

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 hémato-toxiques (neutropénie, lymphopénie) ; la fréquence, déterminée par le médecin du travail en fonction de l'exposition, doit être au moins annuelle.

FORMER LES MÉDECINS DU TRAVAIL À LA SURVEILLANCE CHEZ LES POPULATIONS À RISQUE D'EXPOSITION DES EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

L'infécondité, difficulté pour un couple de concevoir un enfant dans un délai inférieur à deux ans, concerne en France un couple sur six. Parmi les facteurs responsables de l'infécondité, on retrouve certains éthers de glycol, comme d'autres produits chimiques largement utilisés en milieu professionnel. À une époque où la communauté scientifique s'interroge sur les raisons du déclin de la qualité du sperme et où les problèmes d'infécondité prennent une place croissante dans notre société, il est nécessaire de faire évoluer les procédures destinées à évaluer la toxicité sur la fonction de reproduction des substances chimiques mises sur le marché. Le groupe d'experts recommande de renforcer la prévention des risques liés à l'exposition aux éthers de glycol pour tous les travailleurs, en particulier ceux exposés aux éthers de glycol EGME, EGEE et leurs acétates ainsi que DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE. Il serait souhaitable que le médecin du travail interroge systématiquement ces travailleurs sur leur difficulté à concevoir un enfant. Le groupe d'experts souligne

la nécessité, en cas de grossesse, d'un changement de poste très précoce pour les femmes exposées à l'un de ces six éthers de glycol ou à l'un des acétates correspondants.

INCLURE LA TOXICOLOGIE DES ÉTHERS DE GLYCOL DANS LA FORMATION DES MÉDECINS

L'utilisation des éthers de glycol s'est beaucoup développée au cours des deux dernières décennies. Les applications de ces solvants sont aujourd'hui très diverses et un grand nombre de composés différents sont employés. Il est essentiel que les médecins du travail qui ont la charge de prévenir les effets nocifs pour la santé des nuisances professionnelles disposent d'une information complète et régulièrement mise à jour sur la toxicité des solvants en général et des éthers de glycol en particulier. Le groupe d'experts recommande que la formation initiale et la formation post-universitaire des médecins, et surtout des médecins du travail, comportent une information complète sur les effets toxiques des éthers de glycol et leur prévention.

Réglementer et contrôler

VEILLER AU RESPECT DE LA RÉGLEMENTATION CONCERNANT LES CONDITIONS D'EXPOSITION

Il n'existe pas, en France, de valeur réglementaire pour les concentrations atmosphériques maximales des éthers de glycol en milieu de travail. Cependant, des valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) sont recommandées par le ministère du Travail pour plusieurs composés : 5 ppm pour l'EGME, l'EGMEA, l'EGEE et l'EGEEA ; 25 ppm pour l'EGBE et 100 ppm pour le 2PG1ME et le DPGME. Les mesures doivent être effectuées dans les conditions requises, c'est-à-dire avec un appareil de prélèvement fixé à proximité des voies respiratoires du salarié. Le prélèvement doit être effectué sur la durée totale du poste de travail (8 heures) ou pendant une période représentative de l'exposition quotidienne. Le groupe d'experts recommande que le respect des VME, quand celles-ci existent, soit régulièrement contrôlé lorsque les préparations contenant des éthers de glycol sont utilisées en aérosols ou chauffées. Dans les autres situations, les éthers de glycol étant peu volatils, leur pénétration par voie respiratoire est négligeable et la surveillance des atmosphères ne semble pas utile.

Quel que soit le mode d'utilisation des éthers de glycol, la peau doit être protégée car l'absorption percutanée de ces solvants est importante. Beaucoup de gants de protection ne sont pas imperméables aux éthers de glycol et aux préparations qui en contiennent. Le groupe d'experts recommande d'imposer

une protection cutanée à tous les travailleurs exposés aux éthers de glycol en particulier les dérivés du mono- et du di-éthylène glycol. Tout contact direct doit être proscrit et, en particulier, ces solvants ne doivent jamais être employés pour le lavage des mains. Les gants de protection doivent avoir été testés pour leur imperméabilité aux éthers de glycol utilisés.

RÉGLEMENTER LA PRODUCTION ET/OU L'UTILISATION DE CERTAINS ÉTHERS DE GLYCOL

Des travaux expérimentaux ont démontré que l'EGME, l'EGEE et leurs acétates étaient toxiques pour la moelle osseuse et les organes lymphoïdes ; de même, leur toxicité testiculaire est élevée et l'exposition pendant la gestation a des effets délétères sur le développement du produit de conception.

L'arrêté du 7 août 1997 interdit la mise sur le marché et l'importation à destination du public de l'EGME, l'EGMEA, l'EGEE, l'EGEEA classés toxiques pour la reproduction en catégorie 2. Les arrêtés des 22 et 28 janvier 1998 ont suspendu la mise sur le marché des produits cosmétiques (et produits d'hygiène corporelle) et des médicaments contenant ces quatre éthers de glycol. Le groupe d'experts recommande de pérenniser ces mesures. Les décisions du 24 août 1999 vont dans ce sens.

En milieu professionnel, l'EGME, l'EGEE et leurs acétates sont encore utilisés dans plusieurs secteurs d'activité où les expositions peuvent être élevées : peinture en chantiers navals et dans l'aéronautique, sérigraphie... Le groupe d'experts recommande de limiter l'emploi de l'EGME, l'EGEE et de leurs acétates à des applications où ils seraient provisoirement irremplaçables et d'encourager leur substitution par d'autres solvants dont, en l'état des connaissances, les dangers sont estimés moins importants.

RECONSIDÉRER LA CLASSIFICATION ET L'ÉTIQUETAGE DE CERTAINS ÉTHERS DE GLYCOL

Selon la directive de la CEE 67/548 sur les substances dangereuses, douze éthers de glycol de la série éthylénique et huit de la série propylénique ont fait l'objet d'une détermination de leur classe de danger et de l'attribution de phrase de risque.

D'après les études sur leur pouvoir irritant, les éthers de glycol EGHE, DEGHE et TEGBE pourraient justifier d'un étiquetage Xi. Pour l'EGBE, des données nouvelles montrent sa cancérogénicité dans une espèce animale, ce qui justifierait un classement en catégorie 3 des substances cancérogènes (comme le propose l'INRS à la Commission européenne), et la phrase de risque R40 (possibilité d'effets irréversibles), le pictogramme Xn (nocif) restant le même. Les données disponibles concernant les effets possibles sur la reproduction (toxicité testiculaire et/ou effets sur le développement) de certains éthers de glycol (EGDME, DEGEE, DEGDME, TEGME, TEGDME)

justifieraient une réévaluation de leur classe de danger et de leur étiquetage. Le groupe d'experts recommande de réexaminer la classification de ces éthers de glycol en termes de classe de danger et de phrase de risque. Il recommande que des mesures soient prises pour limiter l'utilisation de l'EGBE dans les spécialités pharmaceutiques et que, en tout état de cause, la présence d'EGBE et sa nocivité soient indiquées dans la composition des cosmétiques.

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 fœtal en résulte. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des études de génotoxicité sur les lignées germinales en commençant par les éthers de glycol qui sont les plus utilisés. Il attire l'attention sur l'intérêt explicatif de ces études pour le mécanisme d'action.

Un certain nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme des éthers de glycol (alcool déshydrogénase, aldéhyde déshydrogénase, cytochrome P450) ont une activité modulable par différentes substances endogènes (dopamine, sérotonine) et exogènes ; leur activité peut être induite par l'exposition répétée aux éthers de glycol. Le groupe d'experts recommande de développer des études permettant d'évaluer l'importance de ces caractéristiques métaboliques dans le mécanisme d'action des éthers de glycol.

RÉALISER DES ÉTUDES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

En raison du caractère partiel des données expérimentales sur la cancérogénicité des éthers de glycol et leur toxicité sur la fonction de reproduction, des résultats pourraient être attendus d'enquêtes menées dans les populations professionnelles. Par ailleurs, ces potentialités toxiques éventuelles des éthers de glycol pourraient être modulées par l'existence d'une susceptibilité, liée au polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme. Le groupe d'experts recommande d'entreprendre au sein de populations professionnelles des études cliniques et épidémiologiques sur la toxicité des éthers de glycol, ainsi que sur l'impact de la susceptibilité individuelle.

ÉVALUER LE RISQUE ENVIRONNEMENTAL PAR DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES ET SUR LE TERRAIN

D'après les données disponibles, les éthers de glycol ne présenteraient pas de toxicité aiguë élevée dans les écosystèmes. Mais les données expérimentales sur la toxicité à moyen et long terme, en particulier sur la reproduction, manquent totalement. On ne dispose d'aucun résultat sur les espèces benthiques, alors que les sédiments constituent le compartiment le plus pollué en cas de contamination du milieu aquatique. Aucune donnée n'existe concernant le milieu terrestre. Le groupe d'experts recommande que des études complémentaires, expérimentales et *in situ* soient effectuées pour évaluer les risques environnementaux. Ces études sont d'autant plus nécessaires que les éthers de glycol pourraient potentialiser les effets des autres polluants en favorisant leur absorption.