

Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

SYNTHESE ET RECOMMANDATIONS



Expertise Collective
INSERM

Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS

Ethers de glycol

Quels risques pour la santé ?

SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS



Ce document présente la synthèse et les recommandations 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.

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

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 tératogénèse ?

- 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 Abstracts, 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.

Synthèse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Principales caractéristiques des éthers de glycol

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

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

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

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

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

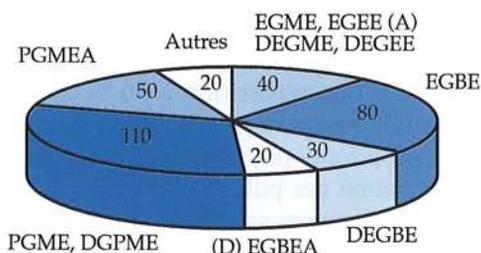
Produits	Ethers de glycol
Peintures, encres, vernis, teintures, colles et adhésifs	EGME, EGEE(A), EGBE(A), DEGME, DEGBE(A), DEGEE, 2PG1ME(A), 2PG1EE(A), DPGME
Produits d'entretien	EGBE, DEGBE, 2PG1ME(A), 2PG1BE, DPGME, EGEE(A), DEGME, DEGEE
Cosmétiques	2PG1ME, EGBE, DEGEE, DEGBE, EGPhe, TPGME, DPGME
Fluides de coupe	EGBE, EGEE, DEGBE, DEGEE,
Phytosanitaires	EGBE, 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, DEGEBE 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans l'air des habitations situées en milieu non industriel, ils sont de l'ordre de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des bureaux aux Etats-Unis et de 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des logements en Italie. Dans l'atmosphère, la demi-vie des éthers de glycol est estimée à moins d'une journée.

Les données concernant la contamination de l'eau sont encore fragmentaires. Il peut exister un relargage des éthers de glycol dans les eaux de surface et les eaux souterraines à partir des décharges mixtes de déchets industriels et domestiques particulièrement dans les panaches anaérobies. Des niveaux inférieurs à 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ d'EGBE ont été mesurés dans des eaux d'effluents industriels aux 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 $\mu\text{g}/\text{l}$ ont été

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

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

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

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

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

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

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

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

Valeurs limites de moyenne d'exposition en Europe

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

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

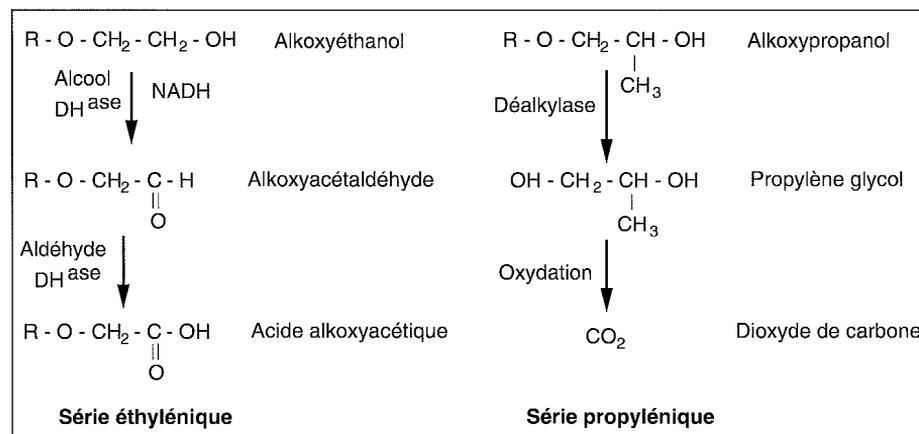
respiratoires pendant la durée du poste de travail (8 heures par jour, 5 jours par semaine). Les méthodes utilisées pour le dosage sont celles de la chromatographie en phase gazeuse, couplée dans certains cas à la spectrométrie de masse. Les méthodes de détection privilégiées restent cependant l'ionisation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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paramètres de surveillance biologique des éthers dérivés du propylène glycol

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

* urine prélevée en fin de travail

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

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

vernis photosensibles dans le secteur de la fabrication des circuits imprimés, à l'EGEE et l'EGEEA dans les secteurs de la sérigraphie et de l'aéronautique (peinture par pulvérisation au pistolet) et à l'EGBE chez les travailleurs employés dans les unités de traitement de surface par cataphorèse ainsi que chez les salariés affectés au nettoyage des voitures neuves ou d'occasion. D'après les données de l'INRS, des niveaux d'exposition supérieurs à plusieurs centaines de mg/m³ (environ 20 ppm) concernent moins de 5 % des situations d'exposition à l'EGEEA, l'EGEE, l'EGME et l'EGBE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En référence au règlement européen 793/93 concernant l'évaluation et le contrôle des risques pour les substances chimiques prioritaires, deux évaluations de risque ont été conduites à ce jour pour les éthers de glycol. Elles concernent le DEGME et le DEGBE. Dans le cadre de ces travaux, l'exposition des consommateurs utilisant des peintures et des décapants contenant du DEGBE et DEGME (peinture au pistolet pour le DEGBE) a été 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.

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, TE-GDME), les données publiées ne permettant pas d'évaluation précise de la toxicité aiguë.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets hémolysants chez l'animal

- Ethers de glycol dont les effets hémolysants sont démontrés : EGBE, DEGDME, 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, DEGDME
- 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, DEGDME
- Ethers de glycol ayant peut-être une immunotoxicité : EGnPE, EGBE

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

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

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

Valeurs* de NOAEL relatives à l'atteinte testiculaire

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

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

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

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

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

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

Effets sur les gonades mâles chez l'animal

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

Effets sur les gonades femelles chez l'animal

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

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

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

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

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

Une mort fœtale peut être provoquée après administration d'EGME, EGEE, EG_nPEA, EGBE, DEGME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, TEGDME et 1PG2ME. Cette embryotoxicité est variable selon les doses et les espèces utilisées. Les doses, administrées pendant toute l'organogenèse, qui entraînent la mort de tous les 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	Toxicité fœtale	Malformations	
		Résorption partielle	Résorption totale	NOAEL	LOAEL
		LOAEL	LOAEL		
EGME	Inhalation/souris, rat, lapin	50 ppm	200 ppm 1 000 mg/kg/j	10 ppm 100 mg/kg/j	50 ppm 175 mg/kg/j
	Orale/ souris	250 mg/kg/j			
EGDME	Orale/rat	60 mg/kg/j	120 mg/kg/j	-	-
DEGME	Cutanée/lapin	750 mg/kg/j	?	50 mg/kg/j	250 mg/kg/j
	Orale/rat	1 800 mg/kg/j	3 000 mg/kg/j	600 mg/kg/j	720 mg/kg/j
DEGDME	Orale/lapin	100 mg/kg/j	> 175 mg/kg/j	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j
TEGME	Orale/souris	2 500 mg/kg/j	> 5 000 mg/kg/j	-	-
TEGDME	Orale/lapin	250 mg/kg/j	?	125 mg/kg/j	175 mg/kg/j
EGEE	Inhalation/rat	-	767 ppm	-	202 ppm
	Orale/rat, souris	1 800 mg/kg/j	4 200 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	1 800 mg/kg/j
EGDEE	Orale/lapin	100 mg/kg/j	?	25 mg/kg/j	50 mg/kg/j
EGBE	Inhalation/rat/lapin	200 ppm	?	-	-
	Orale/souris	1 500 mg/kg/j	2 000 mg/kg/j	-	-
1PG2ME	Inhalation/lapin	225 ppm	> 545 ppm	145 ppm	225 ppm

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

Effets sur le développement chez l'animal

- Ethers de glycol pour lesquels un effet sur le développement (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 foetal semblent dépendants de la formation de ces métabolites aldéhydiques et acides.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les études de génotoxicité *in vivo* sur mammifères (rat et souris) ont confirmé la toxicité de l'EGME sur les cellules germinales et ses effets d'induction *in vivo* des échanges de chromatides sœurs, alors que les effets clastogènes apparaissent 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 cancérigènes chez la souris, au niveau hépatique et stomacal, à des expositions de l'ordre de 250 ppm. La cancérigénicité de

LOAEL relatives aux effets génotoxiques observés *in vivo*

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

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

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

Génotoxicité

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

Cancérogénicité chez l'animal

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

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

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

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

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

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

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

Quelques cas d'hémolyse aiguë, toujours modérée, faisant suite à l'ingestion de plusieurs dizaines de millilitres d'EGBE sont publiés. En revanche, aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté après exposition chronique aux éthers de glycol, y compris chez des salariés plus âgés, ou chez les personnes atteintes d'une maladie hémolytique constitutionnelle. Les travaux menés *in vitro* confirment la faible sensibilité des hématies humaines aux éthers de glycol, en particulier l'EGBE, qui est le plus hémolysant chez les animaux. En effet, de très fortes doses d'EGBE sont nécessaires pour observer des anomalies des hématies humaines.

Chez les salariés exposés aux éthers de glycol, un nombre relativement élevé de travaux ont rapporté des cytopénies sanguines *a priori* d'origine centrale, médullaire. Même si une co-exposition à d'autres solvants ne peut être exclue, il n'en demeure pas moins que l'accumulation des cas suggère une toxicité possible des éthers de glycol sur les lignées sanguines, en particulier sur la lignée polynucléaire neutrophile. Neutropénie et hypoplasie médullaire ont été observées après des expositions associant ou non des solvants différents à l'EGME, l'EGEE et leurs acétates.

Sous réserve des précautions que l'on doit prendre dans l'interprétation de certains travaux, où les éthers de glycol étaient associés à d'autres produits éventuellement toxiques pour la moelle osseuse, il est nécessaire de s'interroger sur le fait que certains éthers de glycol pourraient être responsables chez

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (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 $\mu\text{g}/\text{l}$ (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 2PGIME 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.

CONTROLLER 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 CO₂) 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 foetal, 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 foetal 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.

Annexes

Nom, formule chimique et abréviation des éthers de glycol

Nom	Formule chimique	N° CAS
Dérivés de l'éthylène glycol		
EGME Ethylene Glycol Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-86-4
EGMEA Ethylene Glycol Methyl Ether Ac	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	110-49-6
EGDME Ethylene Glycol Dimethyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$	110-71-4
DEGME Diethylene Glycol Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	111-77-3
DEGDME Diethylene Glycol Dimethyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_3$	111-96-6
TEGME Triethylene Glycol Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	112-35-6
TEGDME Triethylene Glycol Dimethyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-O-CH}_3$	112-49-2
EGEE Ethylene Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	110-80-5
EGEEA Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	111-15-9
EGDEE Ethylene Glycol Diethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	629-14-1
DEGEE Diethylene Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	111-90-0
DEGEEA Diethylene Glycol Ethyl Ether Ac	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	112-15-2
DEGDDEE Diethylene Glycol Diethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	112-36-7
TEGEE Triethylene Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	112-50-5
EGnPE Ethylene Glycol n-Propyl Ether	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	2807-30-9
EGnPEA Ethylene Glycol n-Propyl Ether Ac	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	20706-25-6
EGIPE Ethylene Glycol iso-Propyl Ether	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-59-1
EGIPEA Ethylene Glycol iso-Propyl Ether Ac	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	15234-20-98
EGPhE Ethylene Glycol Phenyl Ether	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	122-99-6
EGBE Ethylene Glycol n-Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	111-76-2
EGBEA Ethylene Glycol n-Butyl Ether Ac	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	112-07-2
DEGBE Diethylene Glycol Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	112-34-5
DEGBEA Diethylene Glycol Butyl Ether Ac	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	124-17-4
TEGBE Triethylene Glycol n-Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	143-22-6
EGHE Ethylene Glycol n-Hexyl Ether	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	112-25-4
DEGHE Diethylene Glycol n-Hexyl Ether	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	112-59-4

CAS : *Chemical abstracts services* ; Ac : acétate

Ethers de glycol, quels risques pour la santé ?

Nom	Formule chimique	N°CAS
Dérivés du propylène glycol		
2PG1ME 2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-OH}$	107-98-2
2PG1MEA 2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-Acetate	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-O-CO-CH}_3$	108-65-6
PGDME Propylene Glycol DiMethyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-O-CH}_3$	7778-85-0
DPGME Dipropylene Glycol Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_2\text{-OH}$	34590-94-8
DPGMEA Dipropylene Glycol Methyl Ether Acetate	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	88917-22-0
DPGDME Dipropylene Glycol Dimethyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_2\text{-O-CH}_3$	111109-77-4
TPGME Tripropylene Glycol Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_3\text{-OH}$	25498-49-1
1PG2ME 1-Propylene Glycol 2-Methyl Ether	$\text{CH}_3\text{-}\underset{\text{O-CH}_3}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-OH}$	1589-47-5
1PG2MEA 1-Propylene Glycol 2-Methyl Ether 1-Acetate	$\text{CH}_3\text{-}\underset{\text{O-CH}_3}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	70657-70-4
2PG1EE 2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-OH}$	1569-02-4
2PG1EEA 2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether 2-Acetate	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-O-CO-CH}_3$	54839-24-6
DPGEE Dipropylene Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_2\text{-OH}$	300025-38-8
2PG1PhE 2-Propylene Glycol 1-Phenyl Ether	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-OH}$	770-35-4
2PG1BE 2-Propylene Glycol 1-n-Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-OH}$	5131-66-8/ 29387-86-8
DPGBE Dipropylène Glycol Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_2\text{-OH}$	24083-03-2
TPGBE Tripropylene Glycol Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{)}_3\text{-OH}$	55934-93-5
PGM1BE Propylene Glycol mono-tert-butylque Ether	$(\text{CH}_3)_3\text{-C-O-CH}_2\text{-}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{-OH}$	57018-52-7

Existence d'études expérimentales 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
DEGDÉE	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 foetal et embryonnaire ; Tox méd : toxicité médullaire ; Hémol : hémolyse ; Tox imm : immunotoxicité ; Génotox : génotoxicité ; Cancéro : cancérogénéité.

oui	Existence d'études ou de données
non	Absence d'études ou de données

Résultats des études expérimentales 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
DEGDÉE	-	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 foetal et embryonnaire ; Tox méd : toxicité médullaire ; Hémol : hémolyse ; Tox imm : immunotoxicité ; Génotox : génotoxicité ; Cancéro : cancérogénéité.

* : 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

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 1^{er}. – 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 monoéthylrique d'éthylène-glycol ; éthylglycol	110-80-5
2-méthoxyéthanol ; éther monométhylrique d'éthylène-glycol ; méthylglycol	109-86-4
Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol ; acétate d'éther monoéthylrique d'éthylène-glycol	111-15-9
Acétate de 2-méthoxyéthyle ; acétate de méthylglycol ; acétate d'éther monométhylrique 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. 1^{er}. – 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 1^{er}. – 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 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-éthoxyméthyle, acétate de méthylglycol, acétate d'éther monométhylrique 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 1^{er}. - 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 monoéthylrique d'éthylène-glycol ; éthylglycol (CAS n° 110-80-5)

2-méthoxyéthanol ; éther monométhylrique d'éthylène-glycol ; méthylglycol (CAS n° 109-86-4)

Acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol ; acétate d'éther monométhylrique d'éthylène-glycol (CAS n° 111-15-9)

Acétate de 2-méthoxyéthyle ; acétate de méthylglycol ; acétate d'éther monométhylrique 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 1^{er}. - 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 1^{er} 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
2PG1BE	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.

ISBN 2-85598-762-8