
Synthèse

La réactualisation des données toxicologiques et épidémiologiques de l'expertise collective de 1999 sur les éthers de glycol permet d'une part de confirmer les effets (hématotoxicité, reprotoxicité...) de substances déjà étudiées et d'en révéler de nouveaux ; d'autre part, cette réactualisation apporte des éléments sur des molécules pour lesquelles aucune donnée n'était publiée avant 1999.

Toxicocinétique

Du fait de leur caractère amphiphile, les éthers de glycol traversent facilement les membranes et se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques. Absorbés de manière importante quelle que soit la voie de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire), ils se distribuent dans la plupart des tissus biologiques, y compris dans les tissus foetaux. Cependant, les données précises de distribution relatives à chaque éther de glycol restent éparses. Des études de distribution de l'EGBE chez la souris ont permis de quantifier l'EGBE et ses métabolites dans différents compartiments gastriques. Des données issues d'études pharmacologiques avec le DEGEE chez le rat confortent le fait que les éthers de glycol se distribuent dans tous les tissus et notamment dans le foie, les reins et la moelle osseuse. Après absorption, les systèmes enzymatiques transforment les éthers de glycol en composés hydrosolubles plus facilement éliminés ou en métabolites réactifs, responsables de manifestations toxiques. Néanmoins, concernant les dérivés di- ou triéthyléniques, la proportion des métabolites intermédiaires et ultimes formés reste mal connue. Des études de toxicocinétique menées avec le DEGEE chez le rat ont par exemple montré que le métabolite majoritaire est l'acide éthoxyéthoxyacétique (EEAA) et non le métabolite ultime acide éthoxyacétique (EAA). Associé à des études de toxicité des métabolites eux-mêmes, ce type de données permet d'une part de mieux évaluer le potentiel toxique du dérivé di- ou triéthylénique et de déterminer d'autre part le métabolite à doser aux cours des études d'exposition humaine.

Hématotoxicité

Concernant les effets hématotoxiques des éthers de glycol, les données publiées depuis 1999 ne modifient pas fondamentalement notre connaissance de ces effets et elles apportent quelques informations complémentaires

utiles. Ces données confirment le caractère hémolysant de l'EGBE chez le rat et précisent l'histoire naturelle des accidents hémolytiques : ils sont précédés par une diminution de la plasticité des hématies, leur déformation (sphérocytose, stomatocytose) et une augmentation du volume globulaire. Quand l'hémolyse est importante, elle se complique d'une coagulation intravasculaire responsable de thromboses et d'infarctus disséminés, de précipitation d'hémoglobine dans les tubules rénaux entraînant une nécrose tubulaire et de l'apparition de foyers d'hématopoïèse extra-médullaires. L'hémolyse induite par l'EGBE chez le rat n'a, en fait, aucun caractère spécifique et des phénomènes exactement semblables sont observés au cours de toutes les maladies hémolysantes, dont elle constitue un bon modèle animal. L'utilisation de ce modèle a déjà permis une meilleure compréhension des effets procoagulants des accidents hémolytiques. Par ailleurs, les publications récentes confirment que c'est le principal métabolite de l'EGBE, l'acide butoxyacétique (BAA), qui est responsable de l'hémolyse. Les hématies humaines sont très résistantes aux effets hémolysants du BAA. Chez le rat, les femelles sont plus sensibles que les mâles aux effets de l'EGBE, mais cette particularité ne traduit pas une plus grande fragilité de leurs hématies : elle résulte de différences toxicocinétiques entre les deux sexes. Le mécanisme des effets de l'EGBE sur les hématies n'est pas encore parfaitement élucidé, mais le *primum movens* semble une entrée accrue de sodium et d'eau.

Des données récemment publiées confirment aussi la capacité de l'EGiPE, de l'EGPhE et du DEGBE d'induire une hémolyse. Le pouvoir hémolysant de ces trois substances est toutefois moins marqué que celui de l'EGBE, et celui de l'EGiPE est beaucoup plus important que celui de l'EGPhE ou du DEGBE. Une étude *in vitro* a montré que l'hémolyse induite par ce dernier était probablement due à son principal métabolite, l'acide butoxyéthoxyacétique (BEAA). Les hématies humaines sont très peu sensibles à l'effet hémolysant du BEAA.

De nouvelles études épidémiologiques ont confirmé l'effet hypoplasiant médullaire de l'EGME, l'EGEE et l'EGEEA, en montrant un excès de risque de cytopénies périphériques corrélé à l'exposition chez les travailleurs de divers secteurs d'activité. Une étude expérimentale établit l'hématotoxicité du TEGDME chez le rat : chez cette espèce, l'administration répétée de fortes doses de l'éther de glycol a induit des diminutions des comptes des plaquettes et des leucocytes, ainsi qu'une atteinte thymique. Une autre étude récente conduite chez le rat confirme l'effet hypoplasiant du DEGDME au niveau de la moelle osseuse et établit sa toxicité pour les organes lymphoïdes.

Deux études expérimentales ont confirmé que la toxicité de l'EGME pour la moelle osseuse et pour les organes lymphoïdes était médiée par ses deux principaux métabolites, l'acide méthoxyacétique (MAA) et surtout, le méthoxyacétaldéhyde (MALD) ; elles ont apporté des arguments en faveur d'un mécanisme apoptotique de l'atteinte des cellules souches.

Mutagenicité, génotoxicité et cancérogénicité expérimentales

L'étude de la mutagenicité des éthers de l'éthylène glycol et du propylène glycol met en évidence un profil équivalent des deux séries de solvants, qui apparaissent dénués d'activité mutagène sur bactéries et cellules de mammifères.

Cependant, il est difficile de certifier que les éthers de la série propylénique sont moins dangereux en terme de génotoxicité que les éthers de la série éthylénique. Les effets de type aneuploïdie, inhibition de la coopération métabolique et échanges de chromatides sœurs, positifs avec l'EGME, l'EGEE et l'EGBE n'ont pas été recherchés à quelques exceptions près. Lorsque les essais ont été réalisés, ils se sont révélés positifs : le PGME et le DPGnBE inhibent la coopération métabolique, et le PGME augmente aussi les échanges entre chromatides sœurs. Par ailleurs, deux éthers du propylène glycol, le DPGtBE et le 2PG1PhE, sont positifs au test du micronoyau *in vivo*, contrairement aux autres éthers de glycol.

La cancérogénicité de l'EGBE, du PGtBE et du PGME a été mise en évidence chez l'animal. Toutefois, les hypothèses mécanistiques avancées pour expliquer les effets néoplasiques chez l'animal n'ont pas été jugées transposables à l'homme. L'EGBE et le PGtBE ont été classés en catégorie 3 par le CIRC¹². L'Union européenne a considéré qu'il n'y avait pas de preuves de la cancérogénicité de l'EGBE pour l'homme et n'a pas classé cette substance dans l'une de ses trois catégories d'agents cancérogènes.

Effets sur la fonction de reproduction et le développement chez l'animal

Depuis l'expertise collective de 1999, il a été acquis une meilleure compréhension des mécanismes d'apoptose induits par les éthers de glycol reprotoxiques au niveau testiculaire ainsi que lors de la gestation et du développement. Des incertitudes pesant sur la toxicité testiculaire du DEGBE et du DEGEE ont été levées grâce à de nouveaux essais toxicologiques chez l'animal montrant leur absence d'effets. Au contraire, d'autres évaluations ont confirmé la toxicité testiculaire du DEGDME et du TEGME.

12. Catégorie 3 du CIRC : groupe des agents inclassables (« ne peut pas être classé comme cancérogène pour l'homme sur la base de preuves insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal »)

De nouvelles études rendent compte d'une absence d'effets délétères du DEGBE, du DEGDME et du TEGME sur les gonades femelles. Quelques éthers de glycol ont fait l'objet d'investigations concernant leur impact sur le développement. Pour le DEGEE, il a été montré une absence d'effets toxiques à l'exception de l'apparition de retards d'ossification à des doses très élevées. De nouveaux travaux relatifs au DEGDME ont en revanche validé les résultats antérieurs montrant une toxicité sur le développement. Concernant les éthers de glycol propyléniques (série P), les nouvelles recherches se sont concentrées sur l'isomère minoritaire bêta du PGME (1PG2ME). Ces recherches ont confirmé sa toxicité pour le développement et montré, pour la première fois, une toxicité testiculaire. Comparativement aux éthers de glycol éthyléniques, les dérivés de la série propylénique, en particulier les isomères pouvant se métaboliser en alkoxyacides, ont été peu étudiés du point de vue de la toxicité reproductive ; ils mériteraient de nouvelles investigations.

Études épidémiologiques des effets sur la reproduction et le développement

Concernant les effets de l'exposition professionnelle aux éthers de glycol sur la fertilité masculine, ils semblent se confirmer et paraissent limités aux types d'éthers et aux niveaux d'exposition qui prévalaient en France avant 1995. Des études en Asie, région du monde où sont encore utilisés les éthers de glycol les plus toxiques, suggèrent un impact sur la fonction ovarienne, mais un certain nombre de contradictions dans les résultats restent à élucider avant qu'une conclusion définitive sur l'existence de ce risque puisse être établie. Plusieurs études épidémiologiques sur les malformations congénitales telles que les anomalies du tube neural et les fentes orales, ainsi que des rapports de cas faisant suite à des situations d'expositions maternelles très élevées, associent une exposition maternelle (estimée) à des éthers de glycol à un risque accru de malformations. L'exposition simultanée à de multiples solvants rend la causalité difficile à établir. Cependant, l'existence d'un risque de malformations augmenté lors de l'exposition à certains éthers de glycol tératogènes chez l'animal conduit à ne pas exclure cette hypothèse dans l'espèce humaine. Des études épidémiologiques prospectives sont en cours ; elles devraient mettre en relation une évaluation objective de l'exposition aux éthers de glycol en début de grossesse par dosage des métabolites urinaires avec la qualité du développement intra-utérin (fausses couches, petits poids de naissance, malformations congénitales).