZW	*per os* *per os*	3 000 mg/kg/j * 175 mg/kg/j	E7-E15 E6-E19	Plasterer et coll., 1985 Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1 Lapin NZW	*per os* inhalation	3 400 mg/kg/j 617 ppm	E8-E14 E1-E19	Wier et coll., 1987 Andrew et Hardin, 1984
EGDEE	Lapin NZW	*per os*	100 mg/kg/j	E6-E19	George et coll., 1992
EGPhE	Lapin NZW	cutanée	1 000 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1987
EGBE	Rat Sprague-Dawley Souris CD1	cutanée *per os*	1 280 mg/j 1 500 mg/kg/j	E7-E16 E8-E14	Hardin et coll., 1984 Wier et coll., 1987
2PG1ME	Lapin NZW	inhalation	3 000 ppm 6h/j	E6-E18	Hanley et coll., 1984c

* une seule dose a été testée

Tableau 9.III : Signes neurologiques chez la mère

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'exposition	Référence
EGEE	Rat Sprague-Dawley	cutanée	1 ml/j de produit pur	E7-E16	Hardin et coll., 1982
TEGME	Rat CD	*per os*	5 000 mg/kg/j	E6-E15	Christian et coll., 1992
2PG1ME	Lapin NZW	inhalation	3 000 ppm	E6-E18	Hanley et coll., 1984c

poids durant la gestation. En conséquence, tous les produits pour lesquels une toxicité maternelle est décrite entraînent, au moins, une diminution de la prise de poids durant la gestation. Le tableau 9.IV résume les doses minimales susceptibles d'entraîner une intolérance maternelle.

Mortalité fœtale

Certains produits peuvent entraîner une mortalité fœtale. Une telle atteinte fœtale est rapportée pour EGME, EGEE, EGnPEA, EGBE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, TEGDME, et 1PG2ME. Cette embryotoxicité est variable selon les doses et selon les espèces utilisées (tableau 9.V) ; elle peut se manifester selon la dose par une résorption fœtale

Tableau 9.IV : Dose minimale entraînant une manifestation d'intolérance maternelle

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'administration	Référence
EGME	Souris CF1	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Souris ICR	*per os*	250 mg/kg/j	E7-E14	Nagano et coll., 1981
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E18	Hanley et coll., 1984b
EGDME	Rat Sprague-Dawley	*per os*	120 mg/kg/j	E8-E18	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Wistar	*per os*	1 800 mg/kg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1986
	Rat Sprague-Dawley	*per os*	5 175 mg/kg/j	E7-E16	Yamano et coll., 1993
	Lapin NZW	cutanée	250 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1	*per os*	250 mg/kg/j	E6-E15	Price et coll., 1987
	Lapin NZW	*per os*	175 mg/kg/j	E6-E19	Schwetz et coll., 1992
TEGME	Rat CD	*per os*	2 500 mg/kg/j	E6-E15	Christian et coll., 1992
	Lapin NZW	*per os*	1 500 mg/kg/j	E6-E18	Krasavage et coll., 1992
TEGDME	Souris CD1	*per os*	500 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW	*per os*	175 mg/kg/j	E6-E18	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	*per os*	1 200 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Wistar	inhalation 7 h/j	767 ppm	E1-E19	Andrew et Hardin, 1984
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	200 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	cutanée	0,5 ml/j	E7-E16	Hardin et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	*per os*	200 mg/kg/j	E7-E15	Goad et Crammer, 1984
	Lapin NZW	inhalation 7 h/j	160 ppm	E1-E18	Andrew et Hardin, 1984
EGDEE	Souris CD1	*per os*	150 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1992
	Lapin NZW	*per os*	100 mg/kg/j	E6-E19	George et coll., 1992
EGnPE	Rat CD	inhalation 6 h/j	200 ppm	E6-E15	Krasavage et Katz, 1985
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	250 ppm	E6-E18	Krasavage et coll., 1990b
EGPhE	Lapin NZW	Cutanée	600 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1987
EGBE	Souris CD1	*per os*	1 500 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	100 ppm	E6-E15	Tyl et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	200 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	200 ppm	E6-E18	Tyl et coll., 1984
DEGBE	Rat Wistar	*per os*	25 mg/kg/j	E0-E20	Ema et coll., 1988
	Lapin NZW	cutanée	300 mg/kg/j	E7-E18	Nolen et coll., 1985
EGHE	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	40 ppm	E6-E15	Tyl et coll., 1989
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	80 ppm	E6-E18	Tyl et coll., 1989
2PG1ME	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	3 000 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984a et c
1PG2ME	Lapin Himalaya	inhalation 6 h/j	225 ppm	E6-E18	Hellwig et coll., 1994

totale ou partielle (tableau 9.VI). Le principal problème concernant ces études est que les auteurs se contentent d'observer une augmentation du taux de résorption fœtale mais ne tentent pas d'analyser la cause de la mort fœtale. Ainsi, on peut se demander si certains des fœtus morts n'étaient pas porteurs de malformations. Dans ce type d'étude, négliger le taux de mort fœtale

Tableau 9.V : Dose minimale susceptible d'entraîner une toxicité embryonnaire (mort ou malformation)

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'exposition	Référence
EGME	Souris CF1	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Souris ICR	*per os*	62,5 mg/kg/j	E7-E14	Nagano et coll., 1981
	Souris CD1	*per os*	250 mg/kg/j *	E7-E14	Horton et coll., 1985
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	50 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E18	Hanley et coll., 1984b
	Macaca fascicularis	*per os*	12,2 mg/kg/j	E20-E45	Scott et coll., 1989
EGDME	Rat Sprague-Dawley	*per os*	60 mg/kg/j	E8-E18	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Sprague-Dawley	*per os*	600 mg/kg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1986
	Rat Wistar	*per os*	720 mg/kg/j	E7-E16	Yamano et coll., 1993
	Lapin NZW	cutanée	250 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1	*per os*	125 mg/kg/j	E6-E15	Price et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW	*per os*	100 mg/kg/j	E6-E18	Schwetz et coll., 1992
TEGME	Rat CD	*per os*	500 mg/kg/j	E6-E15	Christian et coll., 1992
	Lapin NZW	*per os*	1 500 mg/kg/j	E6-E18	Krasavage et coll., 1992
TEGDME	Souris CD1	*per os*	500 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW	*per os*	175 mg/kg/j	E6-E18	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	*per os*	1 000 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Wistar	inhalation 7 h/j	50 ppm	E1-E19	Andrew et Hardin, 1984
	Rat Sprague-Dawley	cutanée	0,25 ml/j	E7-E16	Hardin et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	*per os*	200 mg/kg/j	E7-E15	Goad et Crammer, 1984
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	390 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Lapin Dutch	inhalation 6 h/j	250 ppm	E6-E19	Doe, 1984
EGDEE	Souris CD1	*per os*	150 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1992
	Lapin NZW	*per os*	50 mg/kg/j	E6-E19	George et coll., 1992
DEGDEE	Souris CD1	*per os*	3 000 mg/kg/j*	E7-E15	Plasterer et coll., 1985
EGBE	Souris CD1	*per os*	1 000 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	100 ppm	E6-E15	Tyl et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	200 ppm	E6-E18	Tyl et coll., 1984
2PG1ME	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	3 000 ppm**	E6-E15	Hanley et coll., 1984a et c
1PG2ME	Lapin Himalaya	inhalation 6 h/j	225 ppm	E6-E18	Hellwig et coll., 1994

* : une seule dose a été testée ; ** : NOAEL (pas de mort fœtale à 3 000 ppm)

revient à minorer le taux de malformations. Pour résoudre ce problème, il faut déterminer la date de survenue de la mort fœtale au cours de la période de la gestation et pratiquer une analyse extensive de tous les fœtus un ou deux jours avant cette date. Ainsi, on pourra analyser les fœtus qui doivent normalement mourir dans les jours suivants. Aucune mortalité fœtale n'a été observée pour EGPhE, DEGBE, EGHE et DPGME. Une embryotoxicité est observable pour le 2PG1ME, à des doses considérables (3 000 ppm) très largement supérieures aux doses embryotoxiques du 1PG2ME (25 ppm).

Tableau 9.VI : Doses entraînant une résorption fœtale totale ou partielle

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Durée d'exposition	Dose minimale entraînant des morts fœtales	Dose entraînant 100 % de morts fœtales	Référence
EGME	Souris CF1	inhalation 6 h/j	E6-E15	50 ppm	?	Hanley et coll., 1984b
	Souris ICR	*per os*	E7-E14	250 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	Nagano et coll., 1981
	Souris CD1	*per os*	E7-E14	250 mg/kg/j *		Horton et coll., 1985
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	E6-E15	50 ppm	?	Hanley et coll., 1984b
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	E7-E15	50 ppm	200 ppm	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	E6-E18	50 ppm	?	Hanley et coll., 1984b
	Macaca fascicularis	*per os*	E20-E45	12,2 mg/kg/j	35,7 mg/kg/j	Scott et coll., 1989
EGDME	Rat Sprague-Dawley	*per os*	E8-E18	60 mg/kg/j	120 mg/kg/j	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Sprague-Dawley	*per os*	E7-E16	2 165 mg/kg/j	> 5 175 mg/kg/j	Hardin et coll., 1986
	Rat Wistar	*per os*	E7-E16	1 800 mg/kg/j	3 000 mg/kg/j	Yamano et coll., 1993
	Lapin NZW	cutanée	E6-E18	750 mg/kg/j	?	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Lapin NZW	*per os*	E6-E18	100 mg/kg/j	> 175 mg/kg/j	Schwetz et coll., 1992
TEGME	Rat CD	*per os*	E6-E15	2 500 mg/kg/j	> 5 000 mg/kg/j	Christian et coll., 1992
TEGDME	Lapin NZW	*per os*	E6-E18	250 mg/kg/j	?	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	*per os*	E8-E14	1 800 mg/kg/j	4 200 mg/kg/j	Wier et coll., 1987
	Rat Wistar	inhalation 7 h/j	E1-E19	?	767 ppm	Andrew et Hardin, 1984
	Rat Sprague-Dawley	cutanée	E7-E16	0,25 ml/j	?	Hardin et coll., 1984
EGDEE	Souris CD1	*per os*	E6-E15	1 000 mg/kg/j	?	George et coll., 1992
	Lapin NZW	*per os*	E6-E19	100 mg/kg/j	?	George et coll., 1992
DEGDEE	Souris CD1	*per os*	E7-E15	?	3 000 mg/kg/j	Plasterer et coll., 1985
EGBE	Souris CD1	*per os*	E8-E14	1 500 mg/kg/j	2 000 mg/kg/j	Wier et coll., 1987
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	E6-E15	200 ppm	?	Tyl et coll., 1984
1PG2ME	Lapin Himalaya	inhalation 6 h/j	E6-E18	225 ppm	> 545 ppm	Hellwig et coll., 1994

* : Une seule dose testée

Malformations fœtales

Si on analyse les articles publiés selon les critères définis par les auteurs, on note des malformations fœtales pour les substances suivantes : EGME, EGEE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME, et 1PG2ME. Certains auteurs ont classé des anomalies osseuses comme malformatives alors qu'elles sont le témoin d'un retard de croissance intra-utérin : ainsi en est-il du retard d'ossification. Le retard de croissance peut être aisément expliqué par la baisse de l'alimentation maternelle et par la diminution de la prise de poids. Cette réduction de nutrition maternelle peut retentir sur le développement du fœtus. Si l'on ne retient que les véritables malformations induites par les éthers de glycol, on constate qu'elles sont générées par : EGME, EGEE, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME et 1PG2ME (tableau 9.VII). Ces malformations touchent de nombreux organes et varient en fonction des études et des espèces.

Effets sur le développement selon les éthers de glycol

EGME

C'est probablement le produit le mieux étudié sur le plan de la toxicité embryonnaire. Il a été étudié dans de nombreuses espèces de mammifères : souris CD1 (Horton et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987), ICR (Nagano et coll., 1981), CF1 (Hanley et coll., 1984b), rat Sprague-Dawley (Nelson et coll., 1984 ; Feuston et coll., 1990 ; Sleet et coll., 1996), Wistar (Ritter et coll., 1985 ; Wickramaratne, 1986), Fischer 344 (Hanley et coll., 1984b), lapin New Zealand White (Hanley et coll., 1984b) et singe *Macaca fascicularis* (Scott et coll., 1987a, 1989).

Les voies d'administration ont été variées : voie orale par gavage (Nagano et coll., 1981 ; Horton et coll., 1985 ; Ritter et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987 ; Scott et coll., 1987a, 1989), voie aérienne par inhalation (Hanley et coll., 1984b ; Nelson et coll., 1984), voie cutanée (Wickramaratne, 1986 ; Feuston et coll., 1990), intra-péritonéale (Ritter et coll., 1985), intra-veineuse (Sleet et coll., 1996).

Quelle que soit la voie d'administration, on peut distinguer deux types de protocoles. Le premier correspond à une administration journalière pendant la durée de l'organogenèse (ou du moins dans sa plus grande partie). C'est le cas des études de Nagano et coll. (1981), Hanley et coll. (1984b), Nelson et coll. (1984), Horton et coll. (1985), Wickramaratne (1986), Scott et coll. (1987 et 1989). Dans ces travaux, les doses élevées entraînent invariablement la mort de tous les fœtus : 1 000 mg/kg/j chez la souris selon Nagano et coll. (1981) ; 200 ppm pour le rat selon Nelson et coll. (1984) ; 35,8 mg/kg/j chez

Tableau 9.VII : Estimation des NOAEL et LOAEL pour les véritables malformations fœtales

Produit	Espèce et voie d'administration	Durée d'administration	NOAEL	LOAEL	Référence
EGME	Souris ICR, *per os*	E7-E14	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Nagano et coll., 1981
	Souris CD1, *per os*	E11	100 mg/kg/j	175 mg/kg/j	Horton et coll., 1985
	Rat Sprague-Dawley, intraveineux	E13	100 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Sleet et coll., 1996
	Rat Sprague-Dawley, inhalation 7 h/j	E7-E15	?	50 ppm	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW, inhalation 6 h/j	E6-E18	10 ppm	50 ppm	Hanley et coll., 1984b
	Singe *per os*	E20-E45	24,3 mg/kg/j	35,7 mg/kg/j	Scott et coll., 1989
DEGME	Rat Sprague-Dawley, *per os*	E7-E16	600 mg/kg/j	720 mg/kg/j	Hardin et coll., 1986
	Lapin NZW, cutanée	E6-E18	50 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1 *per os*	E6-E15	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Price et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW *per os*	E6-E19	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j	Schwetz et coll., 1992
TEGDME	Souris CD1 *per os*	E6-E15	500 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	George et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW *per os*	E6-E19	125 mg/kg/j	175 mg/kg/j	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1, *per os*	E8-E14	1 000 mg/kg/j	1 800 mg/kg/j	Wier et coll., 1987
	Rat Sprague-Dawley, cutanée	E7-E16	?	1 ml/j	Hardin et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley, inhalation 7 h/j	E7-E15	?	202 ppm	Andrew et Hardin, 1984
	Lapin NZW, inhalation 7 h/j	E1-E18	160 ppm	617 ppm	Andrew et Hardin, 1984
EGDEE	Souris CD1 *per os*	E6-E15	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j	George et coll., 1992
	Lapin NZW *per os*	E6-E19	25 mg/kg/j	50 mg/kg/j	George et coll., 1992
1PG2ME	Lapin Himalaya inhalation 6 h/j	E6-E18	145 ppm	225 ppm	Hellwig et coll., 1994

le singe selon Scott et coll. (1987a, 1989). Les malformations observées le plus souvent sont des anomalies des doigts des pattes antérieures plus que postérieures et une exencéphalie surtout à partir de la dose de 250 mg/kg/j chez la souris (Nagano et coll., 1981). Les anomalies digitales peuvent s'expliquer par un effet direct de l'EGME ou plutôt de son métabolite acide qui s'accumule dans le liquide amniotique (Scott et coll., 1987b). Brown et coll. (1984) ont montré que l'acide méthoxyacétique (MAA) est le métabolite porteur de l'activité tératogène chez le rat. Une comparaison des acides dérivés de l'EGME (MAA) de l'EGEE (EAA, acide éthoxyacétique) de l'EGBE (BAA, acide butoxyacétique) et de l'EGnPE (PAA, acide propoxyacétique montre que le MAA est le plus actif sur le développement, tandis que EAA et PAA provoquent des anomalies mineures (Rawlings et coll., 1985). On a pu montrer une augmentation de l'apoptose au niveau des cellules rostrales du bourgeon de membre deux heures après l'administration de l'EGME à la mère (Greene et coll., 1987). Les anomalies cytologiques du périderme décrites par Scott et coll. (1987b) semblent plus sujettes à caution dans la mesure où elles apparaissent douze heures après l'administration et pourraient représenter un phénomène secondaire. L'exencéphalie peut s'expliquer par l'induction d'une mort cellulaire programmée (apoptose) des cellules des bourrelets neuraux qui ne fusionnent pas (Ambroso et coll., 1995 ; Terry et coll., 1996). La seule restriction méthodologique à faire est l'utilisation par ces auteurs du sulfate de bleu du Nil qui n'est pas le meilleur indicateur actuel de l'apoptose. Néanmoins, les études du groupe de Welsch et coll. (1987) ont le mérite d'analyser le mécanisme d'action de ce toxique. Une telle démarche, rare dans le domaine de la toxicologie, apparaît pourtant fondamentale.

La deuxième approche a été plus sélective et a consisté à administrer des doses uniques ou pendant un temps très court de l'embryogenèse. Cette approche a pour but d'étudier les phases sensibles du développement. L'exencéphalie est induite par une administration précoce entre E7 et E10 chez la souris (Horton et coll., 1985). Au contraire, les anomalies des extrémités sont générées par des administrations plus tardives avec un maximum d'efficacité à E11 (Horton et coll., 1985 ; Ritter et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987 ; Feuston et coll., 1990 ; Sleet et coll., 1996). Ce fait témoigne de données classiques concernant la formation du système nerveux et des membres. Compte tenu de cette chronologie dans l'apparition des anomalies, on peut postuler un effet direct de l'EGME (ou de ses métabolites) sur le développement du tube neural et du bourgeon de membre. Pour chaque date d'administration et chaque espèce, il est théoriquement possible de déterminer un NOAEL et un LOAEL. Par exemple, à E11 après administration *per os* chez la souris, le NOAEL est de 100 mg/kg/j, le LOAEL de 175 mg/kg/j (Horton et coll., 1985) ; dans les mêmes conditions d'administration mais à E13, le NOAEL est de 100 mg/kg/j et le LOAEL de 200 mg/kg/j (Sleet et coll., 1996).

Il est possible de majorer la toxicité embryonnaire de l'EGME par une exposition à des radio-fréquences de 10 MHz entraînant une augmentation de la température corporelle (Nelson et coll., 1997). En revanche, on peut réduire les effets délétères de l'EGME par administration concomitante d'acide formique, d'acide acétique, de glycine, de D-glucose (Welsch et coll., 1987), d'éthanol (Sleet et coll., 1988) ou de sérine (Mebus et Welsch, 1989 ; Sleet et Ross, 1997).

Le groupe de Nelson (Nelson et coll., 1984 ; Nelson et Brightwell, 1984) a développé une approche intéressante. Il a traité des rates Sprague-Dawley gestantes par de l'EGME absorbé par voie aérienne (25 ppm, 7 heures par jour de E7 à E13 ou de E14 à E20). Les ratons naissent et sont testés pour leurs habilités neuromusculaires et leurs caractères neuropsychologiques le 10e et le 90e jour après la naissance. Lorsque les femelles ont été soumises à une atmosphère polluée de E7 à E13, on note chez les ratons un échec au conditionnement d'évitement. C'est le seul test comportemental qui est perturbé montrant qu'un traitement chez la femelle gestante peut générer des troubles neuropsychologiques persistants chez le rat nouveau-né. Aucune perturbation n'est notée chez le raton si les femelles sont traitées entre E14 et E20. Chez les ratons nés de femelles exposées de E7 à E13 ou de E14 à E20, il existe une modification du taux de certains neurotransmetteurs cérébraux (acétylcholine, noradrénaline, dopamine et sérotonine). L'interprétation de ces anomalies biochimiques ne paraît pas simple. En 1984, on ne disposait que de dosages globaux et il serait intéressant de pratiquer, avec les techniques plus modernes, des analyses plus sélectives.

L'effet de l'EGME a été testé sur des embryons de rats maintenus en culture *in vitro*. Utilisant des concentrations de 1 g/l dans le milieu de culture, Bowden et coll. (1995) notent un retard du développement du membre antérieur. Curieusement, Giavini et coll. (1992, 1993) n'observent rien avant 3,8 g/l. À la concentration de 7,6 g/l, l'embryotoxicité est totale (Giavini et coll., 1992, 1993). Il n'y a pas d'explication pour rendre compte de ces différences de susceptibilité.

EGMEA

L'action de l'EGMEA a été étudiée chez le rat Wistar après injection intrapéritonéale (Brown et coll., 1984) ou absorption par voie orale (Ritter et coll., 1985). Les doses utilisées ont été de 2,5 mmol/kg (soit 295 mg/kg) en dose unique à E8, E10, E12 ou E14 (Brown et coll., 1984) ou de 2,07 mmol/kg (soit 244 mg/kg) ou 4,14 mmol/kg (soit 488 mg/kg) en dose unique à E12 (Ritter et coll., 1985). Ces doses entraînent une mort fœtale, une diminution du poids des fœtus vivants et une augmentation du taux des malformations (qui sont de types très variés).

L'effet de l'EGMEA a été testé sur culture d'embryons de rat maintenus *in vitro*. À la concentration de 11,8 mg/l, aucun effet n'est observé. À partir de

23,6 mg/l, on observe une diminution du nombre de somites et une diminution du taux de protéines dans l'embryon (Giavini et coll., 1993). Les doses beaucoup plus importantes (590 mg/l) utilisées par Rawlings et coll. (1985) entraînent un retard du développement avec des anomalies macroscopiques.

EGDME

Trois études ont été analysées. Deux ont été réalisées chez la souris CD1 (Plasterer et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987) et une chez le rat Sprague-Dawley (Leonhardt et coll., 1991). Dans tous les cas, l'administration de l'EGDME a été réalisée par voie orale. Pour la souris, deux protocoles différents ont été suivis. Soit le produit a été administré à la dose de 2 000 mg/kg/j de E7 à E15 (Plasterer et coll., 1985) entraînant une toxicité maternelle et une embryotoxicité totale. Soit le produit a été administré à dose unique (361 mg/kg) à E11 (Hardin et Eisenmann, 1987) entraînant une diminution du poids fœtal et des anomalies des extrémités. Chez le rat, les doses variaient entre 0 et 1 000 mg/kg/j de E8 à E18 (Leonhardt et coll., 1991). Une mortalité maternelle est signalée pour les doses les plus fortes. Aux doses supérieures ou égales à 120 mg/kg/j, on note une embryotoxicité. Des anomalies fœtales sont observées pour des doses supérieures à 60 mg/kg/j (ces anomalies témoignent d'un retard de croissance *in utero* plutôt que de véritables malformations).

DEGME

L'embryotoxicité a été étudiée dans deux espèces, deux souches différentes de rats, Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1984, 1986) et Wistar (Yamano et coll., 1993) et lapins New Zealand White (Scortichini et coll., 1986). Chez les rats, le DEGME a été testé par différentes voies d'administration (voie cutanée pour Hardin et coll., 1984 ; voie orale pour Hardin et coll., 1986 et pour Yamano et coll., 1993). Les rates gestantes ont été soumises à l'influence du DEGME du 7e au 16e (Hardin et coll., 1984, 1986) ou 17e (Yamano et coll., 1993) jour de gestation. Les doses étaient variables comprises entre 0 et 5 175 mg/kg/j en cas d'absorption orale (Hardin et coll., 1986 ; Yamano et coll., 1993). Pour les rats intoxiqués par voie cutanée, la dose par traitement est de 320 mg (Hardin et coll., 1984). Pour les lapins, il s'agissait d'une absorption par voie cutanée de E6 à E18 à des doses variant entre 0 et 750 mg/kg/j (Scortichini et coll., 1986).

Malgré la variabilité des protocoles, les résultats sont concordants. Il existe une toxicité maternelle caractérisée par une réduction de la prise de poids, une mortalité fœtale dépendante de la dose et des malformations cardiovasculaires et squelettiques.

DEGDME

Trois études ont été réalisées après administration par voie orale chez la souris CD1 (Plasterer et coll., 1985 ; Price et coll., 1985, 1987 ; Hardin et Eisenmann, 1987). La première (Plasterer et coll., 1985) a consisté en une ingestion de 3 000 mg/kg/j de E7 à E15 entraînant une toxicité maternelle et une embryotoxicité totale. La seconde (Price et coll., 1987) a consisté en une ingestion de doses variant entre 0 et 500 mg/kg/j de E6 à E15. On observe une diminution de la prise de poids maternel pour une dose supérieure ou égale à 250 mg/kg/j. Le poids fœtal est diminué dès la dose de 125 mg/kg/j. À partir de 250 mg/kg/j, on note une augmentation de la mortalité fœtale et le développement de malformations (du tube neural, des membres, du squelette craniofacial, de la paroi abdominale, du système cardio-vasculaire, du système urogénital et du squelette). Enfin, Hardin et Eisenmann (1987) ont administré une dose unique de 537 mg/kg à E11. Dans ce cas, il a été signalé des anomalies des extrémités.

Une étude a été réalisée chez le rat CD BR (Driscoll et coll., 1998) après intoxication par inhalation (doses variant entre 0 et 400 ppm) 6 heures par jour de E7 à E16. On observe une augmentation du poids du foie maternel à partir de la dose de 100 ppm, une baisse du poids maternel pour 400 ppm. À 400 ppm, la mortalité fœtale est totale. On note un retard d'ossification dès la dose de 25 ppm.

Une étude a été publiée chez le lapin New Zealand White (Schwetz et coll., 1992). Les lapins ont été traités par voie orale à des doses variant entre 0 et 250 mg/kg/j. Une mortalité maternelle est observée pour la dose de 175 mg/kg/j, une mortalité et des malformations fœtales (anomalies des côtes, hydronéphrose, anomalies des extrémités) à partir de 100 mg/kg/j.

TEGME

Ce produit a été peu étudié sur le plan de la toxicité fœtale. Nous disposons seulement de deux études publiées sous forme de compte rendu d'un congrès. Le TEGME a été administré par voie orale chez la lapine gestante (New Zealand White) de E6 à E18 à des doses variant entre 0 et 1 500 mg/kg/j (Krasavage et coll., 1992) et chez la rate gestante (souche CD) de E6 à E15 à des doses variant entre 0 et 5 000 mg/kg/j (Christian et coll., 1992).

À fortes doses, tant chez le rat que chez le lapin, il existe une toxicité maternelle et une légère augmentation du taux des avortements spontanés. On ne note pas de malformations mais la présence de quelques variantes anatomiques dans les deux espèces. Ainsi, le TEGME est toxique pour la mère et pour l'embryon sans générer de véritables malformations. Toutefois, du fait de la mauvaise qualité de ces études, il nous semble primordial que d'autres études soient engagées et publiées.

TEGDME

Deux études ont été publiées chez la souris CD1 (George et coll., 1985, 1987 ; Hardin et Eisenmann, 1987). Dans la première étude (George et coll., 1985, 1987), les auteurs ont administré le TEGDME par voie orale à des souris CD1 de E6 à E15 à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j. Ce traitement entraîne une augmentation du poids du foie maternel sans modification du poids maternel. À doses supérieures à 500 mg/kg/j, on note une réduction du poids fœtal. De plus, le TEGDME entraîne des malformations dont le taux de survenue dépend de la dose. Ces malformations sont essentiellement des exencéphalies, des malformations cranio-faciales et des anomalies squelettiques axiales. La seconde étude a consisté en un traitement unique par voie orale à E11 par 713 mg/kg de TEGDME (Hardin et Eisenmann, 1987). Aucune anomalie n'a été observée après cette dose unique.

Une étude a été réalisée chez le lapin New Zealand White (Schwetz et coll., 1992). Les animaux ont reçu le produit par voie orale à des doses variant entre 0 et 250 mg/kg/j de E6 à E19. On note une diminution du poids maternel et une embryotoxicité à la dose maximale de 250 mg/kg/j. À la dose de 175 mg/kg/j, les femelles ont un poids plus faible que celui des témoins. Enfin, des malformations à type d'anonychie, d'hydronéphrose et de petite rate sont notées pour des doses supérieures ou égales à 175 mg/kg/j.

EGEE

Des études d'embryotoxicité *in vivo* ont été réalisées chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987), le rat Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1982, 1984 ; Goad et Crammer, 1984 ; Nelson et coll., 1984), Wistar (Andrew et Hardin, 1984 ; Doe, 1984), le lapin New Zealand White (Andrew et Hardin, 1984), le lapin Dutch (Doe, 1984). La voie d'absorption était variable : application cutanée (Hardin et coll., 1982, 1984), voie aérienne (Andrew et Hardin, 1984 ; Doe, 1984 ; Nelson et coll., 1984) ou voie orale (Goad et Crammer, 1984 ; Wier et coll., 1987). Les études sont analysées espèce par espèce.

Chez la souris, une seule étude est disponible (Wier et coll., 1987). La dose absorbée par voie orale variait entre 0 et 4 200 mg/kg/j de E8 à E14. Une mortalité maternelle est notée pour des doses supérieures ou égales à 3 400 mg/kg/j. Des malformations fœtales (à type de syndactylie, oligodactylie, exencéphalie, fente palatine, dysplasie caudale) sont signalées dès 1 800 mg/kg/j.

Chez le rat, les études classiques disponibles ont consisté à intoxiquer les animaux de façon chronique pendant la gestation de E7 à E16 (Hardin et coll., 1982, 1984) et de E1 à E19 (Andrew et Hardin, 1984). À des doses relativement faibles (50 ppm chez le rat et 250 ppm chez le lapin), on note une augmentation du taux de résorption fœtale (Doe, 1984 ; Hardin et coll., 1982, 1984). Des malformations de type varié sont observées à des doses de 150 ppm ou 0,2 mg/j (Hardin et coll., 1982, 1984 ; Andrew et Hardin, 1984).

Goad et Crammer, (1984) ont administré des doses de 200 µg/kg/j pendant des périodes plus courtes de la gestation (E7 à E9, E10 à E12, E13 à E15). Ils montrent que de telles doses sont suffisantes pour entraîner des malformations, ceci d'autant plus que l'intoxication a lieu entre E7 et E9 ou entre E10 et E12.

Chez le lapin, deux études ont été réalisées. Dans les deux cas, l'absorption se faisait par voie aérienne : 10 à 175 ppm (Doe, 1984) et 160 et 617 ppm (Andrew et Hardin, 1984). Une toxicité maternelle était notable pour 160 ppm (Andrew et Hardin, 1984). Des malformations fœtales étaient observables à 617 ppm (Andrew et Hardin, 1984).

Des auteurs (Giavini et coll., 1992, 1993 ; Brown-Woodman et coll., 1994 ; Bowden et coll., 1995 ; Jakobsen, 1995) ont étudié le potentiel tératogène de l'EGEE sur des cultures d'embryons de rats maintenus *in vitro*. L'âge des embryons de rats est habituellement problématique dans ce genre d'étude. En effet, Giavini et coll. (1993) considèrent le jour de la fécondation comme le jour 0 alors que Bowden et coll. (1995) le dénombrent jour 1. Actuellement, il est convenu de l'appeler jour 0,5. Ainsi, si on corrige les dates, on s'aperçoit que Giavini et coll. (1992, 1993) et Bowden et coll. (1995) ont utilisé des embryons de E9,5 alors que Brown-Woodman et coll. (1994) ont utilisé des embryons de E10,5. La concentration d'EGEE dans le milieu de culture variait entre 0,56 et 13,5 g/l (Giavini et coll., 1992, 1993 ; Brown-Woodman et coll., 1994 ; Bowden et coll., 1995). Selon les études, les résultats diffèrent. Le NOAEL est estimé à 0,56 g/l pour Giavini et coll. (1992, 1993). Une embryotoxicité de 100 % est observée à partir de doses de 4,5 g/l (Giavini et coll., 1992, 1993). Le LOAEL est estimé à 1,125 g/l pour Giavini et coll. (1992, 1993), à 1 g/l pour Bowden et coll. (1995) et à 6,8 g/l pour Brown-Woodman et coll. (1994). Une telle différence peut s'expliquer par l'âge des embryons mais semble plus refléter la difficulté que représentent de telles études *in vitro*. De ce fait, ces travaux ne doivent pas se substituer aux études classiques *in vivo*.

Enfin, des observations comportementales ont été réalisées chez le rat Sprague-Dawley intoxiqué par voie aérienne à 100 ppm de E7 à E13 ou de E14 à E20 (Nelson et coll., 1981, 1982 ; Nelson et Brightwell, 1984). Dans tous les cas, les tests neurologiques et neuropsychologiques montrent des anomalies. De plus, il existe des modifications du taux des neurotransmetteurs (acétylcholine, sérotonine, dopamine et noradrénaline) au niveau cérébral et dans certaines sous-régions.

EGEEA

Les effets de l'EGEEA ont été étudiés chez le rat Sprague-Dawley après application cutanée (Hardin et coll., 1984), ou après inhalation (Nelson et coll., 1984), chez le rat Fischer 344 après inhalation (Tyl et coll., 1988) et chez le lapin New Zealand White par inhalation (Doe, 1984 ; Tyl et coll.,

1988). Des signes d'intolérance maternelle sont notés dès 100 ppm tant chez le rat que chez le lapin (Tyl et coll., 1988). On note une augmentation de la mortalité fœtale dès 100 ppm chez le lapin (Doe, 1984 ; Tyl et coll., 1988) et chez le rat (Tyl et coll., 1988). À la dose de 600 ppm (Nelson et coll., 1984), l'embryotoxicité est constante. Des malformations sont notées dès la dose de 100 ppm chez le rat et le lapin (Tyl et coll., 1988). Les résultats obtenus après application cutanée sont identiques (Hardin et coll., 1984).

Des études d'embryotoxicité ont été réalisées sur culture d'embryons de rat prélevés à E9,5 (Rawlings et coll., 1985 ; Giavini et coll., 1993 ; Rawlings et coll., 1985). Les auteurs n'ont étudié qu'une seule concentration (660 mg/l) qui est toxique pour l'embryon. Giavini et coll. (1993) qui ont pratiqué une étude plus complète ont déterminé un NOAEL à 26,4 mg/l et un LOAEL à 52,8 mg/l.

EGDEE

Une seule étude a été réalisée (George et coll., 1992) par voie orale chez la souris CD1 à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j de E6 à E15 et chez le lapin New Zealand White à des doses variant entre 0 et 100 mg/kg/j de E6 à E19. Chez la souris, on observe une diminution du poids maternel. Des malformations fœtales sont notées (exencéphalie, fusion costale) à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/j. Chez le lapin, une mortalité maternelle de 6 % est signalée pour la dose de 100 mg/kg/j. Des malformations fœtales (diminution de la taille de la queue, petite rate, fusion sternale, fusion costale) apparaissent pour des doses supérieures ou égales à 50 mg/kg/j.

DEGEE

Une seule étude a été pratiquée sur des embryons de rats maintenus en culture *in vitro* (Bowden et coll., 1995). Aucun effet nocif n'est noté sur l'embryon même pour des doses allant jusqu'à 1 g/l de milieu de culture.

Du fait des réserves que l'on peut émettre quant aux limites méthodologiques des analyses d'embryotoxicité *in vitro*, il nous paraît indispensable de réaliser des études conventionnelles avant d'écarter une éventuelle toxicité développementale.

DEGDEE

Seule une étude a été réalisée sur ce composé (Plasterer et coll., 1985). Les auteurs ont administré par voie orale 3 000 mg/kg/j de E7 à E15 à des souris CD1. On note une augmentation de la mortalité fœtale et une diminution du poids de naissance.

EGnPE

Toutes les études publiées proviennent du même groupe (Krasavage et Katz, 1984a, 1985 ; Krasavage et coll., 1990a et b). La méthodologie est similaire chez le rat (COBS CD(SD) BR) (Krasavage et Katz, 1984a, 1985), et chez le lapin New Zealand White (Krasavage et coll., 1990a et b). L'administration de l'EGnPE a été réalisée par voie aérienne à des doses variant entre 100 et 400 ppm chez le rat et entre 100 et 500 ppm chez le lapin. Les animaux étaient soumis à une atmosphère polluée 6 heures par jour de E6 à E15 pour les rats et de E6 à E18 pour les lapins.

Les premiers signes d'intolérance maternelle apparaissent à partir de la dose de 200 ppm chez le rat et 250 ppm chez le lapin. Chez le rat, on note une augmentation de certaines variations squelettiques telles la présence d'une quatorzième paire de côtes chez les animaux traités à partir de 200 ppm. Aucun effet fœtal n'est observé chez le lapin.

EGnPEA

Une seule étude *in vivo* a été publiée par le groupe de Krasavage et Katz (1984b). Elle a été réalisée chez le rat (COBS CD(SR) BR) soumis à une atmosphère contenant 100 à 800 ppm d'EGnPEA 6 heures par jour de E6 à E15. Une toxicité maternelle est observable pour des doses supérieures à 400 ppm. À 800 ppm, on note une augmentation du taux de résorption fœtale et une diminution du poids des fœtus vivants. Quelques anomalies squelettiques sont visibles : anomalies costales dites mineures pour les doses 400 et 800 ppm, augmentation du taux des variations squelettiques à partir de 200 ppm. À 800 ppm, les auteurs signalent deux cas d'anomalies cardio-vasculaires dont on ne peut pas tenir compte. En effet, chez les témoins, il existe également un cas d'anomalie cardio-vasculaire. La différence n'est pas statistiquement significative.

Le groupe de Rawlings (Rawlings et coll., 1985) a étudié l'embryotoxicité de l'EGnPEA en culture d'embryon de rat *in vitro*. Il a montré qu'une dose de 730 mg/l est toxique.

EGBE

Deux approches ont été développées pour tenter de cerner la toxicité embryo-fœtale. La première est une approche classique visant à intoxiquer les femelles gestantes par différentes voies d'administration. Elle a été réalisée chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987), le rat Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1984 ; Nelson et coll., 1984), Fischer 344 (Tyl et coll., 1984) et chez le lapin New Zealand White (Tyl et coll., 1984). Les voies d'administration étaient variables : inhalation (Nelson et coll., 1984 ; Tyl et coll., 1984), application cutanée (Hardin et coll., 1984) ou par voie orale (Wier et coll., 1987). Une

toxicité maternelle a été notée dès les doses de 100 à 150 ppm en cas d'inhalation chez le rat (Nelson et coll., 1984 ; Tyl et coll., 1984), 200 ppm en cas d'inhalation chez le lapin (Tyl et coll., 1984), 2,7 mmol/traitement en cas d'application cutanée (Hardin et coll., 1984), et 2 000 mg/kg/j par voie orale chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987). Une augmentation du taux de mort fœtale est signalée pour des concentrations de 50 ppm par inhalation chez le rat Sprague-Dawley (Nelson et coll., 1984), 100 ppm chez le rat Fischer 344 (Tyl et coll., 1984), 200 ppm par inhalation chez le lapin (Tyl et coll., 1984) et 1 000 mg/kg/j par voie orale chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987). Peu de malformations fœtales ont été rapportées : un retard d'ossification chez le rat Fischer 344 qui pourrait témoigner d'un retard de croissance *in utero* plus que d'une véritable malformation (Tyl et coll., 1984) et 2 cas de fente palatine chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987).

La seconde approche a été réalisée sur des cultures d'embryons de rats soumis à des doses d'EGBE variant de 0,7 à 11,8 g/l de milieu (Giavini et coll., 1993) ou 0,3 à 1 g/l de milieu (Bowden et coll., 1995). Un retard de la croissance embryonnaire est observé à partir de 0,7 g/l (Giavini et coll., 1993) et 0,3 g/l (Bowden et coll., 1995). Des malformations apparaissent dès 1,5 g/l (Giavini et coll., 1993) ou 0,3 g/l (Bowden et coll., 1995). À 3 g/l (Giavini et coll., 1992) ou 1 g/l (Bowden et coll., 1995), l'embryotoxicité est totale.

EGBEA

Deux études ont été réalisées sur des cultures d'embryons de rat *in vitro* (Rawlings et coll., 1985 ; Giavini et coll., 1993). Aucun effet n'est observé pour des doses inférieures ou égales à 64 mg/l. Des anomalies du développement sont induites à partir de la dose de 128 mg/l.

DEGBE

Deux études de tératologie ont été publiées chez le rat Wistar (Ema et coll., 1988) et chez le lapin New Zealand White (Nolen et coll., 1985). Les rats ont été intoxiqués par voie orale à des doses variant entre 0 et 633 mg/kg/j de E0 à E20. Seule une diminution du poids maternel a été notée sans incidence ni sur la viabilité embryonnaire ni sur l'induction d'éventuelles malformations. Les lapins ont été intoxiqués par voie cutanée à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j de E7 à E18. Seule une irritation cutanée est notée. Aucune anomalie embryonnaire ou fœtale n'est rapportée.

EGPhE

La seule étude publiée concerne le lapin New Zealand White intoxiqué par application cutanée de E6 à E18 à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j (Scortichini et coll., 1987). Seule une toxicité maternelle est notée pour des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/j. Aucune embryotoxicité n'est notée.

EGHE

Seule une étude a été publiée (Tyl et coll., 1989). Elle a consisté à administrer l'EGHE par voie aérienne chez des rats Fischer 344 et des lapins New Zealand White. Les animaux ont été soumis à une atmosphère polluée 6 heures par jour de E6 à E15 pour les rats et de E6 à E18 pour les lapins. Les concentrations étaient de 20, 40 et 80 ppm. Des effets maternels ont été notés à partir de 80 ppm pour les lapines et de 40 ppm pour les rates. Aucun effet sur le fœtus n'était observable.

2PG1ME

Dans une étude publiée deux fois, Hanley et coll. (1984a et c) ont étudié les effets du 2PG1ME par voie aérienne à des doses variant entre 0 et 3 000 ppm, 6 heures par jour. Les animaux utilisés étaient des lapins New Zealand White et des rats Fischer 344. L'inhalation a été maintenue de E6 à E15 chez le rat et de E6 à E18 chez le lapin. Aux doses les plus fortes, on note des signes d'intolérance du système nerveux central beaucoup plus chez le rat que chez le lapin, une diminution du poids pour les deux espèces et une restriction des apports nutritifs chez le rat. Les fœtus de rat montrent un retard d'ossification du sternum lorsque la mère a été intoxiquée par les doses les plus fortes. Ceci pourrait être secondaire à la restriction des apports alimentaires des mères et résulter d'un processus secondaire à la dénutrition maternelle. Aucune anomalie n'a été observée chez le lapin.

1PG2ME

Une seule étude a été réalisée chez le lapin de l'Himalaya (Hellwig et coll., 1994). Les lapines ont été intoxiquées par voie aérienne à des doses variant entre 0 et 545 ppm, 6 heures par jour de E6 à E18. Cette étude montre une toxicité maternelle pour la dose de 545 ppm (diminution du poids). À partir de la dose de 225 ppm, on note une augmentation du nombre des morts fœtales *in utero* et du taux de malformations (anomalies des doigts, des côtes et du sternum).

1PG2MEA

Une seule étude a été réalisée chez le rat Wistar et le lapin de l'Himalaya (Merkle et coll., 1987). Les animaux ont été intoxiqués par voie aérienne (doses : 0 à 2 700 ppm 6 heures par jour de E6 à E15 chez le rat et 0 à 550 ppm 6 heures par jour de E6 à E18 chez le lapin). Une toxicité maternelle est notée chez le rat à partir de la dose de 550 ppm, rien n'est noté chez le lapin. Des malformations vertébrales apparaissent chez le rat pour la dose de 2 700 ppm. Des malformations de différents types sont observées chez le lapin pour 550 ppm. En revanche, aucune anomalie fœtale n'est notée après application cutanée de 1 000 à 2 000 mg/kg.

DPGME

La seule étude analysée est celle de Breslin et coll. (parue sous forme de résumé en 1990 puis d'article en 1996). Les auteurs ont utilisé le DPGME par voie aérienne à des doses variant entre 0 et 300 ppm. Les animaux utilisés sont des rats Fischer 344 et des lapins New Zealand White. L'inhalation a été maintenue 6 heures par jour de E7 à E19 pour les lapins et de E6 à E15 pour les rats. Aucune anomalie n'a été observée tant chez les mères que chez les fœtus.

En conclusion, la plupart des éthers de glycol commercialisés ont fait l'objet de recherches sur leur fœtotoxicité et leur tératogénicité. Les données accessibles, publiées dans la littérature internationale, sur la toxicité chez les femelles gestantes, la mortalité fœtale et les malformations ont été prises en considération. La plupart des éthers de glycol ont été testés sur deux espèces de mammifères dont une au moins n'appartient pas à l'ordre des rongeurs. Les animaux recoivent une administration journalière d'un éther de glycol pendant la plus grande partie de l'organogenèse ou une dose unique (ou pendant un temps très court de l'organogenèse), ce qui permet d'étudier les phases sensibles du développement.

Des manifestations variables d'intolérance chez la femelle gravide (diminution de la prise de poids, anémie hémolytique, signes neurologiques, mortalité) ont été décrites avec la plupart des éthers de glycol. Une mort fœtale a été rapportée après administration de certains éthers de glycol de la série éthylénique. Cette embryotoxicité est variable selon les doses et les espèces utilisées. Des malformations, qui ne témoignent pas d'un simple retard de croissance *in utero*, ont été observées après utilisation d'EGME, DEGME, DEGDME, TEGDME, EGEE, EGDEE, et 1PG2ME. Ces malformations varient en fonction des espèces et des périodes d'administration des éthers de glycol ; elles touchent de nombreux organes. 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.

Bibliographie

AMBROSO JL, STEDMAN DB, ELSWICK BA, WELSCH F. The effects of 2-methoxyethanol on developmental stage- and cell type-specific physiological cell death in CD-1 mouse embryos. *Teratology* 1995, **53** : 89

ANDREW FD, HARDIN BD. Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 13-23

BOWDEN HC, WILBY OK, BOTHAM CA, ADAM PJ, ROSS FW. Assessment of the toxic and potential teratogenic effects of four glycol ethers and two derivatives using the hydra regeneration assay and rat whole embryo culture. *Toxic in Vitro* 1995, **9** : 773-781

BRESLIN WJ, CIEZLAK FS, ZABLOTNY CL, CORLEY RA, VERSCHUUREN HG, YANO BL. Evaluation of the developmental toxicity of inhalated dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Occup Hyg* 1996, **2** : 161-170

BRESLIN WJ, CIEZLAK FS, ZABLOTNY CL, CORLEY RA, YANO BL, VERSCHUUREN HG. Developmental toxicity of inhalated dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Toxicologist* 1990, **39** : 39

BROWN NA, HOLT D, WEBB M. The teratogenicity of methoxyacetic acid in the rat. *Toxicol Lett* 1984, **22** : 93-100

BROWN-WOODMAN PDC, HUQ F, HERLIHY C, HAYES LC, PICKER K. Evaluation of in vitro embryotoxicity of ethylene glycol (EG) and ethylene glycol monoethyl ether (EGEE) in the rat. *Teratology* 1994, **49** : 237

CARNEY EW, CRISSMAN JW, LIBERACKI AB, CLEMENTS CM BRESLIN WJ. Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations. *Toxicol sci* 1999, **50** : 249-258

CHRISTIAN M, HOBERMAN A, KRASAVAGE W, STACK C. Triethylene monomethyl ether (TGME) : a developmental toxicity study in the rat. *Toxicologist* 1992, **12** : 233

CLARK DO, DUIGNAN JM, WELSCH F. Embryo dosimetry and incidence of malformations in CD-1 mice following subcutaneous infusion of 2-methoxyethanol. *Teratology* 1990, **41** : 544

DOE JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 33-41

DRISCOLL CD, VALENTINE R, STAPLES RE, CHROMEY NC, KENNEDY GL. Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1998, **21** : 119-136

EMA M, ITAMI T, KAWASAKI H. Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. *Drug Chem Toxicol* 1988, **11** : 97-111

FEUSTON MH, KERSTETTER SL, WILSON PD. Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 448-456

GEORGE JD, PRICE CJ, MARR MC, KIMMEL CA. Teratogenicity of triethylene glycol dimethyl ether (TGDM) in mice. *Teratology* 1985, **31** : 53A

GEORGE JD, PRICE CJ, KIMMEL CA, MARR MC. The developmental toxicity of triethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **9** : 173-181

GEORGE JD, PRICE CJ, MARR MC, KIMMEL CA, SCHWETZ BA, MORRISSEY RE. The developmental toxicity of ethylene glycol diethyl ether in mice and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **19** : 15-25

GIAVINI E, BROCCIA ML, MENEGOLA E, PRATI M. Teratology evaluation of three glycol ethers using the whole embryo culture method. *Teratology* 1992, **46** : 22A

GIAVINI E, BROCCIA ML, MENEGOLA E, PRATI M. Comparative *in vitro* study of the embryotoxic effects of three glycol ethers and their metabolites, the alkoxyacids. *Toxic in Vitro* 1993, **7** : 777-784

GOAD PT, CRAMMER JM. Gestation period sensitivity of ethylene glycol monoethyl ether in rats. *Toxicologist* 1984, **4** : 87

GREENE JA, SLEET RB, MORGAN KT, WELSCH F. Cytotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in the forelimb of the mouse embryo. *Teratology* 1987, **36** : 23-34

HANLEY TR, CALHOUN LL, YANO BL, RAO RS. Teratologic evaluation of inhalated glycol monomethyl ether in rats and rabbits. *Fudam Appl Toxicol* 1984a, **4** : 784-794

HANLEY TR, YANO BL, NITSCHKE KD, JOHN JA. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984b, **75** : 409-422

HANLEY TR, YOUNG JT, JOHN JA, RAO KS. Ethylene Glycol Monomethyl Ether (EGME) and Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME) : inhalation fertility and teratogenic studies in rats, mice and rabbits. *Environ Health Perspect* 1984c, **57** : 7-12

HARDIN BD, NIEMEIER RW, SMITH RJ, KUCZUK MH, MATHINOS PR, WEAVER TF. Teratogenicity of 2ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem Toxicol* 1982, **5** : 277-294

HARDIN BD, GOAD PT, BURG JR. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 69-74

HARDIN BD, GOAD PT, BURG JR. Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 430-439

HARDIN BD, EISENMANN CJ. Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* 1987, **35** : 321-328

HELLWIG J, KLIMISCH HJ, JÄCKH R. Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-Methoxypropanol-1 in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1994, **23** : 608-613

HORTON VL, SLEET RB, JOHN-GREENE JA, WELSCH F. Developmental phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **80** : 108-118

JAKOBSEN BM. *In vitro* embryotoxicity of glycol ethers and alkoxyacetic acids. *Teratology* 1995, **51** : 25A

KRASAVAGE WJ, KATZ GV. The developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Terotology* 1984a, **29** : 42A

KRASAVAGE WJ, KATZ GV. Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether acetate (EGPEA) in the rat. *Environ Health Perspect* 1984b, **57** : 25-32

KRASAVAGE WJ, KATZ GV. Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Terotology* 1985, **32** : 93-102

KRASAVAGE WJ, HOSENFELD RS, KATZ GV. Ethylene glycol monopropyl ether : a developmental toxicity study in the rabbit. *Toxicologist* 1990a, **10** : 39

KRASAVAGE WJ, HOSENFELD RS, KATZ GV. Ethylene glycol monopropyl ether : a developmental toxicity study in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1990b, **15** : 517-527

KRASAVAGE WJ, HOBERMAN A, CHRISTIAN M, STACK C. Triethylene glycol monomethyl ether (TGME) : a developmental toxicity study in the rabbit. *Toxicologist* 1992, **12** : 233

LEONHARDT DE, COLEMAN LW, BRADSHAW WS. Perinatal toxicity of ethylene glycol dimethyl ether in the rat. *Reprod Toxicol* 1991, **5** : 157-162

MEBUS CA, WELSCH F. The possible role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2methoxyacetic acid-induced developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **99** : 98-109

MERKLE J, KLIMISCH HJ, JÄCKH R. Prenatal toxicity of 2-Methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 71-79

NAGANO K, NAKAYAMA E, OOBAYASHI H, YAMADA T, ADACHI H et coll. Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology* 1981, **20** : 335-343

NELSON BK, BRIGHTWELL WS, SETZER JV, TAYLOR BJ, HORNUNG RW. Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology* 1981, **2** : 231-249

NELSON BK, BRIGHTWELL WS, SETZER JV. Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats : maternal and behavioral teratogenic effects. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982, **4** : 387-394

NELSON BK, BRIGHTWELL WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 43-46

NELSON BK, CONOVER DL, KRIEG EF, SNYDER DL, EDWARDS RM. Interactions of radiofrequency radiation-induced hyperthermia and 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. *Bioelectromagnetics* 1997, **18** : 349-359

NELSON BK, SETZER JV, BRIGHTWELL WS, MATHINOS PR, KUCZUK MH et coll. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 261-271

NOLEN GA, GIBSON WB, BENEDICT JH, BRIGGS DW, SCHARDEN JL. Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 1137-1143

PLASTERER MR, BRADSHAW WS, BOOTH GM, CARTER MW. Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse : naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health* 1985, **15** : 25-38

PRICE CJ, GEORGE JD, MARR MC, KIMMEL CA. Teratogenecity of diethylene glycol dimethyl ether (DYME) in mice. *Terotology* 1985, **31** : 57A

PRICE CJ, KIMMEL CA, GEORGE JD, MARR MC. The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 115-126

RAWLINGS SJ, SHUKER D, WEBB M, BROWN NA. The teratogenic potential of alkoxy acids in post-implantation rat embryo culture : structure-activity relationships. *Toxicol Lett* 1985, **28** : 49-58

RITTER EJ, SCOTT WJ, RANDALL JL, RITTER JM. Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology* 1985, **32** : 25-31

SCHORTICHINI BH, JOHN-GREENE JA, QUAST JF, RAO KS. Teratologic evaluation of dermally applied glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **7** : 68-75

SCHORTICHINI BH, QUAST JF, RAO KS. Teratologic evaluation of 2-Phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 272-279

SCHWETZ BA, PRICE CJ, GEORGE JD, KIMMEL CA, MORRISSEY RE, MARR MC. The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **19** : 238-245

SCOTT WJ, FRADKIN R, NAU H, WITTFOHT W. Teratologic potential of 2-methoxyethanol (2-ME) in non-human primates. *Teratology* 1987a, **35** : 66A

SCOTT WJ, NAU H, WITTFOHT W, MERKER HJ. Ventral duplication of the autopod : chemical induction by methoxyacetic acid in rat embryos. *Development* 1987b, **99** : 127-136

SCOTT WJ, FRADKIN R, WITTFOHT W, NAU H. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 1989, **39** : 363-373

SLEET RB, GREENE JA, WELSCH F. The relationship of embryotoxicity to disposition of 2methoxyethanol in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **93** : 195-207

SLEET RB, WELSCH F, MYERS CB, MARR MC. Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **29** : 131-139

SLEET RB, ROSS WP. Serine-enhanced restoration of 2-methoxyethanol-induced dysmorphogenesis in the rat embryo and near-term fetus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **145** : 415-424

TERRY KK, STEDMAN DB, BOLON B, WELSCH F. Effects of 2-methoxyethanol on mouse neurulation. *Teratology* 1996, **54** : 219-229

TYL RW, MILLICOVSKY G, DODD DE, PRITTS IM, FRANCE KA, FISCHER LC. Teratologic evualuation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits following inhalation exposure. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 47-68

TYL RW, PRITTS IM, FRANCE KA, FISCHER LC, TYLER TR. Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1988, **10** : 20-39

TYL RW, BALLANTYNE B, FRANCE KA, FISHER LC, KLONNE DR, PRITTS IM. Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol monohexyl ether vapor in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1989, **12** : 269-280

WELSCH F, SLEET RB, GREENE JA. Attenuation of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid-induced digit malformations in mice by simple physiological compounds : implications for the role of further metabolism of methoxyacetic acid in developmental toxicity. *J Biochem Toxicol* 1987, **2** : 225-240

WICKRAMARATNE GA. The teratogenic potential and dose-response of dermally administered ethylene glycol monomethyl ether (EGME) estimated in rats with the Chernoff-Kavlock assay. *J Appl Toxicol* 1986, **6** : 165-166

WIER PJ, LEWIS SC, TRAUL KA. A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, and ethanol. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987, **7** : 55-64

YAMANO T, NODA T, SHIMIZU M, MORITA S, NAGAHAMA M. Effects of diethylene glycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993, **24** : 228-235

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 *in vitro*

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 Aplasie médullaire	1 cas 2 cas	EGME
Parsons et Parsons, 1938	Hypoplasie médullaire Hypoplasie médullaire	2 cas 1 cas	EGME EGME
Habert et coll., 1995	Agranulocytose sévère	1 cas (peintre)	
Questel, 1992	Neutropénie Aplasie médullaire	13 cas 1 cas	EGME, EGEEA, EGEE

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	Aplasie 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, hémoglobinémie 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/mm^3 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 monocytopénie 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

HOFLACK 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

11

Etudes épidémiologiques

Les études rapportées dans cette section portent sur deux aspects des effets toxiques potentiels des éthers de glycol : les effets sur la reproduction et le développement d'une part, les effets cancérigènes d'autre part. C'est le premier aspect qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Seront présentées successivement les études évaluant les effets sur la fertilité masculine (y compris les difficultés à concevoir et les interruptions spontanées de grossesse lors d'une exposition paternelle) ; les effets sur les anomalies menstruelles et les atteintes de la fertilité chez la femme ; les effets sur les avortements spontanés lors d'une exposition maternelle ; et enfin les effets sur les malformations congénitales.

Effets des éthers de glycol sur la reproduction

La toxicité des éthers de glycol sur la reproduction humaine (effets testiculaires, chez l'homme, anomalies menstruelles chez la femme, effets sur la fertilité) a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques.

Fonctions testiculaires et altération de la fertilité chez l'homme (tableau 11.I)

Deux études ont été conduites par le NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) aux Etats-Unis pour évaluer la qualité du sperme dans des groupes professionnellement exposés. La première a comparé 73 peintres dans un chantier naval à 40 administratifs ou dessinateurs, non exposés aux solvants de peinture (Welch et coll., 1988). L'exposition était principalement à EGEE (2,6 ppm en moyenne [0-21,5]) et dans une moindre mesure à EGME (0,8 ppm en moyenne [0-5,6]) ainsi qu'à de nombreux autres solvants, métaux et autres produits. Cette exposition a été confirmée par le dosage des métabolites acides dans l'urine (résultats des dosages non précisés). Les taux de participation étaient de 50 % chez les peintres exposés et 32 % chez les non-exposés. Les comparaisons entre les deux groupes, tenant compte de l'âge, de la consommation de tabac et du temps d'abstinence, ont montré une diminution de la concentration du sperme chez les exposés

Tableau 11.I : Etudes épidémiologiques sur les fonctions testiculaires et la fertilité masculine

Référence	Type d'étude	Population	Exposition prédominante/Mesure	Résultats
Welch et coll. (1988)	Transversale	Chantier naval 73 peintres (exposés) 40 non exposés	EGEE (TWA Max 21,5 ppm, TWA moyenne : 2,6 ppm) EGME (TWA Max 5,6 ppm, TWA moyenne : 0,8 ppm) Confirmation par métabolites urinaires	↘ concentration sperme : 66.10^6/cc vs 79.10^6/cc (p = 0,10) 13,5 % < 20.10^6/cc vs 5 % (p = 0,12) Ajustement sur âge, tabac et abstinence Nombreuses expositions présentes
Ratcliffe et coll. (1989)	Transversale	Fonderie 37 exposés 39 non exposés	EGEE (0-24 ppm ; moy = 6,6 ppm). Confirmation par métabolites urinaires	↘ nombre de spermatozoïdes par éjaculat 113.10^6 vs 154.10^6 (p = 0,05) Pas de différence significative sur la concentration : 44.10^6/cc vs 53.10^6/cc (ns) Quelques formes anormales plus fréquentes chez les exposés Faible taux de participation
Samuels et coll. (1995)	Transversale	SHS[1] Study 241 hommes (165 naissances) dans la fabrication de semi-conducteurs 447 hommes (300 naissances) même industrie, hors fabrication	Cf tableau 11.II	Difficulté à concevoir (≥ 1 an) : RR = 1,20 (IC 95 % [0,83-1,74]) Pas de différence dans le taux de naissance
Correa et coll. (1996)	Transversale	IBM Study 2 entreprises semi-conducteurs 375 employés de fabrication + épouses (589 grossesses)	Cf tableau 11.II	Ajustement sur année de conception, niveau d'éducation, antécédents d'avortements, entreprise

Exposition paternelle	Diff. à concevoir RR (IC 95 %)	Avortements spont. OR (IC 95 %)
Nulle	1,0	1,0
Faible	1,2 (0,6-2,7)	0,8 (0,4-1,5)
Moyenne	1,6 (0,8-3,5)	1,1 (0,6-2,0)
Elevée	1,7 (0,7-4,3)	0,7 (0,3-1,6)

Veulemans et coll. (1993)	Cas-Témoins	1 019 cas diagnostiqués pour infertilité ou sub-fertilité 475 témoins normaux	Mesure des métabolites urinaires EAA et MAA EAA + surtout pour les métiers relatifs à l'utilisation de peintures	EAA + : 39 cas (in(sub)fertilité), 6 témoins OR = 3,11 p = 0,004 MAA + : 1 cas, 2 témoins

[1] : Semi-conductor Health Study ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; TWA : *time-weighted average.*

(66 millions/cc *vs* 79 millions/cc p = 0,10) et une augmentation du pourcentage d'oligospermies (concentrations < 20 millions/cc) : 13,5 % *vs* 5 % (p = 0,12).

La seconde étude (Ratcliffe et coll., 1989) a été conduite chez les ouvriers d'une fonderie. Trente-sept sujets engagés dans la fabrication de pièces métalliques (50 % des éligibles) exposés principalement à EGEE (6,6 ppm en moyenne [0-24 ppm]) et à l'éthanol ont été comparés à 39 ouvriers de fabrication (26 % des participants potentiels) non exposés *a priori* à EGEE. L'exposition a été confirmée par la présence de métabolites urinaires (jusqu'à 85 mg/g créatinine en moyenne sur certains postes). Le nombre moyen de spermatozoïdes par éjaculat était significativement plus faible chez les exposés (113 millions *vs* 154 millions p = 0,05). Ni les moyennes de la concentration de sperme (45 millions/cc *vs* 53 millions/cc), ni les paramètres de viabilité et de mobilité et vélocité ne différaient de façon statistiquement significative entre exposés et non-exposés. Les comparaisons ont pris en compte un certain nombre de covariables telles que l'âge des sujets ou la durée d'abstinence.

La portée des résultats de ces deux études est diminuée par les faibles taux de participation (toutefois pas inhabituels dans ce type d'étude), en particulier dans la constitution les groupes de référence, bien que les différences entre groupes de comparaison sur des paramètres importants (âge, durée d'abstinence, tabac) aient été prises en compte dans l'analyse. De nombreuses autres expositions à des produits chimiques sont présentes dans les deux milieux de travail et l'attribution des effets observés aux seuls éthers de glycol est difficile. L'analyse conjointe des résultats de ces deux études utilisant les mêmes laboratoires accroît la puissance des comparaisons statistiques et confirme les effets observés précédemment sur le nombre et la concentration du sperme, mais ne montre pas d'effet sur les paramètres de viabilité et de motilité ou sur la morphologie (Schrader et coll., 1996).

Dans une étude destinée à évaluer le risque d'avortement spontané et l'état de santé global des employés d'une usine de semi-conducteurs, Pastides et coll. (1988) ont, entre autres, évalué le risque d'avortement spontané chez les épouses de 121 employés de la fabrication ou hors fabrication. Le faible nombre d'avortements spontanés rapportés (4 pour 48 grossesses) ne permet pas une comparaison entre secteurs d'activité.

Deux études de grande envergure ont été conduites en parallèle aux Etats-Unis dans l'industrie des semi-conducteurs, dans le but d'examiner la fertilité et les issues de grossesse des employées de ces industries (ou des épouses des hommes employés) en relation avec les nombreuses expositions présentes, parmi lesquelles les éthers de glycol (voir tableau 11.II).

La première (Semi-Conductor Health Study - SHS) a regroupé 14 entreprises de fabrication de semi-conducteurs aux Etats-Unis (soit environ 20 % des effectifs de cette industrie) et au total environ 8 700 femmes et 1 500 hommes ont été contactés au cours de l'une ou l'autre des différentes composantes de

Tableau 11.II : Expositions dans la fabrication des semi-conducteurs (salles blanches)

Référence	Photolithographie[1]	Décapage acide	Diffusion[2]
Pastides et coll. (1988)	Ethers de glycol Xylène, toluène	Ethers de glycol Acide hydrofluorique Acide hydrochlorique	Arsenic, phosphine, bore
Schenker et coll. (1995) SHS study 1986-1989	EGME, EGEE, EGMEA, EGEEA (0,7 ppm), PGMEA Xylène, n-butylacétate	Ethers de glycol, fluorure	Arsenic, antimoine, bore, phosphore
Swan et coll. (1995) SHS study 1986-1989	Ethers de glycol (70 % d'exposés)	Ethers de glycol (43 % d'exposés)	Ethers de glycol (18 % d'exposés)
Correa et coll. (1996) IBM study 1980-1989	EGEEA, DEGDME, PGMEA Xylène, n-butylacétate	?	?

[1] : utilisation de résines photosensibles ; [2] : utilisation de dopants – inclut TFII (*thin film and ion implantation*).

l'étude. Pour l'étude de la fertilité (Samuels et coll., 1995), 688 hommes ont été déclarés éligibles : mariés, sans antécédent de stérilisation chirurgicale, ayant travaillé au moins six mois dans l'industrie depuis 1984 sans changer de secteur (fabrication ou non). Le pourcentage d'hommes rapportant des difficultés à concevoir un enfant (≥ 1 an) était légèrement plus élevé chez les 241 ouvriers de la fabrication que chez les 441 autres travaillant hors de la fabrication RR = 1,20 IC95 % [0,83-1,74], plus particulièrement dans le secteur diffusion (RR = 1,79 IC95 % [1,09-2,94]). Aucune différence n'a été observée entre les taux de fertilité (Rapport de Fertilité FR = 0,98 [0,80-1,19]). Les comparaisons ont été faites en tenant compte de plusieurs facteurs de confusion potentiels : parité, ethnie, niveau d'éducation, âge et consommation de tabac de la mère, année de conception, nombre d'années depuis la dernière naissance, nombre de mois de travail de fabrication, entreprise.

La seconde étude a été conduite dans deux usines d'IBM en 1989 (Correa et coll., 1996). Mille deux cent quatre-vingt-quinze hommes parmi les 2 318 éligibles (56 %) ont accepté de participer à l'étude sur la fertilité masculine. Leurs épouses ont été interrogées à domicile ou par téléphone sur leurs grossesses depuis 1980 : 375 d'entre elles ont rapporté 589 grossesses alors que leur époux était employé en Salle Blanche. Le classement du niveau d'exposition aux éthers de glycol au cours des périodes critiques pour les problèmes étudiés a été établi en fonction des postes occupés : photosensibles seulement = exposition forte ; photosensibles et autres = exposition moyenne ; diffusion = exposition faible ; fabrication sans éthers de glycol = exposition nulle. Le risque d'avoir eu des difficultés à concevoir un enfant (≥ 1 an) était plus élevé lorsque le père était exposé aux éthers de glycol (OR = 1,6 [0,8-3,0]) et augmentait avec le niveau d'exposition bien que cette tendance ne soit pas statistiquement significative. Le pourcentage

d'avortements spontanés rapportés était de 14,3 %. Il n'y a pas d'évidence d'un accroissement du risque d'avortement spontané avec le niveau d'exposition estimé aux éthers de glycol (RR = 0,7 [0,3-1,6] dans la catégorie fortement exposée). Toutes les comparaisons ont pris en compte l'année de conception, l'âge maternel, le niveau d'éducation, les antécédents d'avortements et l'usine.

Une étude cas-témoins conduite dans une clinique belge spécialisée dans les problèmes d'infertilité (Veulemans et coll., 1993) a comparé 1 019 hommes ayant eu un diagnostic d'infertilité ou de subfertilité entre 1985 et 1990 à 475 hommes admis dans la même clinique mais reconnus normalement fertiles au cours de la même période. Les répartitions par âge, catégorie socioprofessionnelle, consommation d'alcool, de tabac et durée d'abstinence étaient semblables dans les deux groupes. Un bref questionnaire professionnel leur était posé et un prélèvement urinaire était effectué en vue du dosage de l'acide éthoxyacétique (EAA) et de l'acide méthoxyacétique (MAA). Les dosages d'EAA étaient positifs pour 39 cas et 6 témoins (OR = 3,1 p = 0,004) et une forte corrélation négative était observée entre le pourcentage d'exposés (EAA +) et la concentration du sperme ; pour MAA, seuls 1 cas et 2 témoins étaient positifs. S'agissant d'une étude en population générale, on observe donc qu'à cette période et dans cette région de Belgique les sujets EAA positifs avaient été principalement en contact avec les produits de peinture (20/45), les produits dégraissants et de nettoyage (15/45), les carburants (12/45), les colles (11/15), ces classes d'exposition n'étant pas exclusives. Compte tenu du fait que les prélèvements d'urine étaient faits indépendamment du moment de l'exposition, le pourcentage de sujets positifs ne reflète cependant pas exactement le pourcentage de sujets exposés en population générale, et sous-estime également le pourcentage des sujets exposés parmi les consultants, quel que soit le résultat de leur spermogramme.

Anomalies menstruelles et altérations de la fertilité (tableau 11.III)

Dans l'étude SHS, 402 salariées âgées de 18 à 44 ans et « à risque de devenir enceinte » (65 % des éligibles) ont été suivies pendant six mois au cours desquels les événements marquants de la vie génitale (menstruations, rapports sexuels, contraception) étaient enregistrés par la femme, et un prélèvement quotidien d'urine était effectué en vue du dosage de l'HCG (Gold et coll., 1995). La durée moyenne des cycles ne différait pas entre employées du secteur de la fabrication et autres « hors fabrication ». À l'intérieur du secteur de la fabrication, les femmes travaillant dans le département TFII (*thin film and ion implantation*) avaient une durée moyenne de cycle significativement plus élevée. C'est dans les secteurs photo et TFII, que les femmes présentaient le plus de cycles irréguliers. La fréquence de cycles courts (< 24 jours) était significativement plus élevée dans les secteurs photo (RR = 1,83) et chez les

Tableau 11.III : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme

Référence	Type d'étude	Population/méthodes	Exposition	Résultats		Commentaires
Gold et coll. (1995)	Prospective	SHS study (7 usines) Fab. semi-conducteurs 152 salariées 18-44 ans secteur fab (65 % éligibles) 250 salariées « non fab »	Voir tableau 11.II	Longueur moyenne du cycle (j)	Cycle court (< 24 j) RR (IC 95 %)	irrégularités des cycles dans le groupe photolitho ajustement sur âge, groupe ethnique, niv. d'éducation, revenus, indice de masse corporelle, consommation de café
			Fabrication	32,5	1,41 (0,9-2,1)	
			Photolithographie	30,3	1,83 (0,9-2,9)	
			Décapage	30,6	1,48 (0,7-2,7)	
			Diffusion	31,5	1,06 (0,4-2,3)	
			TFII*	34,8	0,79 (0,3-2,0)	
			Superviseurs	33,4	2,46 (1,2-3,6)	
			Non fabrication	32,5	1,0	
Eskenazi et coll. (1995)	Prospective	SHS study pendant 6 mois : enregistrement quotidien des saignements, contraception, rapports sexuels	Voir tableau 11.II	Ratio de fécondabilité		ajustement sur « risque » de grossesse, utilisation récente de contraceptifs oraux, âge maternel
			Secteur de fabrication	Toutes grossesses	Grossesses cliniques	
			Photolitho + décapage	1,02	0,67	
			Diffusion + TFII*	0,61	0,22**	
			Superviseurs	0,86	0,84	
		Dosage quotidien d'HCG	Non fabrication	1,0	1,0	associations plus fortes avec les grossesses cliniquement reconnues (morts fœtales précoces détectées par HCG sont exclues)
		Suivi des grossesses	Expo à	FR (IC 95 %)		
			Ethers de glycol	0,37 (0,1-1,2)		
			Fluorure	0,93 (0,5-1,8)		
			Aucune	1,0		

* : TFII : thin film and ion implantation ; ** : $p < 0,05$; FR : rapport de fécondabilité.

Tableau 11.III : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme (suite)

Référence	Type d'étude	Population/méthodes	Exposition	Résultats		Commentaires
Correa et coll. (1996)	Transversale	IBM study - 2 entreprises 378 employées > 6 mois depuis 1980 présentes en 1989 Grossesses depuis 1980 (N = 561) et difficulté à concevoir (> 1 an)	Cf tableau 11.II Evaluation des expositions au cours de la période critique à partir des postes	Exposition possible aux éthers de glycol	Difficulté à concevoir RR (IC 95 %)	Ajustement sur âge maternel, année de conception, niveau d'éducation, antécédents de fausses couches, entreprise
				Nulle	1,0	
				Faible	1,5 (0,7-3,1)	
				Moyenne	1,8 (0,8-4,3)	
				Elevée	4,6 (1,6-13,3)	
Gray et coll. (1996)	Prospective	IBM study 148 femmes Dosage quotidien d'HCG (675 cycles)	Cf tableau 11.II	Taux de conception (pour 100 cycles)	OR (IC 95 %)	
			Fabrication			
			Exposition	13,6	0,9 (0,2-3,2)	
			Pas d'exposition	11,6	0,5 (0,2-1,0)	
			Hors fabrication	15,9	1,0	
Chia et coll. (1997)	Transversale	Fab écrans à cristaux liquides 52 employées salle blanche 55 employées de fabrication non exposées aux solvants	EGEEA TWA 0,51 ppm (0,15-3,0) Excrétion urinaire : 0,16 mg/g de créatinine r (air, urine) = 0,81 (p < 0,001)	Aucune différence significative sur moyenne de : - durée des cycles - durée des menstruations		Pas (?) de contact cutané Ajustement sur âge, niveau d'éducation, utilisation de contraceptifs, âge à la puberté, gravidité, groupe ethnique Manque de puissance et analyse sommaire

* : p < 0,05 ; TWA : *time-weighted average.*

superviseurs (RR = 2,46). La détection des avortements spontanés précoces par le dosage des HCG urinaires a permis d'estimer le taux de fécondabilité des sujets (nombre de conceptions/nombre de cycles « à risque ») et le rapport de fécondabilité (FR) entre les différents groupes d'exposition (Eskenazi et coll., 1995). Une baisse de fécondabilité par rapport au groupe hors fabrication a été observée surtout dans le secteur diffusion (FR = 0,61). Elle était plus prononcée lorsque seules les grossesses cliniquement reconnues étaient considérées (FR = 0,22), pouvant suggérer un effet toxique à la fois sur les taux de conception et sur le développement ultérieur. Le rapport de fécondabilité était diminué chez les femmes exposées aux éthers de glycol (FR = 0,37 [0,1-1,2]).

Dans l'étude IBM, les problèmes de fertilité chez la femme ont été mesurés de la même façon que dans l'enquête sur l'infertilité masculine, en interrogeant les femmes sur les difficultés à concevoir (Correa et coll., 1996). Trois cent soixante-dix-huit employées ayant rapporté 561 grossesses depuis 1980 ont été classées en fonction de leur exposition possible aux éthers de glycol (de la même façon que décrit précedemment pour les employés masculins d'IBM). Le risque de diminution de la fertilité augmentait avec le niveau d'exposition aux éthers de glycol, et était multiplié par 5 dans le groupe le plus fortement exposé. Différents facteurs pouvant influencer ces résultats (âge, niveau d'éducation, antécédents d'avortement spontané, année de conception et usine) ont été pris en compte. Dans une partie prospective, les taux de conception ont été estimés chez 148 femmes et comparés par groupe d'exposition (Gray et coll., 1996). Dans ce petit échantillon, il n'y a pas d'évidence d'altération en relation avec l'exposition aux éthers de glycol.

Une étude a été conduite à Singapour dans une fabrication d'écrans à cristaux liquides (Chia et coll., 1997) chez 52 employées des salles blanches exposées entre autres à EGEEA et 57 employées d'autres secteurs de la fabrication n'entraînant pas d'exposition à des produits « toxiques pour la reproduction ». L'exposition était mesurée dans l'atmosphère et par dosage de l'EGEEA dans les urines, les deux mesures montrant une très bonne corrélation (r = 0,81). Les comparaisons des durées moyennes des cycles et des menstruations n'ont pas montré de différence entre les deux groupes. Aucune femme n'a rapporté de cycle court (< 14 jours). Trente-cinq pour cent des femmes exposées et 20 % des non exposées ($p < 0,10$) ont rapporté des cycles supérieurs à 35 jours. Les irrégularités dans les cycles n'ont pas été évaluées.

Effets des éthers de glycol sur le développement

Les effets des éthers de glycol sur le développement concernent le risque d'avortements spontanés (fœtotoxicité) et le risque de malformations (tératogénicité).

Risque d'avortements spontanés

L'étude de Pastides (tableau 11.IV) parue en 1988 a attiré l'attention sur les expositions professionnelles présentes dans un secteur industriel employant une forte proportion de main-d'œuvre féminine : l'industrie des semi-conducteurs. Au cours de cette étude dans une entreprise du Massachusetts, 134 femmes du secteur de fabrication, actuellement ou anciennement employées (67 dans le département de photolithographie, 67 dans le département diffusion) ont été comparées à 337 femmes hors fabrication. L'historique des grossesses et des postes occupés était obtenu par un entretien sur le lieu de travail ou par téléphone. Un accroissement du risque d'avortement spontané a été observé dans le département de photolithographie (RR = 1,75 IC95 % [0,8-3,3]) et dans le département de diffusion (RR = 2,18 [1,1-3,6]). Parmi l'ensemble des expositions professionnelles présentes (tableau 11.II), ce sont les éthers de glycol qui ont été mis en cause, compte tenu de leurs effets connus chez l'animal. Pourtant, c'est dans le département diffusion où les éthers de glycol sont *a priori* moins utilisés que l'excès de risque est le plus fort. Cette étude a suscité un bon nombre d'études subséquentes dans le secteur de l'électronique.

L'étude d'Huel et coll. (1990) a porté sur les femmes ayant reçu des compensations pour maladie professionnelle dans une entreprise d'assemblage de composants électroniques. Cette étude, qui montre un risque d'avortement accru sur une population très sélectionnée, n'est toutefois pas vraiment pertinente à l'évaluation des risques liés aux éthers de glycol, puisqu'ils sont *a priori* peu utilisés dans ce secteur (éthers de glycol cités : 2PGME, 2PG1ME, EGBE ; autres solvants : chlorofluorocarbones, isopropanol, acétone, xylène, toluène, alcool).

En Californie, 1 105 femmes (15-49 ans) résidant dans la région de San José et ayant eu au moins une grossesse entre 1980 et 1985 ont été recensées (Lipscomb et coll., 1991). Les emplois occupés pendant la grossesse et les trois mois précédents ont été obtenus directement auprès des femmes. Le risque d'avortement spontané n'était pas globalement augmenté lorsque les femmes avaient occupé un emploi dans l'industrie de l'électronique (RR = 1,10 [0,3-3,7]). En revanche, un risque accru de petit poids de naissance a été observé à la fois dans le secteur de la production et dans le secteur de l'assemblage.

Shusterman et coll. (1993) ont conduit une étude cas-témoins à partir de 11 hôpitaux du comté de Santa Clara en Californie. Trois cent trois cas d'avortements spontanés ont été comparés à 645 naissances vivantes admises dans le même hôpital sur la même période. Un questionnaire spécialisé permettait de préciser les emplois éventuels dans le secteur de l'électronique. Aucune augmentation du risque d'avortement spontané n'a été observée ni dans l'industrie de l'électronique dans son ensemble, ni dans chacune des branches de la fabrication des semi-conducteurs (OR = 0,86), de la manufacture de circuits imprimés (OR = 0,53) ou de l'assemblage (OR = 1,10). C'est

Tableau 11.IV : Emploi dans l'industrie de la microélectronique et issues de grossesses (classification des expositions par secteur)

Référence	Type d'étude	Population Issue de grossesse étudiée	Groupes de comparaison	Résultats	Commentaires
Pastides et coll. (1988)	Transversale	Fabrication de semi-conducteurs (1 usine dans le Massachussets) Avortements spontanés (< 29 semaines)	Photolitho : 67 femmes (16 grossesses) Diffusion : 67 femmes (18 grossesses) Hors fabrication 337 femmes non exposées (398 grossesses)	RR (IC 95 %) d'avortement spontané 1,75 (0,8-3,3) 2,18 (1,1-3,6) Conceptions après 1965 Photolitho : RR = 1,42 (0,6-2,7) Diffusion : RR = 1,77 (0,9-2,9)	Comparaisons ajustées sur âge maternel, gravidité, tabac, alcool, café Pas de différence sur autres issues de grossesse Avant l'emploi, fréquence d'avortement semblable entre les groupes
Huel et coll. (1990)	Transversale	Assemblage de composants de télécommunications (1 entreprise Nouveau-Mexique) Avortement spontané (au moins 1)	90 anciennes employées ayant reçu des compensations professionnelles 90 amies ou parentes appariées sur le groupe ethnique, l'âge, le nombre de grossesses avant le début d'emploi dans la microélectronique	Avant emploi OR = 0,9 (ns) Après le début de l'emploi OR = 5,6 (p < 0,01)	Problèmes de sélection des groupes de comparaison Faible nombre de grossesses incluses dans l'analyse
Lipscomb et coll. (1991)	Transversale	Femmes (15-49 ans) ayant eu une grossesse entre 1980 et 1985 (San José, Ca) Avortement spontané (< 20 s) (méd confirmé) Petit poids de naissance (< 2500 g)	1 105 femmes 103 avortements spontanés 30 petits poids de naissance	Emploi dans l'industrie de l'électronique OR (IC 95 %) = 1,10 (0,3 - 3,7) Production OR (IC 95 %) = 4,72 (1,4 - 15,5) Assemblage OR (IC 95 %) = 6,48 (1,9 -21,9)	Ajustement sur âge maternel, antécédents d'avortement spontané, groupe ethnique Ajustement sur faible gain de poids pendant la grossesse et consommation de tabac
Shusterman et coll. (1993)	Cas-témoins	11 hôpitaux de Santa Clara, Ca (juin 86-fevrier 87) Avortement spontané hospitalisé (< 20 semaines)	303 cas 645 témoins parmi les naissances vivantes dans le même hôpital	OR (IC 95 %) Fabrication semi-cond. 0,86 (0,4-1,6) Photolithographie 0,74 (0,3-1,9) Décapage acide 0,65 (0,2-2,2) Diffusion 1,70 (0,4-7,3) « Epitaxy » 0,60 (0,1-2,7) Tri 0,82 (0,31-2,1) Manuf de circuits impr. 0,53 (0-4,2) Assemblage 1,10 (0,6-2,2) Ind. de l'électronique (tous secteurs) 0,94 (0,6-1,5)	Evaluation des expositions professionnelles par questionnaire à la mère et expertise Prise en compte de la charge physique de travail, des antécédents d'avortement spontané
Pinney et coll. (1996)	Transversale	Fabrication de semi-conducteurs (1 entreprise Sud-Est, USA) Avortements spontanés (< 20 s) et mort-nés (confirmation médicale)	720 employées présentes en octobre 1988 ayant eu au moins 1 grossesse → 454 grossesses pendant l'emploi	AS % OR (IC 95 %) Fabrication (N = 189) 12,2 1,62 (0,8-3,4) Photolithographie 8,5 Diffusion 6,7 Autres 17,1 NFC (N = 74) 16,2 2,00 (0,9-4,7) NFNC (N = 191) 13,1 1,00	Nombreuses validations du recueil Ajustement sur âge maternel, alcool et statut de salariée.

NFC : hors secteur fabrication, mais exposition aux produits chimiques ; NFNC : hors secteur fabrication, sans exposition aux produits chimiques ; AS : avortements spontané.

dans le département diffusion que le risque est le plus élevé (OR = 1,7 [0,4-7,3]). L'analyse, à partir de la même étude, des relations entre avortements spontanés et exposition aux solvants n'a pas mis en évidence d'excès de risque associé à l'exposition aux éthers de glycol (OR = 0,87 [0,5-1,7]) (Windham et coll., 1991).

Pinney et coll. (1996) ont à leur tour investigué le risque d'avortements spontanés chez les femmes travaillant à la fabrication de semi-conducteurs. Sept cent vingt femmes travaillant en 1988 dans une entreprise du Sud-Est des Etats-Unis ont été interrogées sur leurs grossesses : 454 grossesses ont eu lieu alors que les femmes étaient employées dans l'industrie. Par rapport aux femmes ayant travaillé hors du secteur de fabrication et non exposées à des produits chimiques, les employées de la fabrication ont un risque globalement augmenté (OR = 1,62 [0,8-3,4]) mais les secteurs de la photolithographie ou de la diffusion ne sont pas ceux où des risques élevés sont observés. Les femmes soumises à une exposition chimique en dehors du secteur de la fabrication ont également un risque augmenté d'avortements spontanés.

Les études de plus grande envergure suscitées par les observations de Pastides (1988) ont été conduites en parallèle, mais indépendamment, par des chercheurs de plusieurs universités de Californie (SHS study ; Schenker et coll., 1995) ou de Baltimore (IBM study). Ces deux études avaient pour objectif *a priori* de tester l'hypothèse d'une augmentation du risque d'avortements spontanés chez les femmes employées dans le secteur de fabrication des semi-conducteurs, et éventuellement d'identifier les tâches ou les expositions contribuant à cette augmentation. Les deux études avaient à la fois une composante rétrospective et prospective. L'ensemble des expositions présentes est décrit dans le tableau 11.II. Ce tableau permet de situer les départements dans lesquels le risque d'exposition aux éthers de glycol est le plus élevé, les types d'éthers de glycol utilisés et les autres expositions présentes.

Dans l'étude SHS (tableau 11.V), plus de 6 000 femmes ont été interrogées sur leurs grossesses entre 1986 et 1989 (Schenker et coll., 1995). Leur secteur de travail pendant la période critique ainsi que leur niveau d'exposition potentiel aux éthers de l'éthylène glycol (EG) et aux éthers du propylène glycol (PG) ont été définis à partir des réponses au questionnaire, complétées par les évaluations des ingénieurs en hygiène industrielle des différents sites. Les résultats mettent en évidence un risque accru d'avortements spontanés dans la fabrication, et plus particulièrement dans le département de photolithogravure où les éthers de glycol sont très présents. Le risque augmente avec le niveau d'exposition aux EG, mais la tendance n'est pas claire pour l'exposition aux PG. Il faut noter que des tendances sont également observées pour d'autres expositions présentes : autres substances présentes dans les résines photosensibles (xylène, nbutylacétate), substances utilisées pour le décapage des résines après photoréticulation, solvants de nettoyage (acétone, alcool isopropyl) ou stress. Dans la partie prospective, 403 femmes ont été suivies quotidiennement, au moyen de dosages urinaires d'HCG, pour déterminer les

conceptions et les avortements spontanés précoces, non cliniquement décelés. En comparaison avec le secteur hors fabrication, tous les départements de la fabrication sont associés à un risque élevé.

Chez les employées d'IBM (tableau 11.V), un accroissement du risque d'avortement spontané en fonction de l'exposition aux éthers de glycol a été observé à la fois dans la partie rétrospective (OR = 2,8 pour l'exposition la plus forte) (Correa et coll., 1996) et dans la partie prospective (OR = 2,5 chez les exposées aux éthers de glycol) (Gray et coll., 1996).

Risques de malformations congénitales

Un rapport de 1990 (Bolt et Golka, 1990) fait état de l'observation de deux enfants porteurs d'hypospadias, nés d'une mère exposée professionnellement à EGMEA pendant sa grossesse, environ 4 heures par jour, dans les années 1980-1983. Aucune histoire familiale n'était rapportée. La prévalence d'un hypospadias à la naissance varie de 1 pour 300 naissances à 1 pour 1 800 suivant sa gravité et le risque de récidive est d'environ 1 pour 24. La naissance de deux enfants porteurs d'hypospadias est donc un événement rare, mais cette observation isolée ne peut rester qu'anecdotique dans l'évaluation du potentiel tératogène d'EGMEA.

Dans une publication de 1997, Saavedra et coll. décrivent un syndrome malformatif particulier comportant des anomalies faciales (implantation anormale des cheveux ; fentes palpébrales ; épicanthus, et hypertélorisme ; mâchoires proéminentes ; nez large surtout à la base ; et plus rarement fentes palatines et petites oreilles), des réductions des membres et des retards mentaux, chez 44 sujets nés entre 1971 et 1977 parmi 134 patients atteints de malformations et toujours suivis au service médical de Matamoros au Mexique. Les auteurs affirment que ces patients présentent des caractéristiques qui les distinguent du syndrome d'alcoolisme fœtal. Tous les caryotypes étaient normaux et 5 d'entre eux avaient un autre membre de la famille atteint de malformation. Les auteurs attribuent ces malformations à l'exposition professionnelle des mères à un mélange d'EGME et d'éthylène glycol pendant leur grossesse, alors qu'elles étaient employées dans une usine de fabrication de condensateurs de la région qui avait fonctionné entre 1970 et 1977, sans équipements de protection, individuels ou collectifs.

Une étude cas-témoins multicentrique a été conduite entre 1989 et 1992 à partir de six registres de malformations dans quatre pays Européens (France, Italie, Pays-Bas, Écosse) : 984 cas de malformations majeures ont été comparés à 1 134 témoins nés sans malformations dans les mêmes maternités, au cours de la même période (Cordier et coll., 1997). Un entretien avec la mère évaluait un certain nombre de caractéristiques médicales et sociodémographiques, habitudes de vie, ainsi qu'une description détaillée de la profession pendant la grossesse et les produits utilisés. Des experts ont ensuite évalué la possibilité d'une exposition aux éthers de glycol pendant le premier trimestre

Tableau 11.V : Etudes dans l'industrie des semi-conducteurs et avortements spontanés (Indice d'exposition aux éthers de glycol)

Référence	Type d'étude	Population Issue de grossesse étudiée	Groupes de comparaison	Résultats		Commentaires
Schenker et coll. (1995)		SHS, 14 entreprises de semi- conducteurs (USA) (20 % des effectifs US)				
	Rétrospective	Employées ayant eu une grossesse entre 86 et 89 h Evaluation exposition par secteur et visite de sites (1er trimestre de grossesse) Avortements spontanés (85 % vérifiés)	6 088 femmes 904 grossesses 1 grossesse par femme) Fabrication *vs* non fabrication	Secteurs d'activité Non fabrication Fabrication Masking Photolitho Etching Dopefilm Supervision	RR (IC 95 %) 1,0 (1,0-2,1) 1,45 (1,2-2,4) 1,69 (1,0-2,3) 1,53 (1,4-3,3) 2,15 (0,8-2,0) 1,28 (0,5-2,7) 1,21	Ajustement sur âge, tabac et antécédent d'avortement spontané
				Niveau d'exposition Ethers de l'EG 0 1 2 3 Ethers du PG 0 1 2	RR (IC 95 %) 1,0 1,50 (1,0-2,3) (p = 0,004) 1,25 (0,4-3,7) (tendance) 2,67 (1,3-5,4) 1,0 1,63 (0,9-2,8) (p = 0,18) 1,16 (0,3-4,3)	Tendances significatives également avec expositions : xylène, nbutylacétate, fluorure, acétone, alcool isopropyl et stress
	Prospective	Employées actuelles dans 7 grosses entreprises Dosage quotidien des HCG Avortements spontanés précoces	2 639 femmes dont 703 déclaraient vouloir concevoir 403 suivies plus d'1 mois	Fabrication Masking Dopefilm Supervision	RR (IC 95 %) 1,39 (0,8-2,2) 1,47 (0,9-2,5) 1,57 (0,9-2,9) 1,47 (0,6-3,6)	
Correa et coll. (1996)	Rétrospective	IBM study – 2 entreprises Employées > 6 mois depuis 1980, présentes début 1989 Avortements spontanés	378 femmes rapportant 561 grossesses	Exposition possible Nulle Faible Moyenne Forte	RR (IC 95 %) 1,0 1,0 (0,6-1,7) 1,4 (0,8-2,6) 2,8 (1,4-5,6)	Ajustement sur l'année de conception, l'âge de la mère, antécédents d'avortement spontané, nombre d'années de scolarité, entreprise
Gray et coll. (1996)	Prospective	IBM study Dosage quotidien HCG Avortements spontanés précoces	148 femmes (675 cycles)	Fabrication Exposition éthers Sans exposition Hors fabrication	OR (IC 95 %) 2,5 (0,8-8,5) 1,7 (0,7-4,3) 1,0	

EG : éthylène glycol ; PG : propylène glycol.

de la grossesse à partir de la description de l'emploi sans connaissance du statut cas-témoins. Le risque global (toutes malformations) associé à l'exposition aux éthers de glycol était 1,44 [IC95 % 1,1-1,9]. Le risque était augmenté dans plusieurs groupes de malformations, statistiquement significatif pour les anomalies du tube neural (OR = 1,94 [1,2-3,2]), les anomalies multiples (OR = 2,0 [1,2-3,2]) et les fentes orales (OR = 1,97 [1,2-3,3]). Dans ce dernier groupe une relation dose-effet était observée entre divers indices d'intensité d'exposition aux éthers de glycol et le risque de fente labiale isolée. C'est surtout dans les métiers de service que les experts ont attribué une exposition possible : femmes de ménage, cuisinières et serveuses, coiffeuses et esthéticiennes, aides-soignantes, vendeuses et quelques métiers de production. Les éthers de glycol le plus souvent présents à cette époque dans les produits de nettoyage et cosmétiques étaient principalement EGBE et DEGBE et dans une moindre mesure EGEE, DEGEE, EGnPE et DEGME (J. Févotte, communication personnelle).

Shaw et coll. (1999) ont conduit une étude semblable en Californie, spécifiquement sur les anomalies du tube neural. Cinq cent trente huit cas identifiés par le registre de Californie entre 1989 et 1991 ont été comparés à 539 témoins tirés au sort, nés dans la même région. L'exposition professionnelle et domestique à 74 produits chimiques a été évaluée par un expert en hygiène industrielle d'après la description donnée par la mère de ses emplois pendant la grossesse et de ses activités en dehors du travail. L'exposition aux éthers de glycol n'était pas associée à une augmentation du risque d'anomalies du tube neural (OR = 0,93 [0,7-1,3]), alors que le pourcentage de femmes potentiellement exposées (24 %) est très semblable à celui observé dans l'étude européenne (21 %).

Effets sur les cancers

Peu d'études sont disponibles sur les effets cancérigènes éventuels des éthers de glycol chez l'homme. Deux études, l'une sur les leucémies aiguës myéloïdes, l'autre sur les cancers du testicule, concernent des types de cancer plausibles compte tenu des effets observés par ailleurs. Une autre étude présente les résultats d'une recherche, sans hypothèse *a priori*, sur les risques professionnels de cancer de l'estomac.

Cent quatre vingt dix huit cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) diagnostiqués entre 1991 et 1993 dans huit services d'hématologie en France ont été comparés à 198 témoins hospitalisés au même endroit, appariés sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence (Hours et coll., 1996). Les expositions professionnelles aux éthers de glycol, au benzène et autres expositions potentiellement dangereuses (hydrocarbures polycycliques aromatiques, amiante) ont été évaluées par un expert à partir des entretiens avec les sujets. Une association entre exposition au benzène et risque de LAM a été observée, mais aucun des

risques associés à l'exposition aux différents groupes d'éthers de glycol n'était statistiquement significatif. L'étude souffrait d'un manque de puissance statistique, mais peu d'odds ratios étaient supérieurs à 1 de toute façon.

Une étude a été conduite dans la Royal Navy britannique sur les facteurs de risque professionnels de cancer du testicule (Ryder et coll., 1997). Cent dix cas diagnostiqués entre 1976 et 1994 ont été identifiés à partir des registres militaires d'hospitalisation et d'arrêts maladie. Quatre témoins ont été appariés à chaque cas sur la date de naissance (± 2 ans) et la durée de service (au moment du diagnostic du cas), par tirage au sort à partir des listes du personnel. Les différentes affectations ont été obtenues auprès de l'administration, ainsi que les doses cumulées d'exposition aux radiations. C'est dans le secteur aviation que le risque de cancer du testicule était particulièrement élevé (OR = 1,90 [1,0-3,5]), en comparaison avec les autres branches (service général, sous-marins, « marines »), et plus particulièrement les mécaniciens (OR = 2,3 [1,2-4,5]). Une cause possible de cet excès, proposée par les auteurs, est le contact régulier avec les carburants d'avion (AVCAT) contenant 0,15 % d'EGME puis de DEGME plus récemment.

À Montréal (Canada), les risques professionnels de cancer de l'estomac chez les hommes ont été recherchés à l'aide d'une étude cas-témoins comparant 250 cas à 2 280 témoins atteints d'autres cancers et 533 témoins de population générale (Parent et coll., 1998). L'évaluation des expositions professionnelles réalisée par expertise dans cette enquête dès les années quatre-vingt, a servi de modèle aux études qui ont suivi. Seuls 3 % des sujets ont été déclarés exposés aux éthers de glycol (principalement mécaniciens auto, gardiens d'immeuble, peintres). Le risque de cancer de l'estomac associé à l'exposition aux éthers de glycol était de 2,3 (IC95 % [1,2-4,5]) lorsque l'exposition était faible (*« non substantial »)* et de 2,1 [0,2-18] lorsque l'exposition était plus forte, mais seulement 1 cas était exposé dans cette dernière situation. Les expositions rapportées sont anciennes, à une époque où les éthers de glycol étaient peu utilisés, et cette étude est malheureusement peu informative pour ces expositions.

En conclusion, on constate une qualité inégale des études et des effets souvent difficiles à attribuer aux seuls éthers de glycol en raison des coexpositions à d'autres solvants. Cependant, 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 peut-être à l'un des autres éthers de glycol présents dans l'industrie des semi-conducteurs (DEGDME, 2PG1MEA).

Chez des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux éthers de glycol, des études ont rapporté 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)

Les composantes historiques et prospectives des 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. Les études sur les malformations (anomalies multiples, anomalies du tube neural, fentes orales) sont encore peu nombreuses et contradictoires.

Enfin, 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.

BIBLIOGRAPHIE

BOLT HM, GOLKA K. Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadia in offspring : a case report. *Br J Ind Med* 1990, **47** : 352-353

CHIA SE, FOO SC, KHOO NY, JEYARATNAM J. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J Ind Med* 1997, **31** : 148-152

CORDIER S, BERGERET A, GOUJARD J, HA MC, AYME S et coll. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology* 1997, **8** : 355-363

CORREA A, GRAY RH, COHEN R, ROTHMAN N, SHAH F et coll. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 707-717

ESKENAZI B, GOLD EB, SAMUELS SJ, WIGHT S, LASLEY BL et coll. Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 817-831

GOLD EB, ESKENAZI B, HAMMOND SK, LASLEY BL, SAMUELS SJ et coll. Prospectively assessed menstrual cycle characteristics in female water-fabrication and nonfabrication semiconductor employees. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 799-815

GRAY RH, CORREA A, HAKIM RR, COHEN R, CORN M et coll. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup Hyg* 1996, **2** : 331-338

HOURS M, DANANCHE B, CAILLAT-VALLET C, FEVOTTE J, PHILIPPE J et coll. Glycol ethers and myeloide acute leukemia : a multicenter case -control study. *Occup Hyg* 1996, **2** : 405-410

HUEL G, MERGLER D, BOWLER R. Evidence for adverse reproductive outcomes among women microelectronic assembly workers. *Br J Ind Med* 1990, **47** : 400-404

LIPSCOMB JA, FENSTER L, WRENSCH M, SHUSTERMAN D, SWAN S. Pregnancy outcomes in women potentially exposed to occupational solvents and women working in the electronics industry. *J Occup Med* 1991, **33** : 597-604

PARENT ME, SIEMIATYCKI J, FRITSCHI L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology* 1998, **9** : 48-55

PASTIDES H, CALABRESE EJ, HOSMER DW JR, HARRIS DR JR. Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J Occup Med* 1988, **30** : 543-551

PINNEY SM, LEMASTERS GK. Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employees. *Occup Hyg* 1996, **2** : 387-401

RATCLIFFE JM, SCHRADER SM, CLAPP DE, HALPERIN WE, TURNER TW, HORNUNG RW. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 399-406

RYDER SJ, CRAWFORD PI, PETHYBRIDGE RJ. Is testicular cancer an occupational disease ? A case-control study of Royal Navy personnel. *J Royal Naval Med Serv* 1997, **83** : 130-146

SAAVEDRA D, ARTEAGA M, TENA M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 1997, **837** : 126-137

SAMUELS SJ, MCCURDY SA, POCEKAY D, HAMMOND SK, MISSELLL LV, SCHENKER MB. Fertility history of currently employed male semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 873-882

SCHENKER MB, GOLD EB, BEAUMONT JJ, ESKENAZI B, HAMMOND SK et coll. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 639-659

SCHRADER SM, TURNER TW, RATCLIFFE JM, WELCH LS, SIMON SD. Combining reproductive studies of men exposed to 2-ethoxyethanol to increase statistical power. *Occup Hyg* 1996, **2** : 411-415

SHAW GM, VELIE EM, KATZ EA, MORLAND KB, SCHAFFER DM, NELSON V. Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology* 1999, **10** : 124-129

SHUSTERMAN D, WINDHAM GC, FENSTER L. Employment in electronics manufacturing and risk of spontaneous abortion. *J Occup Med* 1993, **35** : 381-386

SWAN SH, BEAUMONT JJ, HAMMOND SK, VONBEHREN J, GREEN RS, HALLOCK MF et coll. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study : agent-level analysis. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 751-769

VEULEMANS H, STEENO O, MASSCHELEIN R, GROESENEKEN D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man : a case-control study. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 71-78

WELCH LS, SCHRADER SM, TURNER TW, CULLEN MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters : II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988, **14** : 509-526

WINDHAM GC, SHUSTERMAN D, SWAN SH, FENSTER L, ESKENAZI B. Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am J Ind Med* 1991, **20** : 241-259

12

Bilan des études et des résultats expérimentaux

Dans ce chapitre, les données accessibles sont rassemblées sous forme de tableaux pour 32 éthers de glycol (sans les acétates), dont 14 de la série propylénique. Les éthers de glycol sont classés selon la nature du radical alkyl (méthyl, éthyl, n-propyl, isopropyl, phényl, n-butyl, hexyl). Les éthers de glycol de la série éthylénique susceptibles de générer les mêmes métabolites acides se retrouvent donc regroupés dans une même « famille ».

Les données des études expérimentales sont mentionnées pour huit domaines de toxicité : toxicité reproductive chez le mâle et chez la femelle, toxicité développementale (fœtotoxicité et tératogénicité), toxicité sur la moelle osseuse, effet hémolysant, toxicité pour le système immunitaire, génotoxicité et cancérogénicité.

Bilan des études ou des données expérimentales

Le tableau 12.I renseigne sur l'existence ou non d'études, qu'il s'agisse de publications issues de la littérature internationale ou de travaux menés par les producteurs d'éthers de glycol, pour les huit rubriques sélectionnées. Ce tableau a été établi à partir des données accessibles : ainsi, l'absence d'étude sur un effet n'indique pas obligatoirement que celui-ci n'a pas été recherché. On constate que la plupart des éthers de glycol actuellement commercialisés ont été testés pour leurs propriétés génotoxiques et leur effet sur le développement (fœtotoxicité, tératogénicité).

Résultats des études analysées et validées par le groupe d'experts

Le groupe d'experts a analysé l'ensemble des études publiées, les résultats présentés dans le rapport de l'ECETOC (1995), lorsque les travaux n'étaient pas accessibles, ainsi que différents travaux non publiés qui lui ont été transmis. Le tableau 12.II présente les résultats de cette analyse en termes de

Tableau 12.I : Existence d'études publiées ou de données rapportées sur les éthers de glycol (bilan en 1999)

	Repr m	Repr f	Dév	Tox méd	Hémol	Tox imm	Génotox	Cancéro
EGME	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
EGDME	oui	non	oui	non	non	non	oui	non
DEGME	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	non
DEGDME	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	non
TEGME	oui	non	oui	non	non	non	oui	non
TEGDME	oui	oui	oui	non	non	oui	non	non
EGEE	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
EGDEE	non	non	oui	non	non	non	non	non
DEGEE	oui	oui	oui	non	non	non	oui	non
DEGDEE	oui	non	oui	non	non	non	non	non
TEGEE	non	non	oui	non	non	non	non	non
EGiPE	oui	non	oui	non	oui	non	non	non
EGnPE	oui	non	oui	oui	oui	oui	non	non
EGPhE	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	non
EGBE	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
DEGBE	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
TEGBE	non	non	oui	non	non	non	non	non
EGHE	non	non	oui	non	non	non	non	non
2PG1ME	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	non
1PG2ME	oui	non	oui	non	non	non	oui	non
PGDME	non	non	oui	non	non	non	oui	non
DPGME	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	non
DPGDME	non	non	oui	non	non	non	oui	non
TPGME	oui	non	oui	non	non	oui	oui	non
2PG1EE	oui	non	oui	non	non	non	oui	non
PGDEE	non	non	oui	non	non	non	oui	non
DPGEE	oui	non	oui	non	non	oui	oui	non
2PG1PhE	oui	non	non	non	non	oui	oui	non
2PG1BE	oui	non	oui	non	non	oui	oui	non
DPGBE	non	non	oui	non	non	non	oui	non
TPGBE	non	non	non	non	non	non	oui	non
2PG1tBE	non	non	oui	non	non	non	oui	non

Repr m : reproduction mâle ; Repr f : reproduction femelle ; Dév : développement fœtal et embryonnaire ; Tox méd : toxicité médullaire ; Hémol : hémolyse ; Tox imm : immunotoxicité ; Génotox : génotoxicité ; Cancéro : cancérogénicité.

oui	Existence d'études ou de données
non	Absence d'études ou de données

Tableau 12.II : Résultats des études analysées par le groupe d'experts

	Repr m	Repr f	Dév	Tox méd	Hémol	Tox imm	Génotox	Cancéro
EGME	+++	++	+++	+++	+/-	+++	+++	nd
EGDME	++	nd	++	nd	nd	nd	nc (-)	nd
DEGME	+/-	nd	++	++	nd	++	+++	nd
DEGDME	+++	nd	++	++	nd	+	nc (-)	nd
TEGME	+	nd	+	nd	nd	nd	nc (-)	nd
TEGDME	++	++	++	nd	nd	++	nd	nd
EGEE	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	--
EGDEE	nd	nd	++	nd	nd	nd	nd	nd
DEGEE	++	nc (-)	*	nd	nd	nd	nc (-/+)	nd
DEGDEE	-	nd	+	nd	nd	nd	nd	nd
TEGEE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nd	nd
EGiPE	-	nd	nc (-/+)	nd	+++	nd	nd	nd
EGnPE	-/+	nd	+	+	+++	++	nd	nd
EGPhE	+	+	-	nd	+++	nd	nc (-)	nd
EGBE	-	+	++	-/+	+++	-/+	+++	++
DEGBE	-/+	-	-	-/+	+	-/+	nc (-/+)	nd
TEGBE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nd	nd
EGHE	nd	nd	-	nd	nd	nd	nd	nd
2PG1ME	--	-	-	nd	-	nc (-)	--	nd
1PG2ME	nc (-)	nd	++	nd	nd	nd	nc (-)	nd
PGDME	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
DPGME	-	nd	-	nc (-/+)	nd	nc (-)	nc (-)	nd
DPGDME	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
TPGME	-	nd	nc (-)	nd	nd	nc (-)	nc (-)	nd
2PG1EE	nc (-)	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
PGDEE	nd	nd	nc (-/+)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
DPGEE	nc (-)	nd	nc (-)	nd	nd	nc (-)	nc (-)	nd
2PG1PhE	nc (-)	nd	nd	nd	nd	nc (-)	nc (-)	nd
2PG1BE	nc (-)	nd	nc (-)	nd	nd	nc (-)	--	nd
DPGBE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	--	nd
TPGBE	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nc (-)	nd
2PG1tBE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd

Repr m : reproduction mâle ; Repr f : reproduction femelle ; Dév : développement fœtal et embryonnaire ; Tox méd : toxicité médullaire ; Hémol : hémolyse ; Tox imm : immunotoxicité ; Génotox : génotoxicité ; Cancéro ; cancérogénicité.

* : uniquement *in vitro* ; + (+ +, + + +) : présence d'effet ; - (--) : absence d'effet ; -/ + : plutôt absence d'effet ; + /- : plutôt présence d'effet

	Résultats confirmés par le nombre et la qualité des études
	Résultats probables à confirmer
nc	Non considéré : données disponibles sous forme de résultats uniquement, donc non analysables
nd	Pas de données disponibles

toxicité des éthers de glycols. Ces résultats sont systématiquement pondérés par l'appréciation des études en termes de qualité et de quantité. L'indication « nc » figurant dans le tableau indique que le groupe n'a pas pris en considération les études existantes, soit parce qu'elles n'étaient pas disponibles dans leur intégralité, soit parce qu'elles étaient insuffisamment détaillées.

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 ($R\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$) et les dérivés du propylène glycol ($R\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}OH$).

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 ?

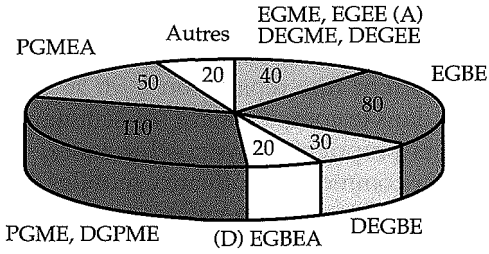
L'utilisation des éthers de glycol remonte aux années trente, mais s'est surtout développée à partir des années soixante avec l'apparition des peintures polyuréthannes, époxydiques, vinyliques et acryliques. Vers le milieu des années quatre-vingt, en raison de la mise en évidence expérimentale des propriétés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

Principaux produits susceptibles de contenir des éthers de glycol (données INRS[1], FIPEC[2] et SICOS[3], 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, DEGDME, 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 Etats-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 $\mu g/m^3$. Dans l'air des habitations situées en milieu non industriel, ils sont de l'ordre de 1 $\mu g/m^3$ dans des bureaux aux Etats-Unis et de 8 $\mu g/m^3$ 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 µg/l d'EGBE ont été mesurés dans des eaux d'effluents industriels aux Etats-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 µg/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 (*jet fuel*)	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.

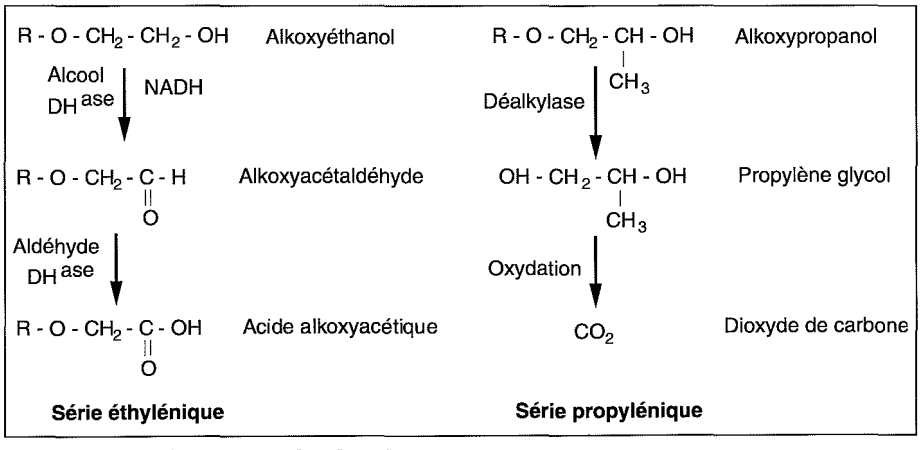
respiratoires pendant la durée du poste de travail (8 heures par jour, 5 jours par semaine). Les méthodes utilisées pour le dosage sont celles de la chromatographie en phase gazeuse, couplée dans certains cas à la spectrométrie de masse. Les méthodes de détection privilégiées restent cependant l'ionisation 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.



Métabolisme des éthers de glycol

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 CO_2. 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 CO_2.

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)
Coil coating	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 COLCHIC[1], 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, 14e 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 jugé 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.

1. COLCHIC : collecte des données des laboratoires de chimie de l'INRS et des CRAM

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 dermite 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 hémolysant 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, TEGDME), 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, EGiPE, 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, EGiPE, 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 DEGME.

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 Orale/lapin	100 ppm 12,5 mg/kg/j
TEGME	Orale/rat	400 mg/kg/j
TEGDME	Orale/rat	62,5 mg/kg/j
EGEE	Orale/rat Inhalation/lapin	93 mg/kg/j 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 spermatocytes 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, EGnPE, 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 fœtale peut être provoquée après administration d'EGME, EGEE, EGnPEA, 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 fœtus 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 fœtale Résorption partielle	Toxicité fœtale Résorption totale	Malformations	
		LOAEL	LOAEL	NOAEL	LOAEL
EGME	Inhalation/souris, rat, lapin	50 ppm	200 ppm	10 ppm	50 ppm
	Orale/ souris	250 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	100 mg/kg/j	175 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 (fœtotoxicité et tératogénicité) est démontré : EGME, EGEE
- Ether de glycol pour lequel un effet fœtotoxique sans effet tératogène est démontré : EGBE
- Ethers de glycol pour lesquels il existe une forte suspicion d'un effet sur le développement (fœtotoxicité et tératogénicité) : DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME
- Ether de glycol pour lequel il existe une forte suspicion d'un effet fœtotoxique sans effet tératogène : TEGME
- Ethers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent un effet sur le développement (fœtotoxicité 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 fœtal 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 fœtal, 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 cancérogènes 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 cancérogénicité 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*

	Mutation		ECS	AC	MicroN	Aneupl	ICI	TM
Composé	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 cytolyse 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 dermite 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		
Leucemie aigüe, myéloide	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.

Principaux constats

L'analyse critique des données disponibles permet de dégager plusieurs constats concernant l'exposition des populations aux éthers de glycol, les effets toxiques des différentes familles d'éthers de glycol et les aspects méthodologiques des études analysées.

Exposition des populations

• En France, le marché des éthers de glycol s'élève à environ 30 000 tonnes, 17 000 de la série éthylénique et 12 500 de la série propylénique (données 1997). Huit éthers de glycol de la série éthylénique (EGME, EGEE, EGEEA, DEGEE, EGBE, EGBEA, DEGBE, DEGBEA) et cinq de la série propylénique (2PG1ME, 2PG1MEA, DPGME, 2PG1EE, 2PG1EEA) sont commercialisés à plus de 500 tonnes. Cinquante pour cent des éthers de glycol sont utilisés dans la fabrication des peintures encres et colles. Dans ces produits, il y a environ 40 % de dérivés éthyléniques et 60 % de dérivés propyléniques. Cette répartition était de 75/25 il y a cinq ans.

• L'exposition professionnelle aux éthers de glycol concerne un très grand nombre de secteurs d'activité. D'après les mesures effectuées par l'INRS (mesures dans les lieux de travail et surveillance biologique), entre 1988 et 1993, cinq secteurs étaient particulièrement exposés : industrie aéronautique (EGEEA), fabrication de circuits imprimés (EGME), nettoyage des voitures (EGBE), sérigraphie (EGEEA) et traitement par cataphorèse (EGBE). Depuis 1993, les données de l'INRS montrent que les expositions aux dérivés de l'éthylène glycol diminuent et que les expositions aux dérivés du propylène glycol augmentent. On peut donc penser que la substitution des dérivés de l'éthylène glycol par les dérivés du propylène glycol est effective, mais on ne sait pas comment les expositions ont évolué dans chacun des cinq secteurs définis comme étant les plus exposés.

• On ne dispose pas actuellement de mesures d'exposition concernant les consommateurs. La présence d'EGME, d'EGEE et de leurs acétates dans les produits à usage domestique, dans les cosmétiques et dans les médicaments est interdite en France depuis les arrêtés de 1997 et 1998. Selon une enquête récente de la Direction générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des fraudes (DGCCRF), ces deux éthers de glycol ne sont pas retrouvés dans les produits d'usage courant susceptibles de contenir des éthers de glycol. Les produits utilisés par le consommateur et pouvant contenir des éthers de glycol sont, en dehors des peintures, les produits d'entretien ménager (EGBE, DEGBE), les produits cosmétiques (EGBE, DEGBE et 2PG1ME principalement dans les produits de coloration capillaire et DEGEE dans les crèmes pour le corps à une concentration proche de 10 %) et quelques spécialités pharmaceutiques (EGPhE, EGBE, DEGEE).

• Dans l'air respiré en dehors du milieu professionnel, les concentrations en éthers de glycol sont de l'ordre du µg/m^3 (de l'ordre du mg/m^3 en milieu professionnel). Le temps de demi-vie est de moins d'un jour pour tous les éthers de glycol dans l'atmosphère. Dans l'eau, où les concentrations sont généralement de l'ordre du µg/l (exceptionnellement du mg/l), le temps de demi-vie est inférieur à 4 semaines dans les eaux de surface et inférieur à deux mois dans les eaux souterraines. Dans les sols, on estime que le temps de demi-vie est inférieur à 4 semaines. Les éthers de glycol sont dégradés par photo-oxydation dans l'atmosphère et bio-dégradés en milieu aérobie dans l'eau et les sols. D'après les données, les éthers de glycol ne présentent pas de toxicité aiguë élevée pour les espèces aquatiques, mais on ne dispose pas de résultats sur les effets à moyen et long terme. Les éthers de glycol pourraient potentialiser les effets d'autres polluants en favorisant leur absorption.

Danger intrinsèque des éthers de glycol d'après les données analysées

L'analyse critique des données publiées sur les expérimentations animales permet d'isoler plusieurs groupes d'éthers de glycol :

• Pour l'EGME, l'EGEE et leurs acétates, les études ont montré qu'ils ont une toxicité testiculaire, des effets sur le développement (avec fœtotoxicité et tératogénicité), des effets toxiques pour les organes lymphoïdes et une toxicité sur la moelle osseuse. En outre, ces deux éthers de glycol ont des effets génotoxiques ;

• Pour le groupe des dérivés méthylés de l'éthylène glycol, du diéthylène glycol et du triéthylène glycol (EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME), les effets toxiques cités ci-dessus sont probables mais devraient être confirmés par des études complémentaires.

• Pour le groupe des éthers de l'éthylène et du diéthylène glycol avec un radical propyl, isopropyl, phényl ou butyl (EGnPE, EGiPE, EGPhE, EGBE, DEGBE) les études ont montré qu'ils présentent des propriétés hémolysantes en particulier chez le rat. Dans ce groupe, l'EGBE mérite une attention particulière, puisque des travaux indiquent des propriétés génotoxiques et une étude récente rapporte chez la souris un potentiel cancérogène ;

• Pour le groupe des dérivés propyléniques (2PG1XE), les travaux disponibles, moins nombreux, ne mentionnent pas d'effets toxiques. Cependant, la présence dans les préparations commercialisées des isomères 1PG2XE (ayant en position 1 un groupement hydroxyl) peut entraîner du fait de leur métabolisme des effets toxiques semblables à ceux des dérivés éthyléniques.

• Différents travaux ont démontré le rôle des métabolites (aldéhydes et acides) dans la toxicité des éthers de glycol. Ceci permet de proposer un regroupement des éthers de glycol par type de métabolite formé.

L'analyse des données chez l'homme montre que :

• Les effets rapportés sont compatibles avec ceux observés chez l'animal, même si le nombre d'observations et d'études est relativement restreint et les

données sur l'exposition insuffisantes pour conclure de manière définitive, du fait notamment de l'exposition simultanée à d'autres produits toxiques.
• Des effets systémiques chez l'homme ont été rapportés avec l'EGME, l'EGEE et leurs acétates. L'exposition à ces éthers de glycol a été associée à des effets hématologiques (anémie, leucopénie, granulopénie, lymphopénie, thrombopénie), des altérations du spermogramme et une diminution de la fertilité masculine, une augmentation du risque d'avortements et de malformations fœtales. L'homme est moins sensible que certaines espèces animales à l'effet hémolysant de l'EGBE, mais quelques cas d'hémolyse ont été rapportés au cours d'intoxications aiguës par cet éther de glycol.

Analyse critique des études

Concernant l'analyse critique des données, plusieurs remarques méthodologiques méritent d'être formulées.
• Les études publiées sur la toxicité des éthers de glycol présentent des méthodologies variables, ce qui les rend difficiles à comparer les unes aux autres. Certains travaux anciens dont les méthodes ne correspondent plus à des critères acceptables aujourd'hui ne peuvent être pris en considération au même titre que des travaux plus récents. Les techniques ont évolué au cours du temps. A titre d'exemple, la batterie des tests de la toxicologie génétique s'est enrichie. Si la majorité des éthers de glycol n'apparaît pas mutagène, l'utilisation de tests mieux appropriés et plus performants semble nécessaire.
• D'une façon générale, les études disponibles sur la reproduction ne sont pas standardisées, ce qui rend difficile une analyse comparée des effets pour les différentes familles d'éthers de glycol. Les travaux sont difficilement comparables lorsqu'ils ne sont pas effectués sur les mêmes espèces ni par les mêmes voies d'administration du produit.
• Les résultats des études concernant les effets sur les fonctions gonadiques mâles et femelles et les effets sur la fertilité sont peu représentatifs des effets attendus dans l'espèce humaine parce que les travaux expérimentaux utilisent des animaux de laboratoire, sélectionnés pour leur haute fécondabilité, alors que l'espèce humaine est caractérisée par la fragilité de ses capacités de reproduction.
• Certains effets n'ont été pris en considération que récemment dans l'évaluation des dangers des produits chimiques, en général, et des éthers de glycol, en particulier. Ainsi, on ne dispose que de peu de données sur les effets immunotoxiques ou sur ceux d'une exposition très prolongée. Ainsi, des études sur les effets cancérogènes ne sont disponibles que pour l'EGBE et l'EGEE. L'induction de tumeurs par l'EGBE dans une espèce de rongeurs montre bien la nécessité de telles études.
• Les métabolites qui, pour la série éthylénique, sont considérés comme responsables de la toxicité, n'ont pas été recherchés systématiquement dans les études publiées.

Recommandations

L'analyse critique et la synthèse de l'ensemble des données disponibles a conduit le groupe d'experts à formuler trois chapitres de recommandations : un domaine concernant l'information et le suivi des populations exposées en milieu professionnel ; un domaine concernant la réglementation devant être associée aux éthers de glycol et permettant de limiter l'exposition de l'ensemble de la population ; enfin, un domaine de recommandations de recherche nécessaire pour compléter le bilan toxicologique des éthers de glycol, comprendre les mécanismes impliqués dans cette toxicité, et connaître le devenir et les effets de ces substances dans l'environnement.

La grande majorité des résultats interprétables concernant les effets potentiels des éthers de glycol sur les systèmes biologiques et la santé a trait aux substances faisant déjà l'objet d'une limitation de leur utilisation domestique (EGME, EGEE et leurs acétates). Pour l'EGBE, on dispose de résultats complets qui montrent qu'il n'affecte pas toutes les fonctions étudiées de la même façon. Pour les autres dérivés de l'éthylène glycol, les résultats restent incomplets. Quant aux dérivés du propylène glycol, s'ils ne semblent pas présenter d'effets délétères notables (en dehors de l'isomère 1PG2ME), la plupart n'a pas fait l'objet d'études publiées. En attendant les résultats de recherches qui doivent être développées, l'attitude vis-à-vis de certains éthers de glycol peut reposer sur un raisonnement par analogie : à titre conservatoire, les effets connus des éthers de glycol étudiés peuvent être extrapolés éther par éther de glycol à des molécules de structure voisine et de métabolisme commun qui n'ont pas encore été étudiées.

Informer, former et prévenir

Informer les travailleurs exposés de la toxicité de certains éthers de glycol

Les éthers de glycol sont utilisés dans un grand nombre d'activités et de professions. Une prévention efficace implique une bonne connaissance du risque. Certains éthers de glycol ont une toxicité systémique élevée. L'absorption de la plupart de ces solvants est importante, notamment par voie cutanée. Il est essentiel que les travailleurs exposés en soient informés et qu'ils sachent se protéger. Le groupe d'experts recommande que, dans le cadre de leur surveillance médicale, les travailleurs soient informés des effets toxiques des éthers de glycol auxquels ils sont exposés, des mesures préventives à mettre en œuvre et de la conduite à tenir en cas d'accident entraînant une exposition aiguë.

Sensibiliser les médecins du travail au suivi des populations exposées

Les indicateurs biologiques (acides alkoxyacétiques) urinaires sont la meilleure approche de l'évaluation de l'exposition aux éthers de glycol, parce qu'ils intègrent toutes les voies d'absorption, en particulier la voie transcutanée souvent prédominante avec les éthers de glycol. Pour l'EGME, l'EGEE, l'EGBE et leurs acétates, il existe des indicateurs biologiques d'exposition validés. Le groupe d'experts recommande la mesure régulière des indicateurs biologiques d'exposition à l'EGME, l'EGEE, l'EGBE et leurs acétates pour les travailleurs dans les secteurs concernés par ces expositions. Pour tous les éthers de glycol pour lesquels il existe un indicateur biologique d'exposition des valeurs guides françaises pourraient être établies.

Certains éthers de glycol peuvent être responsables d'une hypoplasie médullaire touchant préférentiellement la lignée neutrophile et/ou d'une atteinte des organes lymphoïdes se traduisant par une lymphopénie. Les données disponibles sont en faveur du caractère transitoire de ces effets qui régressent à l'arrêt de l'exposition. Cette toxicité hématologique est avérée en ce qui concerne l'EGME, l'EGEE et leurs acétates. Elle est possible en ce qui concerne les dérivés méthylés de la série éthylénique. Le groupe d'experts recommande que les travailleurs exposés à l'EGME, l'EGMEA, l'EGEE ou l'EGEEA bénéficient d'une surveillance hématologique régulière, sous la forme d'un hémogramme qui est le meilleur indicateur de ces effets hématotoxiques (neutropénie, lymphopénie) ; la fréquence, déterminée par le médecin du travail en fonction de l'exposition, doit être au moins annuelle.

Former les médecins du travail à la surveillance chez les populations à risque d'exposition des effets sur la reproduction et le développement

L'infécondité, difficulté pour un couple de concevoir un enfant dans un délai inférieur à deux ans, concerne en France un couple sur six. Parmi les facteurs responsables de l'infécondité, on retrouve certains éthers de glycol, comme d'autres produits chimiques largement utilisés en milieu professionnel. À une époque où la communauté scientifique s'interroge sur les raisons du déclin de la qualité du sperme et où les problèmes d'infécondité prennent une place croissante dans notre société, il est nécessaire de faire évoluer les procédures destinées à évaluer la toxicité sur la fonction de reproduction des substances chimiques mises sur le marché. Le groupe d'experts recommande de renforcer la prévention des risques liés à l'exposition aux éthers de glycol pour tous les travailleurs, en particulier ceux exposés aux éthers de glycol EGME, EGEE et leurs acétates ainsi que DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE. Il serait souhaitable que le médecin du travail interroge systématiquement ces travailleurs sur leur difficulté à concevoir un enfant. Le groupe d'experts souligne

la nécessité, en cas de grossesse, d'un changement de poste très précoce pour les femmes exposées à l'un de ces six éthers de glycol ou à l'un des acétates correspondants.

INCLURE LA TOXICOLOGIE DES ÉTHERS DE GLYCOL DANS LA FORMATION DES MÉDECINS

L'utilisation des éthers de glycol s'est beaucoup développée au cours des deux dernières décennies. Les applications de ces solvants sont aujourd'hui très diverses et un grand nombre de composés différents sont employés. Il est essentiel que les médecins du travail qui ont la charge de prévenir les effets nocifs pour la santé des nuisances professionnelles disposent d'une information complète et régulièrement mise à jour sur la toxicité des solvants en général et des éthers de glycol en particulier. Le groupe d'experts recommande que la formation initiale et la formation post-universitaire des médecins, et surtout des médecins du travail, comportent une information complète sur les effets toxiques des éthers de glycol et leur prévention.

Réglementer et contrôler

VEILLER AU RESPECT DE LA RÉGLEMENTATION CONCERNANT LES CONDITIONS D'EXPOSITION

Il n'existe pas, en France, de valeur réglementaire pour les concentrations atmosphériques maximales des éthers de glycol en milieu de travail. Cependant, des valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) sont recommandées par le ministère du Travail pour plusieurs composés : 5 ppm pour l'EGME, l'EGMEA, l'EGEE et l'EGEEA ; 25 ppm pour l'EGBE et 100 ppm pour le 2PG1ME et le DPGME. Les mesures doivent être effectuées dans les conditions requises, c'est-à-dire avec un appareil de prélèvement fixé à proximité des voies respiratoires du salarié. Le prélèvement doit être effectué sur la durée totale du poste de travail (8 heures) ou pendant une période représentative de l'exposition quotidienne. Le groupe d'experts recommande que le respect des VME, quand celles-ci existent, soit régulièrement contrôlé lorsque les préparations contenant des éthers de glycol sont utilisées en aérosols ou chauffées. Dans les autres situations, les éthers de glycol étant peu volatils, leur pénétration par voie respiratoire est négligeable et la surveillance des atmosphères ne semble pas utile.

Quel que soit le mode d'utilisation des éthers de glycol, la peau doit être protégée car l'absorption percutanée de ces solvants est importante. Beaucoup de gants de protection ne sont pas imperméables aux éthers de glycol et aux préparations qui en contiennent. Le groupe d'experts recommande d'imposer

une protection cutanée à tous les travailleurs exposés aux éthers de glycol en particulier les dérivés du mono- et du di-éthylène glycol. Tout contact direct doit être proscrit et, en particulier, ces solvants ne doivent jamais être employés pour le lavage des mains. Les gants de protection doivent avoir été testés pour leur imperméabilité aux éthers de glycol utilisés.

RÉGLEMENTER LA PRODUCTION ET/OU L'UTILISATION DE CERTAINS ÉTHERS DE GLYCOL

Des travaux expérimentaux ont démontré que l'EGME, l'EGEE et leurs acétates étaient toxiques pour la moelle osseuse et les organes lymphoïdes ; de même, leur toxicité testiculaire est élevée et l'exposition pendant la gestation a des effets délétères sur le développement du produit de conception.

L'arrêté du 7 août 1997 interdit la mise sur le marché et l'importation à destination du public de l'EGME, l'EGMEA, l'EGEE, l'EGEEA classés toxiques pour la reproduction en catégorie 2. Les arrêtés des 22 et 28 janvier 1998 ont suspendu la mise sur le marché des produits cosmétiques (et produits d'hygiène corporelle) et des médicaments contenant ces quatre éthers de glycol. Le groupe d'experts recommande de pérenniser ces mesures. Les décisions du 24 août 1999 vont dans ce sens.

En milieu professionnel, l'EGME, l'EGEE et leurs acétates sont encore utilisés dans plusieurs secteurs d'activité où les expositions peuvent être élevées : peinture en chantiers navals et dans l'aéronautique, sérigraphie... Le groupe d'experts recommande de limiter l'emploi de l'EGME, l'EGEE et de leurs acétates à des applications où ils seraient provisoirement irremplaçables et d'encourager leur substitution par d'autres solvants dont, en l'état des connaissances, les dangers sont estimés moins importants.

RECONSIDÉRER LA CLASSIFICATION ET L'ÉTIQUETAGE DE CERTAINS ÉTHERS DE GLYCOL

Selon la directive de la CEE 67/548 sur les substances dangereuses, douze éthers de glycol de la série éthylénique et huit de la série propylénique ont fait l'objet d'une détermination de leur classe de danger et de l'attribution de phrase de risque.

D'après les études sur leur pouvoir irritant, les éthers de glycol EGHE, DEGHE et TEGBE pourraient justifier d'un étiquetage Xi. Pour l'EGBE, des données nouvelles montrent sa cancérogénicité dans une espèce animale, ce qui justifierait un classement en catégorie 3 des substances cancérogènes (comme le propose l'INRS à la Commission européenne), et la phrase de risque R40 (possibilité d'effets irréversibles), le pictogramme Xn (nocif) restant le même. Les données disponibles concernant les effets possibles sur la reproduction (toxicité testiculaire et/ou effets sur le développement) de certains éthers de glycol (EGDME, DEGEE, DEGDME, TEGME, TEGDME)

justifieraient une réévaluation de leur classe de danger et de leur étiquetage. Le groupe d'experts recommande de réexaminer la classification de ces éthers de glycol en termes de classe de danger et de phrase de risque. Il recommande que des mesures soient prises pour limiter l'utilisation de l'EGBE dans les spécialités pharmaceutiques et que, en tout état de cause, la présence d'EGBE et sa nocivité soient indiquées dans la composition des cosmétiques.

CONTROLER LA PRODUCTION D'IMPURETÉS, Y COMPRIS DES ISOMÈRES, AU COURS DE LA SYNTHÈSE DES ÉTHERS DE GLYCOL

Lors de la fabrication des éthers de glycol de la série propylénique, des isomères 1PG2XE (dérivés alkyl ou aryl) sont synthétisés avec le produit principal 2PG1XE. Ces isomères, qui peuvent représenter jusqu'à 10 % de la préparation, suivent une voie métabolique différente du produit principal lorsqu'ils pénètrent dans l'organisme. Métabolisés en aldéhydes et acides comme les éthers de glycol de la série éthylénique, ils sont donc potentiellement plus dangereux que l'isomère principal. Ainsi, des travaux expérimentaux effectués avec le 1PG2ME mettent en évidence une toxicité, en particulier sur le développement. Le groupe d'experts recommande qu'une surveillance rigoureuse de la production des isomères 1PG2XE soit effectuée lors de la synthèse des dérivés propyléniques, afin qu'elle reste inférieure à 2 % en concentration finale. En effet, les études réalisées avec le 2PG1ME en présence de 1 % à 2 % de 1PG2ME n'ont pas mis en évidence d'effet toxique. Le groupe d'experts recommande de ne pas utiliser les isomères 1PG2XE en tant que tels, en particulier le 1PG2ME dont des études ont montré la toxicité.

Développer des recherches pour mieux évaluer le danger et le risque

DÉVELOPPER UNE TECHNIQUE DE DOSAGE SIMPLE ET SENSIBLE DES MÉTABOLITES CHEZ L'HOMME

Compte tenu des risques d'exposition cutanée et du pouvoir de pénétration par cette même voie des éthers de glycol, les métabolites sont analysés dans des prélèvements biologiques comme l'urine pour évaluer les expositions. Les méthodes analytiques les plus utilisées relèvent de la chromatographie en phase gazeuse, mais nécessitent des extractions et la concentration des prélèvements urinaires. La chromatographie liquide haute performance (HPLC) ne requiert pas une préparation importante des échantillons mais sa sensibilité de détection par absorption UV est faible. Le groupe d'experts recommande de mettre en place des techniques standardisées comme l'HPLC-spectrométrie de masse (HPLC-SM) qui permet de séparer tous les

métabolites (sauf le CO_2) et qui devrait permettre d'atteindre des seuils de détection faibles, compatibles avec des taux d'exposition de quelques ppm.

METTRE EN PLACE DES PROTOCOLES STANDARD POUR LES ÉTUDES À RÉALISER

L'analyse des travaux publiés disponibles, pour la plupart anciens, montre que l'absence de standardisation des protocoles toxicologiques nuit à l'interprétation des résultats. Il est donc impératif de mettre en place des protocoles standard pour chacun des effets recherchés. De nombreux progrès ont été réalisés en matière de législation pour la standardisation de ces protocoles au niveau européen ou de l'OCDE. Néanmoins, le groupe d'experts souhaite, au vue de l'analyse réalisée, attirer l'attention sur la nécessité d'introduire dans les protocoles sur le développement, une exposition aux éthers de glycol pendant la période pré-implantatoire. Il souhaiterait également que le suivi neurocomportemental soit poursuivi au-delà de la naissance.

D'autre part, les lésions testiculaires ou ovariennes devraient être recherchées systématiquement au niveau microscopique. En vue de l'extrapolation des données à l'espèce humaine, certains protocoles d'étude de la fertilité, utilisant en particulier la souris, ne sont pas bien adaptés. Les particularités physiologiques et l'extrême sensibilité de la spermatogenèse humaine aux agressions de nature chimique doivent être prises en considération dans cette extrapolation, avec une marge de sécurité élevée. Le groupe d'experts suggère la création d'un réseau européen de scientifiques chargés de proposer des protocoles d'études du développement et de la toxicité testiculaire chez l'animal.

COMPLÉTER LES ÉTUDES TOXICOLOGIQUES DE CERTAINS ÉTHERS DE GLYCOL

Les données disponibles concernant certains éthers de glycol indiquent des effets toxiques possibles hématologiques, testiculaires ou sur le développement fœtal, mais sont insuffisantes pour permettre une véritable évaluation de la toxicité. C'est le cas de l'EGnPE, l'EGiPE, l'EGPhE, l'EGDME, l'EGDEE, du DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGDME, TEGME et TEGDME. Le groupe d'experts recommande de compléter les données toxicologique de ces substances. En ce qui concerne les effets hématologiques, le groupe d'experts recommande de développer des travaux sur les diverses sous-populations de cellules souches myéloïdes et lymphocytaires et sur la réponse immune.

Il est nécessaire de procéder à des recherches sur les effets toxiques à long terme des éthers de glycol, en tenant compte des différentes voies de pénétration. La cancérogénicité des éthers de glycol n'a fait l'objet que de deux études publiées. Toutes deux ont utilisé le rat et la souris. L'une d'entre elles, concernant l'EGEE, est négative. L'autre a montré que l'EGBE induisait des tumeurs hépatiques et gastriques chez la souris. Les informations disponibles sont

encore insuffisantes pour ces deux substances et inexistantes pour les autres. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des études de la cancérogénicité et de la toxicité à long terme de tous les éthers de glycol d'usage courant, en particulier de l'EGME, l'EGMEA, l'EGEE, l'EGEEA, l'EGBE, l'EGBEA, du DEGEE, du DEGBE, du DEGBEA, du 2PG1ME et du 2PG1MEA, du 2PG1EE et du 2PG1EEA, ainsi que du DPGME. Même s'il est prévu de diminuer ou d'arrêter l'emploi de certaines de ces substances, il est important de disposer d'informations sur leur cancérogénicité car plusieurs ont été largement utilisées.

Les dérivés du di- ou triéthylène glycol tels que DEGDEE, TEGEE, TEGBE, DEGHE et certains éthers de glycol disubstitués du propylène (PGDME, PGDEE) ont été étudiés succinctement sur le plan toxicologique. On ne dispose pas d'information sur leur métabolisme. Il est probable que certains éthers di-substitués du propylène glycol soient partiellement transformés en acides alkoxypropioniques et qu'en conséquence ils aient des effets toxiques semblables à ceux du 1PG2ME en particulier sur le développement. Le groupe d'experts recommande de faire une évaluation toxicologique complète de ces produits et de leurs métabolites avant leur utilisation comme produits de substitution. Les études devraient comprendre une recherche de la toxicité sur le développement dans au moins deux espèces et des travaux de toxicocinétique.

Chaque monoéther du propylène glycol possède deux isomères et chaque monoéther du dipropylène glycol quatre isomères. De plus, il existe plusieurs énantiomères des éthers de polypropylène glycol. La toxicité de ces différents isomères et énantiomères n'est généralement pas étudiée. Les études toxicologiques, quand elles existent, ont été réalisées sur des mélanges d'isomères et d'énantiomères dont la composition n'est pas connue et dont on ignore si elle est identique ou non à celles des préparations commerciales utilisées. Le groupe d'experts recommande que les études toxicologiques soient toujours réalisées en utilisant des substances précisément identifiées. Quand il s'agit de mélanges d'isomères et d'énantiomères, la nature de chacun d'entre eux et leurs proportions respectives doivent être précisées.

ENCOURAGER LA RECHERCHE COGNITIVE

Les mécanismes moléculaires responsables de la toxicité des éthers de glycol ne sont pas élucidés. À la lumière des travaux réalisés jusqu'à maintenant, il apparaît que ce sont les métabolites (aldéhyde et acides alkoxyacétiques) qui sont responsables de cette toxicité. Différents mécanismes ont été évoqués : altérations de condensation de la tubuline avec un effet aneuploïdogène ; interférence avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques ; inhibition des enzymes de réparation de l'ADN ; modifications des processus apoptotiques. Le groupe d'experts recommande d'approfondir l'étude du mécanisme d'action des éthers de glycol et de leurs métabolites. Il souligne l'intérêt

d'étudier les interactions avec d'autres substances susceptibles d'intervenir dans les systèmes de synthèse et de réparation de l'ADN ou encore dans les phénomènes apoptotiques.

Les données publiées sur la génotoxicité des éthers de glycol concernent rarement les lignées germinales, alors qu'il est possible que tout ou partie des effets toxiques testiculaires et sur le développement fœtal en résulte. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des études de génotoxicité sur les lignées germinales en commençant par les éthers de glycol qui sont les plus utilisés. Il attire l'attention sur l'intérêt explicatif de ces études pour le mécanisme d'action.

Un certain nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme des éthers de glycol (alcool déshydrogénase, aldéhyde déshydrogénase, cytochrome P450) ont une activité modulable par différentes substances endogènes (dopamine, sérotonine) et exogènes ; leur activité peut être induite par l'exposition répétée aux éthers de glycol. Le groupe d'experts recommande de développer des études permettant d'évaluer l'importance de ces caractéristiques métaboliques dans le mécanisme d'action des éthers de glycol.

Réaliser des études cliniques et épidémiologiques

En raison du caractère partiel des données expérimentales sur la cancérogénicité des éthers de glycol et leur toxicité sur la fonction de reproduction, des résultats pourraient être attendus d'enquêtes menées dans les populations professionnelles. Par ailleurs, ces potentialités toxiques éventuelles des éthers de glycol pourraient être modulées par l'existence d'une susceptibilité, liée au polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme. Le groupe d'experts recommande d'entreprendre au sein de populations professionnelles des études cliniques et épidémiologiques sur la toxicité des éthers de glycol, ainsi que sur l'impact de la susceptibilité individuelle.

Évaluer le risque environnemental par des études expérimentales et sur le terrain

D'après les données disponibles, les éthers de glycol ne présenteraient pas de toxicité aiguë élevée dans les écosystèmes. Mais les données expérimentales sur la toxicité à moyen et long terme, en particulier sur la reproduction, manquent totalement. On ne dispose d'aucun résultat sur les espèces benthiques, alors que les sédiments constituent le compartiment le plus pollué en cas de contamination du milieu aquatique. Aucune donnée n'existe concernant le milieu terrestre. Le groupe d'experts recommande que des études complémentaires, expérimentales et *in situ* soient effectuées pour évaluer les risques environnementaux. Ces études sont d'autant plus nécessaires que les éthers de glycol pourraient potentialiser les effets des autres polluants en favorisant leur absorption.

Communications

Les contributions présentées dans la partie « communications » se situent en dehors du cadre de l'expertise, c'est-à-dire de l'analyse critique des données de la littérature. Ces textes sont destinés à donner un éclairage complémentaire dans des domaines non directement abordés par le groupe d'experts.

La contribution de Raymond Vincent (Institut national de recherche et de sécurité) apporte des informations sur l'exposition aux éthers de glycol en milieu professionnel. L'INRS dispose de deux séries de données distinctes : mesures d'exposition réalisées lors d'une étude de cartographie menée de 1988 à 1993 par l'INRS, dans le cadre d'un projet « éthers de glycol », et mesures d'exposition réalisées par les huit laboratoires interrégionaux de chimie des Caisses régionales d'assurance maladie (CRAM), archivées dans la base de données COLCHIC (Collecte des données de laboratoires de chimie de l'INRS et des CRAM) depuis 1987. Certaines de ces données ont été reprises dans la synthèse, pour présenter la situation de l'exposition professionnelle aux éthers de glycol en France.

La contribution de Pierre-Olivier Droz (Institut universitaire romand de santé au travail) présente les connaissances toxicocinétiques disponibles chez l'homme, dans un objectif d'application à la surveillance biologique en milieu professionnel. En effet, une estimation de l'exposition basée sur des mesures de la teneur en éther de glycol de l'atmosphère professionnelle sous-estime la dose absorbée en raison de la forte pénétration cutanée. La recommandation de l'utilisation de la surveillance biologique comme marqueur de choix pour l'exposition nécessite une analyse de ses relations avec les taux biologiques de la substance mère ou de ses métabolites. Cette contribution permet d'apprécier la validité scientifique de cette mesure.

La contribution de Pascal Empereur-Bissonnet (EDF-GDF) présente la méthodologie d'une évaluation de risque. L'objectif de cette contribution était de rapporter les différentes étapes d'une évaluation de risques. Elle permet de situer l'expertise réalisée ici sur les éthers de glycol au niveau de la première étape : l'identification des dangers de certains éthers de glycol à partir de l'analyse des études ayant permis d'établir une relation causale entre la survenue d'un effet toxique et l'exposition à certains éthers de glycol (expérimentations animales et observations chez l'homme). L'évaluation de risque, qui aide à la décision dans un contexte d'incertitude, notamment lorsque les données scientifiques sont lacunaires, pourrait constituer une prochaine étape après cette expertise. A ce jour, elle n'a été réalisée au niveau européen que pour deux éthers de glycol.

Le texte de Frédéric Yves Bois (Institut national de l'environnement industriel et des risques) expose comment la modélisation de la toxicocinétique

peut être utilisée dans le cadre de l'évaluation de risques pour simuler ou prédire des mesures de doses effectives à partir des concentrations ou doses d'exposition.

Basée sur l'analyse de micro-environnements, la contribution d'André Cicolella (Institut national de l'environnement industriel et des risques) présente un exemple de l'utilisation de scénarios pour estimer l'ordre de grandeur d'une exposition, ici celle des consommateurs vis-à-vis de certains éthers de glycol susceptibles d'être présents dans des produits d'usage courant.

Exposition professionnelle

En raison de leurs propriétés, les éthers dérivés de l'éthylène glycol et du propylène glycol constituent une famille d'agents chimiques très utilisés dans la formulation de nombreux produits à usage industriel ou domestique : peintures, encres, vernis, produits d'entretien, cosmétiques... Au niveau professionnel, l'utilisation des éthers de glycol correspond à un grand nombre d'activités et de professions.

Généralités

L'utilisation des éthers dérivés de l'éthylène glycol remonte aux années trente (Cicolella, 1992), mais c'est surtout au début des années soixante, avec l'apparition des peintures polyuréthannes, époxydiques, vinyliques et acryliques que leur emploi s'est accru (figure 1). Vers le milieu des années quatre-vingt, en raison des propriétés toxicologiques des dérivés éthyléniques, des dérivés propyléniques réputés moins toxiques sont apparus.

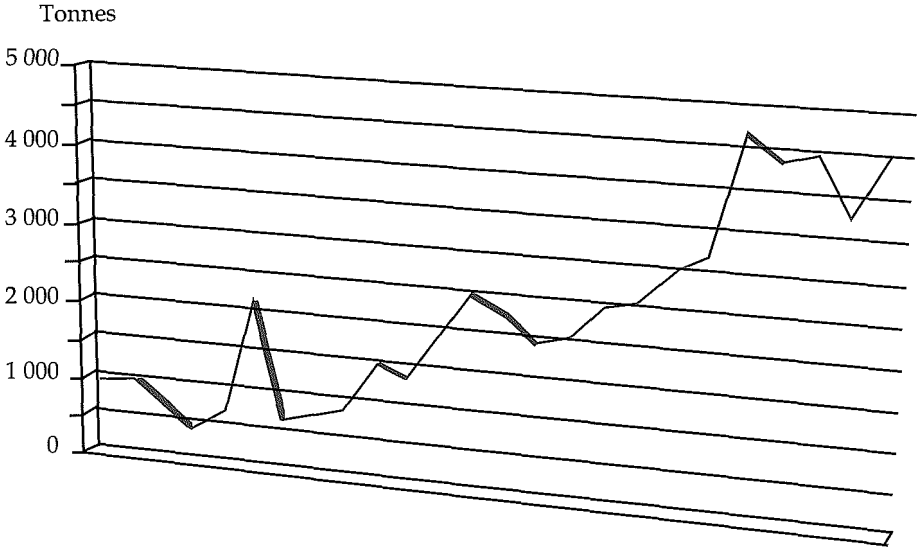


Figure 1 : Evolution des importations (tonnes) d'EGEEA, de 1967 à 1991 (Direction générale des Douanes)

Produits et secteurs d'activité concernés

Une exploitation de la base de données SEPIA (Substances et préparations industrielles automatisées) de l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité), réalisée en 1991, a montré que sur 20 200 produits répertoriés, 9,7 % contenaient des éthers dérivés de l'éthylène glycol et 1,4 % des dérivés du propylène glycol (Cicolella, 1992).

Les principales utilisations des dérivés éthyléniques (87 %) correspondaient à cette époque à quatre grandes catégories de produits :
- peintures, encres et vernis (68 %) ;
- cosmétiques (7 %) ;
- produits d'entretien (7 %) ;
- fluides de coupe (5 %).

Les trois éthers dérivés de l'éthylène glycol les plus fréquemment employés dans ces formulations étaient :
- l'éthylène glycol butyléther (EGBE) ;
- l'éthylène glycol éthyléther acétate (EGEEA) ;
- l'éthylène glycol éthyléther (EGEE).

Pour les dérivés du propylène glycol, le propylène glycol méthyléther (PGME, deux isomères α et β et propylène glycol méthyléther acétate (PGMEA, deux isomères α et β étaient à cette époque les plus utilisés.

Généralement, les éthers de glycol ne sont pas les composants uniques des catégories de produits industriels énumérés ci-dessus. Dans le cas des peintures, notamment, ils sont mélangés à d'autres agents chimiques tels que les hydrocarbures aromatiques, les esters, les cétones, les alcools et l'eau. L'usage d'éther de glycol pur est limité 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 ou domestiques très largement utilisés, l'exposition professionnelle concerne pratiquement tous les secteurs d'activité (Vincent, 1996) :
- protection de surfaces par cataphorèse ;
- mise en peinture de véhicules neufs ;
- réparation automobile (carrossiers et peintres) ;
- peinture d'avions ;
- sérigraphie (papier, carton, plastiques) ;
- tampographie (horlogerie, accessoires pour automobiles) ;
- impression offset ;
- impression et vernissage de feuilles de fer blanc (*coil-coating*) ;
- vernissage de boîtes métalliques à usage alimentaire ou autre ;
- fabrication de peintures et vernis ;
- peinture de charpentes métalliques lors de leur fabrication ;
- peinture en bâtiment ;
- fabrication de circuits imprimés ;
- teinture et vernissage de meubles ;

- peinture sur matières plastiques (enjoliveurs de roues) ;
- salons de coiffure ;
- ménage et entretien ;
- lavage de voitures ;
- usinage mécanique...

Dans ces secteurs, l'exposition professionnelle est liée à l'inhalation de vapeurs d'éthers de glycol présentes dans l'air des lieux de travail, mais également à l'absorption cutanée résultant d'un contact direct avec l'éther de glycol ou le produit en contenant. Compte tenu des caractéristiques physicochimiques de certains éthers de glycol (Dugard et coll., 1984), la voie d'absorption cutanée peut être la voie d'exposition prépondérante.

Valeurs limites d'exposition professionnelle

Il n'existe pas actuellement en France de valeurs réglementaires concernant l'exposition professionnelle aux éthers de glycol. Des valeurs limites d'exposition, exprimées en termes de concentrations dans l'air des lieux de travail et recommandées par le ministère du Travail (INRS, 1996), figurent dans le tableau I.

Tableau I : Valeurs limites d'exposition (VME) recommandées en France pour les principaux éthers de glycol

	Valeur limite de moyenne d'exposition	
Ether de glycol	ppm	mg/m^3
Ethylène glycol méthyl éther (EGME)	5	16
Ethylène glycol méthyl éther acétate (EGMEA)	5	24
Ethylène glycol éthyl éther (EGEE)	5	19
Ethylène glycol éthyl éther acétate (EGEEA)	5	27
Ethylène glycol butyl éther (EGBE)	25	120
2 propylène glycol 1 méthyl éther (2PG1ME)	100	360

Pour l'EGEE et son acétate (EGEEA), il existe également une valeur guide d'Indicateur biologique d'exposition (IBE), utilisable en France, qui a été fixée à 100 mg d'acide éthoxyacétique (métabolite de l'EGEE et de l'EGGEA) par gramme de créatinine. La valeur de cet IBE est obtenue par détermination de la concentration en acide éthoxyacétique dans un échantillon d'urine prélevé en fin de poste de travail et en fin de semaine de travail (Brondeau et Schneider, 1997). Cette méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle à l'EGEE et à son acétate présente l'avantage de prendre en compte l'ensemble des voies de pénétration du toxique dans l'organisme, et notamment la voie cutanée qui peut jouer un rôle prépondérant lors de l'utilisation d'éthers

de glycol. Pour que la situation d'exposition soit jugée acceptable, il ne faut pas que la concentration mesurée en acide éthoxyacétique soit supérieure à la valeur guide de l'IBE.

Mesure de l'exposition professionnelle

La mesure de l'exposition professionnelle peut être réalisée en utilisant deux types de méthodologies :
- prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail ;
- surveillance biologique.

Mesure de l'exposition par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail

Les vapeurs de composés organiques (éthers de glycol, solvants...) présents dans l'air des lieux de travail sont piégées par aspiration au travers d'un tube de charbon actif relié à une pompe individuelle de prélèvement assurant un débit de 100 cm^3/minute et régulé à ± 5 %. Le tube de charbon actif est fixé à proximité immédiate des voies respiratoires du salarié et le prélèvement est généralement effectué sur la durée totale du poste de travail (8 heures) ou pendant une période de temps plus courte, sous réserve que celle-ci soit représentative de l'exposition pendant la totalité du poste de travail.

Après prélèvement, les vapeurs piégées sur le tube de charbon actif sont désorbées à l'aide de 1 millilitre de dichlorométhane. La solution de désorption est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec colonne capillaire et détection par ionisation de flamme. Les polluants présents dans la solution de désorption sont quantifiés par étalonnage interne ou externe. L'exposition est calculée à partir des concentrations déterminées dans la solution de désorption et du volume d'air prélevé.

Cette méthode développée par l'INRS (Vincent et coll., 1990) présente l'avantage de pouvoir mesurer simultanément l'exposition aux éthers de glycol et aux autres solvants (aromatiques, cétones, esters, alcools...) généralement associés aux éthers de glycol dans les préparations ou les utilisations industrielles.

Mesure de l'exposition par analyse des métabolites urinaires

Les éthers dérivés de l'éthylène glycol sont métabolisés par action de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase (Moss et coll., 1986 ; Foster et coll., 1986). Cette biotransformation aboutit à la formation de métabolites ultimes : les acides alkoxyacétiques (AAA) présents dans l'urine.

Pour les principaux éthers dérivés de l'éthylène glycol, on aboutit à la formation des acides suivants :

EGME et EGMEA → acide méthoxyacétique (MAA)

EGEE et EGGEA → acide éthoxyacétique (EAA)

EGBE et EGBEA → acide butoxyacétique (BAA)

Le métabolisme des éthers dérivés du propylène glycol n'aboutit pas à la formation d'acides alkoxyacétiques, sauf dans le cas de quelques isomères propyléniques (1PG2XE) généralement présents en faible quantité dans les produits industriels, qui sont métabolisés sous forme d'acides alkoxypropioniques.

Le dosage des acides alkoxyacétiques dans les urines de salariés exposés est réalisé après estérification par le bromométhylpentafluorobenzène. Les esters résultants sont quantifiés par chromatographie en phase gazeuse avec colonne capillaire et détection par ionisation de flamme (Groeseneken et coll., 1989). Les concentrations en AAA, ainsi mesurées par étalonnage interne (étalon interne : acide 3-chloropropionique) sont corrigées en fonction de la concentration urinaire en créatinine, déterminée par la méthode colorimétrique de Jaffé.

L'INRS dispose de deux séries de données distinctes concernant l'exposition professionnelle aux éthers de glycol :
- mesures d'exposition réalisées lors d'une étude de cartographie menée de 1988 à 1993 par l'INRS, dans le cadre du projet « Ethers de glycol » ;
- mesures d'exposition réalisées par les huit laboratoires interrégionaux de chimie des Caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) et archivées dans la base de données COLCHIC (Collecte des données des Laboratoires de Chimie de l'INRS et des CRAM) depuis 1987.

Etude de cartographie de l'exposition aux éthers de glycol réalisée par l'INRS de 1988 à 1993

Des mesures d'exposition par analyse de l'air des lieux de travail et par surveillance biologique ont été réalisées dans 63 établissements utilisant des produits contenant des éthers de glycol :
- peintures, encres et vernis ;
- cosmétiques ;
- produits d'entretien ;
- fluides de coupe.

Au total, l'exposition de 944 salariés a été mesurée par prélèvement atmosphérique individuel d'une durée d'environ 8 heures (durée totale du poste de travail). La répartition des secteurs d'activité examinés et des mesures d'exposition réalisées figure dans le tableau II.

Pour chaque salarié concerné par une mesure d'exposition atmosphérique individuelle, un recueil d'un échantillon d'urine a été effectué en début et en fin de poste de la journée au cours de laquelle était réalisée la mesure d'exposition atmosphérique (Vincent et coll., 1996). Au cours de cette étude,

Tableau II : Répartition des secteurs d'activité et des mesures d'exposition dans l'étude de cartographie de l'INRS

	Répartition (N)			
Activité	Etablissements	Salariés	Prélèvements atmosphériques	Prélèvements urinaires
Peintures, encres et vernis				
Ind. peintures	5	248	328	412
Sérigraphie	6	110	295	270
Coil coating	3	143	261	298
Emballages métalliques	3	79	168	158
Tampographie	3	29	84	96
Ind. matières plastiques	2	19	79	38
Cataphorèse	2	12	66	102
Peinture en bâtiment	11	63	63	126
Fab. de circuits imprimés	2	13	57	112
Charpentes métalliques	2	23	50	93
Ind. du meuble	2	50	48	100
Peinture automobile	1	20	39	80
Offset	1	11	39	20
Réparation automobile	2	8	38	16
Peinture aéronautique	2	20	28	56
Cosmétiques				
Salons de coiffure	10	53	26	159
Produits d'entretien				
Femmes de ménage	1	17	60	123
Laveurs de voitures	4	13	17	30
Fluides de coupe				
Usinage mécanique	1	13	0	26
Total	**63**	**944**	**1 746**	**2 315**

chaque salarié a également rempli un questionnaire concernant son activité et la nature des produits utilisés durant la journée au cours de laquelle était réalisée la mesure d'exposition. La composition des produits utilisés a été étudiée par analyse d'échantillons ou sur la base de renseignements fournis par les fabricants. Ces informations ont été notamment exploitées pour établir une matrice emplois-expositions (Vincent, 1996).

Utilisation de peintures, encres et vernis

Les résultats de cette étude, durant laquelle l'exposition de 848 salariés a été mesurée, ont été publiés de manière très détaillée (Vincent, 1996 ; Vincent et coll., 1996). La formulation de 516 produits industriels utilisés par ces salariés a été examinée. Plus de la moitié (51,5 %) des peintures, encres, vernis et diluants contenaient des éthers de glycol. Par ordre décroissant, les plus fréquemment détectés étaient : l'EGEEA, l'EGBE, l'EGEE, le PGMEA, le

PGME et l'EGBEA. Dans ces produits industriels, la concentration en éthers de glycol était très variable, de moins de 1 % à 100 %.

L'EGME et son acétate sont les éthers de glycol qui ont été le moins souvent détectés dans l'air des lieux de travail. Les salariés les plus exposés à l'EGME travaillaient dans le secteur de la fabrication des circuits imprimés, activité nécessitant l'utilisation de vernis photosensibles pouvant contenir de l'EGME. Dans ce secteur, le niveau d'exposition atmosphérique à l'EGME était en moyenne de 2,3 ppm (étendue des mesures : 0,1-18,1 ppm), alors que la concentration moyenne en acide méthoxyacétique (MAA) dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste était de 39,2 mg/g de créatinine (étendue : 2-121,4 mg de MAA/g créatinine). Dans ce secteur, on a également relevé une coexposition, généralement plus faible, à d'autres éthers éthyléniques ou propyléniques. Dans les autres secteurs d'activité étudiés, l'utilisation de produits industriels contenant de l'EGME et son acétate se traduisait par des niveaux d'exposition beaucoup plus faibles.

L'EGEE et son acétate correspondaient aux éthers de glycol les plus fréquemment détectés dans l'air des lieux de travail. Les salariés les plus exposés appartenaient aux secteurs de l'aéronautique et de la sérigraphie. Dans l'aéronautique, la mise en peinture d'avions se traduisait par une exposition atmosphérique moyenne de 14,8 ppm d'EGEEA (étendue : 5,4-27,6 ppm) alors que la concentration moyenne en acide éthoxyacétique (EAA), mesurée dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste de travail, atteignait 109,1 mg d'EAA/g de créatinine (étendue : 2-237,4) (Vincent et coll., 1994, 1995). Les phases de peinture peuvent durer quelques heures et génèrent une pollution atmosphérique importante. Compte tenu du pouvoir de pénétration cutanée des vapeurs d'éthers de glycol, l'utilisation d'une protection respiratoire individuelle ne suffit pas à protéger efficacement les salariés. Les concentrations urinaires élevées d'EAA mesurées chez les peintres confirment cette hypothèse basée sur des études expérimentales menées chez l'homme (Johanson et Boman, 1990). Dans ce secteur il existait également une coexposition au PGMEA (moyenne 19,1 ppm, étendue 14,2-29,1 ppm).

En sérigraphie, la voie d'exposition cutanée joue un rôle majeur, en raison notamment des fréquentes opérations de nettoyage souvent réalisées, sans gants et à l'aide d'un chiffon trempé dans l'EGEE. La taille des feuilles imprimées peut également avoir une influence sur l'exposition : la fréquence des opérations de nettoyage et la quantité de vapeurs de solvants émise dans l'air des lieux de travail augmentent proportionnellement avec la taille de l'écran. La concentration moyenne atmosphérique en EGEE mesurée dans ce secteur était de 2,6 ppm (étendue 0,1-20,6 ppm) alors que la concentration en EAA, traduisant une exposition à l'EGEE et à son acétate, mesurée dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste était en moyenne de 20,2 mg d'EAA/g de créatinine (étendue : 2-126,8). Pour les autres secteurs d'activité, l'exposition atmosphérique moyenne était généralement inférieure

à 0,5 ppm d'éthylglycol ou d'acétate, alors que les concentrations urinaires moyennes en EAA étaient inférieures à 15 mg/g de créatinine.

Les salariés les plus exposés à l'EGBE étaient employés dans des unités de traitement de surface par cataphorèse. Alors que la moyenne des concentrations atmosphériques en EGBE était de 0,8 ppm (étendue 0,1-6,2), les concentrations urinaires en acide butoxyacétique (BAA) pouvaient atteindre 210 mg/g de créatinine dans des échantilons prélevés en fin de poste de travail. Là aussi, la voie d'exposition cutanée jouait un rôle prépondérant, notamment chez les salariés affectés à la pose d'électrodes sur la pièce à traiter et qui, au préalable, nettoyaient la surface avec un chiffon imprégné d'EGBE.

Une évaluation de l'exposition a également été menée chez 54 peintres en bâtiment utilisant des peintures en phase aqueuse ou solvant et contenant des éthers de glycol (Delest et Desjeux, 1995). En raison de la faible concentration en éthers de glycol dans les peintures utilisées (moins de 5 %) et du procédé d'application (brosse ou rouleau), l'exposition était relativement faible. Seuls trois peintres avaient des concentrations urinaires en acide butoxyacétique (BAA) supérieures à la limite de détection (2 mg/g de créatinine) et la valeur maximale atteignait 13,2 mg de BAA/g de créatinine.

Pour l'ensemble des secteurs d'activité explorés lors de cette étude, le PGME et son acétate ont également été détectés dans l'air des lieux de travail, mais de façon moins fréquente que l'EGEE et son acétate. Les concentrations atmosphériques en éthers propyléniques variaient entre 0,1 et 30 ppm. Pour ces polluants, l'exposition n'a pas été évaluée par *monitoring* biologique. D'autre part il faut signaler l'exposition simultanée, pratiquement systématique, à d'autres solvants : toluène, xylènes, cétones, esters, alcools...

Utilisation de produits d'entretien

L'exposition de 16 femmes de ménage, appartenant au service de nettoyage d'une mairie, et de 13 nettoyeurs de voitures, travaillant dans 4 garages, a été mesurée (Vincent et coll., 1993). La présence d'éthers de glycol a été détectée dans 22 produits d'entretien sur les 75 utilisés pendant ces mesures. L'EGBE entrait le plus fréquemment dans la formulation de ces produits d'entretien, et particulièrement celle des produits lave-vitre où les concentrations en EGBE variaient entre moins de 1 % et 20 %. L'exposition des femmes de ménage était faible : la concentration atmosphérique en EGBE était comprise entre < 0,1 et 0,4 ppm et la concentration en acide butoxyacétique dans les urines prélevées en fin de poste de travail était au maximum de 3,3 mg de BAA/g de créatinine. Cette exposition modérée pour les femmes de ménage peut s'expliquer par la faible durée d'utilisation des produits d'entretien, au maximum d'une demi-heure par poste de travail.

Les salariés affectés au nettoyage de voitures neuves ou d'occasion dans les garages avaient une exposition plus importante en raison notamment de la

durée d'utilisation (plusieurs heures par jour) et du contact cutané pratiquement permanent avec ces produits. D'autre part, la possibilité d'ingérer une partie de l'aérosol, notamment en espace confiné (habitacle de la voiture), est probablement une voie d'exposition à ne pas négliger. L'exposition atmosphérique à l'EGBE se situait entre 0,1 et 7,2 ppm, tandis qu'en moyenne la concentration urinaire en acide butoxyacétique, dans des échantillons prélevés en fin de poste de travail, atteignait 96,5 mg/g de créatinine (étendue : 7,4-371).

Utilisation de cosmétiques

L'exposition de 53 salariés travaillant dans 10 salons de coiffure a été évaluée. En raison de la nature de l'activité, il n'a pas été possible de réaliser de prélèvements individuels de l'air des lieux de travail ; en remplacement, des mesures d'ambiance à poste fixe ont été menées.

La composition de 43 produits capillaires a été étudiée. La présence d'EGBE (concentrations de 0,5 % à 5 %) a été détectée dans 7 produits de coloration sur 19 et dans 1 produit de « mise en plis » sur 13. Dans les autres formulations, la présence d'hexylène glycol, de 2PG1ME et de propylène glycol a été détectée.

Aucun solvant ou éther de glycol n'a été détecté dans l'air des lieux de travail, et aucune concentration en acides alkoxyacétiques supérieure à 2 mg/g de créatinine (limite de détection) n'a été détectée dans les urines des salariés récoltées en fin de poste de travail. Cette situation est très probablement liée aux conditions d'utilisation des produits capillaires : quelques dizaines de millilitres au maximum pour une teinture, et port de gants de protection pour appliquer la teinture sur les cheveux.

Utilisation de fluides de coupe

L'exposition de 13 salariés utilisant des fluides de coupe contenant de l'EGBE (concentrations de 1 % à 5 %) dans un atelier d'usinage mécanique a été mesurée par *monitoring* biologique. Dans ce cas, aucun prélèvement d'air des lieux de travail n'a été effectué. Les concentrations en acide butoxyacétique mesurées dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste de travail variaient entre < 2 et 8,3 mg de BAA/g de créatinine. Ces résultats correspondent à une exposition faible.

Pour chaque activité étudiée dans cette étude de cartographie, les concentrations moyennes en acides alkoxyacétiques dans les échantillons d'urine prélevés en fin de poste ont été calculées, afin de classer les expositions en fonction de ce critère (tableau III).

Tableau III : Classement des expositions professionnelles par secteur d'activité, en fonction de la concentration totale moyenne en acides alkoxyacétiques (mg/g créatinine) mesurée dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste de travail

	Concentration totale moyenne en acides alkoxyacétiques (mg/g créatinine)			
Activité	MAA + EAA + BAA	MAA	EAA	BAA
Peinture aéronautique	109,1	nd	109,9	nd
Laveurs de voitures	96,5	nd	nd	96,5
Fab. circuits imprimés	58,0	39,2	14,2	4,6
Cataphorèse	21,1	nd	3,3	17,9
Sérigraphie	20,2	nd	20,2	nd
Coil coating	13,3	nd	11,0	3,3
Charpentes métalliques	12,0	nd	9,6	2,4
Ind. peintures	10,1	2,3	3,9	3,9
Ind. meuble	9,1	2,3	3,9	2,9
Emballages métalliques	7,5	nd	2,5	5,0
Peinture automobile	7,1	nd	7,1	nd
Ind. matières plastiques	6,9	nd	6,9	nd
Tampographie	4,8	nd	2,6	2,2
Usinage mécanique	3,2	nd	nd	3,2
Offset	2,2	nd	nd	2,2
Peinture en bâtiment	< 2,0	nd	nd	< 2,0
Femmes de ménage	< 2,0	nd	nd	< 2,0
Réparation automobile	nd	nd	nd	nd
Salons de coiffure	nd	nd	nd	nd

MAA : acide méthoxyacétique ; EAA : acide éthoxyacétique ; BAA : acide butoxyacétique ; nd : aucune concentration supérieure à la limite de détection (LD) de 2 mg/g de créatinine n'a été détectée dans le lot d'échantillons d'urine ; < 2,0 : dans les séries comprenant des mesures < LD (nd) et des mesures > LD, les concentrations nd ont été remplacées par la valeur LD/2 (soit 1 mg/g) pour le calcul de la moyenne arithmétique.

Informations issues de la base de données d'exposition professionnelle COLCHIC

Créée en 1987, la base de données COLCHIC (Carton et Goberville, 1989) regroupe l'ensemble des résultats de mesures d'exposition aux agents chimiques et d'analyses de produits industriels réalisées par les huit Laboratoires Interrégionaux de Chimie des Caisses Régionales d'Assurance Maladie de la Sécurité Sociale et les laboratoires spécialisés de l'INRS. Actuellement, COLCHIC contient 505 140 résultats de mesures d'exposition à 594 agents chimiques. Ces résultats proviennent des 167 723 mesures d'exposition effectuées lors de 25 548 interventions menées dans 13 468 établissements industriels ou tertiaires. De la même manière, COLCHIC contient 51 131 résultats concernant la concentration de 845 agents chimiques dans 21 839 échantillons de produits industriels. De par la nature des informations archivées, COLCHIC constitue un outil essentiel pour repérer les nuisances chimiques en milieu professionnel (Vincent et Jeandel, 1997).

En ce qui concerne les données relatives aux éthers de glycol, 10 593 résultats de mesures d'exposition, obtenus à partir des 860 interventions menées dans 620 établissements y sont actuellement archivés. Pour les compositions de produits, COLCHIC contient 1 676 résultats d'analyse obtenus lors de 736 interventions menées dans 630 établissements.

Produits industriels

Les résultats relatifs à la présence d'éthers de glycol dans les produits industriels proviennent en majeure partie de l'analyse d'échantillons provenant de deux grandes catégories de produits : peintures, encres et vernis, et solvants et diluants.

La répartition des résultats par type d'éther de glycol mesurés dans l'ensemble des échantillons figure dans le tableau IV. Pour les dérivés éthyléniques, les éthers les plus fréquemment détectés dans les produits industriels sont l'EGEEA, l'EGBE et l'EGEE. Ces trois dérivés éthyléniques représentent 87,2 % des résultats obtenus pour cette famille. Pour les dérivés propyléniques, les éthers prépondérants sont le 2PG1ME et le 2PG1MEA, qui représentent 95,3 % des résultats obtenus pour cette famille.

Tableau IV : Répartition par éthers de glycol des résultats d'analyse de produits industriels, dans la base de données COLCHIC

Ethers de glycol	N°CAS	Nombre de résultats
EGEEA	111-15-9	348
2PG1ME	107-98-2	340
EGBE	111-76-2	335
2PG1MEA	108-65-6	270
EGEE	110-80-5	221
EGBEA	112-07-2	71
EGME	109-86-4	47
2PG1EEA	54839-24-6	27
EGMEA	110-49-6	14
1PG2MEA	70657-70-4	3
Total		1 676

Ces résultats confirment ceux obtenus lors de l'exploitation de la base de formulations SEPIA (Cicolella, 1992), tant au niveau des catégories de produits contenant des éthers de glycol que des éthers de glycol les plus fréquemment présents dans les formulations.

Mesures d'exposition

Les mesures d'exposition archivées dans la base COLCHIC ont été réalisées par prélèvement d'ambiance ou individuel sur des durées variables : de quelques dizaines de minutes à huit heures. Les résultats ont été obtenus en utilisant la technique d'évaluation de l'exposition décrite précédemment (Vincent et coll., 1990). La répartition des résultats par type d'éther de glycol figure dans le tableau V. Les éthers de glycol les plus fréquemment détectés dans les atmosphères de travail sont par ordre décroissant l'EGEEA, le 2PG1ME, le 2PG1MEA, l'EGEE et l'EGBE. Ces cinq éthers représentent 90,7 % des résultats de mesures d'exposition archivées dans la base COLCHIC.

Tableau V : Répartition des résultats des mesures d'exposition professionnelle aux éthers de glycol, dans la base de données COLCHIC

Ethers de glycol	N°CAS	Nombre de résultats
EGEEA	111-15-9	2 676
2PG1ME	107-98-2	2 638
2PG1MEA	108-65-6	1 761
EGEE	110-80-5	1 336
EGBE	111-76-2	1 195
EGBEA	112-07-2	373
EGME	109-86-4	334
2PG1EEA	54839-24-6	153
EGMEA	110-49-6	89
DPGME	34590-94-8/ 20324-32-7	27
DEGBE	112-34-5	11

Les statistiques concernant les résultats de mesures d'exposition individuelle figurent dans le tableau VI. Ces résultats indiquent notamment que, dans certaines situations, les expositions les plus fortes pouvaient atteindre plusieurs centaines de milligrammes par mètre cube. Ce constat, mis à part les expositions au 2PG1ME, concerne moins de 5 % des situations d'exposition.

Une étude de la répartition des résultats au cours du temps, pour les dérivés éthyléniques et propyléniques, montre que, de 1987 à 1994, ce sont surtout les éthers éthyléniques qui ont été mesurés dans les atmosphères de travail, alors qu'à partir de 1994 les résultats de mesures d'exposition concernent principalement les dérivés propyléniques. Sans généraliser, cette situation incline à estimer que les éthers de glycol éthyléniques ont vu leur utilisation décroître à partir de 1993-1994, alors qu'à partir de cette période l'emploi des dérivés propyléniques s'est accru.

Tableau VI : Résultats des mesures d'exposition effectuées, de 1987 à 1998, sur une durée comprise entre 60 et 480 minutes

			Mesures d'exposition (mg/m³)			
Ether de glycol	N°CAS	Nombrederésultats	Moyenne	Médiane	Etendue	Percentile 95
EGEEA	111-15-9	913	8,6	3	0,1-183	39
2PG1ME	107-98-2	880	33,4	6	0,1-841	182,5
EGBE	108-65-6	622	11,5	3	0,1-550	31
2PG1MEA	110-80-5	455	16,4	2,1	0,1-561	79
EGEE	111-76-2	347	3,1	0,5	0,1-53,6	13
EGBEA	112-07-2	106	3,2	2	0,1-35	12,5
EGME	109-86-4	67	30,7	4,6	0,1-701	65
2PG1EEA	54839-24-6	46	8,5	1,95	0,1-30	27
EGMEA	110-49-6	29	5,3	0,87	0,1-59	21,5

Secteurs d'activité concernés

L'exposition professionnelle aux éthers de glycol a été détectée dans tous les secteurs d'activité, industriels et tertiaires. Ce constat est étroitement lié à la nature des produits utilisés (peintures, produits d'entretien...) qui couvre effectivement une gamme d'utilisations très large et très variée. Les niveaux d'exposition ainsi que la nature des éthers de glycol varient d'un secteur à l'autre. La répartition des résultats de mesures d'exposition par famille d'éther de glycol et par branche d'activité est représentée sur la figure 2.

L'exposition aux éthers de glycol concerne principalement les secteurs d'activité suivants, répertoriés suivant la nomenclature des activités et des produits de l'INSEE (code NAF) :

- métallurgie (NAF 27) ;
- travail des métaux (NAF 28) ;
- fabrication de machines électriques (NAF 31) ;
- fabrication de radios télévisions (NAF 32) ;
- fabrication d'instruments médicaux, d'optique et d'horlogerie (NAF 33) ;
- industrie automobile (NAF 34) ;
- fabrication d'autres matériels de transport (NAF 35) ;
- industrie chimique (NAF 24) ;
- industrie du caoutchouc, matières plastiques (NAF 25) ;
- édition, imprimerie (NAF 22) ;
- fabrication de meubles (NAF 36) ;
- travail du bois et fabrication d'articles en bois (NAF 20).

Dans l'industrie chimique, l'exposition correspond essentiellement à l'utilisation d'éthers de glycol pour la fabrication de peintures, encres et vernis.

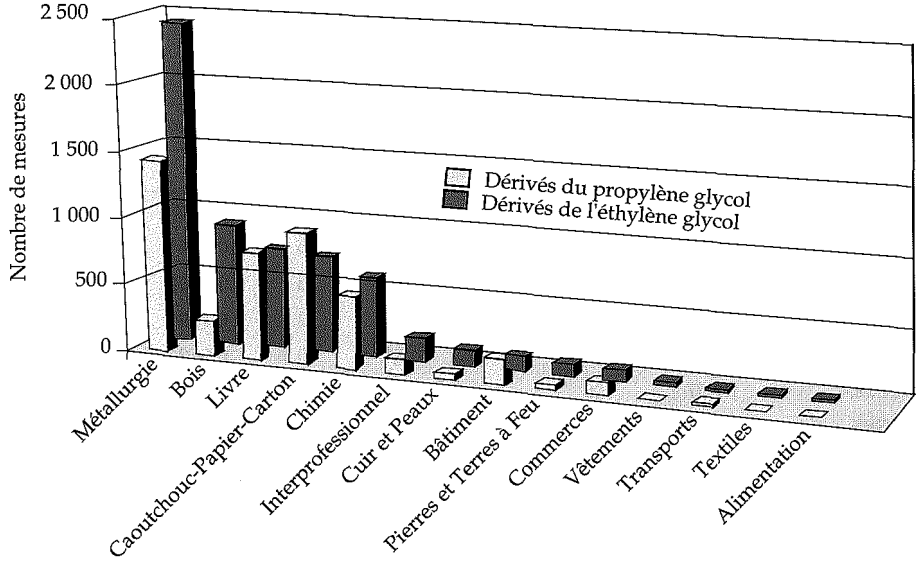


Figure 2 : Répartition des mesures d'exposition par branche d'activité et par famille (1988-1993)

Pour les autres secteurs d'activité, l'exposition résulte de l'utilisation de peintures, encres et vernis, contenant des éthers de glycol et mis en œuvre par divers procédés : pulvérisation, techniques d'impression par sérigraphie, offset...

Les statistiques concernant les mesures d'exposition individuelle réalisées dans ces secteurs figurent dans le tableau VII.

Postes de travail concernés

Les principaux postes de travail concernés par une exposition aux éthers de glycol sont les suivants :

- application de peinture par pulvérisation ;
- application de peinture à la brosse, au rouleau ;
- vernisseuses à rideau ;
- opérations de nettoyage en général (à l'aide de solvant) ;
- électrophorèse ;
- conducteurs de machine à sérigraphier ;
- nettoyage d'écrans en sérigraphie ;
- impression offset ;
- impression par flexographie ;
- impression par héliogravure.

Il faut noter ici que les postes de travail d'impression par sérigraphie ou d'autres procédés ne concernent pas seulement le secteur de l'imprimerie et de

Tableau VII : Exposition aux éthers de glycol pour les principaux secteurs d'activité – Résultats en mg/m³ des prélèvements individuels réalisés de 1987 à 1998, d'une durée supérieure à 60 minutes et inférieure ou égale à 480 minutes

Code de division NAF/Secteur d'activité	EGEEA	EGEE	EGBEA	EGBE	EGMEA	EGME	2PG1ME	2PG1MEA	2PG1EEA
20 Travail du bois et fabrication d'articles en bois	13,2[a] (22)[b] 0,1-68[c] 4,5[d] (66)[e]	5 (30) 0,5-25 2,7 (17)	-	0,7 (6) 0,5-2	1 (1)	-	6,7 (17) 1,5-70 1,5 (70)	9,8 (12) 2-29 8 (29)	-
22 Edition, imprimerie, reproduction	13,7 (148) 0,1-149 7 (50)	33,5 (86) 0,1-561 3 (129)	5,7 (41) 0,5-35 2 (30)	3,1 (45) 0,1-26 0,2 (13,2)	-	0,6 (1)	23,5 (209) 0,1-411 6 (102)	8 (110) 0,2-140 4 (33,3)	-
24 Industrie chimique	6,2 (109) 0,1-64 3 (27)	3,8 (52) 0,1-44 1,6 (11)	< 0,1 (4)	1,3 (42) 0,1-12 0,6 (3)	-	26,3 (3) 10-35	4,4 (33) 0,2-26 4,5 (23)	23,9 (113) 0,1-550 4 (126)	-
25 Industrie du caoutchouc et des plastiques	6,1 (70) 0,1-48 2,1 (23,1)	10 (27) 0,1-65 3 (45)	2,3 (28) 0,1-7 1,4 (6,9)	3,8 (19) 0,1-12,6 1,2 (12,6)	3,1 (16) 0,2-18,1 0,7 (18,1)	10 (16) 0,4-52 1,2 (52)	92,2 (170) 0,1-841 49,6 (278)	7,2 (64) 0,1-54,7 2 (34)	2,2 (10) 1,5-3 2,2 (3)
27 Métallurgie	6,6 (38) 0,1-139 0,9 (28)	194,3 (3) 9-495	-	0,5 (28) 0,1-2,1 0,2 (1,9)	-	-	10,8 (24) 0,2-131 1 (92)	0,1 (22) 0,1-1,2 0,1 (0,3)	< 0,1 (10)
28 Travail des métaux	3,4 (64) 0,1-36,7 0,5 (13)	2,7 (23) 0,1-10,1 2 (8,2)	1,4 (19) 0,5-6 0,5 (6)	1,2 (64) 0,1-19 0,5 (3)	-	-	7,4 (132) 0,5-39 4,8 (28,1)	4,2 (93) 0,1-52 2 (13)	1,7 (2) 0,5-3
31 Fabrication de machines et appareils électriques	2,6 (14) 0,1-7 2,5 (7)	0,3 (3) 0,1-1	< 0,1 (2)	3,4 (7) 0,8-5,3	-	8,3 (8) 0,8-33,5	3,9 (14) 0,1-7,5 4 (7,5)	15,9 (5) 0,1-28	0,4 (2) 0,1-0,8
32 Fabrication d'équipements de radio, télévision et communication	4,2 (49) 0,1-16,3 1,9 (13,4)	19 (57) 0,1-97,2 11,5 (80,3)	1,7 (8)	8,8 (34) 0,5-32,4 8 (23,2)	0,6 (6) 0,3-0,9	69,8 (20) 0,1-701 5,6 (600)	17,5 (21) 2-73 13,5 (62)	10,6 (3) 3-17,4	10 (1)
33 Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie	22 (57) 2,6-70 16,8 (57)	-	-	6,5 (14) 0,2-16 5,5 (16)	-	-	3,3 (18) 0,2-9 2,7 (9)	6,5 (52) 0,5-15 6 (14)	-
34 Industrie automobile	9,8 (12) 0,1-55 8 (55)	1,4 (7) 0,1-6	-	0,9 (7) 0,1-3	-	-	1,2 (2) 0,5-2	16 (6) 0,5-49	-
35 Fabrication d'autres matériels de transport	12,8 (13) 0,1-42 9 (42)	2,8 (12) 0,1-21 0,1 (21)	-	-	29,5 (2) 0-59	0,1 (2) 0,1-0,1	-	70,7 (3) 1,5-209	-
36 Fabrication de meubles ; industries diverses	5,6 (188) 0,1-79 2,7 (24)	10,2 (109) 0,1-120 1,9 (57)	-	5,7 (33) 0,1-53,6 1 (48,3)	10,5 (4) 1,6-21,5	27,3 (12) 0,1-65 23,5 (65)	4,7 (33) 0,5-22 3 (18)	6,6 (72) 0,1-60,1 2 (28)	-

a : moyenne arithmétique ; b : nombre de résultats ; c : étendue des mesures ; d : valeur de la médiane ; e : valeur du percentile 95. Les valeurs du percentile et de la médiane ne sont indiquées que pour un nombre de mesures supérieur ou égal à 10.

l'édition. En effet, ces techniques d'impression peuvent être utilisées, par exemple, dans l'industrie électronique pour l'impression de circuits imprimés, l'impression de façades d'appareils électroménagers ou encore l'impression de tissus destinés à la fabrication de parapluies, l'impression de boîtes contenant des boissons...

La technique de vernissage au rideau, utilisable pour des objets plats, concerne des secteurs d'activité très variés :
- industrie électronique (circuits imprimés) ;
- métallurgie (vernissage de feuilles métalliques destinées à la fabrication d'emballages) ;
- industrie du bois et du meuble (vernissage de parquets, de portes de meubles...).

L'électrophorèse est un procédé de protection anticorrosion très utilisé dans l'industrie automobile, mais également dans les secteurs de la métallurgie ou du travail des métaux.

L'application de peinture au rouleau ou à la brosse concerne principalement le secteur du bâtiment, alors que l'application de peinture ou vernis par pulvérisation concerne pratiquement tous les secteurs d'activité :
- industrie automobile ;
- industrie aéronautique ;
- construction de bateaux, remorques... ;
- industrie des matières plastiques ;
- chaudronnerie industrielle ;
- fabrication d'équipements électroménagers ;
- industrie du meuble (bois, métal...).

Pour ces postes de travail, l'exposition est extrêmement variable tant du point de vue qualitatif que quantitatif. À titre d'exemple, les profils d'exposition qualitatifs de conducteurs de machine à sérigraphier et d'impression par flexographie sont représentés sur la figure 3.

Pour ces postes de travail, les statistiques concernant les résultats de mesures d'exposition figurent dans le tableau VIII.

L'analyse de ces résultats indique que les postes de travail les plus exposés aux éthers dérivés de l'éthylène glycol sont ceux de la sérigraphie et de l'application de peinture par pulvérisation. L'EGEE et son acétate sont les principaux éthers de glycol à l'origine de l'exposition. Ce constat confirme celui observé lors de l'étude réalisée par l'INRS.

Pour les éthers dérivés du propylène glycol, ce sont les postes de travail d'impression par flexographie qui présentent les niveaux d'exposition les plus importants. Dans ce cas précis, c'est le 2PG1ME qui est la source principale d'exposition.

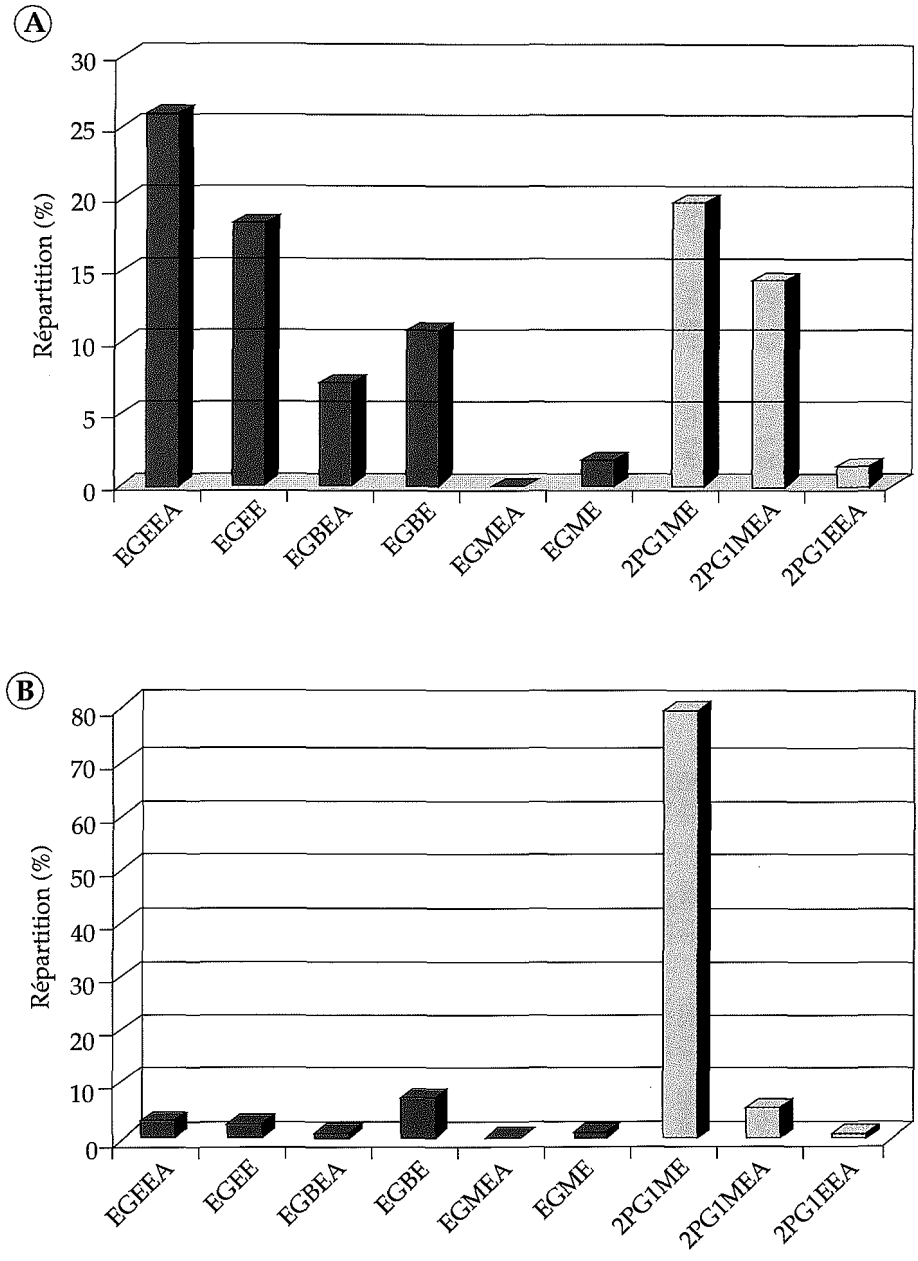


Figure 3 : Profils d'exposition qualitatifs pour des postes de travail d'impression par sérigraphie (A) et flexographie (B) : répartition (%) des résultats des prélèvements individuels d'une durée comprise entre 60 et 480 minutes

Tableau VIII : Exposition aux éthers de glycol pour les principaux postes de travail – Résultats en mg/m³ des prélèvements individuels réalisés de 1987 à 1998, d'une durée supérieure à 60 minutes et inférieure ou égale à 480 minutes

Poste de travail	EGEEA	EGEE	EGBEA	EGBE	EGMEA	EGME	2PG1ME	2PG1MEA	2PG1EEA
Application de peinture ou vernis par pulvérisation pneumatique	8,1[a] (169)[b] 0,1-109[c] 2[d] (38)[e]	17,1 (76) 0,1-495 2 (90)	1,2 (4) 0,1-3,1	2,3 (58) 0,2-21 1 (11)	20,2 (5) 1,6-59	20,2 (17) 0-65 8 (65)	6,3 (73) 0,5-92 2,8 (23,9)	8 (90) 0,5-60,1 4 (31)	30 (1)
Postes de travail situés sur les vernisseuses à rideau	4,7 (39) 0,2-12,5 3 (12)	3,1 (38) 0,2-23 0,5 (19)	0,5 (5) 0,5-0,5	0,7 (19) 0,1-3 0,5 (3)	0,6 (5) 0,3-0,9	19,7 (7) 10,8-34,8	11,5 (61) 0,2-150 4 (37)	4,5 (36) 0,1-31 1,1 (17,4)	< 0,1 (5)
Application de peinture ou vernis à la brosse ou au rouleau	4,6 (29) 0,2-33 1,3 (31)	8,1 (13) 0,5-44 2 (44)	-	0,9 (21) 0,2-3 0,6 (2,1)	-	-	20,9 (21) 0,5-119 14 (38)	26,5 (2) 26-27	11,7 (17) 0,5-30 9 (30)
Application d'un revêtement par électrodéposition (électrophorèse)	2,3 (5) 0-5	0,3 (6) 0-1	-	1 (3) 0-3	-	-	-	-	-
Sérigraphie : conducteurs de machine à sérigraphier manuelle ou automatique	9,4 (220) 0,1-149 4,2 (40,5)	24,6 (155) 0,1-561 4 (108)	3,6 (61) 0,5-35 2 (11)	5,5 (92) 0,1-32,4 2 (19,9)	-	0,3 (15) 0,1-0,7 0,3 (0,7)	18,6 (168) 0,1-212 6,2 (100)	6 (122) 0,1-54,7 3,1 (25)	2,6 (13) 0,5-10 2,1 (10)
Sérigraphie : opérations de nettoyage d'écrans	10,2 (25) 0-46 5 (37)	8,3 (21) 0,4-41 2 (33)	0,7 (3) 0,5-1	1,9 (9) 0,2-8	1 (1)	-	41 (33) 0,1-411 13 (406)	16,1 (18) 0,3-140 6,4 (140)	0,5 (1)
Impression offset	8,3 (27) 0,2-42,5 5,6 (23,5)	22,3 (3) 1,2-64	1,1 (8) 0,5-2,7	1,5 (13) 0,1-6 0,2 (6)	-	-	16,7 (61) 0,2-320 3 (35)	4,9 (17) 0,1-42 0,8 (42)	-
Opérations de nettoyage en général, et à l'aide de solvants	0,7 (18) 0,1-3,2 0,1 (3,2)	0,7 (16) 0,5-2,1 0,1 (2,1)	-	12,5 (2) 6-19	-	-	4,1 (4) 0,2-8	7,9 (3) 2,3-19	-
Impression par flexographie	1,2 (8) 0,2-3,3	46,9 (7) 1,8-103	< 0,1 (2) < 0,1	0,4 (20) 0,2-0,5 0,5 (0,5)	-	-	94,2 (212) 0,2-841 148 (304)	12,7 (15) 0,5-44 1 (44)	0,5 (2)
Impression par héliogravure	4,9 (5) 0,5-15	-	-	0,2 (7) 0,1-0,5	-	44,5 (2) 37-52	12,1 (82) 0,2-297 4 (24,4)	2,4 (5) 0,5-4	-

a : moyenne arithmétique ; [b] : nombre de résultats ; [c] : étendue des mesures ; [d] : valeur de la médiane ; [e] : valeur du percentile 95.

En conclusion, les données d'exposition collectées par les Laboratoires interrégionaux de chimie des CRAM, archivées dans la base COLCHIC, et celles obtenues lors de l'étude menée par l'INRS indiquent que l'exposition professionnelle aux éthers de glycol concerne pratiquement tous les secteurs d'activité. Généralement, cette exposition aux éthers de glycol est associée à celle d'autres solvants, tels que les hydrocarbures aromatiques, les alcools, les esters, les cétones...

Depuis les années 1993-1994, l'utilisation des éthers dérivés de l'éthylène glycol semble être en recul, alors que l'utilisation des dérivés propyléniques paraît augmenter. Dans certaines applications comme la sérigraphie, les éthers dérivés du propylène glycol, tels que le PGME et son acétate, peuvent constituer des substituts acceptables aux éthers dérivés de l'éthylène glycol. Il faudra cependant veiller à la composition de ces produits et vérifier la teneur en isomère β, dont la toxicité est proche de celle des éthers dérivés de l'éthylène glycol.

La modification des procédés et l'utilisation de protection collective (ventilation au poste de travail) ou individuelle (gants notamment) sont autant de moyens qui permettront de réduire l'exposition professionnelle lorsque techniquement il n'est pas possible de trouver des agents chimiques de substitution.

En raison du pouvoir de pénétration cutanée de certains éthers de glycol, la surveillance de l'exposition professionnelle doit associer des techniques de mesure par analyse de l'air des lieux de travail et de mesure d'indicateurs biologiques d'exposition, tels que les acides alkoxyacétiques dans l'urine.

Raymond VINCENT

Service Evaluation et Prévention du Risque Chimique
Institut national de recherche et de sécurité, Vandœuvre les Nancy

BIBLIOGRAPHIE

BRONDEAU MT, SCHNEIDER O. Indicateurs biologiques d'exposition : principes de base et valeurs guides utilisables en France. INRS, *Cahiers de Notes Documentaires* ND 1997, 2065-169-97

CARTON B, GOBERVILLE V. La base de données COLCHIC. INRS, *Cahiers de Notes Documentaires*, ND 1989, 1716-34-89

CICOLELLA A. Les éthers de glycol : état actuel des connaissances, perspectives de recherche. INRS, *Cahiers de Notes Documentaires* ND 1992, 1890-148-92

DELEST A, DESJEUX F. Evaluation de l'exposition aux éthers de glycol chez 54 peintres en bâtiment. *Rev Med Trav* 1995, **2** : 113-117

DUGARD PH, WALKER M, MAWDSLEY SJ, SCOTT RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Persp* 1993, **57** : 193-197

FOSTER PMD, BLACKBURN DM, MOORE RB, LLOYD SC. Testicular toxicity of 2-methoxyacetaldehyde, a possible metabolite of ethylene glycol monomethyl ether, in the rat. *Toxicol Lett* 1986, **32** : 73-80

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *Int Arch Occup Environ Health* 1989, **61** : 249-254

JOHANSON G, BOMAN A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind Med* 1990, 48 : 778-792

MOSS EJ, THOMAS LV, COOK MW, WALTERS DG, FOSTER PMD et coll. The role of metabolism in 2-methoxyethanol induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 480-489

Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. INRS, *Cahiers de Notes Documentaires* ND 1996, 1945-153-93

VINCENT R, CICOLELLA A, POIROT P. Dosage des éthers de glycol dans les atmosphères de travail. *Analysis* 1990, **18** : 591-596

VINCENT R, CICOLELLA A, SUBRA I, RIEGER B, POIROT P, PIERRE F. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Appl Occup Environ Hyg* 1993, **8** : 580-586

VINCENT R, POIROT P, SUBRA I, RIEGER B, CICOLELLA A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **65** : 377-380

VINCENT R, POIROT P, SUBRA I, RIEGER B, CICOLELLA A. Exposition aux solvants organiques durant les opérations de décapage et d'application de peintures dans l'industrie aéronautique. *Surfaces* 1995, **253** : 36-39

VINCENT R, RIEGER B, POIROT P, SUBRA I. Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occup Hyg* 1996, **2** : 69-80

VINCENT R. Ethers de glycol : matrice emplois-expositions. INRS, *Cahiers de Notes Documentaires* ND 1996, 2009-162-96

VINCENT R, JEANDEL B. Apport de la base de données COLCHIC dans le repérage des nuisances chimiques en milieu professionnel. *Rev Med Trav* 1997, XXIV **4** : 176-184

Evolution des niveaux d'exposition entre 1987 et 1998

Les niveaux d'exposition ont été calculés, à partir des informations issues de la base de données COLCHIC, sur les périodes 1987-1992 et 1993-1998. La fin de la première période correspond à une baisse des mesures d'exposition aux éthers dérivés de l'éthylène glycol, alors que le début de la seconde période correspond à une augmentation des mesures d'exposition aux éthers dérivés du propylène glycol (figure 1). Les résultats pris en compte correspondent à des mesures d'exposition réalisées par prélèvement individuel sur une durée comprise entre 60 et 480 minutes. L'analyse a été réalisée pour l'ensemble des branches d'activité d'une part, et d'autre part pour le secteur de la métallurgie et celui de l'imprimerie pris séparément. Compte tenu de l'importante dispersion des niveaux d'exposition dans chaque situation, les comparaisons statistiques entre périodes ont été effectuées par le test de Kolmogoroff-Smirnov (comparaison des distributions) et par le test de Student (comparaison des moyennes). Les différences sont considérées significatives pour $p \leq 0{,}05$.

Les distributions des niveaux d'exposition aux différents produits, pour les deux périodes, sont représentées dans les figures 2, 3, 4, respectivement, pour les trois situations étudiées.

Ensemble des branches d'activité

Les statistiques descriptives sont présentées dans le tableau I et les résultats des tests dans le tableau II. Pour les trois éthers dérivés de l'éthylène glycol, EGEEA, EGBE et EGEE, la distribution des niveaux d'exposition est significativement déplacée vers les valeurs basses pour la période 1993-1998 ($p < 0{,}01$ dans les 3 cas). Pour EGEEA et EGBE, les niveaux moyens d'exposition durant la période 1993-1998 sont significativement inférieurs à ceux mesurés durant la période 1987-1992 ($p < 0{,}01$ dans les 2 cas). Pour l'EGEE, la différence n'est pas significative ($p = 0{,}097$).

Pour les deux dérivés du propylène glycol, 2PG1ME et 2PG1MEA, du fait de l'apparition de valeurs extrêmes élevées, les distributions sont significativement modifiées d'une période à l'autre ($p = 0{,}014$ et $p < 0{,}01$ respectivement), mais l'augmentation des niveaux moyens n'est pas significative.

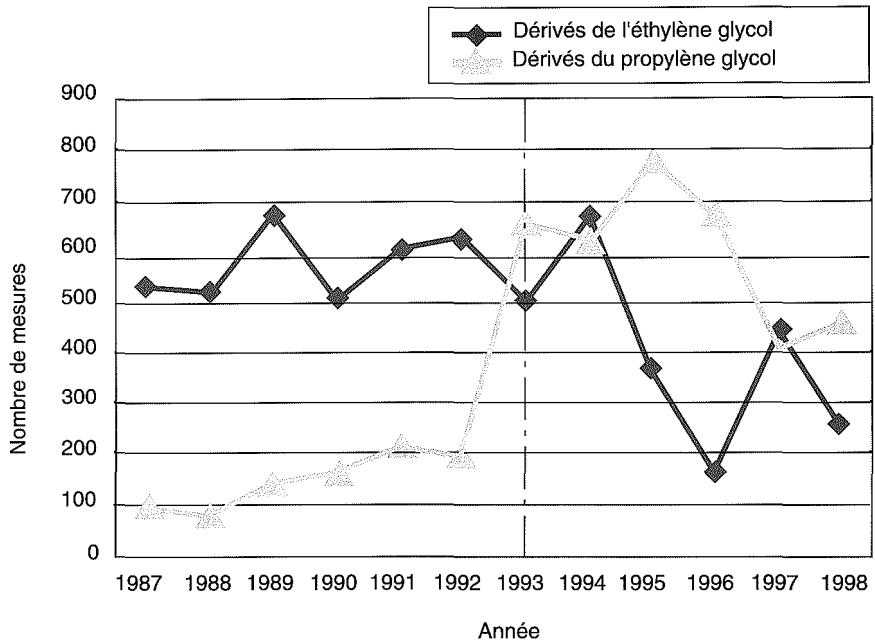


Figure 1 : Evolution des mesures d'exposition par famille, de 1987 à 1998

Branche d'activité de la métallurgie

Les statistiques descriptives sont présentées dans le tableau III et les résultats des tests dans le tableau IV. Pour les trois éthers dérivés de l'éthylène glycol, EGEEA, EGBE et EGEE, la distribution des niveaux d'exposition est significativement déplacée vers les valeurs basses pour la période 1993-1998 ($p < 0{,}01$, $p < 0{,}01$ et $p = 0{,}039$ respectivement). Pour EGEEA et EGBE, les niveaux moyens d'exposition durant la période 1993-1998 sont significativement inférieurs à ceux mesurés durant la période 1987-1992 ($p = 0{,}033$ et $p < 0{,}01$ respectivement). Pour l'EGEE, la diminution n'est pas significative, cependant seulement onze mesures ont été effectuées durant la période 1993-1998.

Pour les deux dérivés du propylène glycol, 2PG1ME et 2PG1MEA, du fait de l'apparition de valeurs extrêmes élevées, les distributions sont significativement modifiées d'une période à l'autre ($p = 0{,}043$ et $p < 0{,}01$ respectivement), alors que l'augmentation des niveaux moyens n'est pas significative.

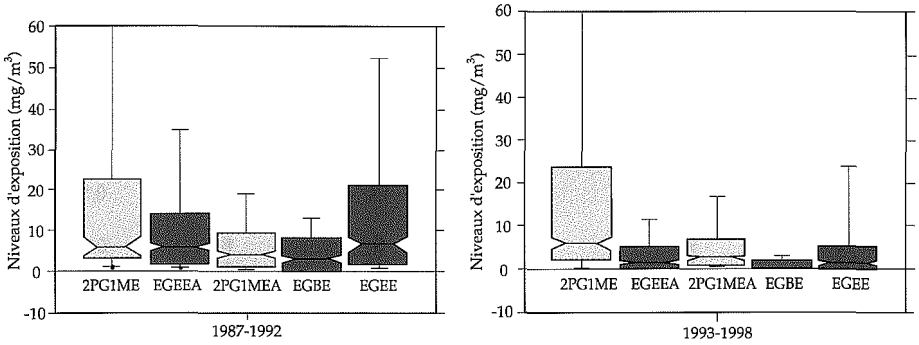


Figure 2 : Comparaison des niveaux d'exposition aux éthers de glycol mesurés de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité

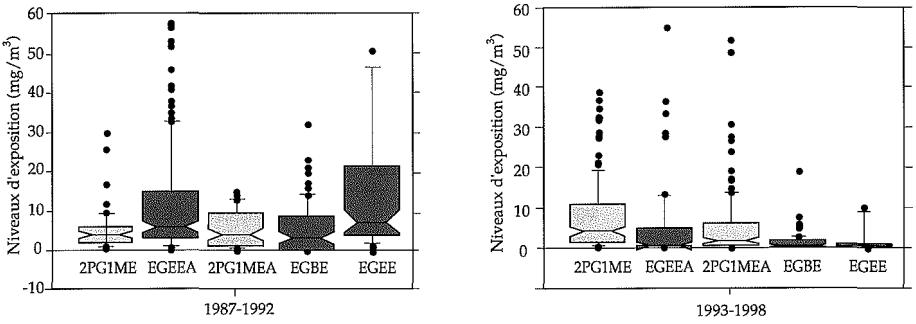


Figure 3 : Comparaison des niveaux d'exposition aux éthers de glycol mesurés de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, dans la métallurgie

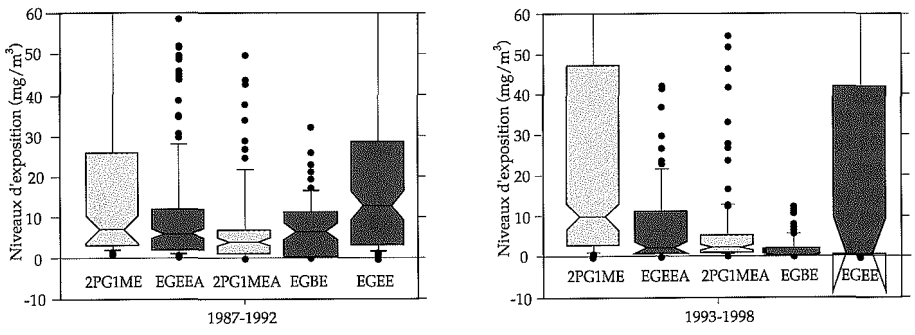


Figure 4 : Comparaison des niveaux d'exposition aux éthers de glycol mesurés de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, dans l'imprimerie

Tableau I : Mesures individuelles d'exposition (mg/m^3) réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité

Ether de glycol	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Etendue
EGEEA					
1987-1992	477	12,5	6	19	0,1-183
1993-1998	384	4,8	1,4	10,5	0,1-139
EGBE					
1987-1992	147	5,5	3	8	0,1-53,6
1993-1998	178	1,4	0,5	2,4	0,1-19
EGEE					
1987-1992	230	22,7	6,6	53,5	0,1-495
1993-1998	157	13,6	1,3	52,3	0,1-561
2PG1ME					
1987-1992	150	25,7	6	56,6	0,2-411
1993-1988	730	35	5,7	77,3	0,1-841
2PG1MEA					
1987-1992	212	8,1	4	14,2	0,1-140
1993-1998	406	13,3	2,4	55,7	0,1-550

Tableau II : Comparaison des distributions et des moyennes des résultats de mesures d'exposition réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité

Ether de glycol	Test de Kolmogorov-Smirnov	Test de Student
EGEEA	significatif ($p < 0,01$)	significatif ($p < 0,01$)
EGBE	significatif ($p < 0,01$)	significatif ($p < 0,01$)
EGEE	significatif ($p < 0,01$)	non significatif ($p = 0,097$)
2PG1ME	significatif ($p = 0,014$)	non significatif ($p = 0,17$)
2PG1MEA	significatif ($p < 0,01$)	non significatif ($p = 0,19$)

Tableau III : Mesures individuelles d'exposition (mg/m^3) réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, dans la branche d'activité de la métallurgie

Ether de glycol	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Etendue
EGEEA					
1987-1992	160	11,2	6	13,5	0,1-70
1993-1998	69	6,7	0,5	18,9	0,1-139
EGBE					
1987-1992	69	5,8	3	6,8	0,1-32,4
1993-1998	78	1,4	0,5	2,4	0,1-19
EGEE					
1987-1992	84	21,9	7	56,3	0,1-495
1993-1998	11	2,1	0,5	3,5	0,2-10
2PG1ME					
1987-1992	50	5,2	4	5,7	0,2-30
1993-1988	164	9,2	4	15,6	0,2-131
2PG1MEA					
1987-1992	68	5,4	4	4,5	0,1-15
1993-1998	119	6,7	1,7	20,5	0,1-209

Tableau IV : Comparaison des distributions et des moyennes des résultats de mesures d'exposition réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, dans la branche d'activité de la métallurgie

Ether de glycol	Test de Kolmogorov-Smirnov	Test de Student
EGEEA	significatif ($p < 0,01$)	significatif ($p = 0,033$)
EGBE	significatif ($p < 0,01$)	significatif ($p < 0,01$)
EGEE	significatif ($p = 0,039$)	non significatif ($p = 0,23$)
2PG1ME	significatif ($p = 0,042$)	non significatif ($p = 0,088$)
2PG1MEA	significatif ($p < 0,01$)	non significatif ($p = 0,67$)

Tableau V : Mesures individuelles d'exposition (mg/m^3) réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour les postes de travail de l'imprimerie

Ether de glycol	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Etendue
EGEEA	190	12,2	6	22,5	0,1-183
1987-1992	103	8,1	2	11,3	0,2-64
1993-1998					
EGBE	68	6,9	6,4	7,1	0,1-32,4
1987-1992	79	1,6	0,5	2,7	0,1-12,6
1993-1998					
EGEE	122	28,1	12,7	54,4	0,1-456
1987-1992	52	34,5	0,5	87,6	0,1-561
1993-1998					
2PG1ME	110	30,6	7	63,3	1-411
1987-1992	469	49,8	9,7	92,5	0,1-843
1993-1988					
2PG1MEA	93	8,4	3,8	17,2	0,1-140
1987-1992	117	5,8	2	10	0,2-54,7
1993-1998					

Tableau VI : Comparaison des distributions et des moyennes des résultats de mesures d'exposition réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour les postes de travail de l'imprimerie

Ether de glycol	Test de Kolmogorov-Smirnov	Test de Student
EGEEA	significatif ($p < 0,01$)	non significatif ($p = 0,075$)
EGBE	significatif ($p < 0,01$)	significatif ($p < 0,01$)
EGEE	significatif ($p < 0,01$)	non significatif ($p = 0,55$)
2PG1ME	non significatif ($p = 0,24$)	significatif ($p < 0,039$)
2PG1MEA	non significatif ($p = 0,12$)	non significatif ($p = 0,17$)

Postes de travail de l'imprimerie

Les statistiques descriptives sont présentées dans le tableau V et les résultats des tests dans le tableau VI. Pour les trois éthers dérivés de l'éthylène glycol, EGEEA, EGBE, et EGEE, la distribution des niveaux d'exposition est significativement déplacée vers les valeurs basses pour la période 1993-1998 ($p < 0{,}01$ dans les 3 cas), en particulier pour EGEE, où la valeur médiane passe de 12,7 mg/m^3 durant la période 1987-1992 à 0,5 mg/m^3 pour 1993-1998. En ce qui concerne le niveau moyen d'exposition, la diminution n'est significative que pour EGBE ($p < 0{,}01$).

Pour les éthers dérivés du propylène glycol, 2PG1ME et 2PG1MEA, la distribution des valeurs n'est pas significativement modifiée d'une période à l'autre. En revanche, le niveau moyen d'exposition au 2PG1ME est significativement plus élevée ($p = 0{,}039$) durant la période 1993-1998.

Raymond VINCENT, Bernard JEANDEL

Service Evaluation et Prévention du Risque Chimique
Institut national de recherche et de sécurité, Vandœuvre les Nancy

Surveillance biologique de l'exposition

La surveillance biologique est une méthode de choix pour la mesure de l'exposition aux éthers de glycol. En effet, les éthers de glycol pénètrent la peau rapidement et une estimation de l'exposition basée sur des mesures de l'air sous-estime donc la dose absorbée. Ce biais est bien évidemment dépendant des conditions d'exposition spécifiques.

Dans le présent document, seule la surveillance biologique comme marqueur de l'exposition sera considérée. Peu d'études existent concernant les marqueurs d'effet qui ne seront pas traités ici.

L'utilisation de la surveillance biologique comme marqueur d'exposition présuppose une bonne connaissance des relations entre celle-ci et les taux biologiques de la substance mère ou de ses métabolites. C'est pourquoi la plupart des études chez l'homme concernant la surveillance biologique des éthers de glycol sont des études toxicocinétiques. L'objectif de ce document est de faire un bilan des connaissances toxicocinétiques disponibles chez l'homme, et de voir si elles sont applicables à une surveillance biologique de l'exposition aux éthers de glycol. Les éthers de glycol étudiés chez l'homme sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Ethers de glycol pour lesquels des données de surveillance sont disponibles chez l'homme

Dérivés de l'éthylène glycol	EGME, EGEE(A), EGBE(A)
Dérivés du propylène glycol	2PG1ME(A), 2PG1EE, 1PG2EE, 1PG2MEA
Métabolites	MAA, EAA, BAA, EPA, MPA

Données toxicocinétiques obtenues chez des volontaires

EGME

La rétention pulmonaire de l'EGME est de 76 %. Après absorption, l'EGME est métabolisé en acide méthoxyacétique (MAA). Le MAA est excrété dans l'urine de façon non-conjuguée avec une demi-vie de 77,1 h et représente 85,5 % de la dose absorbée (Groeseneken, 1989).

EGEE, EGEEA

La rétention pulmonaire de l'EGEE (64 %) est très légèrement inférieure à celle de l'EGME. Son métabolisme aboutit à la formation d'acide éthoxyacétique (EAA), qui est éliminé dans l'urine avec une demi-vie estimée en premier lieu à 23,6 h puis à 42 h par les mêmes auteurs (Groeseneken et coll., 1986b, 1988). L'EAA dans l'urine n'est pas conjugué. L'EGEE est aussi inchangé, expiré en faible quantité (0,4 % de la dose absorbée dans l'air). L'absorption et le métabolisme sont proportionnels à la concentration d'exposition dans la gamme 2,5 à 10 ppm.

Mise à part la rétention pulmonaire, l'EGEEA se comporte de façon assez similaire à l'EGEE. Il est aussi métabolisé en EAA qui se retrouve dans l'urine. À noter que deux maxima d'excrétion inexpliqués sont observés dans les courbes d'élimination (Groeseneken et coll., 1986b, 1988).

EGBE

La rétention pulmonaire de l'EGBE est plus faible que pour les éthers de glycol décrits précédemment (57 %). Ceci s'explique par une absorption sur les muqueuses. Le métabolisme conduit à la formation de l'acide butoxyacétique (BAA) qui est excrété dans l'urine avec une demi-vie de 5,8 h. Cette excrétion est fortement variable d'un individu à l'autre et représente entre 17 % et 55 % de la dose absorbée (Johanson, 1986). Des travaux plus récents ont montré, chez des travailleurs, qu'une partie du BAA est excrétée sous forme conjuguée avec la glutamine, ce qui pourrait expliquer la variabilité et le faible rendement de l'excrétion urinaire du BAA libre (Rettenmeir, 1993 ; Sakai, 1933, 1994). L'étude de l'exposition cutanée à l'EGBE liquide a montré que cette voie est importante. Le fait de tremper quatre doigts dans l'EGBE pur pendant 2 heures correspond à une exposition de même durée à 20 ppm (Johanson et coll., 1988). Par ailleurs, dans le cas de solutions aqueuses d'EGBE, des travaux chez le rat ont montré que l'absorption cutanée n'est pas proportionnelle à la concentration. Elle est identique à 5 %, 10 %, 20 % et 100 %, mais elle double à 40 % et 80 %. L'eau facilite donc la pénétration de l'EGBE (Johanson, 1988). L'absorption cutanée de vapeur d'EGBE a été étudiée en exposant des volontaires soit uniquement par la peau, soit uniquement par voie respiratoire. Une comparaison a été réalisée, basée sur des mesures de l'EGBE dans le sang capillaire. Selon cette technique, l'absorption dermique est estimée comme représentant 75 % de la dose totale absorbée lors de l'exposition aux vapeurs d'EGBE (Johanson et Bomann, 1991). Néanmoins, des travaux de modélisation PBPK (*Physiologically based pharmacokinetic*) ont montré que l'utilisation du sang capillaire comme indicateur de la concentration dans le compartiment central induit une erreur importante, car celui-ci devrait être considéré comme sang veineux local. Une nouvelle estimation basée sur un modèle PBPK aboutit à une contribution dermique estimée de 25 % (Corley, 1994, 1997). Un modèle de PBPK, simulant aussi le

métabolisme selon une cinétique de type Michaelis-Menten, permet de définir que l'absorption et l'élimination de l'EGBE sont linéaires jusqu'à 600 ppm avec un effort physique de 150 W. Dans le même travail, l'importance de l'absorption simultanée d'alcool est également démontrée (Johanson, 1986).

2PG1ME

Seule l'exposition par inhalation a été étudiée pour cette substance. Cet isomère ne pouvant pas donner naissance à un acide alkoxylique, seul le comportement de la substance mère a été étudié. La diminution dans l'air alvéolaire et dans le sang est rapide, avec une demi-vie de 1 h à 1,5 h. Le 2PG1ME est également éliminé dans l'urine avec une demi-vie d'environ 2 h. Les concentrations urinaires sont plus consistantes exprimées sans correction à la créatinine (Jones et coll., 1997).

Mesures chez des travailleurs exposés professionnellement

Aux Etats-Unis, des mesures de surveillance biologique ont été effectuées dans une fonderie de précision chez 9 travailleurs exposés à l'EGEE. Toutes les mesures d'EGEE sanguin sont inférieures à la limite de détection (10 µg/l). En revanche, l'EAA est excrété dans l'urine de façon qualitativement proportionnelle à l'exposition pulmonaire mesurée sur 1 ou 2 jours (Clapp et coll., 1984). Plus récemment, également aux Etats-Unis, Lowry et coll. (1993) présentent les résultats d'une étude d'application de la surveillance biologique comme outil d'intervention dans un atelier de sérigraphie comportant 30 employés exposés à EGEEA. La mesure de l'EAA dans l'urine représente un excellent outil pour surveiller l'exposition, avant et après l'introduction de modifications (systèmes de ventilation) notamment.

En France, plusieurs études de l'INRS apportent des éléments intéressants (Vincent et coll., 1993, 1994, 1996). Dans un travail à grande échelle, l'exposition aux éthers de l'éthylène glycol, de même que l'excrétion correspondante à des acides alkoxylés sont mesurées dans 55 entreprises d'horizons divers. L'emploi de la surveillance biologique permet notamment d'identifier dans quels types d'entreprises les expositions sont prioritaires et de confirmer que les mesures dans l'air sous-estiment clairement l'exposition, dans certains cas. Dans un travail sur un petit collectif de 29 personnes occupées à des travaux de nettoyage employant l'EGBE, une relation statistiquement significative est trouvée entre le BAA (libre) et l'exposition, ou un indicateur d'activité (temps d'emploi du produit). En revanche, dans une autre étude chez 13 peintres employant l'EGEEA, les mêmes auteurs ne parviennent pas à mettre en évidence une relation statistiquement significative entre exposition et excrétion de l'EAA. Ceci serait dû à l'emploi important de protections respiratoires et à une résorption cutanée non négligeable.

En Suède, une étude de 19 sérigraphes exposés à l'EGEEA et à l'EGBEA montre une relation significative entre l'exposition à l'EGEEA et l'excrétion de l'EAA dans l'urine (Johanson et coll., 1989).

En Belgique, une étude détaillée de 5 sérigraphes pendant une semaine apporte plusieurs informations utiles. En premier lieu, l'accumulation de l'EAA au cours de la semaine est compatible avec la longue demi-vie observée chez des volontaires. Ensuite, une très bonne corrélation est obtenue entre l'exposition et l'excrétion de l'EAA (r = 0,92). Selon cette relation, pour une exposition à 5 ppm, on s'attend à une excrétion urinaire de l'EAA de 150 mg/g de créatinine (Veulemans et coll., 1987). Pour l'EGBE, une autre étude de 31 employés d'une usine de fabrication d'emballages montre une bonne relation exposition-excrétion urinaire de BAA libre. En revanche, l'urine du matin ne contient dans ce cas que de faibles concentrations de BAA (Haufroid et coll., 1997).

En Allemagne, 19 personnes exposées à l'EGEE, l'EGEEA et l'EGBE lors de la production de vernis sont étudiées. Aucune relation entre l'exposition et l'excrétion de l'EAA et du BAA n'est présentée. Les expositions sont toutes inférieures à 10 % de la limite dans l'air, pourtant les analyses de EAA et BAA traduisent des expositions respectivement 5 à 20 fois plus élevées. Cette étude confirme par ailleurs la demi-vie estimée chez des volontaires pour l'EAA avec une valeur de 57,1 h (Söhnlein et coll., 1993). Finalement, une étude de 6 peintres exposés au BAA montre qu'en moyenne 48 % de BAA est conjugué à la glutamine (Rettenmeir et coll., 1993).

Au Japon, une étude chez 70 personnes exposées à l'EGEE et l'EGBE dans cinq entreprises donne des résultats d'exposition et d'excrétion urinaire des acides correspondants, sans étudier les relations entre ces deux paramètres. En revanche, dans un travail sur 6 sujets exposés à l'EGBE, la conjugaison du BAA avec la glutamine est à nouveau mise en évidence. Il est d'ailleurs montré que la relation avec l'exposition est meilleure si l'on considère le BAA conjugué ou total, plutôt que le BAA libre (Sakai et coll., 1993, 1994).

Pour les éthers du propylène glycol, plusieurs études ont été entreprises ayant pour objectif de développer des indicateurs biologiques. En Allemagne, un premier travail sur 22 personnes exposés au 2PG1ME ne permet pas de montrer de relation significative entre l'exposition et les concentrations dans le sang ou dans l'urine de 2PG1ME en fin de travail. Une demi-vie de 4,4 h est observée pour cette substance (Hubner et coll., 1992). Dans une autre étude, l'exposition de 16 imprimeurs utilisant du 2PG1EE contaminé par du 1PG2EE est mise en relation avec l'excrétion urinaire de 2PG1EE et de l'acide éthoxypropionique (EPA). Une bonne relation entre l'exposition et l'excrétion urinaire de l'EPA est mise en évidence (Bader et coll., 1996). Dans une autre étude, l'exposition de 54 sérigraphes travaillant avec du 2PG1MEA et du 2PG1EEA est mise en relation avec l'excrétion urinaire des acides MPA et EPA correspondant aux isomères présents en impuretés (2 % pour 2PG1MEA, 20 % pour 2PG1EEA). De bonnes corrélations sont obtenues,

indiquant des taux, pour 5 ppm d'impuretés, de 36,4 mg/g de créatinine pour le MPA, et de 51 mg/g de créatinine pour l'EPA.

Bilan et application à la surveillance biologique

Les connaissances disponibles sur la toxicocinétique des éthers de glycol chez l'homme sont assez fragmentaires et hétérogènes d'une substance à l'autre. Néanmoins, on constate que pour les principaux éthers de glycol, les données toxicocinétiques sont assez complètes. Il existe même pour l'EGBE des modèles PBPK validés chez l'homme, qui sont utilisables pour une discussion détaillée des relations entre l'exposition et les indicateurs biologiques.

Pour les éthers du propylène glycol, les données disponibles sont plus fragmentaires. De même, les études sont plus récentes car l'application pratique de ces substances n'a eu lieu que ces dernières années. On constate toutefois que l'on dispose maintenant de connaissances pour plusieurs d'entre elles.

Les tableaux II et III tentent de faire un bilan des connaissances en matière de surveillance biologique. On y trouve tout d'abord une indication de la résorption cutanée mesurée *in vitro* (Dugard, 1984). Parmi les données des indicateurs biologiques, il faut relever la présence pour trois substances de valeurs recommandées, soit par la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (BAT, Allemagne), soit par l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (BEI, Etats-Unis). Ces deux organismes établissent des valeurs recommandées pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. Pour les cas qui nous concernent, il s'agit de valeurs pour des échantillons prélevés en fin de période de travail sur la base d'un horaire habituel (8 h-16 h). D'autre part, un taux de

Tableau II : Paramètres disponibles de surveillance biologique des éthers de l'éthylène glycol

Paramètre	EGME	EGEE	EGEEA	EGBE
Résorption cutanée (mg/cm²/h)	2,82	0,79	0,80	0,19
Indicateur biologique*	MAA	EAA	EAA	BAA
Conjugaison	aucune	aucune	aucune	aucune
Demi-vie (h)	77	42	42	5,8
Fraction formée (%)	85	30-35	30-35	41 (libre)
Taux de référence (mg/g créatinine)	-	150	150	80 (libre)
Exposition de référence (ppm)	-	5	5	20
BEI (mg/g de créatinine)	-	100	100	-
BAT (mg/l)	-	50	50	100

*urine prélevée en fin de travail

Tableau III : Paramètres disponibles de surveillance biologique des éthers du propylène glycol

Paramètre	2PG1ME	2PG1EE	1PG2EE	1PG2MEA	1PG2EEA
Résorption cutanée (mg/cm²/h)	1,17	-	-	-	-
Indicateur biologique*	2PG1ME	2PG1EE	EPA	MPA	EPA
Conjugaison	Incertain	-	-	-	-
Demi-vie (h)	2,6	-	10	15	10
Fraction formée (%)	-	-	-	-	-
Taux de référence (mg/g créatinine)	10[1]	3,5[1]	220 (150)[2]	40	50
Exposition de référence (ppm)	100	100	5	5	5
BEI (mg/g de créatinine)	-	-	-	-	-
BAT (mg/l)	-	-	-	-	-

*urine prélevée en fin de travail ; [1] mg/l ; [2] incertitude sur les données publiées ; BEI : Biological exposure indice ; BAT : Biologischer Arbeitsstoff Toleranz Wert

référence est indiqué, issu de l'analyse des données disponibles dans la littérature. Pour ces taux de référence, la concentration de l'exposition correspondante est indiquée. Elle correspond à la valeur TLV (*Threshold limit value*) américaine, si elle existe.

L'ensemble des informations disponibles dans la littérature et des données des tableaux II et III se réfère à l'exposition professionnelle. Pour ce qui est de la surveillance biologique des consommateurs et du public, il est nécessaire de procéder à une extrapolation ou à une adaptation des données disponibles actuellement. En effet, au lieu d'intervenir tous les jours sur de relativement longues durées, il est probable que les expositions du public sont beaucoup plus intermittentes, ou en tout les cas de plus courte durée. Au vu des demi-vies élevées de certains des métabolites actifs, il sera essentiel que cet aspect cinétique soit pris en compte.

Pierre-Olivier DROZ

Hygiéniste du travail
Institut Universitaire Romand de Santé au Travail (Lausanne, Suisse)

BIBLIOGRAPHIE

BADER M, BUTTNER J, GOEN TH, ANGERER J. Occupational exposure to 1-ethoxy-2-propanol and 2-ethoxy-1-propanol : ambient and biological monitoring. *Occup Hyg* 1996, **2** : 91-96

CLAPP DE, ZAEBST DD, HERRICK RF. Measuring exposures to glycol ethers. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 91-95

CORLEY RA, BORMETT GA, GHANAYEM BI. Physiologically based phamacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **129** : 61-79

CORLEY RA, MARKHAM DA, BANKS C, DELORME P, MASTERMAN A, HOULE JM. Physiologically based phamacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapors by humans. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **39** : 120-130

DUGARD PH, WALKER M, MAWDSLEY SJ, SCOTT RC. Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 193-197

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R. Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Br J Ind Med* 1986, **43** : 615-619

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 1988, **41** : 57-68

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

HUBNER B, GEIBEL K, ANGERER J. Gas-chromatography determination of propylene and diethylene glycol ethers in urine. *Fres Enius J Anal Chem* 1992, **342** : 746-748

JOHANSON G. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man. *Toxicol Lett* 1986, **34** : 23-31

JOHANSON G. Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. *Toxicol Lett* 1988, **43** : 5-21

JOHANSON G, BOMAN A, DYNESIUS B. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 101-109

JOHANSON G. Analysis of ethylene glycol ether metabolites in urine by extractive alkylation and electron-capture gas chromatography. *Arch Toxicol* 1989, **63** : 107-111

JOHANSON G, MICHEL I, NORBACK D, NISE G, TILLBERG A. Biological monitoring of exposure to ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol Supp* 1989, **13** : 108-111

JOHANSON G, BOMAN A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 788-792

JONES K, DYNE D, COCKER J, WILSON HK. A biological monitoring study of 1-methoxy-2-propanol : analytical method development and a human volunteer study. *Sci Total Environ* 1997, **199** : 23-30

LOWRY LK, STUMPP DA, ORBAUGH C, RIEDERS F. Applications of biological monitoring in occupational health practice : practical application of urinary 2-ethoxyacetic acid to assess exposure to 2-ethoxyethyl acetate in large format silk-screening operations. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : S47-S51

RETTENMEIER AW, HENNIGS R, WODARZ R. Determination of butoxyacetic acid and N-butoxyacetyl-glutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : S151-S153

SAKAI T, ARAKI T, MASUYAMA Y. Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **64** : 495-498

SAKAI T, ARAKI T, MORITA Y, MASUYAMA Y. Gaschromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **66** : 249-254

SOHNLEIN B, LETZEL S, WELTLE D, RUDIGER HW, ANGERER J. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **64** : 479-484

VEULEMANS H, GROESENEKEN D, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 1987, **13** : 239-242

VINCENT R, CICOLELLA A, SUBRA I, POIROT P, PIERRE F. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Appl Occup Environ Hyg* 1993, **8** : 580-586

VINCENT R, POIROT P, SUBRA I, RIEGER B, CICOLELLA A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **65** : 377-380

Evaluation des risques pour la santé humaine : méthodologie

L'évaluation des risques pour la santé humaine est née aux Etats-Unis, à l'aube des années quatre-vingt, des travaux du *Scientific commitee on problems of the environment.* Elle a été développée par le NRC[1] et l'US-EPA[2] (NRC, 1983 ; Krewski et Birkwood, 1987).

Selon la définition donnée par le NRC en 1983, l'évaluation des risques sanitaires est «... l'utilisation de faits [scientifiques] pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses ».

L'intention explicite était de développer un cadre méthodologique permettant l'usage de résultats de recherche dans des stratégies de gestion du risque sanitaire scientifiquement fondées : définition de valeurs limites d'exposition humaine, de normes d'émission ou de dépollution, mais aussi établissement de priorités dans le calendrier des réglementations et des programmes de recherche. Ce type d'analyse permet de traiter tant des situations génériques, à l'échelle d'une population entière (*public health risk assessment*), que des cas très spécifiques ou ponctuels d'exposition humaine à un ou plusieurs agents dangereux (*site specific risk assessment*).

Principes de la démarche

Les interactions entre la santé humaine et les faibles doses de polluants environnementaux ont été les premières concernées par l'évaluation de risque, du fait de l'incertitude scientifique liée aux difficultés d'observation de tels phénomènes. L'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) a pour la première fois été appliquée aux rayonnements ionisants et son champ d'application s'est rapidement étendu aux substances chimiques cancérigènes. Il intéresse désormais les risques sanitaires de toute origine, y compris microbiologique, tous les milieux de l'environnement, et s'étend maintenant à l'étude des impacts sur les écosystèmes.

L'EQRS apprécie la qualité et fait la synthèse des résultats de l'ensemble des secteurs pertinents d'investigation, du niveau moléculaire à celui des populations, au travers d'une démarche systématique. Celle-ci est structurée en

1. *National Research Council.*
2. *United States Environmental Protection Agency.*

quatre étapes successives (NRC, 1983 ; US-EPA, 1989 ; CE, 1993) dont l'ordre peut varier mais qui doivent toujours être bien différenciées : l'identification des dangers, la définition des relations dose-réponse, l'évaluation de l'exposition humaine et la caractérisation des risques sanitaires (figure 1).

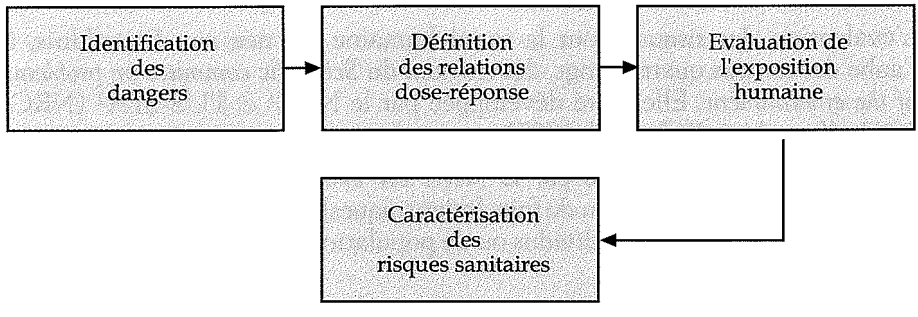


Figure 1 : Evaluation en quatre étapes des risques pour la santé humaine

Les études se référant à l'EQRS doivent respecter deux grands principes : la cohérence dans le traitement de l'information, les méthodes mises en œuvre et les choix effectués, et la transparence qui consiste à expliquer les critères de sélection de données et les hypothèses émises, à fournir les calculs intermédiaires et à référencer toutes les sources bibliographiques et documentaires, de sorte que les résultats soient vérifiables par des tiers et, le cas échéant, réfutables.

Si la démarche a pour vocation de solliciter l'apport de nombreux domaines situés hors du champ de la biologie et de la médecine, ce qui lui confère une dimension interdisciplinaire, il n'en reste pas moins que son objet est la santé des individus ou d'une population. L'évaluation des risques sanitaires est donc une pratique de santé publique à part entière.

Identification des dangers

Un danger est un effet sanitaire indésirable. Il peut s'agir du changement de l'aspect d'un organe ou d'une altération transitoire ou définitive de ses fonctions, de troubles du comportement, d'une malformation fœtale ou d'un retard de croissance, d'une mutation génétique, d'une tumeur bénigne ou maligne, au pire d'un décès. Concernant les pollutions chimiques, le danger est un effet toxique lié à l'action d'une ou plusieurs substances sur l'organisme humain.

Déterminants

On distingue deux grands types de dangers, en fonction de l'intensité et de la durée du contact :

- les effets aigus – toux, irritation des muqueuses, troubles neurologiques, diarrhée... – sont liés à une exposition courte mais à forte dose : ils sont immédiats et disparaissent en général spontanément quand cesse l'exposition ;
- les effets chroniques – atteintes organiques, cancers, hémopathies – sont en rapport avec une exposition faible et prolongée : ils surviennent avec un temps de latence qui peut atteindre plusieurs décennies et sont habituellement irréversibles en l'absence de traitement.

Ainsi, l'inhalation aiguë d'une dose élevée de benzène provoque une dépression du système nerveux central, tandis qu'il est établi qu'une exposition respiratoire chronique à des doses faibles de ce solvant peut être responsable d'une hémopathie maligne ou d'autres troubles hématologiques et immunologiques.

La porte d'entrée dans l'organisme détermine souvent l'organe cible et la nature du danger, la toxicité d'une substance pouvant s'exercer directement sur les cellules de la barrière biologique et/ou dépendre de la voie métabolique qui lui correspond. Le benzo[a]pyrène, par exemple, induit essentiellement des tumeurs malignes au niveau de l'organe de pénétration (ATSDR, 1995), tandis que l'exposition chronique au benzène provoque une leucémie aiguë myéloïde, par voie respiratoire comme par voie orale (IPCS, 1993a).

À côté de ces facteurs que l'on pourrait qualifier d'externes, les caractéristiques du sujet exposé influencent beaucoup la toxicité d'une substance chimique et la susceptibilité au risque de cancer (Stucker, 1999). Il s'agit, notamment, de la sensibilité immunologique (ou psychologique) aux agents xénobiotiques, des capacités biologiques de détoxification et de réparation des agressions, elles-mêmes liées au génotype, à l'âge et à l'état physiologique de l'individu.

Méthodes d'identification

Le danger est identifié à partir d'études ayant permis d'établir une relation causale entre la survenue d'un ou plusieurs effets toxiques sur un organisme vivant et l'exposition à une substance chimique, selon le type de contact (voie, intensité, durée) considéré dans l'évaluation. Une molécule toxique peut être responsable de plusieurs dangers et atteindre différents organes pour une même voie et une même intensité d'exposition ; si tel est le cas, c'est l'effet qui survient à plus faible dose qui est retenu à cette étape et/ou le danger le plus sévère (tumeur et hémopathie maligne).

Le constat d'un manque total de connaissances, concernant une substance, est l'un des critères devant conduire à la programmation d'études appropriées.

Des méthodes de prédiction rapide de la toxicité d'une substance, ou d'un mélange, sont déjà disponibles (par exemple le test d'Ames de mutagénicité) ou en développement : expérimentation sur culture cellulaire ou sur embryon, modélisation pharmacocinétique fondée sur la biologie ou étude de la relation structure-activité d'une molécule (Taningher et coll., 1997). La transposition de leurs résultats à des organismes vivants, intègres et pluriorganiques n'est cependant pas toujours possible. Ces méthodes sont plutôt utilisées pour fournir un premier niveau d'information qui permet de sélectionner les produits chimiques devant faire l'objet d'études mieux adaptées à l'analyse quantifiée du risque pour la santé humaine.

Les informations utiles sur les effets néfastes liés à une exposition à un agent chimique sont donc pour l'heure issues d'expérimentations animales ou, moins souvent, d'observations réalisées chez l'homme.

L'épidémiologie présente l'avantage d'éviter l'incertitude liée à la transposition à l'espèce humaine d'une toxicité uniquement prouvée chez d'autres espèces. Les données humaines sont habituellement établies lors d'études réalisées en milieu professionnel, où les expositions sont plus fortes, moins composites et mieux contrôlées qu'en situation environnementale. Toutefois, l'interprétation des résultats épidémiologiques est gênée par la taille réduite des effectifs, par le manque d'information sur les covariables (Samet et coll., 1998) ou encore sur les niveaux et les voies d'exposition.

Quand elles font défaut, l'attitude qui prévaut est de suspecter un effet nocif sur l'être humain si la substance s'est avérée dangereuse, lors d'études animales, sur une ou plusieurs autres espèces jugées aussi sensibles que l'homme.

Dans un cas comme dans l'autre, les données observables sont recueillies pour de fortes expositions. La pertinence de leur usage dans la plage des faibles doses, habituelles en exposition environnementale mais pour lesquelles la causalité est difficile voire impossible à établir, soulève des interrogations légitimes par rapport au phénomène d'hormésis (Hart et Frame, 1996) : des substances chimiques – oligo-éléments métalliques, alcool, médicaments- – sont connues pour ne pas être nocives à petites doses, ou avoir des effets bénéfiques, et devenir toxiques à doses plus élevées.

En tout état de cause, la toxicité chez l'animal et *a fortiori* chez l'homme de nombreux agents chimiques, pris isolément, est encore mal connue ou ignorée, tant les substances sont nombreuses et les progrès de la chimie industrielle rapides.

Cas des mélanges de substances toxiques

Les connaissances sur la toxicité des mélanges d'agents chimiques dangereux sont quasiment inexistantes, pourtant l'homme est rarement exposé à une seule molécule toxique. Leur amélioration est un grand sujet d'intérêt et de recherche (Hansen et coll., 1998 ; Carpenter et coll., 1998).

En l'absence d'une information spécifique sur le mélange considéré, il est convenu de considérer en évaluation de risque qu'il n'y a pas d'interaction entre les effets des molécules en présence (Mumtaz, 1995).

Des auteurs se tournent vers l'étude de mélanges jugés typiques d'une source de pollution (Goldstein, 1994 ; Culp et coll., 1998). La validité de données toxicologiques obtenues avec un mélange standard, appliquées à un cas spécifique d'exposition humaine, est discutable : les alliages sont tous différents, dans les proportions relatives et la nature de leurs constituants ; la composition de mélanges complexes, prélevés sur un ou plusieurs sites, n'est pas totalement définie et peut inclure des agents toxiques non identifiés ; les proportions des divers constituants à la source, par le jeu des transferts, ne sont plus les mêmes au moment de l'exposition ; tous les composés présents n'ont pas le même organe cible ni le même potentiel de toxicité ; enfin, les interactions entre molécules peuvent dépendre de phénomènes de saturation métabolique. Par exemple, parmi les neuf hydrocarbures aromatiques monocycliques mesurés dans les sols d'un ancien site industriel, la part de toluène varie de 2,6 % à 81,3 % (Empereur-Bissonnet, 1996) ; or le toluène, sans effet cancérigène connu, pourrait avoir un rôle antagoniste sur l'activité génotoxique du benzène, en détournant à son profit la voie métabolique commune aux deux hydrocarbures (Bond et Medinsky, 1995). Cette information qualitative ne peut toutefois pas être intégrée en évaluation de risque, car la proportion ou la dose des deux toxiques nécessaire à cet effet protecteur est inconnue.

En l'état actuel des connaissances, c'est donc l'hypothèse d'une absence d'interaction qui est retenue, ou d'une simple addition des risques lorsque le mécanisme d'action toxique et l'organe cible de plusieurs substancess sont identiques (US-EPA, 1989). Cette dernière hypothèse sous-tend l'approche des facteurs d'équivalence toxique, abordée au chapitre suivant.

Classification des substances dangereuses

Les molécules toxiques font l'objet de classifications fondées sur le niveau de preuve de leur effet cancérigène chez l'homme et/ou chez l'animal. Nous présentons ci-dessous (tableau I) les deux systèmes les plus couramment utilisés quand le risque évalué est en rapport avec une exposition chronique à faibles doses. Ils ont été conçus par l'US-EPA (1989) et par le Centre international de recherche contre le cancer (WHO, 1987).

La classe des substances chimiques, évaluées par ces deux organisations, est consultable en ligne sur le réseau internet (CIRC, 1999 ; US-EPA, 1999).

La Commission européenne (CE, 1967) propose une classification assez proche des précédentes, en vue de l'étiquetage des produits toxiques. Elle comprend trois catégories :

- substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme ;
- substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme ;

• substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles.

Tableau I : Classifications fondées sur le niveau de preuve de cancérogénicité – exposition chronique à faibles doses

Niveau de preuve	US-EPA	CIRC
Cancérogène chez l'homme	A	1
Cancérogène probable chez l'homme	B1 et B2	2A
Cancérogène possible chez l'homme	C	2B
Inclassable	D	3
Probablement non cancérogène	E	4

Définition des relations dose-réponse

La relation dose-réponse, spécifique d'une voie d'exposition, établit un lien entre la dose de substance dangereuse mise en contact avec l'organisme et l'occurrence d'un effet toxique. Pour les besoins de l'évaluation quantitative des risques sanitaires, cette fonction est synthétisée par une entité numérique appelée indice ou valeur toxicologique de référence. Cet indice synthétique doit permettre d'estimer le risque de survenue d'un effet pour une dose quelconque que pourraient recevoir des individus exposés.

Deux grandes catégories de relations dose-réponse sont considérées en évaluation de risque, selon des hypothèses conventionnelles sur les mécanismes mis en jeu dans la survenue des effets toxiques.

Effets toxiques à seuil (déterministes)

Ils correspondent aux effets aigus et aux effets chroniques non cancérigènes, non génotoxiques et non mutagènes, dont la gravité est proportionnelle à la dose. Selon cette approche classique de la toxicité, les effets dits systémiques ne surviennent que si une certaine dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxification, de réparation ou de compensation de l'organisme : il existe donc une dose limite en dessous de laquelle le danger ne peut apparaître. Dans ce cas, la valeur de référence est un indice d'innocuité qui s'exprime de manière différente selon que le contact se fait par voie orale (ou cutanée) et par voie respiratoire. Le danger n'a théoriquement pas lieu de survenir si ces seuils ne sont pas dépassés.

Pour une exposition orale (ou cutanée), l'indice est appelé dose journalière admissible (DJA) et s'exprime en mg/kg.j (milligramme de substance chimique par kilogramme de poids corporel et par jour). La DJA[3] correspond à la quantité de toxique, rapportée au poids corporel, qui peut vraisemblablement être administrée à un individu sans provoquer d'effet nuisible.

Pour la voie respiratoire, il est convenu d'utiliser la concentration admissible dans l'air (CAA) qui s'exprime en mg ou en $\mu g/m^3$ (milligramme ou microgramme de substance chimique par mètre cube d'air ambiant). Elle définit la teneur maximale théorique en composé toxique de l'air ambiant qu'un individu peut inhaler sans s'exposer à un effet nuisible.

Les valeurs toxicologiques de référence des effets à seuil sont établies selon la méthode dite « NOAEL/Facteurs de sécurité » (US-EPA, 1989 ; WHO, 1987). Le NOAEL[4] est le plus fort niveau d'exposition n'ayant pas provoqué d'effet observable au cours d'un essai expérimental ou d'une étude épidémiologique. Cette dose – ou cette concentration dans l'air – est divisée par le produit de plusieurs facteurs de sécurité qui tiennent compte de :

- la variabilité interespèces (transposition animal-homme de données expérimentales) ;
- la variabilité intra-espèce ou interindividuelle (sensibilité particulière de certains individus) ;
- l'inadéquation de la durée de l'étude (si la période d'observation est insuffisante) ;
- l'usage d'un LOAEL[5] plutôt qu'un NOAEL ;
- l'inadéquation de la voie d'exposition (par exemple transposition à la voie orale des données observées par voie respiratoire) ;
- et d'autres éventuelles insuffisances méthodologiques de l'étude.

Le nombre de facteurs de sécurité – ou facteurs d'incertitude – et leur valeur numérique, qui est en général comprise entre 1 et 10, sont variables d'une équipe à l'autre, si bien que les résultats d'une même étude toxicologique peuvent aboutir à des indices de référence différents (Chou et coll., 1995).

Toutefois, le facteur de sécurité considérant la variabilité intra-espèce est quasiment toujours appliqué avec sa valeur maximale. Il est spécialement destiné à prendre en compte l'incertitude liée à la sensibilité particulière de certains individus d'une population, comme les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes ou toute autre personne particulièrement réceptive aux substances chimiques (par exemple : allergique, hémodialysé, susceptibilité

3. En anglais, selon les organisations qui les établissent, les DJA sont nommées *Reference dose* (US-EPA), *Minimal risk level* (ATSDR), *Tolerable daily intake* (OMS et RIVM).

4. *No observed adverse effect level.*

5. *Lowest observed adverse effect level* (dose ou concentration la plus faible ayant provoqué un effet toxique observable).

génétique). En théorie, les valeurs toxicologiques de référence peuvent ainsi être utilisées pour une population générale, incluant des groupes sensibles ou fragiles.

Les indices toxicologiques sont définis pour un temps d'exposition donné (US-EPA, 1994 ; Chou et coll., 1995) : exposition aiguë (quelques heures à quelques jours), subchronique (quelques jours à quelques mois) ou chronique (une ou plusieurs années). Il est donc impératif de vérifier l'adéquation des valeurs toxicologiques utilisées dans une évaluation de risque avec la durée d'exposition considérée dans l'étude.

Effets toxiques sans seuil (stochastiques)

Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérigènes génotoxiques (et des mutations génétiques), pour lesquels la fréquence – mais non la gravité – est proportionnelle à la dose. Ces effets réputés sans seuil pourraient apparaître quelle que soit la dose reçue par l'organisme. L'approche probabiliste conduit à considérer qu'il existe un risque, infime mais non nul, qu'une seule molécule pénétrant dans le corps humain provoque des changements dans une cellule à l'origine d'une lignée cancéreuse.

La valeur toxicologique de référence est alors un excès de risque unitaire (ERU) de cancer. Spécifique d'un effet et d'une voie d'exposition, l'ERU[6] est la limite supérieure de la probabilité supplémentaire – par rapport à un sujet non exposé – qu'un individu contracte un cancer s'il est exposé toute sa vie à 1 unité de dose du composé chimique cancérigène.

Pour la voie orale (et cutanée), l'ERU est l'inverse d'une dose et s'exprime en $(mg/kg.j)^{-1}$. Il fournit la probabilité individuelle, théorique, de contracter un cancer pour une exposition vie entière égale à 1 mg/kg.j de produit toxique.

Pour la voie respiratoire, l'ERU[7] est l'inverse d'une concentration dans l'air et s'exprime en $(\mu g/m^3)^{-1}$. Il représente la probabilité individuelle de contracter un cancer pour une concentration de produit toxique de 1 $\mu g/m^3$ dans l'air inhalé par un sujet pendant toute sa vie.

Comme pour les DJA ou les CAA, les excès de risque unitaire sont établis à partir des relations dose-réponse observées chez l'animal de laboratoire ou, parfois, chez l'homme. Dans la plupart des cas, les études portent sur de fortes doses de produit chimique, les probabilités de survenue d'un cancer aux niveaux d'exposition environnementale étant d'ordinaire trop faibles pour avoir une traduction statistiquement mesurable au cours des études expérimentales ou épidémiologiques : il faudrait pour cela disposer de milliers d'animaux ou d'hommes exposés de manière identique. Au problème de la transposition animal-homme, réalisée ici par un ajustement sur le poids corporel

6. En anglais : *cancer potency factor* ou *slope factor.*
7. En anglais : *inhalation unit risk.*

(US-EPA, 1999), s'ajoute celui de l'extrapolation haute dose/basse dose des données observées. Trois catégories de modèles d'extrapolation (droite de régression, statistique, mécaniste) permettent d'estimer les risques encourus aux faibles et très faibles doses. Ces modèles ajustent correctement les résultats enregistrés à fortes doses et, pour certains, intègrent sous forme mathématique les connaissances portant sur les mécanismes de la cancérogenèse. Toutefois, leurs prédictions dans le domaine des expositions faibles s'éloignent parfois beaucoup les unes des autres : pour une même dose de toxique, l'écart numérique entre les risques estimés par deux modèles peut atteindre plusieurs ordres de grandeur (Bard, 1998).

Si l'épidémiologie peut contribuer à sélectionner l'extrapolation qui prédit le mieux les observations humaines disponibles (Samet et coll., 1998), il est le plus souvent impossible de vérifier quel est le modèle fournissant à faibles doses les estimations les plus justes. Face à cette incertitude, l'outil le plus souvent utilisé est le modèle multi-étapes linéarisé (Lagoy, 1994 ; US-EPA, 1989 ; WHO, 1987). Il offre la sécurité d'être l'un des modèles mécanistes les plus conservatoires, c'est-à-dire qu'il fournit la plus forte probabilité de cancer pour une dose donnée de substance toxique.

Les excès de risque unitaire permettent d'estimer les probabilités individuelles de survenue d'un cancer pour des expositions qui durent la vie entière du sujet soit, par convention, 70 années. Dès lors, si l'exposition est inférieure à cette durée, il est indispensable de transformer la dose moyenne journalière (DMJ) ingérée, inhalée ou cutanée en une DMJ « vie entière » qui puisse être placée sur la courbe dose-réponse. Cette pondération est réalisée sous l'hypothèse d'un cumul de dose : le risque de cancer en rapport avec une unité de dose quotidienne reçue pendant 10 ans est équivalent au risque lié à la moitié de cette dose délivrée pendant 20 ans.

L'ERU, qui représente la pente de la courbe dose-réponse, correspond généralement à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la probabilité de réponse.

Etant une estimation haute de la probabilité d'apparition d'un cancer par unité de dose, cet indice est applicable à tous les individus d'une population, qu'ils appartiennent ou non à un groupe sensible.

À l'instar des valeurs toxicologiques propres aux effets à seuil, les ERU fournissent en règle générale des estimations de risque pour des doses administrées, c'est-à-dire des doses externes. Ces indices ne peuvent être comparés qu'à des doses externes, mesurées ou estimées à l'étape d'évaluation de l'exposition. Toute autre comparaison nécessite des ajustements particuliers, soit des indices de référence soit des doses auxquelles sont exposés les individus ou les populations.

Enfin, qu'elles soient issues d'études expérimentales ou épidémiologiques, il n'existe de valeurs toxicologiques de référence que pour quelques centaines de substances chimiques et, parmi elles, on ne dispose pas d'indice pour toutes les

voies et durées d'exposition pouvant être prises en compte dans les études d'évaluation du risque sanitaire.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune valeur toxicologique pour la voie cutanée. L'analyse du risque en lien avec cette exposition nécessite de transposer une valeur toxicologique d'une autre voie, en particulier la voie orale (US-EPA, 1992).

Concepts remis en cause

La distinction entre effets toxiques à seuil et sans seuil est opérationnelle mais n'est pas strictement scientifique. Elle fait actuellement l'objet d'un vaste débat scientifique. Ainsi, l'approche probabiliste reste controversée sur l'effet cancérigène (sarcome des tissus mous) de la dioxine dite de Seveso, pour ne citer que ce composé qui suscite beaucoup d'inquiétude. Il existe par ailleurs des exemples *a contrario*, comme les effets non cancérigènes d'une exposition chronique au plomb (troubles neuropsychiques, hypertension artérielle) pour lesquels aucun seuil d'innocuité n'a pu être établi. Néanmoins, en dehors de quelques exceptions notables et dans l'attente d'un consensus international sur cette question essentielle, la typologie des relations dose-réponse opposant les effets systémiques « à seuil » aux effets cancérigènes « sans seuil » est la plus fréquemment utilisée pour évaluer les risques pour la santé humaine, quand bien même cette position relèverait plutôt de la précaution que de la science.

Par ailleurs, la méthode de dérivation d'un NOAEL ou d'un LOAEL en une dose ou une concentration admissible est controversée. D'une part, la valeur numérique de ces seuils est très dépendante des conditions d'observation (effectif des sujets exposés, nombre, niveau et espacement des doses testées, nature et mesure des effets pris en compte). D'autre part, elle ne permet pas de quantifier le risque : le résultat de l'évaluation est ici qualitatif, la population exposée étant en dessous ou au-dessus du seuil théorique d'innocuité. Les modèles d'extrapolation haute dose/basse dose, actuellement utilisés pour estimer le risque d'apparition d'un effet sans seuil, sont également remis en cause. Des méthodes alternatives de définition des relations dose-réponse ont été proposées et sont discutées, pour les effets cancérigènes et pour les effets non cancérigènes (Crump, 1984 ; Clewell et Andersen, 1989 ; US-EPA, 1996).

Cas des mélanges de substances toxiques

Il n'existe pas encore de relation dose-réponse pour les mélanges de composés toxiques. Cependant, des facteurs d'équivalence toxique (FET) sont maintenant utilisés afin de définir les relations dose-réponse pour des substances chimiques issues de la même famille.

Le concept de FET est fondé sur les hypothèses que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée et qu'il n'y a pas d'interaction toxicocinétique et toxicodynamique : elles autorisent au final d'additionner le risque cancérigène lié à une coexposition. Ces facteurs d'équivalence permettent alors de quantifier le pouvoir cancérigène des membres d'un même groupe chimique, en fonction de celui d'une substance de référence, quand les études toxicologiques n'ont pas fourni de données spécifiques à chacun d'eux (US-EPA, 1996).

À ce jour, seules deux familles de substances bénéficient de cette procédure, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les dioxines. La valeur 1 est attribuée au FET du chef de file du groupe, la 2,3,7,8-TCDD pour les dioxines et le benzo[a]pyrène pour les HAP, et une valeur exprimant leur potentiel toxique relatif est donnée au FET des autres congénères. Le produit du facteur d'équivalence toxique d'un composé par l'excès de risque unitaire de la substance prise en référence fournit alors la relation dose-réponse.

Plusieurs jeux de facteurs d'équivalence toxique ont été publiés pour les HAP (Nisbet et Lagoy, 1992 ; Collins et coll., 1998), mais selon l'US-EPA des données adéquates à l'usage des FET n'ont été produites que pour les dioxines (US-EPA, 1996), avis qui n'est pas partagé par tous les auteurs (Safe, 1998). La confiance que l'on peut accorder aux FET n'est certes pas totale ; ils ont néanmoins le mérite d'éviter l'exclusion de composés cancérigènes des calculs de risque alors que leur présence dans l'environnement humain étudié est attestée par les analyses de laboratoire.

Evaluation de l'exposition humaine

L'exposition, dont la définition générale est le contact entre un organisme vivant et une situation ou un agent dangereux, peut ici être considérée comme la concentration d'une substance chimique dans le ou les milieux pollués en contact avec l'homme. La dose est la quantité de cette molécule présentée à la barrière biologique de l'individu exposé (dose externe) ou l'ayant traversé (dose interne), par unité de poids corporel et par unité de temps (mg/kg/j).

L'évaluation de l'exposition consiste, d'un côté, à identifier les personnes exposées (âge, sexe, caractéristiques physiologiques, éventuelles pathologies et sensibilité, budgets espace-temps, effectifs) et les voies de pénétration des agents toxiques. De l'autre, elle doit quantifier la fréquence, la durée et l'intensité de l'exposition à ces substances – exprimée par une dose moyenne journalière ou, pour l'inhalation, par une concentration moyenne dans l'air – pour chaque voie pertinente.

Cette étape, la plus complexe de l'EQRS, a donc pour objectif de relier la concentration de la molécule toxique dans les différents vecteurs d'exposition

aux doses présentées aux trois portes d'entrée de l'organisme humain : orale, respiratoire et cutanée (auxquelles s'ajoute la voie transplacentaire pour les expositions *in utero*). Les caractéristiques physico-chimiques des molécules toxiques et des milieux environnementaux, qui conditionnent les transferts et la biodisponibilité des polluants, vont jouer un rôle primordial dans cette relation, de même que la physiologie et le mode de vie des sujets exposés.

Méthodes directes

L'exposition humaine est quantifiée par la mesure individuelle des doses reçues par chacune des voies de pénétration de la substance dangereuse dans le corps humain.

L'une des modalités est de mesurer l'exposition au point de contact : il faut équiper les personnes de capteurs (atmosphérique, cutané) ou, pour la voie orale, prélever par exemple une fraction de tous les aliments consommés, puis mesurer la teneur en polluants des vecteurs d'exposition ainsi recueillis. Ces mesures personnalisées, associées à la quantification du volume ou de la masse de médias mis tous les jours en contact avec l'organisme, vont permettre de quantifier les doses journalières externes de substances toxiques inhalées, ingérées ou touchées.

L'autre manière de procéder est plus juste car elle renseigne sur la quantité de substance ayant traversé les barrières biologiques, c'est-à-dire sur la dose interne. Il s'agit de rechercher la présence d'un biomarqueur d'exposition dans le sang, les urines, la peau, le cheveu, etc. Le biomarqueur est la substance chimique elle-même, l'un de ses métabolites ou son association avec une molécule cible (IPCS, 1993b) : ADN, albumine, hémoglobine. La détection et le mesurage de la concentration biologique d'un tel marqueur permettent de confirmer la pénétration du toxique dans l'organisme et d'établir une relation avec le niveau global, toutes voies confondues, de l'exposition humaine.

La méthode directe est précise mais se heurte à de multiples difficultés. Elle nécessite des appareillages spéciaux et une participation active du public. Elle est coûteuse et pose notamment des problèmes éthiques quand il s'agit de réaliser des prélèvements invasifs pour doser un ou plusieurs biomarqueurs. Les teneurs biologiques en marqueurs sont encore d'interprétation délicate, certains biomarqueurs peuvent être des métabolites communs à plusieurs toxiques ou encore avoir disparu au moment des prélèvements (Gift et coll., 1991). De plus, elles sont difficilement exploitables pour quantifier les risques sanitaires, les relations dose-réponse n'étant pas encore établies pour ces mesures intégratrices. Enfin, dans le cadre d'une évaluation spécifique à un site mais portant sur des polluants largement répandus dans l'environnement, comme les HAP et les dioxines, l'usage de bio-indicateurs ne permet pas de déterminer la part de l'exposition relevant de la situation étudiée.

Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes de quantification de l'exposition humaine produisent et exploitent des données enregistrées à l'échelle collective et, de ce fait, sont plus approximatives que les précédentes. Il s'agit également de mesurer les teneurs en polluants dans les différents médias environnementaux et les quantités quotidiennement consommées de chacun de ces vecteurs, mais on ne peut pas ici raccorder les résultats à un individu particulier. En fait, l'exposition humaine n'est pas toujours accessible à la mesure pour des raisons pratiques, techniques, financières ou, comme c'est souvent le cas, parce que l'étude est de nature prédictive : l'évaluation porte sur une situation future – par exemple un projet d'installation d'une activité industrielle – et l'exposition à évaluer n'existe pas encore. Pour pallier ces inconvénients, il est courant de combiner des mesures effectuées sur le terrain à des estimations ayant deux origines possibles : la transposition et la modélisation.

Dans le premier cas, il s'agit d'utiliser des données relevées ailleurs que sur le site étudié voire d'informations de portée générale, et la pertinence de leur transposition doit être discutée par l'évaluateur. Par exemple, en l'absence d'une information spécifique sur la quantité moyenne ingérée par an de légumes autoproduits sur un site pollué, il semble raisonnable de se référer aux résultats régionaux d'une enquête nationale sur la consommation alimentaire des Français plutôt que d'exploiter des données américaines. Dans le second cas, les phénomènes de transfert de la substance chimique depuis le milieu-source de pollution vers les autres médias (air, sol, poussière, eau, chaîne alimentaire, lait maternel) sont traduits sous forme de fonctions mathématiques.

À partir des mesures de concentrations (ou de flux) en substance toxique dans le milieu initialement pollué, le modèle estime les concentrations attendues en d'autres lieux géographiques et/ou dans les autres compartiments de l'environnement humain potentiellement atteints ; les prédictions peuvent aussi concerner l'évolution temporelle des teneurs en polluant. Il est habituel d'associer à ce type de modèle une deuxième étape de simulation qui va estimer les doses moyennes journalières administrées à l'homme *via* tous les vecteurs possibles d'exposition, répartis selon les trois principales voies de pénétration dans l'organisme. C'est ainsi que se construit un modèle d'exposition humaine multimédia. La modélisation des transferts et de l'exposition humaine, obligatoire dans les études prospectives mais fréquente dans les évaluations portant sur des expositions actuelles, doit inciter à une grande prudence. Ces modèles complexes reposent sur des observations expérimentales, souvent partielles et éloignées des conditions de terrain, sur des simplifications et des hypothèses *a priori* conservatoires. Leurs prédictions sont donc sujettes à caution, d'autant qu'il est rare qu'elles aient été validées. En outre, il est indispensable de connaître la structure et les codes de calcul du logiciel employé pour comprendre la signification des estimations obtenues et au besoin procéder aux corrections et ajustements nécessaires : prise en compte

plus fine que ne le permet le modèle de la fréquence ou de la durée d'exposition, transformation d'une dose interne en une dose externe...

Les paramètres (non constants) dont dépendent les doses reçues par l'homme peuvent être décrits de manière déterministe par un indicateur unique : moyenne ou borne d'un intervalle de confiance, médiane ou autre percentile d'une distribution. De plus en plus fréquemment, c'est une fonction de densité de probabilité qui est employée pour prendre en compte la variabilité et/ou les défauts de connaissance des paramètres incertains (Mackone, 1994 ; US-EPA, 1997). Par des procédures d'échantillonnage aléatoire des valeurs possibles de ces variables d'entrée, telles que l'analyse dite de Monte Carlo, l'approche stochastique permet de définir les doses en termes de fonctions cumulées de probabilité qui reflètent toutes les doses possibles reçues par la population exposée dans la situation étudiée. Néanmoins, elle accroît sensiblement les besoins d'information, puisqu'il faut disposer de la loi de probabilité et de ses arguments (moyenne et écart type par exemple pour les lois normales) pour chaque variable décrite de manière probabiliste ou, en leur absence, faire des hypothèses qui peuvent influencer les résultats. Au demeurant, le nombre de paramètres qui entrent dans le calcul des doses est souvent si important qu'il est pratiquement impossible de tous les décrire par une fonction de densité de probabilité : il devient alors nécessaire de limiter l'analyse stochastique aux paramètres les plus incertains et/ou les plus sensibles sur les résultats.

Au total, l'évaluation indirecte de l'exposition humaine gagne en faisabilité ce qu'elle concède à la précision. Elle introduit d'autant plus d'incertitude dans les résultats finaux de l'évaluation que les données recueillies sont peu représentatives de la réalité, que les transpositions manquent de pertinence par rapport à la situation étudiée et que l'exposition est estimée par un modèle multimédia simpliste et non validé. L'approche individuelle est plutôt réservée à la recherche et c'est la méthode indirecte qui est la plus souvent mise en œuvre. L'exposition est alors quantifiée en mêlant les résultats de mesures à des données transposées et à des estimations obtenues par modélisation des phénomènes de transfert des polluants de la source vers la population exposée.

Quelle que soit la méthode utilisée, la question de la qualité des mesures des concentrations en polluants, sur lesquelles repose la quantification de l'exposition humaine et qui représentent souvent le paramètre le plus sensible, revêt une importance capitale. Elle concerne tant l'analyse chimique (validité interne) que les procédures d'échantillonnage (représentativité spatiale et temporelle) des milieux pollués.

Caractérisation des risques sanitaires

L'étape finale d'une évaluation quantitative du risque sanitaire comprend deux parties : le calcul des estimations de risques et l'analyse de l'incertitude, dont une partie est assimilable à la discussion qui s'organise autour de toute étude scientifique.

Les risques pour la santé humaine sont estimés de manière différente selon que le danger est considéré ou non survenir au-delà d'une limite de dose (US-EPA, 1989 ; Lagoy, 1994).

Effets toxiques réputés à seuil

En ce qui concerne les effets aigus et chroniques non cancérigènes, un quotient de danger est calculé en faisant le rapport entre la dose moyenne journalière totale[8] – ou la concentration moyenne dans l'air pour la voie respiratoire – et la valeur toxicologique de référence pour la voie d'exposition considérée. L'évaluation est ici de nature qualitative : un rapport inférieur à 1 signifie que la population exposée est théoriquement hors de danger, alors qu'un quotient supérieur à 1 signifie que l'effet toxique peut se déclarer, sans qu'il soit possible de prédire la probabilité de survenue de cet événement.

En cas d'exposition à un mélange de substances toxiques, et en l'absence de données spécifiques, les quotients de danger peuvent être additionnés lorsque le mécanisme de toxicité et l'organe cible des composés présents sont similaires, sous l'hypothèse d'une addition simple des effets (US-EPA, 1989). S'ils sont différents, les dangers sont simplement juxtaposés (absence d'interaction).

Effets toxiques réputés sans seuil

Pour les effets cancérigènes, l'évaluation est véritablement quantitative. La probabilité d'occurrence du cancer pour la vie entière des sujets exposés, qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition, est appelée excès de risque individuel : elle est calculée, pour chaque voie, en multipliant l'ERU par la dose moyenne journalière totale « vie entière » ou la concentration moyenne « vie entière » dans l'air.

Le produit de ce risque par l'effectif de la population qui lui est soumise fournit l'excès de risque collectif, c'est-à-dire le nombre de cancers en excès, qui devrait survenir au cours de la vie de ce groupe d'individus, lié à l'exposition étudiée.

8. Pour une voie donnée, somme des doses moyennes journalières apportées par les divers médias pollués.

Les risques en rapport avec une exposition simultanée à plusieurs produits cancérigènes peuvent être additionnés par l'usage de facteurs d'équivalence toxique, quand ils appartiennent au même groupe chimique, sous l'hypothèse d'une identité d'action. L'US-EPA considère que tous les excès de risque de cancer peuvent être associés entre eux, quand bien même les organes cibles diffèrent, dans le but d'apprécier globalement le risque cancérigène qui pèse sur la population exposée.

Analyse de l'incertitude

L'incertitude globale entourant les estimations d'une évaluation résulte de la variabilité vraie de certains paramètres de calcul et/ou des défauts de connaissance.

Compte tenu de la grande amplitude des valeurs numériques d'une partie importante de nombreux paramètres, et des manques d'information compensés par des marges de sécurité vraisemblablement importantes, il est utile de pouvoir fournir des estimations basses, moyennes et hautes des risques calculés. Une analyse quantitative est souvent lourde à réaliser en approche déterministe, l'ensemble des calculs devant être réitéré avec des valeurs centrales ou extrêmes. De plus, la multiplicité des codes de calcul constituant les modèles multimédia fait qu'il peut être difficile de prévoir le sens de variation de l'estimation du risque entraînée par la variation de l'un des paramètres d'entrée. Ces difficultés peuvent conduire l'évaluateur à contourner cette étape en ne calculant qu'une estimation supérieure du risque (« *high-end risk* » des Anglo-Saxons) ou, par le mélange de descripteurs moyens et hauts des variables d'entrée, une estimation située entre la moyenne et la valeur maximale du risque. Le choix plus ou moins conservatoire des valeurs paramétriques relève en fait plus de la gestion du risque que de son évaluation.

L'option stochastique est alors d'un apport considérable. Elle permet de tenir compte d'emblée de l'intégralité de l'information et, en propageant les variations des paramètres incertains le long des calculs, de déterminer des fonctions cumulées de probabilité de risques : elles fournissent les valeurs extrêmes, la moyenne, la médiane et tous les percentiles de la distribution théorique du risque évalué. Dès lors, il appartient au gestionnaire du risque de prendre une décision en expliquant dans quelle mesure elle protège la santé publique (Finley et Paustenbach, 1994), au regard des contraintes de sécurité, de faisabilité technico-économique ou de communication.

En fait, plusieurs éléments d'incertitude ne sont pas quantifiables, parmi lesquels on peut citer : l'exclusion de substances toxiques ou de certaines voies d'exposition par défaut d'information toxicologique, le bien-fondé des valeurs toxicologiques extrapolées depuis les fortes doses ou transposées de l'animal à l'homme, la validité des codes de calcul des modèles d'exposition, les possibles interactions entre les effets toxiques, l'évolution des polluants et de l'exposition humaine au cours du temps, etc. Dans ces cas, seul un jugement qualitatif

peut être rendu, les éléments de doute étant classés en facteurs de sous-estimation, de surestimation ou, les plus nombreux, d'effet inconnu sur les risques calculés.

L'analyse de l'incertitude permet donc, dans la mesure du possible, de quantifier l'amplitude potentielle de la probabilité de survenue d'un effet néfaste en rapport avec une exposition actuelle ou future. Elle permet aussi, en faisant la synthèse et en discutant tous les défauts de connaissances, d'apprécier la confiance qui peut être accordée aux estimations et d'établir des recommandations de recherche. Les efforts d'investigation à mener sont alors utilement guidés par les résultats d'une analyse de sensibilité, qui définit les paramètres ayant le plus de poids sur le résultat final.

En conclusion, l'évaluation du risque sanitaire a été conçue pour aider la décision dans un contexte d'incertitude, notamment lorsque les connaissances scientifiques sont lacunaires ou quand les phénomènes étudiés ne sont pas observables. Des méthodes de transposition et d'extrapolation de données, des modèles de migration et de transfert à l'homme des substances toxiques présentes dans l'environnement, ont alors été développés dans le but de fournir des estimations quantifiées des risques pour la santé.

Ces procédés et ces outils reposent sur des hypothèses fortes, explicites et cohérentes, qui influencent beaucoup la valeur numérique des estimations. Les méthodes et les choix actuellement mis en œuvre en évaluation de risque font ainsi l'objet d'un débat très vif et de nombreux travaux scientifiques. Ils montrent le dynamisme de cette discipline et révèlent également les enjeux socio-économiques et politiques soulevés par la gestion des problèmes de pollution environnementale.

L'incertitude entourant les résultats d'une évaluation de risque est en rapport avec les défauts d'information, mais aussi avec la variabilité vraie de nombreux paramètres de calcul. Son analyse est donc utile pour éclairer du mieux possible les décideurs et définir des programmes destinés à améliorer le niveau de connaissances.

Malgré les difficultés rencontrées, la démarche d'évaluation quantitative du risque sanitaire, par sa capacité à fournir des estimations dans le domaine des faibles doses, y compris de manière prédictive, s'est imposée comme un outil majeur de gestion de la qualité de notre environnement physique.

Portant sur la santé de l'homme, il est essentiel qu'un professionnel de santé publique soit impliqué dans ce type d'étude. Toutefois, l'interdisciplinarité est souhaitable car les objets scientifiques maniés, très divers, dépassent largement le champ socio-sanitaire. De plus, une collaboration en amont permettrait de prévoir l'usage en évaluation du risque des résultats d'études et de recherches dès l'élaboration de leur protocole. Une implication forte des

spécialistes œuvrant dans les disciplines sollicitées (toxicologie, épidémiologie, biologie, chimie, métrologie, hydrogéologie, bio-mathématique, agronomie...), et la coordination de leurs travaux, sont donc nécessaires. Elles devraient conduire, d'une part, à réduire le niveau global d'incertitude scientifique et, d'autre part, à améliorer la faisabilité des évaluations de risque par la production, l'organisation et la diffusion de données adéquates et spécifiques à cette démarche.

***Pascal* EMPEREUR-BISSONNET**

Service des Etudes Médicales de EDF et de Gaz de France

BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). NTIS, Springfield (USA), 1995, 458 p

BARD D. Extrapoler des hautes doses aux faibles doses. *Energies Santé* 1998, **9** : 320-330

BOND JA, MEDINSKY MA. Health risk assessment of chemical mixtures from a research perspective. *Toxicol Lett* 1995, **82/83** : 521-525

CARPENTER DO, ARCARO KF, BUSH B. Human health and chemical mixtures : an overview. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 1263-1270

CE (Communauté Européenne). Directive 67/548/CEE du conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. JOCE 196, 16 août 1967

CE (Communauté Européenne). Directive 93/67/CEE de la commission du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement des substances notifiées conformément à la directive 67/548/CEE. JOCE (L) 227, 8 septembre 1993

CHOU CHS, FAY M, HOLLER J, DE ROSA CT. Minimal risk levels for hazardous substances. ATSDR, Public Health Service, Atlanta (USA), 1995, 19 p

CIRC (Centre international de recherche contre le cancer). Overall evaluations of carcinogenecity to humans. Site internet interrogé en ligne (http ://193.51.164.11/monoeval/crthall.html), 1999

CLEWELL HJ, ANDERSEN ME. Biologically motivated models for chemical risk assessment. *Health Physics* 1989, **57** : 129-137

COLLINS JF, BROWN JP, ALEXEEFF GV, SALMON AG. Potency equivalency factors for some polycyclic aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons derivatives. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998, **28** : 45-54

CRUMP KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984, **4** : 854-871

CULP SJ, GAYLOR DW, SHELDON WG, GOLDSTEIN LS, BELAND FA. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 117-124

EMPEREUR-BISSONNET P. Usine à gaz de Gennevilliers : évaluation des risques sanitaires après réhabilitation du site. EDF-GDF/Service des Etudes Médicales, Paris (France), 1996, 69 p

FINLEY B, PAUSTENBACH D. The benefits of probabilistic exposure assessment : three case studies involving contaminated air, water and soil. *Risk Anal* 1994, **14** : 53-73

GIFT JS, GRISSOM RE, STRAIGHT JM. Biological markers : monitoring populations exposed to hazardous substances. *J Environ Health* 1991, **54** : 22-26

GOLDSTEIN LS. Carcinogenecity of coal tars : a multidisciplinary approach. *Polycyclic Aromatic Compounds* 1994, **7** : 161-174

HANSEN H, DE ROSA CT, POHL H, FAY M, MUMTAZ MM. Public health challenges posed by chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 1271-1280

HART RW, FRAME LT. Toxicological defense mechanisms and how they may affect the nature of dose-response relationships. *Belle Newsletter* 1996, **1**

IPCS (International Programm on Chemical Safety). Benzene. World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1993a, 156 p

IPCS (International Programm on Chemical Safety). Biomarkers and risk assessment : concepts and principles. WHO, Geneva (Switzerland), 1993b, 92 p

KREWSKY D, BIRKWOOD PL. Risk assessment and risk management. *Risk Abstracts* 1987, **4** : 53-61

LAGOY PK. Risk assessment : principles and applications for hazardous waste and related sites. Noyes Publications, Park Ridge (USA) 1994, 248 p

MACKONE TE. Uncertainty and variability in human exposures to soil contaminants throught home-grown food : a Monte-Carlo assessment. *Risk Anal* 1994, **14** : 449-463

MUMTAZ MM. Risk assessment of chemical mixtures from a public health perspective. *Toxicol Lett* 1995, **82/83** : 527-532

NISBET ICT, LAGOY PK. Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Regul Toxicol Pharmacol* 1992, **16** : 290-300

NRC (National Research Council), Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. Risk Assessment in the Federal Government : Managing the process. *Nat Acad Press* Washington DC (USA), 1983

SAFE S. Limitations of the toxic equivalency factor approach for risk assessment of TCDD and related compounds. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1998, **17** : 285-304

SAMET JM, SCHNATTER R, GIBB H. Epidemiology and risk assessment. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 929-936

STUCKER I. Interaction génétique-environnement et cancer. Communication orale au 1er Congrès franco-libanais Environnement et Santé, Beyrouth (Liban), 2-4 juin 1999

TANINGHER M, MALACARNE D, MANCUSO T, PELUSO M, PESCAROLO MP, PARODI S. Methods for predicting carcinogenic hazards : new opportunities coming from recent developments in molecular oncology and SAR studies. *Mutat Res* 1997, **391** : 3-32

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Risk assessment guidance for Superfund. Volume I : Human health evaluation manual (Part A). US-EPA, Washington DC (USA), 1989, 248 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Dermal exposure assessment : principles and applications. US-EPA, Washington DC (USA), 1992, 334 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Health effects assessment summary tables. US-EPA, Washington DC (USA), 1994, 316 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. US-EPA, Washington DC (USA), 1996, 172 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Guiding principles for Monte Carlo analysis. US-EPA, Washington DC (USA), 1997, 35 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS). Site internet interrogé en ligne (http ://www.epa.gov/ngispgm3/iris), 1999

WHO (World Health Organization). Air quality guidelines for Europe. WHO, Regional Publications, European Series n° 23, Copenhagen (Denmark), 1987, 426 p

Modélisation de la toxicocinétique

La modélisation de la toxicocinétique des substances chimiques offre un intérêt certain pour l'évaluation des risques. Une telle modélisation permet en effet d'extrapoler, autrement qu'avec des facteurs empiriques, des résultats de l'animal à l'humain, des fortes doses vers les faibles doses (ou l'inverse), ou bien d'extrapoler à d'autres voies d'exposition que celles expérimentées. Cette modélisation tend essentiellement à simuler, ou à prédire, des mesures de « doses » effectives (au niveau des organes cibles) à partir des concentrations ou doses d'exposition. Si l'effet d'une dose effective donnée est le même sur les organes cibles des différentes espèces animales (au moins mammifères) et s'il est proportionnel à la dose au sein d'une même espèce, on voit bien que l'extrapolation est automatiquement réalisée par le passage par la dose effective. Celle-ci est alors une mesure consistante du risque. Si l'une des deux conditions ci-dessus n'est pas remplie, dans le cas de différences interespèces ou de non-linéarités dans la toxicodynamique du produit, il reste une différence dont la dose effective ne peut rendre compte, mais on a au moins l'assurance de s'être rapproché d'un calcul correct du risque de toxicité. On peut aussi se prévaloir dans ce cas d'une utilisation rationnelle des données de l'expérience.

Description et analyse critique des études

Une dizaine d'études se sont intéressées à la modélisation de la toxicocinétique des éthers de glycol dans une perspective d'évaluation quantitative des risques. Pour ces produits, il semble que les acides correspondants soient directement responsables de la toxicité (O'Flaherty et coll., 1995a ; Cicollela, 1997). Une mesure possible de l'exposition des cellules cibles à ces acides est l'aire sous la courbe de concentration plasmatique *versus* temps (ASC, AUC en anglais) (Andersen, 1995). Cette mesure de l'exposition interne est proportionnelle à la quantité totale d'acide généré dans l'organisme. Il reste que d'autres mesures de l'exposition effective (tel le pic de concentration en acide) sont utilisées (Andersen, 1989, 1995 ; Corley et coll., 1994 ; Barton et coll., 1998). En l'absence d'informations précises on a recours souvent, par défaut, à l'ASC. Notons que le choix d'une mesure d'exposition effective, pour un effet donné, est essentiel à toute modélisation toxicocinétique. Dans les exemples suivants, l'ASC est prise comme mesure d'exposition effective pour les atteintes au développement.

Munis d'un tel outil et d'une telle mesure d'effet nous pouvons alors tenter de répondre, par exemple, à la question suivante : des portées de souris exposées

par perfusion à 400 mg/kg d'éthylène glycol méthyl éther (EGME) onzième jour de gestation peuvent présenter jusqu'à 50 % de malformations (Welsch et coll., 1995), quelle est l'exposition humaine par inhalation qui correspond à ce risque ? On a ici une extrapolation entre voies d'expositions et une transposition inter-espèces. Il est probable dans ce cas que l'ASC n'explique pas tout le risque. L'ASC conduisant à 50 % de malformations au onzième jour chez la souris ne conduira peut-être pas au même taux au même jour chez la femme, du fait des vitesses de développement différentes chez les deux espèces. On peut tenter de prendre ceci en compte quantitativement (Carr et Portier, 1991 ; Ryan, 1992 ; Hoar, 1995 ; Leroux et coll., 1996 ; Luecke et coll., 1997b), mais on peut aussi penser que le onzième jour est pour la souris la période la plus sensible, et que le calcul vaudra pour la période la plus sensible chez la femme.

Il reste à définir un modèle pouvant prédire, chez la souris et la femme, la concentration plasmatique d'acide en fonction du temps, de la concentration aérienne de produit parent ou d'une quantité perfusée. Deux grands type de modèles peuvent être utilisés : les modèles compartimentaux classiques ou les modèles physiologiques (*physiologically-based pharmacokinetic models*, PBPK, en anglais).

Le modèle classique le plus simple, mono-compartimental, est présenté figure 1 (Gibaldi et Perrier, 1982 ; Thomas et coll., 1995). Le corps y est représenté par un seul volume, *V*, dit « de distribution », homogène. La concentration [C] de produit inhalé dépend de la concentration d'inhalation, [*Cair*], du flux pulmonaire, *Qp*, de l'affinité relative du produit pour le plasma par rapport à l'air (coefficient de partage), *PC*, et de la clairance métabolique ou urinaire du produit, *Cl*. Le processus de clairance est typiquement du

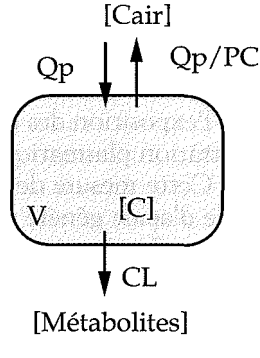


Figure 1 : Représentation schématique d'un modèle toxicocinétique à un compartiment. Ce modèle permet de prédire la concentration [C] de produit parent, et la quantité de métabolites produits, en fonction du temps et de la concentration d'exposition [Cair]. Les symboles sont : V, volume de distribution ; Qp, flux pulmonaire ; PC, coefficient de partage ; Cl, clairance métabolique ou urinaire du produit.

premier ordre (la vitesse d'élimination est proportionnelle à la concentration de produit à éliminer), mais parfois saturable (cas de réactions enzymatiques de type Michaelis-Menten). En général V, PC, Cl ne sont pas connus *a priori* et doivent être ajustés à des données. Qp, lui, peut être estimé à partir de la littérature, si l'on pense que celle-ci reflète bien les caractéristiques pulmonaires de la population étudiée. Ce schéma se traduit par une équation différentielle simple pour la variation temporelle de [C] :

$$\frac{d[\mathrm{C}]}{dt} = \left(Qp[\mathrm{C}air] - \left(\frac{Qp}{PC} + Cl\right)[\mathrm{C}] \right)/V \qquad (1)$$

L'intégration analytique ou numérique de cette fonction donne [C] en fonction du temps (et des paramètres du modèle). Une seconde intégration donne l'ASC de [C]. La figure 2 représente une cinétique typique du produit parent lors d'une exposition par inhalation. La concentration interne du produit croît jusqu'à un plateau. À la fin de l'exposition, la concentration chute rapidement, de façon exponentielle. La concentration de métabolites (par exemple d'acide) peut être calculée à l'aide d'une équation différentielle supplémentaire.

On peut rendre ce modèle plus complexe par ajout de compartiments et de paramètres (figure 3) (Gibaldi et Perrier, 1982 ; Thomas et coll., 1995), mais on dépasse rarement trois compartiments. Ces modèles sont simples, ils peuvent décrire correctement certaines cinétiques avec un nombre minimum de paramètres, les calculs correspondants sont faits rapidement (Bois et coll., 1999). Ils sont suffisants pour de nombreux produits et ont été beaucoup utilisés par l'industrie et la recherche pharmaceutiques (Rowland et Tozer, 1989). Leur calibration à l'aide d'outils statistiques est bien au point et se fait de façon routinière (Sheiner, 1984). Il est donc possible d'avoir une confiance raisonnable dans les capacités du modèle à décrire correctement des situations réelles. Cependant, il est parfois difficile d'extrapoler ces modèles (Woodruff et coll., 1992 ; Ludden et coll., 1995). Admettons qu'une clairance de 2 ml/min ait été trouvée chez la souris ; qu'en est-il pour la femme ? Certaines relations, dites « allométriques » ont été trouvées, qui relient la valeur de certains paramètres au poids corporel des espèces (Adolph, 1949 ; Boxenbaum, 1982, 1984 ; Ings, 1990 ; Bachmann et coll., 1996 ; Mahmood et Balian, 1996). Cependant, ces relations, fondées sur des considérations de taille ou de budget énergétique, souffrent de nombreuses exceptions et s'appliquent mal dans le cas de réactions métaboliques complexes (Cashman et coll., 1996 ; Watanabe et Bois, 1996).

En parallèle au développement des modèles simples et en partie en réponse aux difficultés d'extrapolation qu'ils présentent, les toxicologues se sont intéressés aux modèles physiologiques (Gerlowski et Jain, 1983 ; Balant et Gex-Fabry, 1990 ; Spear et Bois, 1994 ; Charnick et coll., 1995 ; Gargas et coll., 1995 ; Thomas et coll., 1995 ; Simmons, 1996 ; O'Flaherty, 1998). Ces modèles ont souvent été développés dans une optique d'évaluation des risques (Clewell et Andersen, 1985 ; Andersen et coll., 1993 ; Kohn, 1995 ; Bailer et

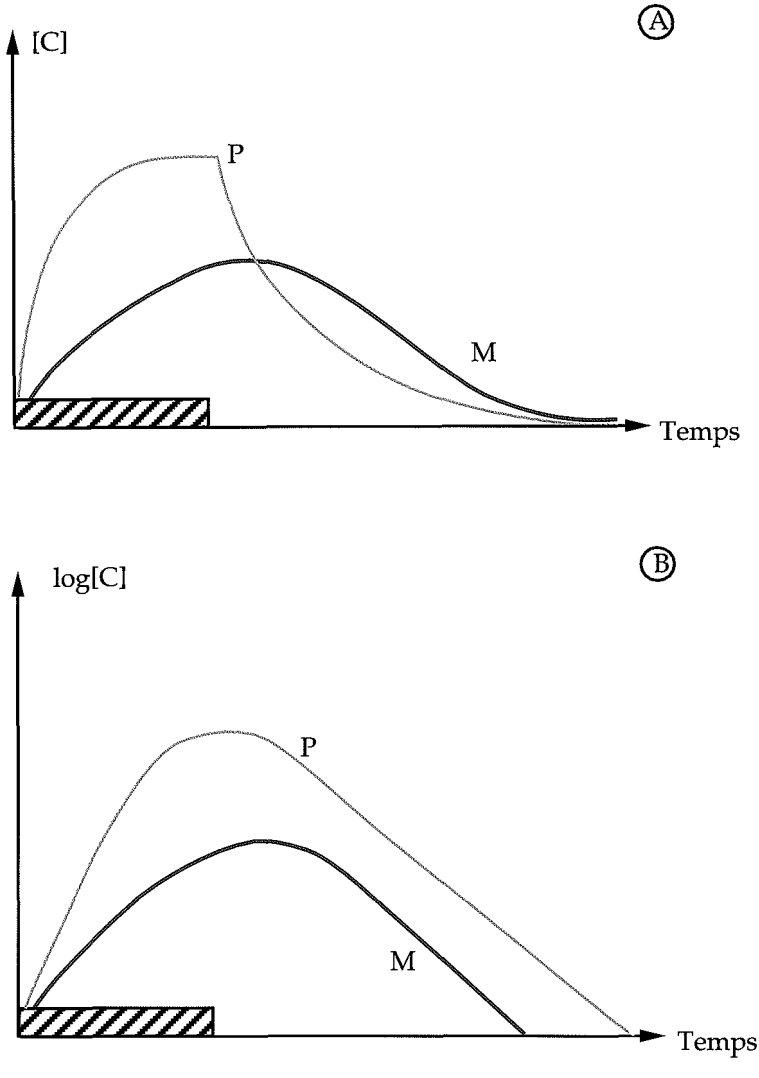


Figure 2 : Exemple de cinétique mono-compartimentale d'un produit toxique, P, administré par inhalation (A, en espace naturel ; B, en échelle logarithmique). La cinétique de la formation de métabolites, M, est aussi présentée. La durée d'exposition est représentée par la barre hachurée. Après exposition, les concentrations décroissent de façon exponentielle.

Dankovic, 1997). Les problèmes d'extrapolation sont peut-être plus aigus en toxicologie qu'en pharmacologie. Les modèles physiologiques ont aussi leur version « classique », surtout applicable aux solvants apolaires, qui découpe le corps en quatre compartiments (foie, viscères, muscles, graisses) regroupant des organes ou tissus de même comportement cinétique (perfusion sanguine et coefficients de partage similaires) (Fernandez et coll., 1977 ; Andersen et

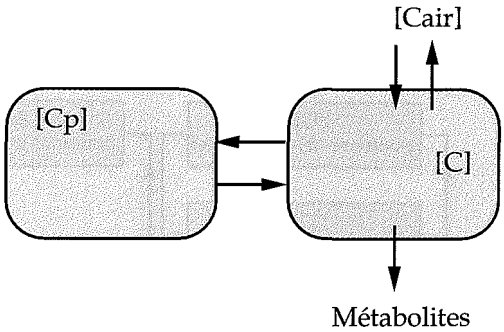


Figure 3 : Représentation schématique d'un modèle toxicocinétique à deux compartiments. En plus du compartiment central, un compartiment périphérique est inclus. Ce modèle décrit très bien, par exemple, la cinétique du butadiène (Bois et coll., 1999).

Ramsey, 1983 ; Droz et Guillemin, 1983). Le foie est isolé du fait de son rôle souvent important dans le métabolisme des toxiques. Les échanges entre ces compartiments sont régis par les flux sanguins et leurs liaisons ne sont donc pas arbitraires. La version à quatre compartiments est la plus simple. Des modèles plus complexes ont été développés pour l'EGME (Clarke et coll., 1993 ; Terry et coll., 1995 ; Welsch et coll., 1995) et pour l'éthylène glycol butyl éther (EGBE) (Johanson, 1993 ; Corley et coll., 1994) (figures 4 et 5). Dans ces modèles, les compartiments sont différents de ceux mentionnés ci-dessus et la distribution des acides est décrite par des modèles couplés. Comme il faut environ, par compartiment, trois paramètres et une équation différentielle, on voit que ces modèles comportent plusieurs dizaines de paramètres et d'équations. Le problème du nombre de paramètres est contrebalancé par la possibilité d'utiliser des informations physiologiques, *a priori*, sur certains d'entre eux (Woodruff et coll., 1992 ; Woodruff et Bois, 1993 ; Gelman et coll., 1996). Dans un contexte statistique bayésien, ceci permet d'entrevoir la possibilité d'ajuster statistiquement le modèle à des données expérimentales (Bois et coll., 1996a et b ; Gelman et coll., 1996). Mais c'est beaucoup plus difficile que pour les modèles classiques et souvent ces modèles ne sont tout simplement pas calibrés. Tels qu'ils sont publiés, ils n'offrent souvent pas un ajustement très convaincant aux données. On s'en console, peut-être facilement, en se disant que leur base physiologique les rend aussi fiables que l'expérience (avis non partagé par l'auteur).

Ces modèles peuvent aussi être étendus pour décrire l'animal en gestation ou la femme enceinte, et les relations mère-embryon ou mère-fœtus (Terry et coll., 1995 ; Welsch et coll., 1995). La figure 6 présente une galerie de configurations possibles pour les échanges d'acide méthoxyacétique (MAA) entre placenta, embryon et liquide amniotique après exposition à l'EGME. Il y a toujours un résidu empirique dans ces modèles, et le choix des auteurs s'est porté sur l'option D. On peut aussi modéliser la croissance des tissus ou les

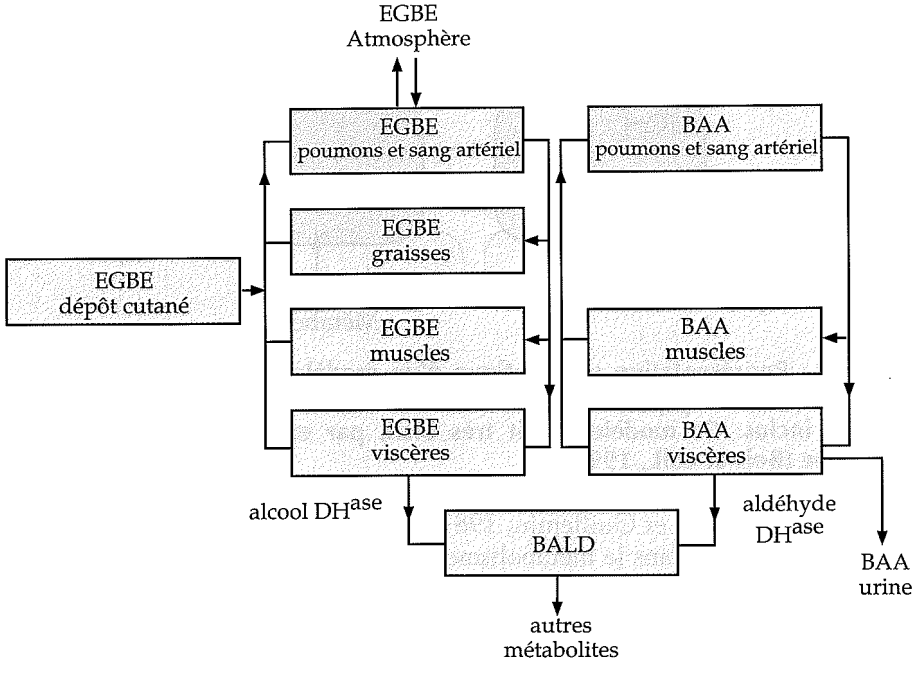


Figure 4 : Modèle physiologique de distribution de l'EGBE et de ses métabolites proposé par Johanson et coll. (1993). Les flèches représentent les échanges entre compartiments. Les concentrations ou quantités de produits dans les compartiments sont obtenues en résolvant numériquement le système d'équations différentielles correspondant.

modifications physiologiques temporelles liées à la grossesse (O'Flaherty et coll., 1992, 1995b ; Luecke et coll., 1994, 1997a ; O'Flaherty, 1994), ce qui n'a pas été fait dans le cas présenté figure 6.

Les modèles physiologiques décrits ci-dessus ont été utilisés, par exemple, pour estimer les différences inter-espèces pour les effets hémolytiques de l'EGBE (figure 7) (Corley et coll., 1994). Le graphique montre qu'à exposition égale à l'EGBE, l'humain forme moins d'acide butoxyacétique (BAA) que le rat. Si l'on fait l'hypothèse que le rat et l'humain sont aussi sensibles à l'hémolyse par l'acide butoxyacétique, on peut en déduire que l'humain est moins sensible aux expositions à l'EGBE. On peut alors espérer pouvoir fixer un niveau d'exposition acceptable pour l'humain, sans doute en utilisant un facteur de précaution pour se prémunir contre la possibilité d'une plus grande sensibilité des humains à l'hémolyse.

Le modèle présenté figure 6 a été utilisé pour comparer les ASC plasmatiques de l'acide méthoxyacétique (MAA) chez la souris et l'humain après exposition à 5 ppm d'EGME (Welsch et coll., 1995). Le problème de ce travail est qu'il ne permet pas d'utiliser les données d'effet chez l'animal (400 mg/kg

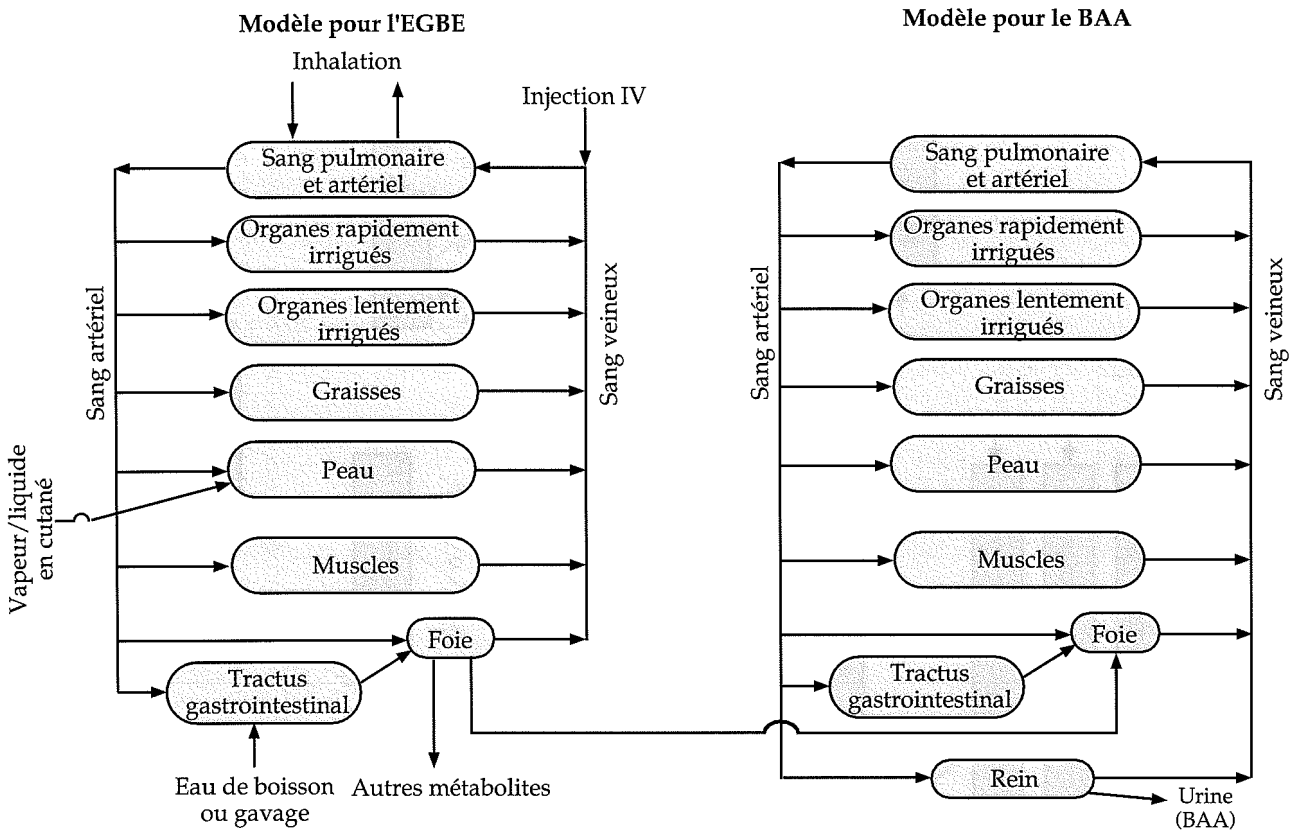


Figure 5 : Modèle physiologique de distribution de l'EGBE et de ses métabolites proposé par Corley et coll. (1994). Une soixantaine de paramètres sont utilisés.

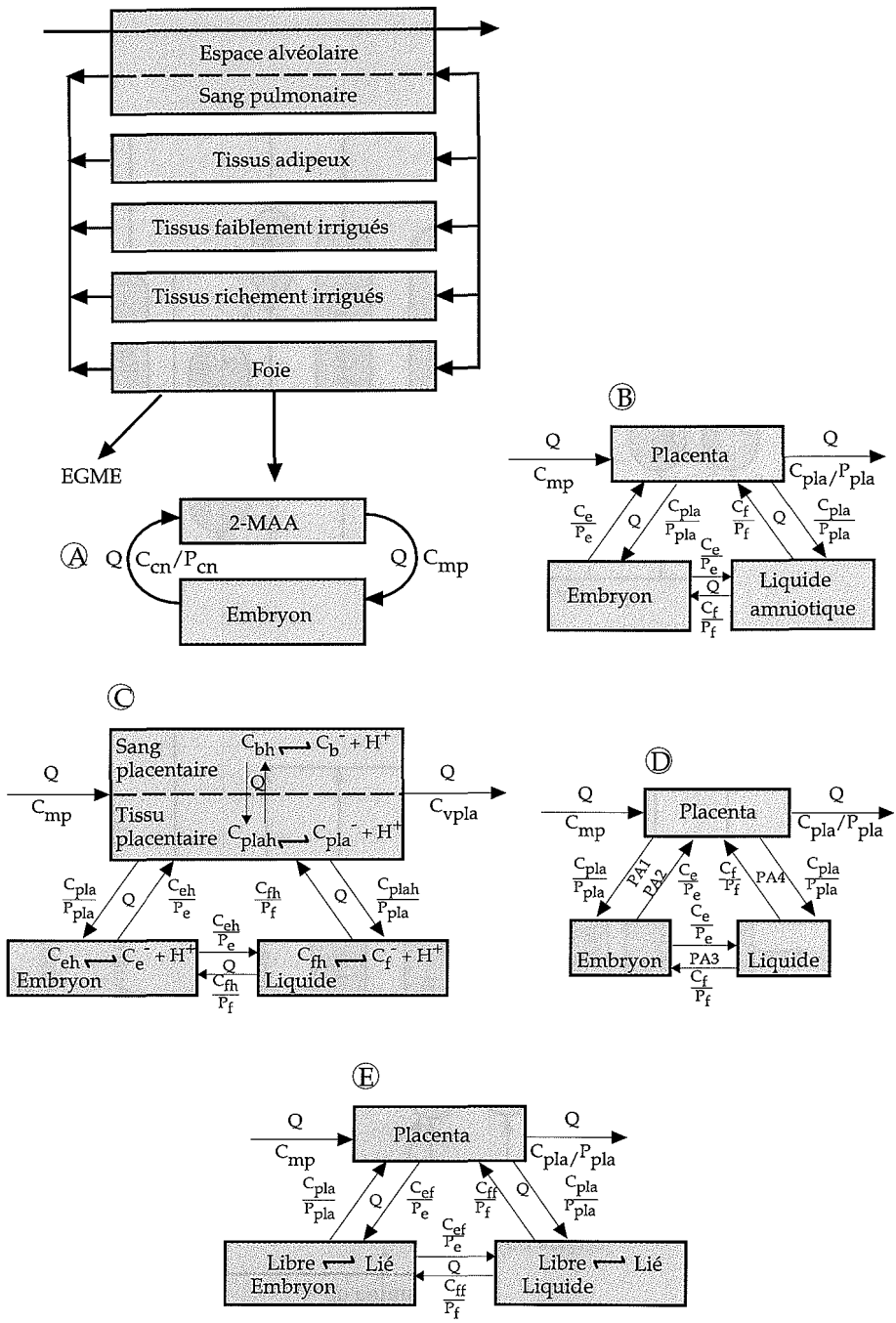


Figure 6 : Modèle physiologique de distribution de l'EGME et de l'acide méthoxyacétique (MAA) proposé par Welsch et coll. (Terry et coll., 1995). Différentes descriptions (A-E) des échanges entre compartiments sont présentées. Le choix des auteurs se porte sur la variante D.

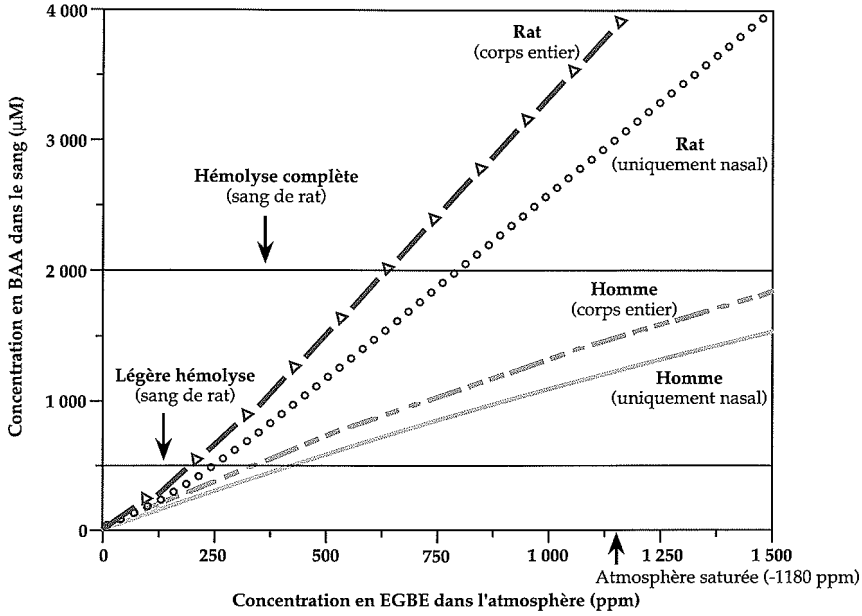


Figure 7 : Prédictions des relations entre la concentration de l'EGBE dans l'air inhalé (durant 6 heures) et le pic de concentration sanguine d'acide butoxyacétique (Corley et coll., 1994). À exposition égale, le rat subit un pic plus élevé que l'humain. Le pic après exposition totale (surface entière du corps exposé) est plus élevé que dans le cas d'une exposition purement par inhalation, du fait d'une contribution importante de la pénétration percutanée.

perfusés à la souris gestante causent jusqu'à 50 % de malformations) pour prédire un effet chez la femme. J'ai donc entrepris de « développer » un modèle à cet effet. Si l'on regarde un peu dans le détail les modèles physiologiques proposés et les résultats qu'ils produisent, on s'aperçoit qu'un modèle classique à un compartiment devrait suffire, que le passage de l'éther de glycol à l'acide se fait très rapidement (en première approximation, instantanément), et que l'acide est éliminé par un processus du premier ordre. Un tel modèle est présenté sur la figure 8. Le modèle est similaire à celui de l'équation 1 :

$$\frac{d[C_{AMA}]}{dt} = \left(Qp[C_{ME-air}] - \left(\frac{Qp}{PC_{ME}} + Ke \times V \right) C_{AMA} \right) / V \qquad (2)$$

Ici aussi quatre paramètres sont nécessaires : Qp, PC_{ME}, V et Ke (Ke est la constante d'élimination urinaire du MAA et remplace ici la clairance CL). Il se trouve que tous ces paramètres ont été directement mesurés chez la souris et l'humain (tableau I). Le problème de l'extrapolation inter-espèces est donc très simplifié par l'utilisation de ce modèle. Notons que pour simuler la perfusion d'EGME, il suffit de remplacer Qp en entrée par la vitesse de perfusion du produit.

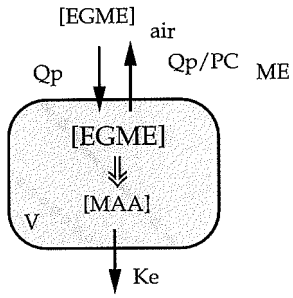


Figure 8 : Modèle mono-compartimental décrivant la toxicocinétique de l'EGME et de l'acide méthoxyacétique (MAA). Ce modèle permet de prédire la concentration de MAA en fonction du temps et de la concentration d'EGME dans l'air. Les symboles sont : V, volume de distribution ; Qp, flux pulmonaire ; PCME, coefficient de partage ; Ke, constante d'élimination urinaire du MAA.

Tableau I : Valeurs des paramètres utilisés pour le modèle mono-compartimental de toxicocinétique de l'acide méthoxyacétique (voir figure 8)

		Valeur utilisée	
Paramètre	Mise à l'échelle [a]	Souris	Humain
Flux pulmonaire, *Qp*	0,47 $P^{0,7}$	0,045 [b]	9,0 [b,c]
Coefficient de partage, PC_{ME}	—	35 000 [d]	35 000 [e]
Volume de distribution, *V*	P	0,035 [d]	70 [b,c]
Constante d'élimination, *Ke*	0,0008 $P^{-0,4}$	0,003 [f]	0,00015 (g)

[a] Relations allométriques : P : poids corporel, en kg, de l'espèce considérée. Unités : *Qp* en litres/minute, *V* en litres, *Ke* en minutes^{-1}
[b] (US Environmental Protection Agency (USEPA), 1988 ; International Life Science Institute (ILSI), 1994)
[c] (International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1975)
[d] (Clarke et coll., 1993)
[e] (Johanson et Dynesius, 1988)
[f] Clarke et coll. (1993) donnent des valeurs de 0,001 à 0,002 minutes^{-1}. La valeur de 0,003 minutes^{1} a été utilisée, pour un meilleur ajustement aux données
[g] (Groeseneken et coll., 1989)

La figure 9 montre que le modèle reproduit approximativement la cinétique du MAA observée chez la souris femelle (ou l'embryon) après une perfusion intra-péritonéale de 400 mg/kg d'EGME (administrés sur 6 heures) (Welsch et coll., 1995). Incidemment, cette injection est équivalente, chez la souris, à l'inhalation de 400 ppm d'EGME pendant la même durée. L'ASC de la cinétique présentée figure 9 est de 41 mMxh (l'ASC a la dimension d'une concentration multipliée par un temps). Pour une exposition plus proche des

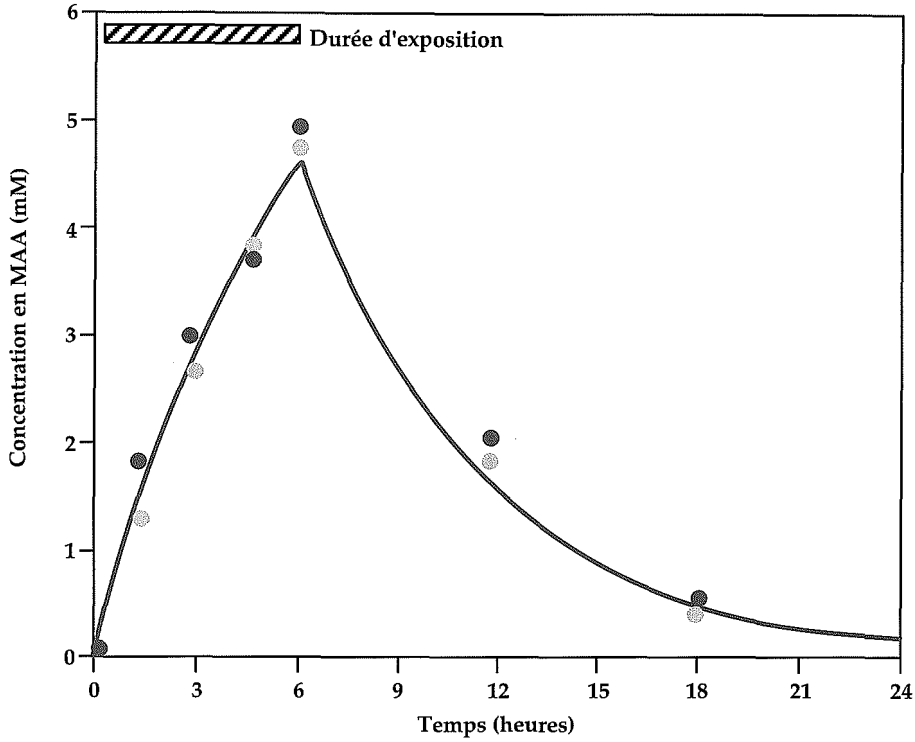


Figure 9 : Données de cinétique de la concentration plasmatique (cercles pleins) ou embryonnaire (cercles ouverts) de l'acide méthoxyacétique (MAA), après exposition de souris femelles à 400 mg/kg d'EGME en perfusion intrapéritonéale, durant 6 heures (Welsch et coll., 1995). Les prédictions fournies par le modèle présenté figure 8 sont en trait plein.

expositions humaines professionnelles (inhalation de 5 ppm durant 8 heures par jour, 5 jours par semaine), on voit (figure 10) que la souris n'accumule pas de MAA. La figure 10 présente le résultat d'une simulation par le modèle, et elle est similaire à la figure présentée par Welsch et coll. (1995) avec un modèle beaucoup plus compliqué (figure 6). Dans ce cas, l'ASC est pour une semaine est de 3,5 mMxh. Un humain exposé de la même façon accumule le MAA jusqu'à ce qu'un équilibre dynamique soit atteint (en trois semaines) (figure 11). Dans ces conditions d'équilibre, l'ASC est de 8,8 mMxh. Une même exposition conduit donc à une dose interne environ 2,5 fois plus forte chez l'humain que chez la souris. La figure 12 présente la relation entre ASC du MAA et concentration d'exposition à l'EGME. Cette relation est linéaire puisque le modèle utilisé est lui-même linéaire. On peut voir que des niveaux de MAA fortement toxiques chez la souris (40 mMxh) sont atteints chez l'humain lors d'expositions à environ 150 ppm d'EGME (8 heures par jour, 5 jours par semaine). Il serait inacceptable d'exposer des individus à de telles

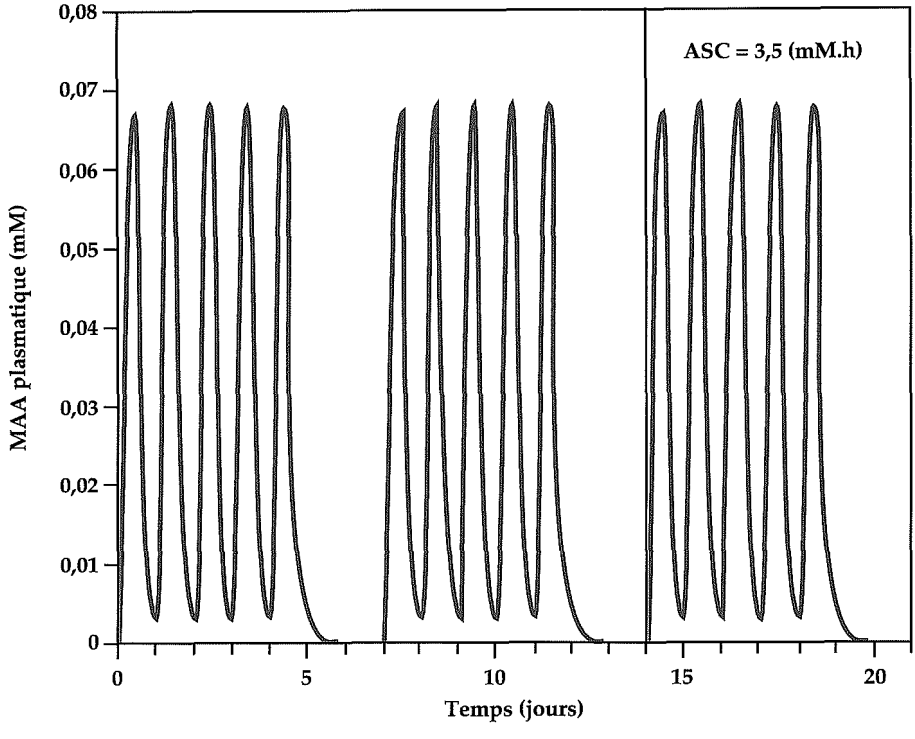


Figure 10 : Prédiction de la cinétique de la concentration plasmatique en acide méthoxyacétique (MAA), après exposition de souris femelles à 5 ppm d'EGME par inhalation, 8 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 3 semaines. Le modèle de la figure 8 a été utilisé. L'aire sous la courbe (ASC) pour la dernière semaine est estimée à 3,5 mM×h.

concentrations. En l'absence d'un modèle quantitatif validé permettant de passer du MAA au risque de malformations fœtales, l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire (par exemple, un facteur 10) permet de fixer une limite supérieure aux expositions professionnelles à l'EGME. Dans le cas où la relation entre ASC et exposition serait non-linéaire, les conclusions qualitatives ne seraient sans doute pas modifiées.

En conclusion, la modélisation de la toxicocinétique des substances chimiques permet de déduire scientifiquement et quantitativement des facteurs de sensibilité entre espèces animales. Avec son aide, il est possible de se baser sur la dose interne, effective, de toxique pour évaluer le risque d'atteinte d'organes cibles. Cette technique, qui vient en support de l'évaluation des risques est maintenant bien établie.

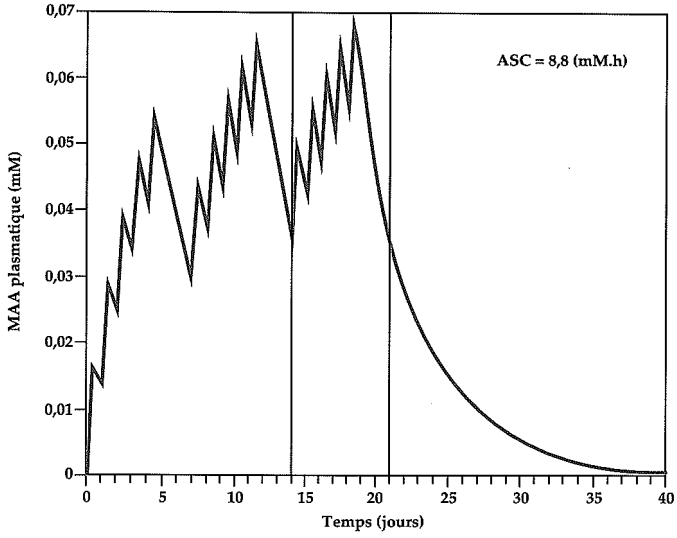


Figure 11 : Prédiction de la cinétique de la concentration plasmatique en acide méthoxyacétique (MAA), après exposition d'un sujet humain à 5 ppm d'EGME par inhalation, 8 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 3 semaines. Le modèle de la figure 8 a été utilisé. L'aire sous la courbe (ASC) pour la dernière semaine d'exposition est estimée à 8,8 mM×h.

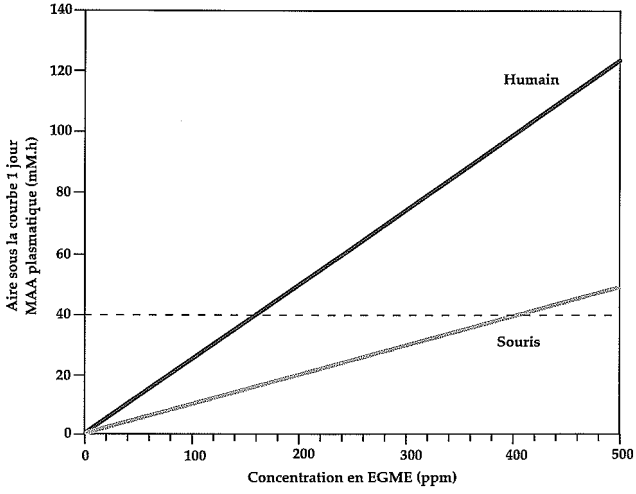


Figure 12 : Prédictions des relations entre la concentration d'EGME dans l'air inhalé (6 heures par jour, 5 jours par semaine) et aire sous la courbe d'acide méthoxyacétique (MAA) pour un jour d'exposition, à l'équilibre. Le modèle de la figure 8 a été utilisé. À exposition externe égale, l'humain subit une dose interne 2,5 fois plus forte. Une exposition interne à 40 mM.h cause chez la souris, au huitième jour de la gestation, 10 % de malformations à la naissance, et au onzième jour, 50 % de malformations.

Dans le cas des éthers de glycol, les modèles simples sont sans doute à peu près aussi performants que des modèles complexes. Ceci tient en partie au fait que ces produits sont rapidement absorbés, distribués dans le corps et métabolisés. Les principaux métabolites, acides, ont probablement une cinétique du premier ordre. C'est certainement le cas pour l'EGME. Dans ces conditions, la toxicocinétique de l'EGBE explique la sensibilité du rat à l'hémolyse induite par ce produit. En revanche, la toxicocinétique de l'EGME conduit à conclure que l'exposition fœtale à l'acide correspondant serait 2,5 fois plus forte chez la femme que chez la souris, lors de fortes expositions. Des calculs analogues pourraient être faits pour les autres éthers de glycol et d'autres organes cibles. Les concentrations d'exposition acceptables pour ces produits devraient être calculées en prenant comme dose l'aire sous la courbe de concentration de l'acide correspondant, si l'on veut tenir compte rationnellement des différences de cinétique entre espèces animales.

Frédéric Yves BOIS

Laboratoire de méthodologie d'évaluation des risques
Institut national de l'environnement industriel et des risques, Verneuil-en-Halatte

BIBLIOGRAPHIE

ADOLPH EF. Quantitative relations in the physiological constitution of mammals. *Science* 1949, **109** : 579-585

ANDERSEN MA. Tissue dosimetry, physiologically-based pharmacokinetic modeling, and cancer risk assessment. *Cell Biol Toxicol* 1989, **5** : 405-416

ANDERSEN ME. What do we mean by... dose ? *Inhalation Toxicology* 1995, **7** : 909-915

ANDERSEN ME, KREWSKI D, WITHEY JR. Physiological pharmacokinetics and cancer risk assessment. *Cancer Lett* 1993, **69** : 1-14

ANDERSEN ME, RAMSEY JC. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Dev Toxicol Environ Sci* 1983, **11** : 415-418

BACHMANN K, PARDOE D, WHITE D. Scaling basic toxicokinetic parameters from rat to man. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 400-407

BAILER AJ, DANKOVIC DA. An introduction to the use of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *Stat Methods Med Res* 1997, **6** : 341-358

BALANT LP, GEX-FABRY M. Physiological pharmacokinetic modelling. *Xenobiotica* 1990, **20** : 1241-1257

BARTON HA, ANDERSEN ME, CLEWELL HJ. Harmonization : developing consistent guidelines for applying mode of action and dosimetry information to cancer and noncancer risk assessment. *Human Ecol Risk Assess* 1998, **4** : 75-115

BOIS FY, GELMAN A, JIANG J, MASZLE D, ZEISE L, ALEXEEF G. Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Arch Toxicol* 1996a, **70** : 347-355

BOIS FY, JACKSON E, PEKARI K, SMITH M. Population toxicokinetics of benzene. *Environ Health Perspect* 1996b, **104** : 1405-1411

BOIS FY, SMITH T, GELMAN A, CHANG HY, SMITH A. Optimal design for a study of butadiene toxicokinetics in humans. *Toxicol Sci* 1999, **49** : 213-224

BOXENBAUM H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1982, **10** : 201-227

BOXENBAUM H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab Rev* 1984, **15** : 1071-1121

CARR GJ, PORTIER CJ. An evaluation of the Rai and Van Ryzin dose-response model in teratology. *Risk Anal* 1991, **11** : 111-120

CASHMAN JR, PEROTTI BYT, BERKMAN CE, LIN J. Pharmacokinetics and molecular detoxication. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 23-40

CHARNICK SB, KAWAI R, NEDELMAN JR, LEMAIRE M, NIEDERBERGER W, SATO H. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development. *J Pharmacokinet Biopharm* 1995, **23** : 217-229

CICOLLELA A. Evaluation des risques pour la reproduction liés aux éthers de glycol. *Santé Publique* 1997, **9** : 157-183

CLARKE DO, ELSWICK BA, WELSCH F, CONOLLY RB. Pharmacokinetics of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid in the pregnant mouse : a physiologically based mathematical model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, **121** : 239-252

CLEWELL HJ, ANDERSEN ME. Risk assessment extrapolations and physiological modeling. *Toxicol Ind Health* 1985, **1** : 111-134

CORLEY RA, BORMETT GA, GHANAYEM BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **129** : 61-79

DROZ PO, GUILLEMIN MP. Human styrene exposure - V. Development of a model for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1983, **53** : 19-36

FERNANDEZ JG, DROZ PO, HUMBERT BE, CAPEROS JR. Trichloroethylene exposure - Simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model. *Br J Ind Med* 1977, **34** : 43-55

GARGAS ML, MEDINSKY MA, ANDERSEN ME. Pharmacokinetic modeling approaches for describing the uptake, systemic distribution, and disposition of inhaled chemicals. *Crit Rev Toxicol* 1995, **25** : 237-254

GELMAN A, BOIS FY, JIANG J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *J Am Stat Ass* 1996, **91** : 1400-1412

GERLOWSKI LE, JAIN RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling : principles and applications. *J Pharm Sci* 1983, **72** : 1103-1127

GIBALDI M, PERRIER D. Pharmacokinetics. Marcel DEKKER. New York, 1982

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 1989, **61** : 243-247

HOAR RM. Developmental toxicity : extrapolation across species. *J Am College Toxicol* 1995, **14** : 11-20

INGS RM. Interspecies scaling and comparisons in drug development and toxicokinetics. *Xenobiotica* 1990, **20** : 1201-1231

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Report of the Task Group on Reference Man - A Report Prepared by a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. Oxford : Pergamon Press, 1975

INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE (ILSI). Physiological Parameters Values for PBPK Models : International Life Science Institute (ILSI), 1994

JOHANSON G. Use of toxicokinetics in risk assessment based *in vitro* data. *Alternatives to Laboratory Animals* 1993, **21** : 173-180

JOHANSON G, DYNESIUS B. Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 561-564

KOHN MC. Achieving credibility in risk assessment models. *Toxicol Lett* 1995, **79** : 107-114

LEROUX BG, LEISENRING WM, MOOLGAVKAR SH, FAUSTMAN EM. A biologically-based dose-response model for developmental toxicology. *Risk Anal* 1996, **16** : 449-458

LUDDEN TM, GILLESPIE WR, BACHMAN WJ. Commentary on « Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development ». *J Pharmacokinet Biopharm* 1995, **23** : 231-235

LUECKE RH, WOSILAIT WD, PEARCE BA, YOUNG JF. A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology* 1994, **49** : 90-103

LUECKE RH, WOSILAIT WD, PEARCE BA, YOUNG JF. A computer model and program for xenobiotic disposition during pregnancy. *Comput Methods Programs Biomed* 1997a, **53** : 201-224

LUECKE RH, WOSILAIT WD, YOUNG JF. Mathematical analysis for teratogenic sensitivity. *Teratology* 1997b, **55** : 373-380

MAHMOOD I, BALIAN JD. Interspecies scaling : predicting clearance of drugs in humans. Three different approaches. *Xenobiotica* 1996, **26** : 887-895

O'FLAHERTY EJ, SCOTT W, SCHREINER C, BELILES RP. A physiologically based kinetic model of rat and mouse gestation : disposition of a weak acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **112** : 245-256

O'FLAHERTY EJ. Physiologically based pharmacokinetic models in developmental toxicology. *Risk Analysis* 1994, **14** : 605-611

O'FLAHERTY EJ, NAU H, MCCANDLESS D, BELILES RP, SCHREINER CM, SCOTT WJ. Physiologically based pharmacokinetics of methoxyacetic acid : dose-effect considerations in C57BL/6 mice. *Teratology* 1995a, **52** : 78-89

O'FLAHERTY EJ, POLAK J, ANDRIOT MD. Incorporation of temporal factors into physiologically based kinetic models for risk assessment. *Inhalation Toxicology* 1995b, **7** : 917-925

O'FLAHERTY EJ. Physiologically based models of metal kinetics. *Crit Rev Toxicol* 1998, **28** : 271-317

ROWLAND M, TOZER TN. Clinical Pharmacokinetics : concepts and applications. LEA and FEBIGER, Philadelphia, 1989

RYAN L. Quantitative risk assessment for developmental toxicity. *Biometrics* 1992, **48** : 163-174

SHEINER LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models – 1 : regression models. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984, **12** : 93-117

SIMMONS JE. Application of physiologically based pharmacokinetic modelling to combination toxicology. *Food Chem Toxicol* 1996, **34** : 1067-1073

SPEAR R, BOIS F. Parameter variability and the interpretation of physiologically based pharmacokinetic modeling results. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 61-66

TERRY KK, ELSWICK BA, WELSCH F, CONOLLY RB. Development of a physiologically based pharmacokinetic model describing 2-methoxyacetic acid disposition in the pregnant mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **132** : 103-114

THOMAS G, SANDOUK P, GIRRE C, SCHERRMANN J-M. Toxicocinétique des substances chimiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris, France : Editions Techniques, 1995 : 16-001-A-20

USEPA (United-States Environmental Protection Agency). Reference Physiological Parameters in Pharmacokinetic Modeling. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, 1988

WATANABE K, BOIS F. Interspecies extrapolation of physiological pharmacokinetic parameter distributions. *Risk Anal* 1996, **16** : 741-754

WELSCH F, BLUMENTHAL GM, CONOLLY RB. Physiologically based pharmacokinetic models applicable to organogenesis : extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments. *Toxicol Lett* 1995, **82/83** : 539-547

WOODRUFF T, BOIS FY. Optimization issues in physiological toxicokinetic modeling - a case study with benzene. *Toxicol Lett* 1993, **69** : 181-196

WOODRUFF T, BOIS FY, AUSLANDER D, SPEAR R. Structure and parametrization of toxicokinetic models : their impact on model predictions. *Risk Anal* 1992, **12** : 189-201

Evaluation de risque pour les consommateurs

Il n'est pas possible d'avoir une vision exhaustive de l'exposition des consommateurs, faute de bases de données du type de celles concernant les expositions professionnelles. On peut cependant estimer l'ordre de grandeur de ce qu'est (ou a pu être, car certains de ces produits ont été retirés du marché) l'exposition des consommateurs, à partir de quelques types de produits de large utilisation mentionnés dans la littérature et dans la presse consumériste. Des scénarios basés sur l'analyse de micro-environnements, selon la méthode préconisée par l'US-EPA (*Environmental protection agency*) et reprise par la Communauté Européenne, permettent d'estimer une exposition vraisemblable.

Evaluation de l'exposition

L'annexe du réglement européen 793/93 donne la liste des 1 800 substances produites ou importées à plus de 1 000 tonnes en Europe (CCE, 1993). Dix-neuf éthers de glycol figurent sur cette liste, douze appartenant aux groupes 1a, 1b et 2 (tableau I). Le récent arrêté du 7 août 1997, en limitant l'utilisation des éthers de glycol du groupe 1a à une concentration maximale de 0,5 % dans les produits de consommation, devrait modifier radicalement leur utilisation et amplifier le mouvement de substitution. Cependant, la non-prise en compte dans cet arrêté des éthers de glycol des groupes 1b et 2 peut induire une substitution par ceux-ci.

L'analyse du risque pour le consommateur a été faite à partir de l'étude du fichier du centre antipoisons de Lille, dont l'accès est informatisé (interrogation 1er semestre 1997). Ce fichier est bien évidemment loin d'être exhaustif, car les introductions ne se font que suite à des demandes correspondant aux problèmes d'urgence que le centre a eu à traiter. C'est donc principalement le risque d'intoxication aiguë qui conditionne l'inscription au fichier. Le tableau II résume ces données. Dans ce tableau, comme dans les suivants, n'ont été retenus que les éthers de glycol des groupes 1 et 2. Une autre source de données (tableau III) provient d'analyses publiées par le magazine « *Que choisir ?* » (15 feutres et 7 marqueurs en septembre 1980 ; 14 peintures à l'eau en octobre 1992 ; 6 peintures à l'eau et 7 produits lave-vitre en novembre 1995). Une troisième source de données provient de la littérature (tableau IV, Cicolella, 1991).

Des données d'émission ont complété l'analyse. Celles-ci ont été obtenues par des essais en chambre avec un certain nombre de revêtements (Zellweger,

Tableau I : Nomenclature et classification selon le type de toxicité des principaux éthers de glycol

Série	Groupe	Ethers de glycol	CAS-N°
Ethylénique	1a	**EGME**[1]	109-86-4
		EGMEA	110-49-6
		EGEE	110-80-5
		EGEEA	111-15-9
	1b	**EGDME**	110-71-4
		EGDEE	629-14-1
		DEGME	111-77-3
		DEGEE	111-90-0
		DEGDEE	112-36-7
		DEGDME	111-96-6
		TEGME	112-35-6
		TEGDME	112-49-6
	2	**EGnPE**	2807-30-9
		EGnPEA	20706-25-6
		EGiPE	109-59-1
		EGBE	111-76-2
		EGBEA	112-07-2
		EGPhE	122-99-6
	3a	**DEGBE**	112-34-5
		DEGBEA	124-17-4
		TEGEE	112-50-5
		TEGBE	143-22-6
Propylénique	3b	**2PG1ME**	107-98-2
		2PG1MEA	108-65-6
		2PG1EE	1569-02-4
		2PG1EEA	54839-24-6
		2PG1BE	5131-66-8
		2PG1PhE	770-35-4
		DPGME	34590-94-8
		DPGEE	300025-38-8
		TPGME	25498-49-1

1 : Les abréviations en caractères gras correspondent aux éthers de glycol produits ou importés à plus de 1 000 tonnes/an dans la communauté économique européenne.

	Effets toxiques expérimentaux					
	Développement		Appareil génital		Sang	
	Tératogènes	Autres	Mâle	Femelle	Hypoplasiants	Hémolytiques
Groupe Ia	+	+	+	+	+	-
Groupe Ib	+	+	+	?	-	-
Groupe II	±	+	±	+	-	+
Groupe IIIa	-	-	-		-	±
Groupe IIIb	-	-	-		-	

Tableau II : Composition de produits (données du fichier du centre anti-poisons de Lille)

	Composition en éther de glycol	
	Ether de glycol	Teneur (%)
Produits de nettoyage		
Nettoyants vitres	EGEE EGBE EGnPE	5 6 ; 8 ; 10 et 12 10
Nettoyants vitres véhicules	EGBE	52
Nettoyants, décapants et dégraissants ménagers multi-usage	EGEE EGBE EGBE EGBE EGBE	5 3 ; 3,5 ; 4 ; 4,5 ; 4,8 ; 5 ; 6 ; 7 et 10 1 à 5 4 à 8 25
Désinfectants industriels, usage hospitalier	EGBE DEGEE	13 ; 20 20 ; 25
Détergent bactéricide	EGBE	0,6
Décontamination, nettoyage d'instruments chirurgicaux	EGBE	30
Nettoyant moquette	EGBE	4
Nettoyant pare-chocs	EGBE	9,8
Nettoyant jantes	EGBE	25
Autres produits		
Antirouille	EGBE	1 à 5
Désodorisants solides pour voiture	DEGEE	23,4 ; 25
Désodorisant liquide pour collectivité	EGEE	0,0
Parfum désodorisant atmosphérique	EGEE	17
Vernis vitrificateur parquet	EGEE	36
Vernis pour cordes (raquette de tennis)	EGEE EGEEA	30 50
Révélateur	EGEE	2
Décolleurs de papier peint	EGBE	2,5 à 10
Lasure pour bois	EGEEA	3,6
Mousse à raser pour poupée	EGPhE	0,5
Shampooing antipelliculaire	EGPhE	1
Crème antiride	EGPhE	0,5

1997). Ces essais sont effectués en atmosphère contrôlée (température = 23°C, hygrométrie = 45 % ; taux de renouvellement horaire = 1 fois/heure). La concentration en composés organiques volatils est mesurée à intervalles réguliers jusqu'à ce qu'elle devienne négligeable. Ces

Tableau III : Composition de produits (données du fichier « *Que Choisir ?* »)

	Composition en éther de glycol	
Produit	Ether de glycol	Teneur (%)
Marqueur	EGEE	9
Marqueur	EGME + EGBE	74 + 10
Marqueur	EGME + EGEE	75 + 10
Lave-vitre	EGME + EGEE	4 + 15
Lave-vitre	EGBE	2,5
Peinture	EGME	0,9
Peinture	EGBE	0,2 ; 0,6 ; 0,7 ; 2,9
Peinture	EGEEA	0,3 ; 0,9 ; 1,3

Tableau IV : Composition de produits (d'après Cicolella, 1991)

	Composition en éther de glycol	
Produit	Ether de glycol	Teneur (%)
Laque	EGEE ; EGBE	7 ; 7
Colorations d'oxydation	EGBE	9
Colorations d'oxydation	EGnPE	16
Colorations directes	EGBE	4,5
Shampooing	EGBE ; DEGEE	1 ; 2,25
Crèmes défrisantes	EGnPE	5,5
Produits visage et corps	EGnPE	10
Parfum	EGBE	7
Produit moquette	EGBE	19
Décapant four	EGBE	10
Lave-vitre	EGBE	12,5

essais fournissent donc à la fois les concentrations pendant la période qui suit le dépôt (ce que l'on peut considérer comme l'exposition du consommateur pendant l'utilisation du produit, la durée retenue ici étant de 4 heures) et pendant la période de séchage (ce que l'on peut considérer comme la période d'exposition passive du consommateur, la période retenue étant celle située entre la 24ème et la 48ème heure).

Un cas général a également été traité, correspondant à une utilisation dans un produit de revêtement sur une surface plane équivalente à un plafond ou un parquet, soit 16 m^2. Deux niveaux de concentration ont été retenus : 0,5 %

(ce qui correspond à la limite d'étiquetage pour les éthers de glycol du groupe 1a) et 10 % (ce qui correspond à une concentration classique). Le temps d'utilisation retenu a été de 4 heures, durée qui correspond à un temps moyen nécessaire pour peindre un plafond ou vernir un parquet.

L'exposition humaine *via* l'environnement n'est pas connue. Une pollution de l'eau peut être suspectée à partir de données limitées montrant la présence de concentrations élevées d'EGME : 30 à 42 mg/l dans des puits pollués, 7 ans après la mise en décharge de solvants de peintures (Eckel et coll.,1996). Des dosages effectués récemment par l'INERIS sur des échantillons d'eau prélevés après un rejet accidentel au niveau du regard de pompage de la pollution et au niveau du ruisseau exutoire de la nappe situé à 500 mètres mettent en évidence la présence du DEGME (environ 5 mg/l) et d'EGEE (environ 20 mg/l). Cette pollution semble avoir disparu un mois plus tard. On peut donc penser que la nappe phréatique contenait, à un moment donné, des concentrations importantes d'EGEE.

Mode de calcul de la dose

L'exposition du consommateur se fait par inhalation et par voie cutanée. Le calcul de la dose se fait à l'aide de scénarios basés sur l'analyse de micro-environnements, selon la méthode préconisée par l'*United States Environmental Protection Agency* (US-EPA, 1992) et reprise par la Communauté Européenne dans le Guide Technique pour l'évaluation des risques des produits chimiques (CCE, 1993b) : le mode de calcul de la dose quotidienne est décrit dans le tableau V. Le détail de ces scénarios est développé dans le tableau VI.

Les paramètres physiologiques retenus ont été ceux correspondant à la femme en âge de procréer (entre 18 et 30 ans) selon le guide de l'*US-EPA* (1996) : poids de 62 kg et volume respiratoire de 1,32 m^3/h, pour une activité physique modérée (ce qui correspond à peindre un plafond ou vernir un parquet) ou volume respiratoire de 0,66 m^3/h pour une activité physique légère (ce qui correspond aux autres activités).

Les données toxicologiques amènent à considérer les effets sur le développement comme les effets critiques, c'est-à-dire ceux susceptibles de survenir aux expositions les plus faibles. Les caractéristiques propres à la toxicité du développement en général telles qu'elles ont été synthétisées dans les lignes directrices de l'*US-EPA* conduisent à considérer la dose journalière comme la dose critique pour le développement.

Tableau V : Mode de calcul de la dose quotidienne

Dose reçue par inhalation

$$Dinh = \frac{Cair}{Trh \times t_1} \times Vinh \times c \times t_1 \div P \text{ avec } Cair = q \times Fm \div Vp$$

Dinh (mg/kg/j) = dose d'inhalation

Cair (mg/m^3) = concentration moyenne de la substance dans la pièce

q (mg) = quantité de produit utilisée

Fm (%) = fraction massique de la substance dans le produit

Vp(m^3) = volume de la pièce

Trh = taux de renouvellement horaire (taux retenu : 1).

Vinh (m^3/h) = taux de ventilation de l'individu

C = coefficient d'absorption pour les éthers de glycol = 0,7 (taux déterminé chez l'homme pour les éthers de glycol du groupe 1a et pour l'EGBE, et retenu par approximation pour les autres éthers de glycol)

T1 (h) = temps d'exposition

P (kg) = poids de l'individu

Dose reçue par contact cutané avec le liquide

$$Dcl(\text{ mg/kg/j }) = t_2 \times Fm \times V \times S \div P$$

t_2 (h) = durée du contact cutané avec le produit

V (mg/cm^2/h) = vitesse d'absorption cutanée (données obtenues sur un modèle expérimental utilisant l'épiderme humain) (Dugard, 1984)

S (m^2) = surface du contact cutané

Fm (%) = fraction massique de la substance dans le produit

P (kg) = poids de l'individu

Tableau VI : Détails des scénarios

On prendra pour tous les scénarios :

- un poids (P) = 62 kg (poids moyen d'une femme âgée de 18 à 30 ans)
- un coefficient d'absorption (c) = 0,7
- un taux de renouvellement horaire (Trh) = 1
- soit un activité légère (Vinh) = 0,66 m^3/h (taux de ventilation d'une femme adulte)
- soit une activité modérée (Vinh) = 1,32 m^3/h (taux de ventilation d'une femme adulte)

Dans le cas d'un contact cutané direct avec le produit on prendra comme surface des mains (S) = 840 cm^2 (femme adulte) et une vitesse d'absorption (Vabs) correspondant à l'Eg contenu dans le produit.

On appliquera aux différents scénarios les fractions massiques (Fm) correspondant aux produits.

On utilisera pour le calcul de la dose quotidienne minimale (DQmin) et la dose quotidienne maximale (Dqmax) de chaque scénario, le guide technique de l'Union Européenne.

Peintures (scénario UE)

On considère que 100 % du produit s'évapore

- quantité de produits utilisée(q) : 2,4 kg (qmin) - 4,8 kg (qmax)
- activité modérée
- temps de travail (t_1) : 4 h ($t_1$min) – 8 h ($t_1$max)
- volume de la pièce : 20 m^3 (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)

Exemple pour une peinture à 0,2 % de BG (Fm = 0,2 %) :

$$DQmin(mg/kg/j) = Dinhmin = \frac{qmin \times Fm}{Vpmax} \div (Trh \times t_1) \times Vinh \times c \times t_1 \div P$$

$$DQmin = \frac{2{,}6 \times 10^6 \times 0{,}2\%}{80} \div (1 \times 4) \times 1{,}32 \times 0{,}7 \times 4 \div 62 = 0{,}97 \text{ mg/kg/j}$$

$$DQmax(mg/kg/j) = \frac{qmax \times Fm}{Vpmin} \div (Trh \times t_1) \times Vinh \times c \times t_1 \div P$$

$$DQmax = Dinhmax = \frac{4{,}8 \times 10^6 \times 0{,}2\%}{40} \div (1 \times 8) \times 1{,}32 \times 0{,}7 \times 8 \div 62 = 3{,}57 \text{ mg/kg/j}$$

Vernis cordes raquettes (scénario UE)

On considère que seulement 1/3 du produit s'évapore.

- activité légère
- quantité de produits utilisée : 10 ml (qmin) – 30 ml (qmax) (10 ml / raquette)
- volume de la pièce : 20 m^3

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Vitrificateur parquet (scénario UE)

On considère que 50 à 100 % du produit s'évapore.

- quantité de produit utilisée (q) : 2,4 kg (qmin) - 4,8 kg (qmax)
- temps de travail (t_1) : 4 h ($t_1$min) – 8 h ($t_1$max)
- volume de la pièce : 40 m^3 (Vpmin)
- temps de travail : 4 – 8 h
- activité légère

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Décolleur de papier peint (scénario UE)

On considère que 1/3 du produit s'évapore, le reste est sous forme liquide dans le chiffon de nettoyage.

- quantité de produits utilisée : 300 ml
- volume de la pièce : 20 m^3 (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)
- temps de travail : 2 h
- temps de contact avec le produit (t_2) : 2 h
- activité légère

Dqmin = Dinhmin + Dcut
Dqmax = Dinhmax + Dcut

Lave-vitre (scénario UE)

On considère que seulement 1/3 du produit s'évapore, le reste est sous forme liquide dans le chiffon de nettoyage.

- activité modérée
- quantité de produit utilisée : 50 ml (qmin) – 300 ml (qmax)
- volume de la pièce : 20 m^3 (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)
- temps de travail : 1 – 2 h
- temps de contact avec le produit (t_2) : 1 h ($t_2$min) – 2 h ($t_2$max)

Dqmin = Dinhmin + Dcutmin avec Dcutmin = $t_2$min × Vabs × S × Fm ÷ P

Dqmax = Dinhmax + Dcutmax avec Dcutmax = $t_2$max × Vabs × S × Fm ÷ P

Nettoyant multiusages et détergent bactéricide (scénario UE)

On considère que seulement 1/3 du produit s'évapore, le reste est sous forme liquide dans le chiffon de nettoyage.

- activité modérée
- quantité de produits utilisée : 50 ml (qmin) – 300 ml (qmax)
- volume de la pièce : 20 m^3 (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)
- temps de travail : 1 – 3 h
- temps de contact avec le produit (t_2) : 1 h ($t_2$min) – 3 h ($t_2$max)

Dqmin = Dinhmin + Dcutmin

Dqmax = Dinhmax + Dcutmax

Liquide vaisselle (scénario consexpo)

On calcule uniquement le contact cutané.

- activité légère
- quantité de produits utilisée : 5 ml (qmin) – 20 ml (qmax)
- volume de la pièce : 20 m^3 (cuisine)
- temps de travail : 10 min – 20 min
- temps de contact avec le produit (t_2) : 10 min ($t_2$min) – 20 min ($t_2$max)

Dqmin = Dcutmin

Dqmax = Dcutmax

Nettoyant moquette (scénario UE)

Cas de l'utilisation d'un aspirateur électrique, on considérera que seulement 1/10 du produit s'évapore.

- activité légère
- quantité de produits utilisée : 50 ml (qmin) – 300 ml (qmax)
- volume de la pièce : 20 m^3 (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)
- temps de travail : 0,5 h – 2 h

Dqmin = Dinhmin

Dqmax = Dinhmax

Nettoyant pare choc et jantes (scénario UE)

On considère que seulement 1/3 du produit s'évapore, le reste est sous forme liquide dans le chiffon de nettoyage.

- activité légère
- quantité de produits utilisée : 30 ml (qmin) – 150 ml (qmax)
- volume de la pièce : 40 m^3 (garage)
- temps de travail : 0,33 h - 1,5 h
- temps de contact avec le produit (t_2) : 20 min ($t_2$min) – 90 min ($t_2$max)

Dqmin = Dinhmin + Dcutmin
Dqmax = Dinhmax + Dcutmax

Décapant four (scénario UE)

On considère que 100 % du produit s'évapore.

- activité légère
- quantité de produits utilisée : 20 ml (qmin) – 100 ml (qmax)
- volume de la pièce : 20 m^3 (cuisine)
- temps de travail : 20 min – 40 min

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Fongicide (scénario UE)

Cas du traitement d'un meuble.

- quantité de produits utilisés (q) : 200 ml (qmin) – 500 ml (qmax)
- volume de la pièce : 40 m^3 (garage)
- temps de travail : 1 – 3 h
- activité légère

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Marqueurs (scénario UE et indication d'un fabricant)

On considère une consommation de 0,05 ml/h d'encre du marqueur.

- temps de travail : 1 – 4 h
- quantité de produits utilisés (q) : 0,05 ml (qmin) - 0,2 ml (qmax)
- volume de la pièce : 2 m^3 volume autour de la (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)
- activité légère

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Désodorisant solide pour voiture (scénario UE)

On considère que 100 % du produit s'évapore dans la voiture.

- volume de la voiture : 2 m^3
- on considère une évaporation de 8,6 mg/h

- temps d'utilisation de la voiture : 2 h ($t_1$min) – 8 h (t_1 max)
- activité légère

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Désodorisant liquide pour collectivité (scénario UE)

On considère que 100 % du produit s'évapore.

- activité légère
- volume de la pièce : 20 m^3 (Vpmin) – 100 m^3 (Vpmax)
- quantité de produits utilisée : 100 ml (qmin) – 1 l (qmax)
- *temps d'exposition* : 1 – 3 h

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Parfum désodorisant atmosphérique (scénario UE)

On considère que 100 % du produit s'évapore.

- *volume de la pièce* : 20 m^3 (Vpmin) – 40 m^3 (Vpmax)
- activité légère
- quantité de produits utilisée : 5 ml (qmin) – 20 ml (qmax)
- temps d'exposition : 1 – 3 h

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Shampooings, colorations et crèmes défrisantes (scénario UE)

- quantité de produits utilisée (q) : 5 g (qmin) – 10 g (qmax)
- fraction sur la peau après utilisation (Fr) = 0,1 %

DQmin = qmin × Fm × Fr ÷ P
DQmax = qmax × Fm × Fr ÷ P

Produits visage et corps (crèmes antirides...) (scénario UE)

- quantité de produits utilisée (q) : 2 g (qmin) – 4 g (qmax)
- fraction sur la peau après utilisation (Fr) = 100 %

DQmin = qmin × Fm × Fr ÷ P
DQmax = qmax × Fm × Fr ÷ P

Cosmétique (laque) (scénario UE)

- quantité de produits utilisée (q) : 3 g (qmin) – 7 g (qmax)
- « volume pièce » : 2 m^3 (volume autour de l'utilisateur)
- temps d'exposition : 6 min (0,1 h)
- activité légère

Dqmin = Dinhmin
Dqmax = Dinhmax

Evaluation des risques

Les compositions de produits lave-vitre disponibles sur le marché sont du même ordre que celles publiées dans la littérature à l'occasion de cas d'intoxication volontaire. Le risque aigu lié à l'EGBE existe donc toujours, plus particulièrement pour l'adulte, puisque l'enfant apparaît moins sensible que l'adulte à l'action hémolytique de cet éther de glycol.

Au vu des données expérimentales et des quelques cas publiés relatifs à des ingestions accidentelles d'EGME, il est possible de considérer l'ensemble des éthers de glycol comme susceptibles d'induire un risque aigu par ingestion, volontaire ou accidentelle, chez l'homme.

Le ratio dose quotidienne calculée/dose de référence (DQ/DRf) permet d'évaluer le risque subaigu pour le consommateur. La figure 1 résume ces ratios pour les différents types de produits de consommation : peintures et vernis (A), produits de nettoyage (B), cosmétiques (C), encres (D). La figure 2 résume le risque pour le cas général. Le tableau VII rapporte les résultats obtenus avec les données d'émission.

En conclusion, pour certains produits utilisés sur des surfaces larges comme les vitrificateurs pour parquets ou la peinture, la dose quotidienne peut être plusieurs milliers de fois supérieure à la dose de référence. Les données d'émission attirent l'attention sur un problème non pris en considération à ce jour, celui des émissions après applications. Pour certains vernis, la dose potentielle correspondant à la période entre la 24ème et la 48ème heure peut très nettement dépasser la dose de référence.

L'utilisation des éthers de glycol dans les produits de nettoyage induit également une exposition très nettement supérieure à la dose de référence. Le temps d'exposition peut être moins long, mais un contact cutané est plus fréquent, ce qui induit une dose totale plus élevée. L'utilisation dans quelques cosmétiques de certains éthers de glycol à des concentrations limitées donne une dose quotidienne inférieure à la dose de référence.

L'évaluation du risque repose sur des scénarios utilisant un certain nombre d'hypothèses par nature approximatives, ce qui induit une incertitude sur la quantification du risque. Le ratio DQ/DRf donne un ordre de grandeur du risque et ne doit pas être considéré comme définissant une valeur « couperet ».

Les arrêtés d'août 1997 et janvier 1998 interdisant l'utilisation des éthers de glycol du groupe 1a dans les produits domestiques risquent vraisemblablement de favoriser leur substitution par les éthers de glycol des groupes 1b et 2, pour lesquels il n'existe aucune réglementation.

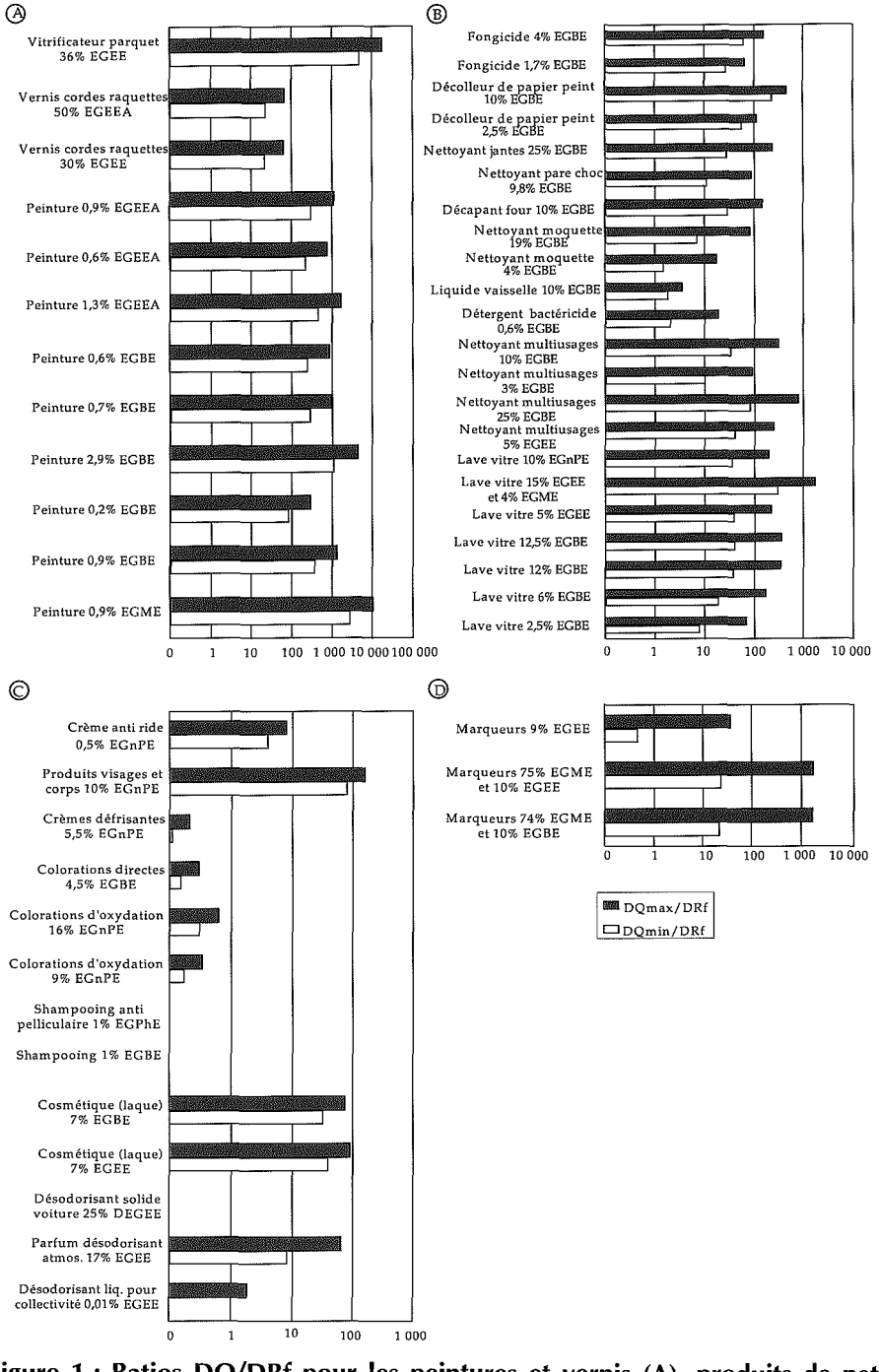


Figure 1 : Ratios DQ/DRf pour les peintures et vernis (A), produits de nettoyage (B), cosmétiques (C), encres et marqueurs (D)

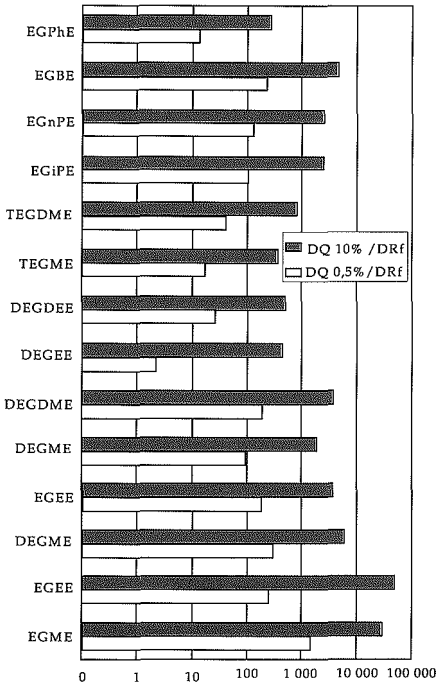


Figure 2 : Ratios DQ/DRf pour le cas général

Tableau VII : Ratios dose d'inhalation/dose de référence calculés d'après des données d'émission

Cas	Matériaux	Temps (h)	Ether de glycol				Total
			EGBE	DEGME	DEGEE	EGPhE	
1	Enduit pour bois à l'eau	4	7 096	9 860			**16 956**
		24-48	178	41			**219**
2	Laque à l'eau	4	214 258				**214 258**
		24-48	43				**43**
3	Vernis à l'eau	4				41	**41**
		24-48				200	**200**
4	Vernis à l'eau	4	20 435				**20 435**
		24-48	1 253				**1 253**
5	Vernis à l'eau	4	730				**730**
		24-48	1 172				**1 172**
6	Peinture à l'eau	4		5 920			**5 920**
		24-48		3 401			**3 401**
7	Vernis polyuréthanne	4		987	201		**1 088**
		24-48		156	44		**200**

La présente évaluation des risques devrait amener à reconsidérer l'utilisation des éthers de glycol des groupes 1b et 2 dans des usages domestiques, mais aussi à diminuer plus encore la limite de 0,5 % actuellement admise dans les préparations pour l'EGME, l'EGEE et leurs acétates.

André CICOLELLA

Responsable de l'unité Evaluation des risques sanitaires
Institut national de l'environnement industriel et des risques, Verneuil-en-Halatte

BIBLIOGRAPHIE

CCE (Commissions des Communautés Européennes). Risk assessment of notified new substances technical guidance document 1993

CICOLELLA A, VINCENT R, GAVROY D et coll. Les éthers de glycol. Rapport INRS ppv 037 1991

ECKEL W, FOSTER G, ROSS B. Glycol ethers as ground water contaminants. *Occup Hyg* 1996, **2** : 97-104

US-EPA (United-States Environmental protection agency). Guidelines for exposure assessment, 1992

ZELLWEGER C, HILL M, GEHRIG R et coll. Emissions of volatile organic compounds (voc) from building materials. Swiss Féderal Office of Energy, 1997

Annexes

Législation française

Arrêté du 7 août 1997 relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi de certains produits contenant des substances dangereuses (extraits)

Art 1er. – Dispositions particulières relatives aux substances et préparations classées cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

a) Champ d'application :

La mise sur le marché et l'importation, à destination du public, sont interdites pour les substances et préparations définies ci-dessous :

les substances classées toxiques pour la reproduction, en catégorie 1 ou 2, figurant en annexe III du présent arrêté ; ...

Annexe III : Substances toxiques pour la reproduction

Substances	CAS-N°
Catégorie 2	
2-éthoxyéthanol ; éther monoéthylique d'éthylène-glycol ; éthylglycol	110-80-5
2-méthoxyéthanol ; éther monométhylique d'éthylène-glycol ; méthylglycol	109-86-4
Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol ; acétate d'éther monoéthylique d'éthylène-glycol	111-15-9
Acétate de 2-méthoxyéthyle ; acétate de méthylglycol ; acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol	110-49-6

Cette interdiction de mise sur le marché et d'importation, à destination du public, ne vise pas les produits destinés à être utilisés en milieu professionnel.

L'étiquetage de ces substances et préparations à usage professionnel est caractérisé par leur classement « Toxique » (T) ou « très Toxique » (T+) accompagné de :

- la phrase de risque R 60 : « peut altérer la fertilité » ou R 61 : « risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant », pour les substances et préparations toxiques pour la reproduction.

b) Dérogation :

Cette interdiction de mise sur le marché et d'importation, à destination du public, ne s'applique pas aux produits suivants, au stade final, destinés à l'utilisateur final :

1° Médicaments à usage humain ou vétérinaire, mentionnés à l'article L. 511 du Code de la santé publique ;

2° Produits cosmétiques au sens de l'article L. 658-1 du code de la santé publique ;

...

5° Aux couleurs pour artistes.

Arrêté du 22 janvier 1998 suspendant la mise ou le maintien sur le marché de produits cosmétiques et de produits d'hygiène corporelle contenant certains éthers de glycol (extraits)

Art. 1er. – Est suspendu, pour une durée d'un an à compter de la date de publication du présent arrêté, la mise ou le maintien sur le marché à titre gratuit ou onéreux des produits cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle contenant les quatre éthers de glycol suivants :

2-éthoxyéthanol, éther monoéthylique d'éthylène-glycol, éthylglycol ;

2-méthoxyéthanol ; éther monométhylique d'éthylène-glycol, méthylglycol ;

Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol, acétate d'éther monoéthylique d'éthylène-glycol ;

Acétate de 2-méthoxyéthyle, acétate de méthylglycol, acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol.

Art. 2. - Les fabricants, importateurs, responsables de la mise sur le marché et les distributeurs de ces produits doivent prendre toutes mesures utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de ces produits en tout lieu où ils se trouvent et procéder à leur retrait dès publication du présent arrêté.

Arrêté du 27 janvier 1998 portant suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation, de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de certains produits destinés à l'homme ou à l'animal et contenant des éthers de glycol (extraits)

Art 1er. – La fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 511-1 du Code de la santé publique, de vaccins, sérums et allergènes mentionnés à l'article L. 609 du même code et d'autovaccins à usage vétérinaire définis à l'article L. 607 du même code et contenant les éthers de glycol suivants :

2-éthoxyéthanol, éther mooéthylique d'éthylène-glycol, éthylglycol ;

2-méthoxyéthanol, éther monométhylique d'éthylène-glycol, méthylglycol ;

Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol, acétate d'éther monoéthylique d'éthylène-glycol ;

Acétate de 2-éthoxyméthyle, acétate de méthylglycol, acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol,

sont suspendues pour une durée d'un an à compter de la publication du présent arrêté.

Art. 2. - Les fabricants et les responsables de la mise sur le marché de ces produits doivent prendre toutes mesures utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la mise sur le marché de ces produits en tout lieu où ils se trouvent et procéder à leur retrait dès publication du présent arrêté.

Décision du 24 août 1999 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de certains produits destinés à l'homme et contenant certains éthers de glycol (extraits)

...

Considérant que des études scientifiques récentes ont notamment mis en évidence, pour certains éthers de glycol, des propriétés toxiques pour la reproduction, en particulier un pouvoir tératogène chez l'animal ;

Considérant que le risque de toxicité de ces substances pour l'homme est important et que l'administration à l'homme de médicaments présentés sous forme de préparations magistrales, officinales ou hospitalières comportant certains éthers de glycol est susceptible de faire courir un risque grave pour la santé humaine,

...

Art 1er. - La fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de préparations magistrales, officinales ou hospitalières définies à l'article L.511-1 du Code de la santé publique, d'allergènes mentionnés à l'article L.513 du même code, et contenant les éthers de glycol suivants :

2-éthoxyéthanol ; éther monoéthylique d'éthylène-glycol ; éthylglycol (CAS n° 110-80-5)

2-méthoxyéthanol ; éther monométhylique d'éthylène-glycol ; méthylglycol (CAS n° 109-86-4)

Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol ; acétate d'éther monoéthylique d'éthylène-glycol (CAS n° 111-15-9)

Acétate de 2-méthoxyéthyle ; acétate de méthylglycol ; acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol (CAS n° 110-49-6)

sont interdites à compter de la publication de la présente décision.

Art. 2. - Les fabricants, importateurs, exportateurs, responsables de la mise sur le marché et les distributeurs de ces produits doivent prendre toutes mesures utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de ces produits en tout lieu où ils se trouvent et procéder à leur retrait dès la publication de la présente décision.

...

Décision du 24 août 1999 interdisant la fabrication, le conditionnement, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et l'utilisation de certains produits cosmétiques contenant certains éthers de glycol (extraits)

...

Considérant que des études scientifiques récentes ont notamment mis en évidence, pour certains éthers de glycol, des propriétés toxiques pour la reproduction, en particulier un pouvoir tératogène chez l'animal ;

Considérant que le risque de toxicité de ces substances pour l'homme est important et que l'utilisation de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle comportant dans leur composition certains éthers de glycol est susceptible de faire courir un risque grave pour la santé humaine,

...

Art 1er. - La fabrication, le conditionnement, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et l'utilisation de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle contenant les éthers de glycol suivants :

2-éthoxyéthanol ; éther monoéthylique d'éthylène-glycol ; éthylglycol (CAS n° 110-80-5)

2-méthoxyéthanol ; éther monométhylique d'éthylène-glycol ; méthylglycol (CAS n° 109-86-4)

Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol ; acétate d'éther monoéthylique d'éthylène-glycol (CAS n° 111-15-9)

Acétate de 2-méthoxyéthyle ; acétate de méthylglycol ; acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol (CAS n° 110-49-6)

sont interdites à compter de la publication de la présente décision.

Art. 2. - Les fabricants, importateurs, exportateurs, responsables de la mise sur le marché et les distributeurs de ces produits doivent prendre toutes mesures utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de ces produits en tout lieu où ils se trouvent et procéder à leur retrait dès la publication de la présente décision.

...

Journal Officiel du 1er septembre 1999

Classification européenne (Directive 67/548)

Ethers de glycol	CAS-N°	Classes de danger (Toxicité)	Phrases de risque R
Dérivés de l'éthylène glycol			
EGME	109-86-4	Repr Cat2 ; Xn	10, 60, 61, 20/21/22
EGMEA	110-49-6	Repr Cat2 ; Xn	10, 60, 61, 20/21/22
EGEE	110-80-5	Repr Cat2 ; Xn	10, 60, 61, 20/21/22
EGEEA	111-15-9	Repr Cat2 ; Xn	60, 61, 20/21/22
EGDME	110-71-4	Xn	10, 19, 20
DEGME	111-77-3	Repr Cat3	63
EGPE	2807-30-9	Xn ; Xi	10, 21, 36
EGBE	111-76-2	Xn ; Xi	20/21/22, 37
EGBEA	112-07-2	Xn	20/21
EGPhE	122-99-6	Xn ; Xi	22, 36
DEGBE	112-34-5	Xi	36
EGisoPE	109-59-1	Xn ; Xi	20/21, 36
Dérivés du propylène glycol			
2PG1ME	107-98-2		10
1PG2ME	1589-47-5	Repr Cat2 ; Xi	10, 61, 37/38, 41
2PG1MEA	108-65-6	Xi	10, 36
1PG2MEA	70657-70-4	Repr Cat2 ; Xi	10, 61, 37
2PG1BE	5131-66-8	Xi	36/38
2PGtBE	57018-52-7	Xi	10, 41
PGDME	7778-89-0		11, 19
DPGBE	24083-03-2	Xn	21/22

Repr Cat2 et Cat3 : substances classées toxiques pour la reproduction ; Xn : nocif ; Xi : irritant ; R10 : inflammable ; R11 : facilement inflammable ; R19 : peut former des peroxydes explosifs ; R20 : nocif par inhalation ; R21 : nocif par contact avec la peau ; R22 : nocif en cas d'ingestion ; R36 : irritant pour les yeux ; R37 : irritant pour les voies respiratoires ; R38 : irritant pour la peau ; R41 : risque de lésions oculaires graves ; R60 : peut altérer la fertilité ; R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

Identification et propriétés physico-chimiques[1] des éthers de glycol

Ethers de glycol	N°CAS	Synonymes	Poids moléculaire	Densité	ppm → mg/m³	mg/m³→ ppm
EGME	109-86-4	Ethylène glycol méthyl éther 2-Méthoxyéthanol Méthylglycol 1-Hydroxy-2-méthoxyéthane Méthylcellosolve	76,09	0,964	1 ppm = 3,11 mg/m³	1 mg/m³ = 0,321 ppm
EGMEA	110-49-6	Ethylène glycol méthyl éther acétate Acétate de méthylglycol 2-Méthoxyéthanol acétate Méthylcellosolve acétate	118,13	1,009	1 ppm = 4,83 mg/m³	1 mg/m³ = 0,2 ppm
EGDME	110-71-4	Ethylène glycol diméthyl éther 1,2-Diméthoxyéthane Diméthylglycol Monoglyme Diméthyl cellosolve	90,12	0,862	1 ppm = 3,69 mg/m³	1 mg/m³ = 0,27 ppm
DEGME	111-77-3	Diéthylene glycol méthyl éther 3, 6-Dioxa-1-heptanol 2-(2-Méthoxy éthoxy)éthanol Méthoxydiglycol Dowanol DM	120,1	1,035	1 ppm = 4,91 mg/m³	1 mg/m³ = 0,20 #ppm
DEGDME	111-96-6	Diéthylène glycol diméthyl éther Bis(2-méthoxyéthyl)éther Diglycolméthyléther 2, 5, 8-Trioxanonane Diglyme Glyme-2 Diméthylcarbitol	134,2	0,945	1 ppm = 5,49 mg/m³	1 mg/m³ = 0,18 ppm
TEGME	112-35-6	Triéthylène glycol méthyl éther 2-(2-(2-Méthoxyéthoxy)éthoxy) éthanol Méthoxytriéthylène glycol Triglycol monométhyl éther	164,2	1,049	1 ppm = 6,72 mg/m³	1 mg/m³ = 0,15 ppm

1. On exprime les liquides et gaz donnés en concentration (%) en unité de volume/volume. Les liquides sont convertis en poids/volume en utilisant la densité du liquide (g/ml). Les gaz sont convertis de volume (parties par millions ou ppm) en masse (mg/m³) en utilisant la loi des gaz parfaits (PV = nRT). Pour une exposition à 25°C et sous une pression atmosphérique de 760 mm Hg, valeur en ppm x masse molaire/24,45 = valeur en mg/m³ ; valeur en mg/m³ x 24,45/masse molaire = valeur en ppm.

Ethers de glycol	N°CAS	Synonymes	Poids moléculaire	Densité	ppm → mg/m³	mg/m³ → ppm
TEGDME	112-49-2	Triéthylène glycol diméthyl éther 1, 2-bis (Méthoxyéthoxy)éthane 2, 5, 8, 11-Tétraoxadodécane Triglyme Ansul éther 161	178,2	0,986	1 ppm = 7,29 mg/m³	1 mg/m³ = 0,14 ppm
EGEE	110-80-5	Ethylène glycol éthyl éther 2-Ethoxyéthanol Ethylglycol Cellosolve Ethylcellosolve Dowanol	90,12	0,931	1 ppm = 3.69 mg/m³	1 mg/m³ = 0,27 ppm
EGEEA	111-15-9	Ethylène glycol éthyl éther acétate Ethylglycol acétate 2-Ethoxyéthanol acétate Cellosolve acétate	132,16	0,975	1 ppm = 5,40 mg/m³	1 mg/m³ = 0,185 ppm
EGDEE	629-14-1	Ethylène glycol diéthyl éther 1, 2-Diéthoxyéthane Diéthylglycol 3, 6-Dioxaoctane Ethyl glyme Diéthyl cellosolve	118,2	0,848	1 ppm = 4,83 mg/m³	1 mg/m³ = 0,21 ppm
DEGEE	111-90-0	Diéthylène glycol éthyl éther 2-(2-Ethoxyéthoxy)éthanol 3, 6-Dioxaoctan-1-ol Carbitol Carbitol cellosolve Solvolsol Transcutol	134,2	0,989	1 ppm = 5,49 mg/m³	1 mg/m³ = 0,18 ppm
DEGEEA	112-15-2	Diéthylène glycol éthyl éther acétate 2-(2-Ethoxyéthoxy)éthyl acétate Ethoxydiglycol acétate 3, 6-Dioxaoctyl acétate Carbitol acétate	176,2	1,011	1 ppm = 7,2 mg/m³	1 mg/m³ = 0,14 ppm
DEGDEE	112-36-7	Diéthylène glycol diéthyl éther Bis(2-Ethoxyéthyl)éther 1-Ethoxy- 2-(bêta-éthoxy)éthane 3, 6, 9-Trioxaundécane Diéthylcarbitol	162,2	0,907	1 ppm = 6,63 mg/m³	1 mg/m³ = 0,15 ppm
TEGEE	112-50-5	Triéthylène glycol éthyl éther 2-(2-(2-Ethoxyéthoxy)éthoxy)-éthanol 3, 6, 9-Trioxaundécan-1-ol Ethoxytriéthylène glycol Triglycol monoéthyl éther Ethoxyltriglycol Dowanol TE	178,2	1,018	1 ppm = 7,29 mg/m³	1 mg/m³ = 0,14 ppm

Ethers de glycol	N°CAS	Synonymes	Poids moléculaire	Densité	ppm → mg/m³	mg/m³→ ppm
EGnPE	2807-30-9	Ethylène glycol n-propyl éther 2-Propoxyéthanol n-Propyl oxitol Propyl cellosolve	104,15	0,911	1 ppm = 4,26 mg/m³	1 mg/m³ = 0,23 ppm
EGnPEA	20706-25-6	Ethylène glycol n-propyl éther acétate 2-propoxyéthyl acétate Ethanol 2-propoxy-acétate	146,21		1 ppm = 5,98 mg/m³	1 mg/m³ = 0,17 ppm
EGiPE	109-59-1	Ethylène glycol isopropyl éther 2-Isopropoxyéthanol Isopropylglycol Isopropyloxitol Isopropyl cellosolve	104,15	0,903	1 ppm = 4,26 mg/m³	1 mg/m³ = 0,23 ppm
EGHE	112-25-4	Ethylène glycol hexyl éther 2-(hexyloxy)-éthanol	146,2		1 ppm = 5,98 mg/m³	1 mg/m³ = 0,17 ppm
DEGHE	112-59-4	Diéthylène glycol hexyl éther 2-(2-Hexyloxyéthoxy) éthanol 3, 6-Dioxadodecan-1-ol Hexyl carbitol	190,3		1 ppm = 7,78 mg/m³	1 mg/m³ = 0,13 ppm
EGPhE	122-99-6	Ethylène glycol phényl éther 2-Phénoxyéthanol 1-hydroxy-2-phénoxyéthane Phényl cellosolve Phényl monoglycoléther Dowanol ep	138,2	1,102	1 ppm = 5,65 mg/m³	1 mg/m³ = 0,18 ppm
EGBE	111-76-2	Ethylène glycol n-butyl éther 2-Butoxyéthanol Butylglycol Butyl cellosolve Dowanol EB	118,20	0,901	1 ppm = 4,83 mg/m³	1 mg/m³ = 0,21 ppm
EGBEA	112-07-2	Ethylène glycol n-butyl éther acétate 2-Butoxyéthanol acétate Butylglycol acétate Butyl cellosolve acétate	160,24	0,942	1 ppm = 6,55 mg/m³	1 mg/m³ = 0,15 ppm
DEGBE	112-34-5	Diéthylène glycol butyl éther 2-(2-Butoxyéthoxy)éthanol Butoxydiglycol Butyldioxytol Butyl carbitol Dowanol DB	162,2	0,953	1 ppm = 6,63 mg/m³	1 mg/m³ = 0,15 ppm
DEGBEA	124-17-4	Diéthylène glycol butyl éther acétate 2-(2-Butoxyéthoxy)éthyl acétate Butyl carbitol acétate	204,3	0,985	1 ppm = 8,36 mg/m³	1 mg/m³ = 0,12 ppm

Ethers de glycol	N°CAS	Synonymes	Poids moléculaire	Densité	ppm → mg/m³	mg/m³ → ppm
TEGBE	143-22-6	Triéthylène glycol n-butyl éther 2-(2-(2-Butoxyéthoxy)éthoxy) éthanol Butoxytriéthylène glycol 3, 6, 9-trioxatridecan-1-ol Dowanol TBAT	206,3	0,989	1 ppm = 8,44 mg/m³	1 mg/m³ = 0,12 ppm
2PG1ME	107-98-2	2-Propylène glycol 1-méthyl éther 1-Méthoxy-2-hydroxypropane 1-Méthoxy 2-propanol Méthoxypropanol, isomère alpha Dowanol-33b Dowanol PM Dowtherm 209 Propasol solvent m Ucar solvent 1m	90,1	0,924	1 ppm = 3,68 mg/m³	1 mg/m³ = 0,27 ppm
2PG1MEA	108-65-6	2-Propylène glycol 1-méthyl éther acétate 2-propanol, 1-méthoxy-acétate 1-Méthoxy-2-acétoxypropane Dowanol(R) PMA glycol éther acétate	132,2	0,969	1 ppm = 5,4 mg/m³	1 mg/m³ = 0,185 ppm
1PG2ME	1589-47-5	1-Propylène glycol 2-méthyl éther 2-Méthoxypropan-1-ol	90,1		1 ppm = 3,68 mg/m³	1 mg/m³ = 0,27 ppm
1PG2MEA	70657-70-4	1-Propylène glycol 2-méthyl éther 1-acétate 2-Méthoxy-1-acétoxypropane 2-Méthoxypropyl-1-acétate	132,2		1 ppm = 3,68 mg/m³	1 mg/m³ = 0,18 ppm
DPGME	34590-94-8	Dipropylène glycol méthyl éther bis-(2-Méthoxypropyl) éther Dowanol DPM Arcosolve DPM PPG-2-méthyl éther	148,2	0,952	1 ppm = 6,06 mg/m³	1 mg/m³ = 0,16 ppm
DPGMEA	88917-22-0	Dipropylène glycol méthyl éther acétate Dowanol DPMA glycol éther Arcosolve DPMA acétate	190,24		1 ppm = 7,78 mg/m³	1 mg/m³ = 0,13 ppm
PGDME	7778-85-0	Propylène glycol diméthyl éther 1, 2-Diméthoxypropane	104,1		1 ppm = 4,26 mg/m³	1 mg/m³ = 0,23 ppm
DPGDME		Dipropylène glycol diméthyl éther	162,2		1 ppm = 6,63 mg/m³	1 mg/m³ = 0,15 ppm
TPGME	25498-49-1	Tripropylène glycol méthyl éther (mélange d'isomères)	206,3		1 ppm = 8,44 mg/m³	1 mg/m³ = 0,12 ppm
2PG1EE	1569-02-4	2-Propylène glycol 1-éthyl éther 1-Ethoxy-2-Propanol	104,2	0,896	1 ppm = 4,26 mg/m³	1 mg/m³ = 0,23 ppm
2PG1EEA	54839-24-6	2-Propylène glycol 1-éthyl éther 2-acétate 1-Ethoxy-2-acétoxypropanol 1-Ethoxy-2-propanol acétate	146,2	0,946	1 ppm = 5,98 mg/m³	1 mg/m³ = 0,17 ppm

Ethers de glycol	N°CAS	Synonymes	Poids moléculaire	Densité	ppm → mg/m³	mg/m³→ ppm
DPGEE	15764-24-6	Dipropylène glycol éthyl éther Propanol, (2 éthoxy-méthyléthoxy)	162,2	0,942	1 ppm = 6,63 mg/m³	1 mg/m³ = 0,15 ppm
2PG1PhE	770-35-4	2-Propylène glycol 1-phényl éther 1-Phénoxy-2-propanol 1-Phénoxypropan-2-ol Propylènephénoxythol	152,2	1,051	1 ppm = 6,22 mg/m³	1 mg/m³ = 0,16 ppm
2PG1BE	5131-66-8 29387-86-8 (mélange d'isomères)	2-Propylène glycol 1-n-butyl éther 1-Butoxy-2-propanol 3-Butoxypropan-2-ol	132,2	0,880	1 ppm = 5,41 mg/m³	1 mg/m³ = 0,18 ppm
PGtBE	57018-52-7	Propylène glycol t-butyl éther 1-tert-butoxy-2-propanol 1-(1,1-diméthyléthoxy)-propan-2-ol Arcosolve PTB	132,2		1 ppm = 7,78 mg/m³	1 mg/m³ = 0,128 ppm
DPGBE	24083-03-2	Dipropylène glycol n-butyl éther 1-(2-butoxypropoxy)propan-2-ol	190,3	0,910	1 ppm = 7,78 mg/m³	1 mg/m³ = 0,128 ppm
TPGBE	55934-93-5	Tripropylène glycol n-butyl éther	248,4	0,930	1 ppm = 10,1 mg/m³	1 mg/m³ = 0,098 ppm

Préparations à usage domestique renfermant des éthers de glycol

Produits cosmétiques (données de la Fédération des industries de la parfumerie, 1999)

Ethers de glycol	Fonction	Catégorie de produits	Concentration maximale (%)
EGBE	Solvant	Coloration capillaire	9
EGPhE	Conservateur	Produits non rincés pour le corps	1
	Autres usages (bactéricide)	Produits rincés pour le corps	2
DEGEE	Solvant-solubilisant	Crèmes pour le corps	10
		Produit maquillage/démaquillage	3
		Produits capillaires	0,15
		Produits rincés pour le corps	1
		Produits alcooliques	0,15
		Produits traitement capillaire rincé	23
DEGBE	Solvant	Coloration capillaire	9
2PG1ME	Solvant	Dissolvant ongles	20
		Coloration capillaire	10
DPGME	Solvant	Produits rincés pour le corps	0,015
		Produits non rincés visage	0,04
TPGME	Solvant	Produits de coiffage	1,2

Spécialités pharmaceutiques (données de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 1999)

Ethers de glycol	Type de médicament	Application	Dosages
EGBE	Pansements adhésifs	Locale	5 à 10 g/100 g de masse adhésive
EGPhE	Vaccins	Intramusculaire	2 à 5 µl/dose de 0,5 ml
	1 gel et 1 crème	Locale	250 mg/100 ml
DEGEE	5 spécialités	Orale	1 à 25 g/100 g
	10 spécialités	Cutanée	1 à 25 g/100 g (1 spécialité antiparasitaire à 65 g/100 g)
	2 spécialités	Injectable (sclérosant)	0,8 à 2,4 g/100 ml

Répartition par classe d'utilisation (parfumerie, entretien et phytosanitaires) (données de l'INRS, 1993-1999)

			Produits d'entretien ménagers et industriels					
Ether de glycol	Nombre de préparations enregistrées depuis 1993	Produits de parfumerie[1]	Divers	Détartrants -décapants[2]	Lavage sols-murs-surfaces	Nettoyage alimentaire	Lessives et additifs	Produits phytosanitaires[3]
EGME	28	0	0	0	0	0	0	1
EGMEA	3	0	0	0	0	0	0	1
DEGME	14	0	0	1	1	0	0	0
EGEE	106	0	7	0	2	0	0	0
EGEEA	92	0	3	0	0	0	0	0
DEGEE	65	2	5	2	6	0	1	1
EGnPE	7	0	1	0	0	0	0	0
EGPhE	26	2	2	1	1	0	0	0
EGBE	493	0	49	14	80	9	2	5
DEGBEA	35	0	1	0	0	0	0	0
2PG1ME	316	0	17	3	9	0	2	0
2PG1MEA	313	0	3	0	3	0	0	0
DPGME	235	0	30	10	30	16	2	3
TPGME	10	0	0	1	0	0	0	0
2PG1BE	20	0	0	0	3	0	0	0

[1] produits capillaires et olfactifs ;
[2] notamment produits pour fours et fourneaux ;
[3] fongicides, herbicides, insecticides agricoles et ménagers, divers.

Glossaire

Acidose métabolique : rupture de l'équilibre acido-basique du plasma dans le sens de l'acidité, due à une déperdition de bases, à un apport excessif, à une production augmentée ou à une rétention d'acides.

Alcool primaire : alcool dont le groupement OH est fixé sur un radical alkyle primaire RCH_2OH

Alcool secondaire : alcool dont le groupement OH est fixé sur un radical alkyle secondaire RR'CHOH

Aldéhyde : corps chimique comportant une fonction CHO, obtenu par oxydation d'un alcool (CH_2OH)

Alkylant : réactif chimique permettant d'introduire un radical alkyle sur une autre substance chimique

Alkylation : réaction chimique qui a pour effet d'introduire un radical alkyle dans une molécule

Alkyl : radical constitué par un alcane (hydrocarbure aliphatique saturé) ayant perdu un hydrogène et possédant un électron célibataire. Il est dit primaire quand l'atome de carbone de plus forte densité de spin porte deux hydrogènes $RH_2C.$, secondaire s'il porte un hydrogène RR'CH., tertiaire s'il porte trois groupements alkyle RR'R"C.

AMP cyclique ou adénosine 3', 5'-monophosphate : molécule d'adénine monophosphate dans laquelle le groupe phosphate est lié aux positions 3' et 5' du ribose. L'AMP cyclique est formé à partir de l'ATP (adénosine 5'-triphosphate) par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase et dégradée en AMP (adénine 5'-monophosphate) sous l'action de la phosphodiestérase. L'AMP cyclique joue le rôle de second messager dans l'action de certaines hormones, le premier messager étant l'hormone elle-même

Aneuploïdie : constitution chromosomique différant de la constitution diploïde habituelle par perte ou gain d'un chromosome au cours de la division cellulaire

BFU-E ou *Burst Forming Units Erythroïd* : dans la moëlle osseuse, précurseurs de la lignée érythrocytaire sanguine

Butyl : radical monovalent de formule C_4H_9

Cataphorèse : technique de déposition d'une protection anti-corrosion à l'aide d'électrodes, utilisée surtout dans l'industrie automobile

Cellule de Leydig : cellules situées dans le tissu intertubulaire interstitiel situé entre les tubules séminifères et sécrétant les hormones sexuelles stéroides (testostérone)

Cellules lutéales : cellules du corps jaune de l'ovaire

Cellules NK (*natural killer*) ou lymphocyte NK ou lymphocytes tueurs naturels : cellules lymphoïdes particulières, dépourvues de compétence immunitaire, capables de lyser en l'absence d'anticorps certaines lignées de cellules lymphoblastiques induites par un virus, et qui joueraient un rôle dans la défense anti-tumorale

Cellules de Sertoli : cellules testiculaires situées dans l'épithélium des tubes séminifères ayant un rôle nourricier des cellules germinales

CFU-C ou *Colony Forming Units in Culture* : dans la moëlle osseuse, précurseurs des lignées granulo-monocytaire sanguines

CL 50 ou Concentration létale 50 : concentration (en ppm ou en mg/m^3) d'une substance chimique gazeuse introduite dans l'organisme par voie respiratoire, nécessaire pour tuer 50 % des animaux soumis à l'expérimentation

Clastogène : qui provoque des cassures (chromosomiques)

Comètes (test des) : test permettant de mettre en évidence des dommages sur l'ADN en réalisant une électrophorèse en gel alcalin sur des noyaux de cellules isolées (lymphocytes du sang périphérique, par exemple)

Conjugaison : addition sur un substrat d'une entité hydrophile (sucre, sulfate, acide aminé)

Cytochromes P450 : enzymes responsables du métabolisme de nombreux composés endogènes et de nombreuses substances étrangères à l'organisme (xénobiotiques) incluant l'activation métabolique de la plupart des toxiques chimiques environnementaux et des substances carcinogènes

Déshydrogénase : enzyme oxydant une molécule organique par départ de l'hydrogène

DL 50 ou Dose létale 50 : quantité (en mg/kg) d'une substance chimique ou biologique introduite dans l'organisme par voie orale, parentérale ou dermique, nécessaire pour tuer 50 % des animaux soumis à l'expérimentation

Dysplasie caudale : anomalie du développement par défaut de formation de la partie inférieure du corps

Epoxyde : composé dans lequel un atome d'oxygène est relié à deux atomes de carbone en formant un pont

Esters : composés organiques produits de la réaction d'un acide sur un alcool

Epicanthus : repli cutané de l'angle interne de l'œil

Ethers : composés organiques dont la chaîne carbonée est interrompue par un atome d'oxygène

Ethyl : radical monovalent de formule C_2H_5

Exencéphalie : protrusion du cerveau à travers une déhiscence de la voute cranienne. Première phase de développement d'une anencéphalie

Fente palatine : défaut de fusion des processus palatins entrainant une communication entre la cavité orale et les fosses nasales

Fertilité : aptitude à concevoir un enfant

Flexographie : procédé d'impression utilisant des supports en relief souples

FSH ou *Folliculin Stimulating Hormone* ou hormone folliculostimulante : hormone sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Chez la femme, elle active la maturation du follicule ovarien et associée à la LH* déclenche la sécrétion de l'œstrone. Chez l'homme, la FSH est nécessaire pour le développement prépubertaire du testicule et pour l'initiation de la spermatogénèse. Chez l'adulte, elle soutient l'activité des cellules de Sertoli

Granulosa ou épithélium folliculaire : couche de cellules granuleuses entourant l'œuf et la cavité liquidienne du follicule ovarien

HCG : *Human Chorionic Gonadotrophins* ou chorio-gonadotrophines humaines : hormones secrétées par les villosités du placenta, trouvées en abondance dans le sang et l'urine des femmes enceintes et permettant le diagnostic précoce de grossesse. On distingue deux fractions ou sous-unités α et β. Seule la fraction β est spécifique des HCG

Héliogravure : procédé de gravure en creux utilisant des clichés galvanoplastiques

Hémolyse : destruction des globules rouges

Hémolytique : qui se rapporte à l'hémolyse

Hépatocyte : cellule du parenchyme hépatique qui assure les fonctions exocrine et endocrine du foie

Hypertélorisme : malformation cranio-faciale caractérisée par un élargissement de l'espace inter orbitaire et de la racine du nez

Hypokaliémie : diminution de la concentration plasmatique de potassium

Hypospadias : malformation de l'urètre chez l'homme

Indosés anioniques : dans le plasma, la somme des cations est égale à celle des anions, mais en pratique, on ne dose pas tous les électrolytes et la somme des cations dosés est supérieure à celle des anions dosés ; la différence entre les deux sommes constitue les indosés anioniques, encore appelée trou anionique. La formule habituelle de calcul est la suivante : $(Na + K] - [Cl + HCO_3]$. La valeur normale des indosés anionique est comprise entre 8 et 16 mmol/l. Ce trou anionique est augmenté en cas d'accumulation d'anions acides, comme c'est le cas au cours des intoxications par les glycols et les éthers de glycol

Isomères : molécules chimiques de même formule brute (et dans certains cas de même formule développée) ayant des propriétés physiques ou chimiques différentes et se distinguant par l'arrangement spatial des atomes (ou de groupements d'atomes) les constituant.

Isozymes : multiples formes de la même enzyme qui diffèrent quelque peu dans leur séquence en acides aminés

LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) : dose ou concentration la plus faible ayant provoqué un effet toxique observable au cours d'un essai expérimental ou d'une étude épidémiologique

LH ou *Luteinizing Hormone* ou hormone lutéinisante : hormone secrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Chez la femme, elle déclenche l'ovulation et transforme en corps jaunes les follicules ovariens mûrs. Chez l'homme, elle stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig

Lymphocyte CD4 (Classe de Différentiation 4) : variété de lymphocyte T (auxilliaire) qui collaborent avec les lymphocytes B dans la production d'anticorps et avec d'autres lymphocytes T dans l'immunité à médiation cellulaire

Lymphocyte CD8 (Classe de Différentiation 8) : variété de lymphocytes T cytotoxiques

Lymphopénie : diminution du nombre des lymphocytes

Métabolite : substance formée au cours du métabolisme d'une substance précurseur

Méthyl : radical monovalent de formule CH_3

Micronoyaux (test des) : essai *in vivo* sur mammifère destiné à déceler les lésions chromosomiques ou celles de l'appareil mitotique induites par les substances chimiques. Cet essai est basé sur une augmentation du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques des animaux traités par rapport aux animaux témoins. Les micronoyaux sont formés de fragments de chromosomes ou de chromosomes entiers persistant après la mitose. Lorsque les érythroblastes se transforment en érythrocytes, le noyau principal est expulsé tandis que le micronoyau peut être conservé dans le cytoplasme.

Monooxygénase : enzyme impliquée dans les hydroxylations (OH) fixant à partir de l'oxygène moléculaire O_2 un atome d'oxygène sur le substrat RH pour former ROH, l'autre atome d'oxygène étant réduit en eau (H_2O)

NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) : dose ou concentration la plus forte n'ayant pas provoqué d'effet observable au cours d'un essai expérimental ou d'une étude épidémiologique

Offset : procédé d'impression utilisant le report sur caoutchouc

Oligodactylie : absence congénitale d'un ou plusieurs doigts

Oxydase : enzyme transformant une substance en une autre par fixation d'oxygène

Palpébral(e) : relatif à la paupière

Progestérone : hormone produite par le corps jaune de l'ovaire pendant la seconde phase du cycle ovarien (phase lutéinique) et pendant la grossesse. La sécrétion de progestérone est contrôlée par les gonadostimulines hypophysaires. Son rôle est de modifier la muqueuse utérine pour favoriser la fixation et le développement de l'œuf fécondé

Prolactine : hormone secrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse qui, chez la femme, déclenche la sécrétion de progestérone en synergie avec la LH. Après l'accouchement, la LH provoque la sécrétion lactée et l'anovulation. Chez l'homme, la prolactine en présence de LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig

Sérigraphie : procédé d'impression sur bois, verre... à l'aide d'un écran formé de mailles correspondant à l'image à imprimer

Stéatose : lésions dues à l'envahissement d'un tissu par les graisses

Syndactylie : défaut partiel ou complet de séparation entre deux doigts

Syndrome d'alcoolisme fœtal ou syndrome d'intoxication alcoolique fœtale : considéré comme l'une des premières causes de trouble du développement cérébral, ce syndrome associe dans sa forme complète, un retard de croissance important, une microcéphalie et et des atteintes des valves cardiaques. On retrouve une dysmorphie faciale caractéristique avec un hypotélorisme, une réduction de la fente palpébrale, une accentuation de la concavité nasale et une diminution de l'épaisseur de la lèvre supérieure. Le retard intellectuel peut être profond.

Tampographie : technique d'impression utilisée pour la décoration d'objets

Trou osmolaire : différence entre l'osmolalité du plasma mesurée au laboratoire et l'osmolalité calculée par la formule : 1,86 [Na] + urée + glycémie (exprimées en millimoles/litres). Le trou osmolaire est augmenté (> 10 mOsm/l) en cas de réduction importante de l'eau plasmatique ou de présence de substances étrangères osmotiquement actives (alcools et glycols, par exemple)

Tubules séminifères : longs tubes étroits et sinueux du testicule, limités par une lame basale épithéliale périphérique à la face interne de laquelle a lieu le processus ininterrompu de la méïose et de la spermatogénèse, les spermatozoïdes matures étant libérés dans la lumière centrale des tubes.

Liste des abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADN	Acide DésoxyRiboNucléique
AMPc	AMP cyclique ou Adénosine 3', 5'-Monophosphate
ASC	Aire Sous la Courbe
ATP	Adénosine Tri Phosphate
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)
AUC	Area Under Curve
BAT	Biologischer Arbeitsstoff Toleranz Wert
BEI	Biological Exposure Indices
BFU-E	Burst Forming Units Erythroïd
CAS	Chemical Abstracts Services
CE	Communautés Européennes
CFU-C	Colony Forming Units in Culture
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer
CL 50	Concentration Létale 50
CO_2	Gaz carbonique
COLCHIC	Collecte des données des Laboratoires de Chimie de l'INRS et des CRAM
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
CRAM	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
DJA	Dose Journalière Admissible
DL 50	Dose Létale 50
ECETOC	Centre Européen d'Ecotoxicologie des Substances Chimiques
EQRS	Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
FET	Facteur d'Equivalence Toxique
FSH	Folliculin Stimulating Hormone
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

IBE	Indicateurs Biologiques d'Exposition
IBM	International Business Machines
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IPCS	International Programme on Chemical Safety (United Nations Environment Programme, International Labour Organization et Organisation Mondiale de la Santé)
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
LH	Luteinizing Hormone
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MAK	Maximale Arbeitsplatz Koncentration
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NRC	National Research Council (USA)
NTP	National Toxicology Program (Department of Health and Human Services, USA)
OR	Odds Ratio
PPM	Parties par million
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic
RR	Risque Relatif
SEPIA	Substances et Préparations Industrielles Automatisées
SHS	Semi-Conductor Health Study
TLV	Threshold Limit Values
WHO	World Health Organization

Imprimé par JOUVE, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS
N° 272794M — Dépôt légal : Octobre 1999

Expertise Collective
INSERM

Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

Les éthers de glycol sont présents dans de nombreux produits qui font partie de notre vie courante (produits ménagers, produits pour travaux domestiques, cosmétiques...). Etant donné leurs propriétés de bons solvants, ils sont également très employés dans le milieu du travail. Leur usage représente-t-il un danger pour la santé et l'environnement ?

Des travaux déjà anciens, datant des années quatre-vingt, ont attiré l'attention sur les effets toxiques chez l'animal de deux d'entre eux. Des réglementations en ont alors encadré la mise sur le marché et limité l'usage. La France a récemment interdit de manière définitive la présence de ces deux composés dans les médicaments, les produits cosmétiques ainsi que dans tous les produits d'usage courant. Mais les éthers de glycol sont une grande famille. Qu'en est-il de la toxicité de l'ensemble des composés de cette famille ?

Pour répondre à cette question posée par le ministère de l'Environnement et le ministère de l'Emploi et de la Solidarité, l'INSERM à réuni un groupe d'experts de disciplines complémentaires (chimie, biochimie, biologie du développement et de la reproduction, toxicologie clinique et environnementale, épidémiologie) selon la procédure d'expertise collective.

Le bilan des connaissances, établi à partir des données scientifiques et médicales aujourd'hui accessibles, permet de préciser ce que l'on sait, ce que l'on suspecte et ce que l'on ignore. D'après les travaux menés chez l'animal, il a été montré que certains éthers de glycol peuvent avoir des effets néfastes sur la reproduction, le développement du fœtus, la fabrication des globules blancs et rouges par la moelle osseuse ainsi que sur le système immunitaire. Mais tous n'induisent pas ces effets délétères. Chacun des éthers de glycol a-t-il un profil toxicologique propre ? Peut-on mettre en relation la structure chimique des éthers de glycol, leur métabolisme et les effets observés ? Dispose-t-on de données chez l'homme ?

Ce document devrait permettre aux différents acteurs impliqués dans la gestion du risque de mieux cerner les dangers que représente l'exposition à certains éthers de glycol, et en conséquence de concevoir les mesures adaptées à cette gestion. Il met également en lumière les lacunes dans la connaissance et pointe les recherches qui devraient être encouragées.

150 F

ISBN 2-85598-761-X
ISSN 1264-1782

9 782855 987613

LES EDITIONS
INSERM