



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY 1

double

2005

FACULTÉ DE PHARMACIE

**ÉVALUATION ET PRÉVENTION DES RISQUES
LIÉS A L'UTILISATION DE PRODUITS
CONTENANT DES ÉTHERS DE GLYCOL**

THÈSE



Présentée et soutenue publiquement

Le 25 février 2005

pour obtenir

le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Nicolas SIMONET
né le 04 octobre 1979

DB 31469

Membres du jury

Président : Mme Marie-Hélène LIVERTOUX, Maître de Conférences.

Juges : M. Jean-Yves JOUZEAU, Professeur.
M. Raymond VINCENT, Responsable du laboratoire "Caractérisation du Risque Chimique", INRS.

BU PHARMA-ODONTOL

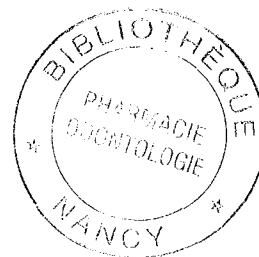


104 069358 5

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2005

FACULTE DE PHARMACIE



**EVALUATION ET PREVENTION DES RISQUES LIES A
L'UTILISATION DE PRODUITS CONTENANT DES ETHERS DE
GLYCOL**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 février 2005

pour obtenir

le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Nicolas SIMONET
né le 04 octobre 1979

DB 31449

Membres du jury

Président : Mme Marie-Hélène LIVERTOUX, Maître de Conférences.

Juges : M. Jean-Yves JOUZEAU, Professeur.
M. Raymond VINCENT, Responsable du laboratoire "Caractérisation du Risque Chimique", INRS.

Membres du personnel enseignant 2004/2005

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mme POCHON Marie-France

Mlle IMBS Marie-Andrée

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

Mlle BATT Anne-Marie

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. JOUZEAU Jean-Yves

M. LABRUDE Pierre

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MERLIN Jean-Louis

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand (Professeur associé)

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIEST Gérard

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Toxicologie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Virologie, immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Bioanalyse du médicament

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Pharmacognosie

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Biologie cellulaire oncologique

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Biochimie

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de thèse

Madame Marie-Hélène LIVERTOUX

Maître de conférences.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ce travail,
Pour la grande disponibilité dont vous avez su faire preuve,
Je vous remercie. Veuillez trouver en cet ouvrage le témoignage de ma gratitude.

A mes juges,

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

Professeur.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail,
Pour votre aide et votre disponibilité,
Je vous remercie et vous assure de ma plus vive reconnaissance.

Monsieur Raymond VINCENT

Responsable du laboratoire de Caractérisation du Risque Chimique, INRS.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail,
Pour avoir toujours été disponible à mes sollicitations,
Je vous remercie très sincèrement.

Remerciements

A mes parents,

Pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions qui soient,
Pour votre présence et votre soutien permanents,
Pour toute l'affection dont vous avez fait preuve au cours de ces années,
Je vous témoigne aujourd'hui ma profonde reconnaissance et mes plus affectueux remerciements.

A mon frère Mickaël et à ma future belle-sœur Claire,

Pour votre soutien de tous les instants,
Pour tous les bons moments partagés,
Je tiens à vous assurer de toute mon affection et vous souhaite beaucoup de bonheur.

A toute ma famille,

Mes chaleureux remerciements pour vos encouragements.

A Mme Michèle DUPASQUIER, médecin du travail,

Pour m'avoir fait partager votre vision du sujet,
Pour m'avoir guider dans la rédaction de ce travail,
Je vous témoigne aujourd'hui ma plus vive reconnaissance.

A Anne,

Pour m'avoir inspiré ce sujet de thèse au détour d'un petit sentier de Roumanie,
Multumesc.

A Dora et Hélène,

Pour avoir su m'apporter votre soutien et vos avis éclairés,
Pour m'avoir motivé et encouragé lorsque j'en avais besoin,
Je vous témoigne toute ma gratitude.

Remerciements

A mes amis,

Pour votre soutien, votre optimisme et votre bonne humeur,
Pour tous les bons moments passés ensemble,
Je vous assure toute mon amitié.

Et à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont apporté leur savoir, leur aide ou leur soutien.

A la mémoire de mon oncle Raymond.

SOMMAIRE

Résumé	1
---------------	----------

Introduction	3
---------------------	----------

Partie I - La famille des éthers de glycol	5
---	----------

1 - Présentation générale des éthers de glycol	6
2 - Chimie des éthers de glycol	7
2.1. Procédé de synthèse	7
2.2. Propriétés physico-chimiques	9
2.3. Dangers et risques	11
a- Risque d'incendie et explosion	11
b- Réactivité	11
c- Risque pour l'environnement	11
3 - Utilisation des éthers de glycol	12
3.1. Evolution du marché des EG	12
3.2. Utilisations	13
a- Professionnelles	13
b- Domestiques ("grand public")	15
c- Médicaments et cosmétiques	19

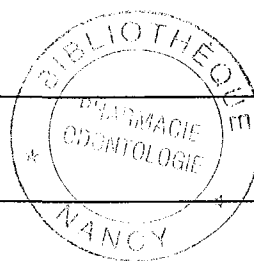
Partie II - Evaluation des risques sanitaires liés aux éthers de glycol	22
--	-----------

A) Evaluation des dangers et du rapport dose / réponse	23
---	-----------

1 - Toxicocinétique et métabolisme	24
1.1. Toxicocinétique des éthers de glycol	24
a- Absorption	24
b- Distribution	25
c- Elimination	26
1.2. Métabolisme et impact toxicologique	28
a- Voies métaboliques des éthers de glycol	28
b- Toxicité des métabolites	33
2 - Toxicité expérimentale	35
2.1. Dérivés de la série E	36
a- Toxicité aiguë	36
b- Toxicité à doses répétées, effets hémato-toxiques	37
c- Toxicité à doses répétées, mutagénicité et génotoxicité	42
d- Toxicité à doses répétées, effets sur la fonction de reproduction	45
e- Toxicité à doses répétées, effets sur le développement	51
2.2. Dérivés de la série P	57
3 - Données concernant la toxicité des éthers de glycol chez l'homme	58
3.1. Toxicité aiguë	58
3.2. Toxicité à moyen terme chez l'homme, troubles hématologiques	60
3.3. Effets à doses répétées sur la reproduction et le développement chez l'homme	63

B) Evaluation des expositions de l'homme aux éthers de glycol	71
--	-----------

1 - Méthodes d'évaluation de l'exposition aux éthers de glycol	71
--	----



1.1. Evaluation des expositions : surveillance atmosphérique et biologique	71
1.2. Analyse des éthers de glycol atmosphériques en milieu professionnel	73
1.3. Surveillance biologique de l'exposition aux éthers de glycol	74
1.4. Autres méthodes analytiques envisageables	75
2 - Données d'exposition	77
2.1. Données d'exposition en milieu professionnel	77
a- Utilisation de peintures, encres et vernis	79
b- Utilisation des produits d'entretien et cosmétiques	81
c- Utilisation des fluides de coupe	83
2.2. Evaluation de l'exposition domestique	85

Partie III - Mesures de prévention des risques liés à l'utilisation de produits contenant des éthers de glycol

1 - Données générales en terme de classification et d'étiquetage	88
1.1. Approche "Evaluation des risques"	89
1.2. Classification / Etiquetage des substances et préparations dangereuses	91
a- Cas des substances dangereuses	92
b- Cas des préparations dangereuses	93
1.3. Cas des produits chimiques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction	94
a- Cas des substances cancérogènes	94
b- Cas des substances mutagènes	95
c- Cas des substances toxiques pour la reproduction	97
1.4. Dispositions réglementaires	99
2 - Classification / Etiquetage des éthers de glycol	100
3 - Mesures réglementaires relatives à l'usage des éthers de glycol	107
3.1. En vue de la protection des travailleurs	108
a- Décret CMR	108
b- Protection collective	110
c- Protection individuelle	112
d- Maladies professionnelles	114
3.2. En vue de la protection du public	114
4 - Le dossier des éthers de glycol : Perspectives et évolutions en terme de prévention	116

Conclusion

Bibliographie

Annexe I : Principaux dérivés de la famille des éthers de glycol, nomenclatures chimiques, abréviations usuelles et numéros CAS correspondants.

131

Annexe II : Spécialités médicamenteuses contenant de l'éther monoéthylénique du diéthylène glycol (DEGEE).

131

Annexe III : Schémas métaboliques et élimination du 2-méthoxyéthanol (EGME) et du 2-éthoxyéthanol (EGEE).

135

Annexe IV : Données expérimentales concernant la toxicité aiguë des éthers de glycol.

136

Annexe V : Valeurs de NOAEL (rapportées pour chaque voie pour l'espèce la plus sensible) relatives à l'atteinte testiculaire.

136

Annexe VI : Effets sur le développement, données expérimentales.

137

Annexe VII : Méthode d'analyse utilisée pour évaluer l'exposition atmosphérique aux éthers de glycol.

138

Annexe VIII : Résultats des prélèvements atmosphériques correspondant à l'utilisation de peintures, encres et vernis.

140

Annexe IX : Concentrations moyennes (mg/g de créatinine) en acides alcoxy-acétiques pour des échantillons prélevés en fin de poste.

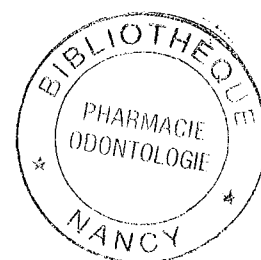
140

Annexe X : Résultats de mesures d'exposition aux éthers de glycol (en mg/m³) issus de la base de données COLCHIC, pour la période 1999-2004, en fonction des secteurs d'activité concernés.

141

Annexe XI : Activités et paramètres d'exposition utilisés pour l'élaboration de scénarii d'exposition.

142



Résumé

Connus depuis les années trente, les éthers de glycol constituent une famille de plus de quatre-vingt représentants, dont près de la moitié sont actuellement commercialisés. Ce sont des solvants très utilisés pour leurs propriétés amphiphiles, dans la formulation de produits à usage industriel et domestique. Produits ménagers, peintures murales, colles et vernis, produits cosmétiques et médicaments ne sont que quelques exemples de produits dans lesquels ils peuvent être retrouvés. Cela laisse penser que l'homme entre très régulièrement en contact avec ces solvants, aussi bien au cours d'activités professionnelles que d'activités domestiques.

Suite à de premières études toxicologiques menées dans les années 1970, l'innocuité des éthers de glycol a été remise en cause. Au regard de leur large utilisation et de l'exposition non négligeable de l'homme, leur profil toxicologique a été étudié plus en détail. Il s'agit d'un groupe de produits très hétérogène, dont les représentants possèdent des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés toxicologiques très différentes.

Leurs effets à court et moyen terme sont actuellement bien connus et documentés, notamment par le biais d'expérimentations animales et par la description de cas d'intoxications aiguës chez l'homme.

Il n'en n'est pas de même de la toxicité chronique d'exposition à ces solvants. Des travaux menés chez l'animal ont certes permis de déterminer les organes cibles et les fonctions potentiellement perturbées : la fonction de reproduction, la fonction hématologique et le développement. Mais la transposition chez l'homme reste difficile.

La compréhension des mécanismes d'actions cellulaire et moléculaire des éthers de glycol et de leurs métabolites actifs peut toutefois faciliter l'évaluation de l'impact sur la santé de l'homme d'une exposition à long terme. Il n'en reste pas moins qu'en l'état actuel des connaissances, le risque réel de toxicité chronique chez l'homme est limité à un faisceau de présomptions issues d'études épidémiologiques en milieu professionnel.

Si l'éventualité d'une exposition professionnelle aux éthers de glycol est le cas le plus souvent envisagé et évalué, cette exposition existe également lors d'activités domestiques.

Des méthodes analytiques standardisées ont été mises au point afin de mesurer l'exposition réelle à ces produits en milieu professionnel. Mais ces méthodes sont difficilement envisageables pour mesurer l'exposition des consommateurs, pour des raisons d'ordre pratique (difficultés de mise en œuvre) et analytique (niveau d'exposition moindre, produits parfois non identifiés, métabolisme...). Il est alors davantage fait recours à des extrapolations par scénario d'exposition.

Les pouvoirs publics ont pris ces dernières années la mesure du risque potentiel que représentent les éthers de glycol. Comme toute substance chimique potentiellement dangereuse, les éthers de glycol les plus dangereux ou jugés comme tels ont été soumis à

une évaluation des risques. En conséquence de quoi des mesures préventives, collectives et individuelles, ont été prises.

A l'heure actuelle, un certain nombre d'éthers de glycol sont encore en cours d'évaluation, alors que d'autres ne l'ont encore pas été. Et si le recours aux dérivés de la série P a été jugé comme une solution techniquement simple à mettre en œuvre en terme de prévention des risques, il a été montré que certains isomères minoritaires de cette série ne sont pas inoffensifs. Il n'est pas exclu que dans les années à venir, cette substitution soit remise en cause.

Introduction

Solvants amphiphiles, les éthers de glycol constituent une famille de plus de quatre-vingt représentants dont près de la moitié sont actuellement commercialisés. Ils entrent dans la composition de produits tant à usage industriel que domestique.

Au regard de leur large utilisation et de l'exposition non négligeable de l'homme, leur profil toxicologique a été étudié plus en détail. Des effets toxiques ont été mis en évidence pour certains membres de cette famille, notamment les plus anciennement utilisés. Il s'agit toutefois d'un groupe très hétérogène, dont les représentants possèdent des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés toxicologiques très différentes.

Les travaux menés chez l'animal ont permis de déterminer pour ces produits les organes cibles et les fonctions potentiellement perturbées. Les effets toxiques d'une exposition à court et moyen terme aux éthers de glycol sont actuellement bien connus et documentés. Leur toxicité chronique est moins bien élucidée. Mais la transposition chez l'homme reste difficile. La compréhension des mécanismes d'action cellulaire et moléculaire des éthers de glycol et de leurs métabolites actifs peut toutefois faciliter l'évaluation de l'impact sur la santé de l'homme d'une exposition à long terme à ces produits.

L'évaluation des risques relatifs à une exposition aux éthers de glycol est devenue ces dernières années l'une des priorités des autorités sanitaires françaises et européennes. Des méthodes standardisées ont été mises au point afin de mesurer l'exposition à ces produits en milieu professionnel. Des campagnes de mesure d'exposition ont été réalisées en milieu professionnel. Des bases de données destinées à collecter les données d'exposition à différents solvants parmi lesquels les éthers de glycol ont été créées et constituent de bons indicateurs sur l'évolution des expositions.

L'exposition du consommateur est plus difficile à mesurer. Une simple estimation par application d'un scénario d'exposition est généralement utilisée.

Les pouvoirs publics ont pris la mesure du risque potentiel que représentent les éthers de glycol. La large couverture médiatique dont a bénéficié cette famille de substances n'est probablement pas étrangère à la rapidité de mise en application de différentes mesures de prévention.

Comme toute substance chimique potentiellement dangereuse, les éthers de glycol sont soumis à une évaluation des risques afin de déterminer leur dangerosité potentielle et d'en tirer les conséquences en terme de prévention. Des mesures de prévention collective et individuelle sont maintenant prévues en milieu professionnel. A charge aux médecins du travail d'en assurer l'application.

Un des outils majeur de la prévention dans ce domaine reste les mesures de classification et d'étiquetage rigoureuses, définies à l'échelon européen et la législation en terme d'autorisation de mise sur le marché. A l'heure actuelle, un certain nombre d'éthers de glycol font l'objet de cette évaluation et sont soumis aux règles communes de

classification et d'étiquetage. Mais du chemin reste à faire. Certains éthers de glycol sont seulement en cours d'évaluation alors que d'autres ne l'ont pas encore été.

Partie I - La famille des éthers de glycol

1 - Présentation générale des éthers de glycol

Les éthers de glycol constituent une famille de substances classées parmi les solvants organiques, comptant plus de 80 dérivés. Utilisés depuis des décennies pour leurs propriétés remarquables, une trentaine de ces dérivés sont aujourd'hui encore présents sur le marché mondial du fait d'une exploitation industrielle et commerciale. Ils entrent dans la formulation de nombreux produits.

L'appellation générique "éthers de glycol" appliquée à ce groupe de solvants oxygénés recouvre en fait deux familles de composés :

- **les dérivés de l'éthylène glycol** ($\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), communément regroupés sous le terme générique de **série E**, de formule $\text{R-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_n\text{-O-R'}$ (tableau XXIX, Annexe I.)
- **les dérivés du propylène glycol** (1,2 propanediol $\text{OH-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OH}$), communément regroupés sous le terme générique de **série P** (tableau XXX, Annexe I), de formule $\text{R-[O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)]}_n\text{-O-R'}$ pour l'isomère α majoritaire.

Chacune de ces deux familles peut elle-même être divisée en deux types de produits, les éthers et les éthers-esters (acétates le plus souvent).

Les éthers de glycol possèdent de nombreuses dénominations. Plusieurs nomenclatures peuvent être utilisées dans la littérature scientifique pour désigner un même produit.

Afin d'éviter toute confusion, il est souvent indispensable de préciser le numéro CAS (Chemical Abstract Service) de la substance considérée. A cette fin, ont été désignées dans l'Annexe I les substances les plus représentatives de cette famille sous leurs abréviations usuelles, accompagnées de leur nomenclature chimique et du numéro CAS correspondant. Dans le reste de l'ouvrage, les éthers de glycol sont systématiquement désignés par leur abréviation usuelle.

L'utilisation industrielle des dérivés de l'éthylène glycol (série E) remonte aux années trente. Ils étaient alors utilisés pour solubiliser les résines cellulosiques, d'où leur dénomination anglo-saxonne de "Cellosolve". Mais c'est surtout au début des années soixante, avec l'apparition des peintures polyuréthanes, époxydes, vinyliques et acryliques, que leur emploi s'est accru.

Ces produits avaient alors comme objectif majeur de remplacer les solvants aromatiques inflammables et neurotoxiques jusqu'alors très usités. Ce large recours jusque dans les années quatre-vingt-dix aux éthers de glycol de la série E peut également être attribué au fait que l'oxyde d'éthylène, nécessaire à leur synthèse, est un important sous-produit de l'industrie pétrolière.

Les propriétés physico-chimiques remarquables de ces substances expliquent aussi leur usage, depuis plusieurs décennies, dans la formulation de nombreux produits industriels en tant que solvants, conservateurs, agents tensioactifs, agents de coalescence ou véhicules d'additifs, entre autres exemples.

Il s'agit d'un groupe très hétérogène dont les représentants possèdent des caractéristiques mais surtout des propriétés toxicologiques très différentes. C'est ainsi que vers le milieu des années quatre-vingt, suite à la publication de nombreuses études et cas soulignant la toxicité de certains dérivés éthyléniques, sont apparus les dérivés propyléniques. Réputés moins toxiques, ces derniers se sont alors progressivement substitués aux dérivés de la série E.

Une quarantaine de dérivés appartenant à la famille des éthers de glycol sont aujourd'hui présents sur le marché. Ils sont classiquement rencontrés dans tout produit dit "à l'eau" du fait de leur capacité à solubiliser des produits organiques dans des matrices aqueuses. A l'heure actuelle, plus de la moitié des éthers de glycol commercialisés en France sont destinés à la fabrication de peintures, encres, vernis et colles [1].

En raison des propriétés chimiques attendues par les industriels, mais également des résultats préoccupants obtenus lors de différents travaux toxicologiques et épidémiologiques concernant plus particulièrement les composés les plus anciennement utilisés, les éthers de glycol constituent une famille de substances en constante évolution.

Des procédures réglementaires successives ont ainsi abouti à l'interdiction des représentants jugés les plus dangereux et nocifs pour l'homme. Ce sont les plus anciennement utilisés. D'autres procédures d'évaluation du danger et des risques sont en cours à l'heure actuelle au niveau européen, promettant des évolutions futures quant à leur usage.

2 - Chimie des éthers de glycol

Les propriétés physico-chimiques remarquables des éthers de glycol expliquent en grande partie leur usage à des fins de formulation industrielle dans nombre de produits.

On distingue les éthers monoalkylés, les glymes et les éthers esters.

2.1. Procédé de synthèse

Ethers monoalkylés

Les éthers monoalkylés de la série E sont obtenus par la réaction de l'oxyde d'éthylène sur un alcool. Ceux de la série P sont obtenus par la réaction de l'oxyde de propylène sur un alcool (figure 1).

Dans le cas de l'oxyde de propylène, l'ouverture de l'époxyde se fait principalement du côté le moins encombré. Cela aboutit à la formation de l'isomère majoritaire α .

Le procédé de synthèse conduit également à la formation de moins de 10 % d'un isomère minoritaire β (figure 2). En raison d'un métabolisme différent, la toxicité de l'isomère β diffère de celle de l'isomère α . Elle peut s'apparenter à celle de certains dérivés de la série E.

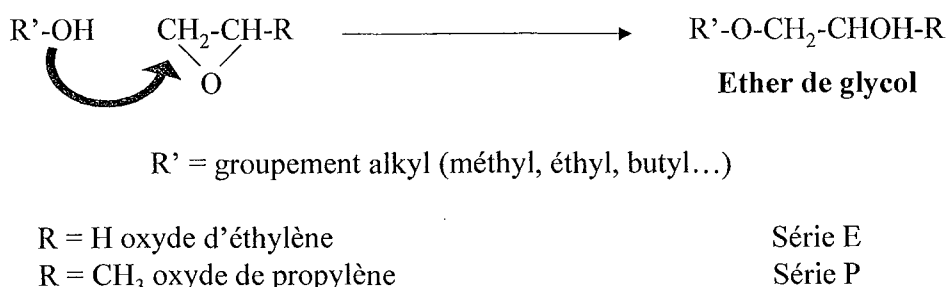


Figure 1 : Synthèse des éthers de glycol [3].

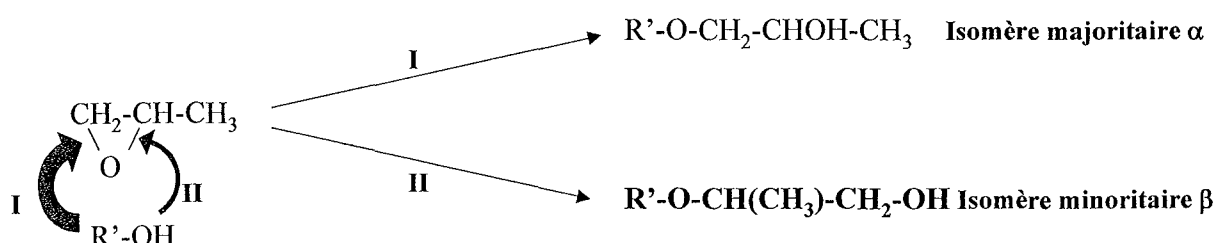


Figure 2 : Formation des isomères des dérivés propyléniques [3].

Glymes

Les glymes sont des éthers dialkylés de formule générale $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-CH}_3$ ($n = 1$ monoglyme, $n = 2$ diglyme, $n = 3$ triglyme). Ils sont obtenus par alkylation directe des glycols par des agents alkylants comme les dialkylsulfates.

Ethers Esters

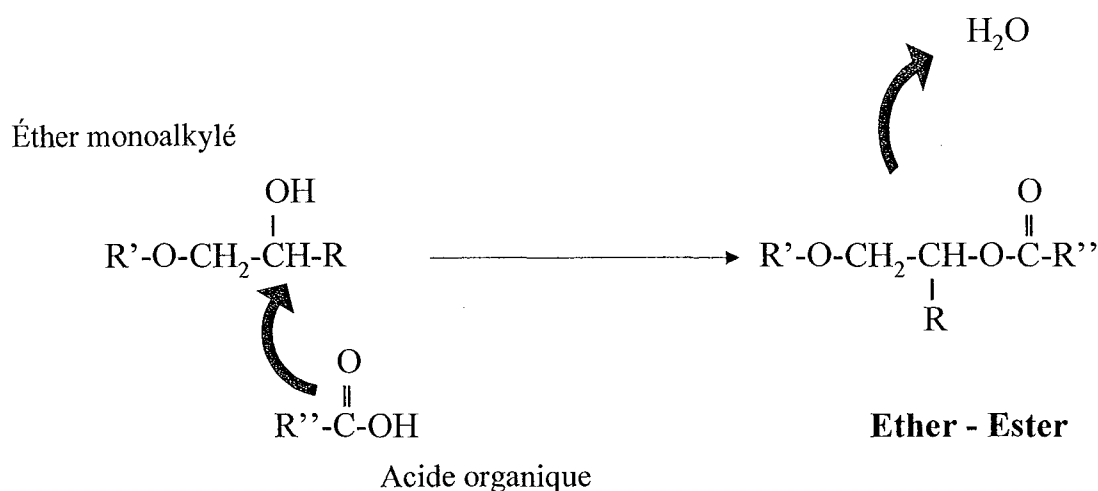
Les éthers esters proviennent de la réaction d'un acide organique, généralement l'acide acétique, sur la fonction alcool libre des éthers monoalkylés (figure 3). Pour les dérivés de l'oxyde de propylène, l'impureté de synthèse obtenue provient de l'estérification de l'alcool minoritaire $\text{HO-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OR}'$, donnant l'ester $\text{R}''\text{COO-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OR}'$.

De manière similaire, on aboutit à des éthers et des éthers-esters à partir de dimères et de trimères de l'éthylène glycol ou du propylène glycol. La nature et les proportions des différents isomères et énantiomères présents à l'issue de la synthèse restent méconnues. Ces isomères sont pour certains potentiellement toxiques.

De fait, la synthèse des éthers de glycol de la série E est un moyen de recycler l'oxyde d'éthylène, sous-produit encombrant de l'industrie pétrolière.

Ce procédé d'obtention des éthers de glycol aboutit à la formation d'un certain nombre d'impuretés de synthèse qui pourront être retrouvées dans le produit final : produits initiaux (acides organiques), intermédiaires de synthèse (éthylène ou propylène glycol, dioxane), isomères minoritaires de la molécule synthétisée...

Ces produits représentent une source de toxicité additionnelle parfois difficile à cerner précisément par rapport à celle propre à l'éther de glycol considéré.



R' = groupement alkyl

R'' = CH_3 généralement

Si $\text{R} = \text{H}$, dérivés de l'oxyde d'éthylène ; si $\text{R} = \text{CH}_3$, dérivés de l'oxyde de propylène

Figure 3 : Formation des éthers-esters [3].

2.2. Propriétés physico-chimiques

Les éthers de glycol sont des composés liquides, incolores, à odeur légèrement étherée. Ils sont modérément volatils avec une tension de vapeur variant de 0,9 à 12,5 mmHg et d'une viscosité moyenne, d'où leur emploi très aisé comme solvant ou co-solvant.

Ce sont des composés amphiphiles à tendance plus marquée hydrophile. Ce caractère amphiphile est estimé par le logarithme du coefficient de partage octanol / eau ($\log P$). Toutes ces valeurs de $\log P$ sont faibles (tableau I).

Ils sont miscibles à l'eau en toutes proportions, tout au moins pour ceux dont la chaîne *alkyl* comporte moins de 4 atomes de carbone [4].

Cette propriété explique leur fort pouvoir de pénétration à travers la peau. Leur volatilité est plus faible que celle des autres solvants. Cela limite leur vitesse d'évaporation, permettant d'obtenir des films (peintures, encres) présentant un bon rendu.

Les éthers sont compatibles avec la plupart des solvants organiques, les alcools et certains hydrocarbures aromatiques. Ils sont largement utilisés comme cosolvants eau-huile. Ce sont des solvants très pratiques qui dissolvent de nombreuses cires, huiles ou résines.

Tableau I : Caractéristiques physico-chimiques de quelques éthers de glycol (d'après CSHPF, [5]).

Ether de glycol	Poids Moléculaire (g/mol)	LogP	Pv (mmHg) <i>(température de mesure)</i>	Pv (Pa)
EGME	76,09	-0,77	6,2 (20°C)	824,6
EGEE	90,12	-0,32	5,61 (25°C)	706,23
EGDME	90,12	-0,21	48 (20°C)	6384
EGDEE	118,18	0,66	9,4 (20°C)	1250,2
DEGME	120,15	Ø	0,25 (25°C)	33,25
DEGEE	134,17	-0,54	0,126 (25°C)	16,758
DEGDME	134,17	-0,36	2,96 (25°C)	393,68
DEGDEE	166,22	Ø	0,5 (25°C)	66,5
TEGME	164,23	Ø	< 0,01 (25°C)	< 1,33
TEGDME	178,2	Ø	Ø	Ø
EGnPE	104,15	Ø	2,9 (25°C)	385,7
EGPhE	138,16	1,16	0,03 (25°C)	3,99
EGBE	118,2	0,83	0,88 (25°C)	117,04
1PG2ME	90,12	Ø	Ø	Ø

Ø : non mesuré

Pv : pression de vapeur ; rend compte, avec la constante de Henry, de la volatilité d'une substance.

Les glymes ont l'aptitude particulière de chélater les ions alcalins et alcalinoterreux tels que le Lithium (chélaté par le diglyme ou le triglyme). Ces propriétés de chélation de certains métaux rendent les glymes intéressants comme solvants de synthèse, mais soulèvent également l'éventuelle question de leur caractère toxique.

Les principales caractéristiques physico-chimiques des éthers de glycol, qui en font des composés très utilisés dans l'industrie, sont donc :

- une stabilité à long terme des formulations, sans hydrolyse,
- de bonnes performances techniques, notamment le fait que de petites quantités suffisent le plus souvent pour assurer leur rôle,
- une évaporation lente,
- aucune odeur résiduelle.

2.3. Dangers et risques

a- Risque d'incendie et explosion

Les éthers de glycol sont des substances inflammables (modérément pour les dérivés butylés ou issus du diéthylène glycol). Le point d'éclair varie de 30 à 100°C [1] selon les substances. Ils sont susceptibles de provoquer des incendies par accumulation de charges électrostatiques.

Leurs vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans des proportions comprises entre 1 % et 20 %. Ces limites d'explosivité varient selon les substances.

b- Réactivité

Dans les conditions normales de température et de pression, les éthers de glycol sont des produits stables qui peuvent cependant former des peroxydes explosifs au contact de l'oxygène de l'air, notamment durant leur stockage.

Comme la plupart des solvants organiques, ils peuvent réagir violemment avec les produits oxydants (peroxydes, perchlorates).

A température ambiante, les métaux usuels ne sont pas attaqués par les éthers de glycol.

c- Risque pour l'environnement

L'ensemble des études suggère que les éthers de glycol et leurs acétates ne s'accumulent pas dans l'environnement car ils sont dégradés dans l'atmosphère et biodégradables en milieu aérobie.

Ils n'induiraient pas d'effet toxique à court terme dans le milieu aquatique mais, combinés à d'autres polluants, pourraient en potentialiser les effets en augmentant leur bioabsorption.

Les éthers de glycol à chaîne courte (méthylglycol, éthylglycol, butylglycol) font partie des composés organiques volatils (composé organique ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 20°C) et sont donc soumis à la réglementation environnement correspondante.

3 - Utilisation des éthers de glycol

3.1. Evolution du marché des EG

En 2002, la production européenne d'éthers de glycol était estimée entre 350 000 et 500 000 tonnes par an (300 000 tonnes pour la série E et 200 000 tonnes pour la série P) [5]. Depuis, le volume global de production a peu varié.

En France, suite à la progression des connaissances en toxicologie des éthers de glycol, et sous l'effet d'une législation en faveur d'une substitution de la série E par des composés de la série P (lorsque cela est techniquement envisageable), la proportion a fortement évolué en faveur de la série P (18 000 tonnes pour la série E contre 21 000 tonnes pour la série P), et ceci de manière plus nette que dans d'autres pays européens.

Il ne s'agit ici que d'une estimation probablement sous-estimée. Ces données ont en effet été recueillies auprès des industriels membres de l'OSPA (*Oxygenated Solvents Production Association*), regroupant entre autres des représentants de l'industrie électronique, pharmaceutique, des produits ménagers ou encore des peintures. Or, il est plus que probable qu'un certain nombre de producteurs d'éthers de glycol ne sont pas membres de l'OSPA. De plus, seules les productions d'un volume supérieur à 10 tonnes ont été recensées.

Tableau II : Marché mondial des éthers de glycol en 1998 [4].

Tonnage commercialisé (kT/an)					
Ethers de glycol		Japon	Etats-Unis	Union Européenne	France
Série E	EGME, EGEE, EGEEA, DEGME, DEGEE	13	70	40	4,7
	EGBE	} 47	130	80	6,7
	DEGBE		45	30	4,5
	EGBEA, DEGBEA	9	15	20	1,2
Série P	2PG1ME, DPGME	12	} 85	110	7,6
	2PG1MEA	13		50	4,9
Divers		15	65	20	2,2
Total		109	410	350	31,8

A l'heure actuelle, les éthers de glycol les plus couramment fabriqués et utilisés sont (tableau II) :

- le méthoxypropanol, isomère α , ou 2PG1ME (CAS 107-98-2) et son acétate (2PG1MEA, CAS 108-65-6) [5],
- le butylglycol ou EGBE (CAS 111-76-2) et son acétate (EGBEA, CAS 112-07-2) [5],

- les dérivés du diéthylène glycol : le méthyl diglycol ou DEGME (CAS 111-77-3), l'éthyl diglycol ou DEGEE (CAS 111-90-0), le butyl diglycol ou DEGBE (CAS 112-34-5) [5].

Les ventes sur le marché européen sont majoritairement réalisées avec PGME et son acétate, EGBE et DEGBE (figure 4).

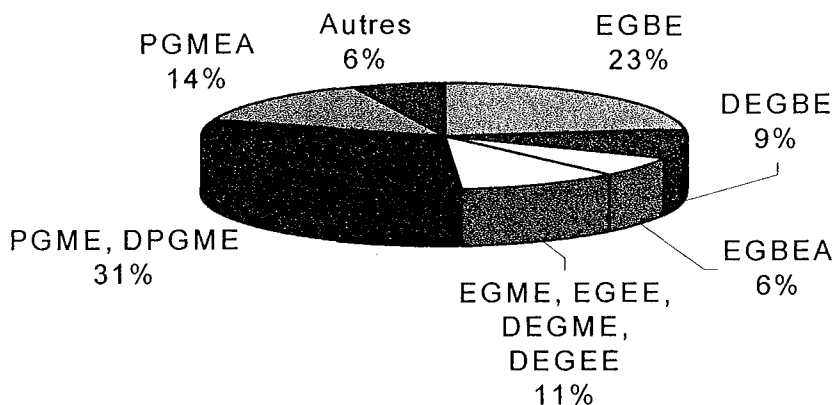


Figure 4 : Répartition du marché européen des principaux éthers de glycol (d'après expertise INSERM, [4]).

3.2. Utilisations

En France, huit produits de la série éthylénique sont commercialisés à des tonnages supérieurs à 500 tonnes : EGME, EGEE, EGEEA, DEGEE, EGBE, EGBEA, DEGBE, et DEGBEA et cinq de la série propylénique : 2PG1ME, 2PG1MEA, DPGME, 2PG1EE et 2PG1EEA [6].

Ces dérivés entrent dans la composition d'un certain nombre de produits tant à usage professionnel que domestique.

a- Professionnelles

Dans la mesure où il s'agit des meilleurs co-solvants eau-huile, les éthers monoalkylés et les éthers-esters sont les plus utilisés dans les formulations industrielles.

Les éthers de glycol sont présents dans quatre classes principales de produits à usage professionnel [7] :

- les peintures, encres, vernis et diluants,
- les produits à usage métallurgique et mécanique (fluides de coupe, dégraissants),
- les produits d'entretien,
- les cosmétiques.

Ces produits sont largement utilisés dans l'industrie et l'artisanat. Certaines activités et certains postes nécessitent la manipulation de grandes quantités de tels produits. Il en résulte que certains types de poste de travail exposent particulièrement aux éthers de glycol.

Cette exposition professionnelle peut être majorée par le mode d'utilisation des produits. L'absorption des éthers de glycol est favorisée par la pulvérisation et le contact cutané généralement important au cours de ces activités.

Différentes études réalisées à la fin des années 1990 ont permis de déterminer quels étaient les activités et les postes susceptibles d'être exposés.

Ainsi, la très large utilisation d'éthers de glycol dans les **peintures, encre et vernis** a pu conduire à une exposition significative lors certaines activités. C'était notamment le cas pour :

→ *la fabrication d'emballages métalliques et le vernissage métallique (ou coil-coating).*

Les boîtes destinées à l'emballage de produits alimentaires reçoivent un vernis protecteur intérieur et extérieur. La plupart de ces vernis, des encres utilisées pour orner ces emballages et des diluants contenaient des éthers de glycol ; les solvants destinés au nettoyage des machines également. De façon similaire, le vernissage de feuilles ou rubans métalliques au cours du *coil-coating* exposait aux éthers de glycol.

→ *les activités de cataphorèse.*

Il s'agit ici d'une activité consistant à déposer une protection anti-corrosion. Ce procédé est majoritairement utilisé dans l'industrie automobile. Or, les peintures utilisées étaient pour la plupart des peintures aqueuses contenant certains éthers de glycol.

→ *les activités de peinture de charpentes métalliques, dans l'industrie automobile, du bâtiment, dans l'aéronautique, sur matières plastiques ou en carrosserie.*

Ces activités se font pour la plupart par pulvérisation, avec des peintures dont la phase aqueuse contenait plusieurs éthers de glycol. Mais cette tâche s'effectue le plus souvent en cabine ventilée, l'opérateur étant protégé par une tenue et un équipement adaptés. Il est à noter qu'au cours de ces activités, il est souvent pratiqué préalablement un nettoyage de la surface à traiter avec des agents dégraissants contenant également des éthers de glycol.

→ *les activités d'imprimerie.*

Des éthers de glycol étaient présents dans les encres et diluants utilisés, mais également dans les produits de nettoyage.

La sérigraphie, l'impression par tampographie (technique d'impression utilisée pour la décoration d'objets tels que stylos, cadrans de montres...) et l'imprimerie offset étaient des secteurs particulièrement concernés.

La fabrication de circuits imprimés était un des rares secteurs où l'EGME était encore utilisé. Il était présent dans des vernis photosensibles appliqués sur les circuits. Avec l'évolution de la réglementation et des connaissances toxicologiques, la situation a changé. Le recours à d'autres produits moins toxiques mais aux propriétés physico-chimiques voisines s'est systématisé.

→ *l'industrie du meuble* : du fait des opérations de teinture, de vernissage par pulvérisation, trempage ou à rideau.

Les éthers de glycol sont également présents dans des produits utilisés pour la **métallurgie et la mécanique** tels que les *fluides de coupe utilisés lors d'opérations d'usinage* (fraisage, tournage, rabotage).

Les éthers de glycol sont présents dans des **produits d'entretien**, notamment les produits lave vitres, utilisés par les femmes de ménage. L'EGBE est également retrouvé dans les produits de nettoyage des surfaces et matières plastiques utilisés pour le nettoyage des véhicules neufs en sortie d'usine ou de véhicules d'occasion avant leur revente.

Enfin, les **teintures pour cheveux et les laques** contiennent également des représentants de la famille des éthers de glycol, ce qui est susceptible d'entraîner une exposition des salariés de salons de coiffure.

Ces données sont pour la plupart issues d'enquêtes réalisées par l'INRS à la fin des années quatre-vingt dix. Depuis, le recours aux produits contenant des éthers de glycol en milieu industriel a évolué. Le risque encouru par les professionnels lors de la manipulation de produits contenant certains de ces composés toxiques a été perçu. L'exposition aux éthers de glycol les plus dangereux a été réduite dans la mesure du possible. Si les éthers de glycol utilisés ont changé, les usages et les activités exposées restent aujourd'hui sensiblement les mêmes.

b- Domestiques ("grand public")

Les produits de grande consommation contenant des éthers de glycol sont assez semblables à ceux utilisés en milieu professionnel. Il s'agit notamment de vernis, peintures, encres et produits de nettoyage. A ces produits peuvent être ajoutés les peintures pour artistes et les biocides.

• Peintures, encres et vernis

Selon la FIPEC (Fédération Internationale des Peintures, Encres et Colles), seuls cinq éthers de glycol de la série E étaient encore employés en 1999 dans les **peintures décoratives destinées au grand public** :

- EGBE et son acétate (2,7 tonnes),
- EGPhE,
- DEGBE et son acétate (24,2 tonnes).

Le recours aux éthers de glycol de la série P s'est largement répandu depuis l'incitation à la substitution. Sont notamment retrouvés : PGME / acétate (48,5 tonnes), DPGME, TPGME, PGEE, PGBE , DPGBE (35,4 tonnes) et TPGBE (0,40 tonnes) [5]. Les teneurs varient de 0,4 % à 4 % selon le type de peinture et la marque (tableau III).

Le recours aux éthers de glycol dans les peintures destinées au grand public ne s'effectue généralement que dans les produits présentés en phase aqueuse (peinture dites "à l'eau", tableau IV).

Tableau III : Intervalles des teneurs en éthers de glycol rencontrées dans les peintures décoratives présentes sur le marché en 2001 (d'après CSHPF, [5]).

Peintures décoratives	Teneur minimale	Teneur maximale
Mats vinyliques	0,4 %	2,0 %
Mats acryliques	0,7 %	1,5 %
Satinés vinyliques	1,2 %	2,0 %
Satinés acryliques	2,0 %	4,0 %
Brillants acryliques	3,0 %	4,4 %

Tableau IV : Ethers de glycol dans les peintures commercialisées en 2002 (d'après CSHPF, [8]).

Marque	Type de produit	Ethers de glycol rajoutés dans la formule
Peintures à l'eau à usage intérieur		
Glidden Corona®	Acrylique brillant	EGPhE : 2 %
	Acryliques satinés	DEGBE : 0,5 à 1,5 %
Dulux Valentine®	Acrylique brillant	EGBE + DEGBE : total 0,5 à 1,5 %
	Acryliques satinés	EGBE + DEGBE : total 0,5 à 1,5 %
	Acrylique mat	EGBE + DEGBE : total 0,5 %
Renaulac®	Mat	DPGBE : 1%
	Satin	DEGBE : 1,5 %
	Impression	DEGBEA : 1,5 %
Theolaur®	Acrylique satiné	DPGBE : 1 %
	Acrylique Mat	2PG1ME : 1%
	Styrène acrylique satiné	DEGBE : 0,4 %
	Styrène acrylique mat	TPGBE : 1%

De nombreuses autres peintures présentes sur le marché français contiennent des traces d'éthers de glycol, la plupart du temps dues aux additifs (Astral®, Corona®, Ripolin® ...).

Les éthers de glycol sont utilisés comme :

- agents de tension : ils retardent l'évaporation de l'eau et augmentent ainsi le temps ouvert permettant une application de qualité dans des conditions difficiles (EGME, PGME).
- agents de coalescence : ils assurent une bonne formation du film de liant par une fusion correcte des particules de polymère de latex (DEGBE, DPGBE).

- agents de compatibilité entre molécules insolubles et le véhicule aqueux (TPGBE).
- véhicule d'additifs tels qu'épaississants ou bases colorantes.

Les **vitrificateurs pour parquet** et vernis contiennent également des éthers de glycol (tableau V). Des teneurs de l'ordre de 1 % de EGBE, 5 % de DEGEE ou de 0,2 % de TEGBE sont retrouvées dans ce type de produits [9].

Tableau V : Ethers de glycol vernis présents sur le marché en 2002 (d'après CSHPF, [8]).

Marque	Type de produit	Ethers de glycol rajoutés dans la formule
Vernis pour parquet		
Blanchon Syntylor®	Vernis et vitrificateurs aqueux	2 PG1ME : 3 à 5 %
	Vitrificateur bi-composant	2PG1MEA 10 à 15 %

Les **peintures pour artistes** sont un cas particulier. Elles ne sont pas soumises à l'arrêté du 7 août 1997 prévoyant l'interdiction de la mise sur le marché à destination du public de produits contenant 0,5 % ou plus de substances classées toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2.

Ces produits sont donc susceptibles de contenir des concentrations plus élevées en éthers de glycol connus pour être toxiques pour la reproduction de l'homme. Ils sont utilisés lors d'activités artistiques de loisirs et peuvent occasionner des expositions non négligeables de peintres amateurs.

• Produits de nettoyage

L'EGBE, le PGME et le PGPhE sont les trois principaux éthers de glycol retrouvés dans des produits d'entretien de grande consommation (tableau VI).

Sont notamment concernés :

- les produits d'entretien des jantes : présence d'EGBE (pour un volume de l'ordre de 2 tonnes) [5].
- les produits lave vitres :

Tableau V bis : Ethers de glycol présents dans les produits laves vitres commercialisés en 2002 [5].

	EGBE	PGME	PGPhE
Concentration maximale (%)	< 2	< 2	< 2
Volume total (tonnes)	31	68	110

Les décapants de fours ne contiennent plus aujourd'hui d'éthers de glycol.

D'autres produits à usage ménager peuvent contenir des éthers de glycol, mais de façon moins systématique que ceux précédemment cités.

Tableau VI : Synthèse des données collectées concernant la présence d'éthers de glycol dans les produits d'entretien ménagers (d'après CSHPF, [8]).

Type de produits	Ether de glycol	Concentration dans la préparation	Source
Produits lave vaisselle	-	-	AISD
Décapants pour four	-	-	ADEPHY
Lave vitres	EGBE	2 % maximum	ADEPHY
	2PG1ME	2 % maximum	ADEPHY
	PGPhE	2 % maximum	ADEPHY
Désodorisants d'atmosphère	-	-	ADEPHY
Nettoyant universel	EGBE	4 %	UFC
Nettoyant pour jantes	EGBE	Non Communiqué	ADEPHY
Nettoyant pour pare-chocs	EGBE	0,3 %	UFC
Nettoyant auto multi-usage	EGBE	4%	UFC

ADEPHY : Chambre syndicale des fabricants de produits d'entretien, désinfectants, pesticides et d'hygiène.

AISD : Association française des Industries des Savons et Détergents.

UFC : Union Fédérale des Consommateurs.

- : non concerné


De l'EGBE peut être retrouvé dans certains nettoyant pour pare-chocs (0,3 %) ou dans des nettoyants multi-usages (4%) et de l'EGPhE dans des lingettes pour bébés (0,2 à 0,3 %) [9].

• Biocides

Les seules données actuelles relatives aux biocides utilisés en intérieur et dans les jardins sont celles fournies par la société Scott's France. La présence dans un insecticide de jardin d'un éther de glycol reprotoxique de catégorie 3 dosé à 3 % peut être notée (tableau VII).

Tableau VII : Ethers de glycol dans les biocides (d'après CSHPF, [8]).

Pesticides de jardin	Ether de glycol	Concentration dans la préparation
	DEGME	3 %
	DEGBE	0,5 %
	2PG1ME	5 %
	DPGME	3 %

 Ether de glycol classé reprotoxique de catégorie 3

c- Médicaments et cosmétiques

• Produits cosmétiques

Aujourd'hui, selon la FIP (Fédération des Industries de la Parfumerie), seuls quatre éthers de glycol sont encore utilisés dans les produits cosmétiques fabriqués en France :

- DEGEE,
- EGPhE,
- EGBE,
- DEGBE.

Deux enquêtes de l'UFC menées respectivement en 1998 et en 2001 ont révélé la présence d'EGPhE dans des crèmes hydratantes [10], et d'EGPhE et de DEGEE dans des shampoings [11].

Le **DEGEE** est généralement utilisé comme solvant-solubilisant. De 1 % à 10 % des produits cosmétiques en contiennent à des concentrations inférieures à 2 %. Ce composé entre principalement dans la composition de :

- crèmes pour le corps,
- produits de maquillage,
- produits rincés (pour le corps et capillaires) [12].

En France, la consommation de DEGEE était en 2002 d'environ 160 tonnes par an, dont 120 tonnes pour l'industrie pharmaceutique et 40 tonnes pour la parfumerie [8].

Le phénoxyéthanol (**EGPhE**) est présent comme conservateur ou bactéricide dans près de la moitié des produits cosmétiques, à l'exception des produits alcooliques. La concentration maximale fixée par la directive cosmétique est 1 %. La parfumerie française consomme 255 tonnes d'EGPhE par an [8].

Le butoxyéthanol (**EGBE**) et le **DEGBE** sont des solvants utilisés pour la coloration capillaire (tableau VII bis).

Tableau VII bis : Utilisation de DEGBE et EGBE dans les produits de coloration capillaire [8].

	EGBE	DEGBE
Pourcentage de produits de coloration capillaire contenant l'éther de glycol en question [8]	0,5 %	2,5 %
Concentration maximale mesurée [8]	2 %	9 %
Consommation annuelle par l'industrie de la coloration capillaire [8]	5 tonnes	100 tonnes

Les concentrations de DEGEE ont fortement diminué entre 1999 et 2002. En revanche, les concentrations d'EGPhE et de DEGBE sont restées stables pendant cette période et celles d'EGBE ont légèrement diminué.

En novembre 2002, la commission de cosmétologie a examiné les résultats des études conduites par les industriels sur le passage transcutané de l'EGBE et de l'EGPhE. Des propositions de limitation de concentration vont prochainement être transmises aux autorités européennes par mesure de précaution et sans qu'il y ait un caractère d'urgence [12]. Les alternatives à l'utilisation de ces éthers de glycol doivent également faire l'objet d'une évaluation des risques.

Les laboratoires de l'AFSSAPS contrôlent par ailleurs les teneurs en EGPhE des produits cosmétiques disponibles sur le marché français.

- Médicaments

Dans les médicaments, deux éthers de glycol sont utilisés, comme excipient (DEGEE) et conservateur (EGPhE).

Le **DEGEE** ou transcitol est utilisé comme excipient dans 19 spécialités présentant des voies d'administrations différentes (orale, topique, sclérosant veineux). Les concentrations en DEGEE varient de 1 à 25 % (Annexe II) [13]. Les indications sont diverses et nécessitent dans certains cas de longues durées d'administration.

En juin 1998, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a demandé une étude de reprotoxicité chez le rat. Les résultats de cette étude ne montrent aucun effet sur le développement fœtal jusqu'à la dose de 300 mg/kg/j. Des doses très élevées (1000 et 2000 mg/kg/j) provoquent un retard de l'ossification des os du crâne [13]. Par ailleurs, l'étude du métabolisme du transcitol *in vitro* sur hépatocytes, montre l'absence d'apparition d'acide éthoxyacétique identifié comme responsable de la toxicité des éthers de glycol. Ces études toxicologiques permettent à l'ICH, en l'état actuel des connaissances, de qualifier le DEGEE d'"excipient dépourvu de toxicité".

L'**EGPhE** est présent comme conservateur dans 41 spécialités, essentiellement dans des vaccins à raison de quelques mL/dose (maximum 5 mL ou 5 mg) [13]. On le retrouve aussi dans des topiques à des taux compris entre 0,1 et 0,5 %. Le profil toxicologique relève un pouvoir irritant. Il est aussi observé chez l'animal une faible toxicité rénale et hépatique, un pouvoir hémolytique et une toxicité testiculaire probable à fortes doses. Cet emploi d'EGPhE n'est pas de nature préoccupante en l'état actuel des connaissances.

L'utilisation de ces éthers de glycol n'est vraisemblablement pas de nature à présenter un risque de santé publique ni à remettre en cause la balance bénéfice / risque des médicaments incriminés.

- Dispositifs médicaux

Une enquête menée auprès des représentants des fabricants et avec des grands groupes industriels, ciblée notamment sur les fabricants de pansements et de produits de dialyse, a été entreprise en 1999. Aucun produit contenant des éthers de glycol n'a été identifié [13].

Des investigations récentes ont été menées pour identifier la présence d'éthers de glycol dans les produits de nettoyage et de désinfection des dispositifs médicaux. Les seuls

éthers de glycol présents dans ces dispositifs médicaux seraient des butyl-glycols non concernés par l'avis du CSHPF en date de novembre 2002.

Tableau VIII : Revue des produits contenant des éthers de glycol, présents sur le marché en 2002.

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

Partie II - Evaluation des risques sanitaires liés aux éthers de glycol

A) Evaluation des dangers et du rapport dose / réponse

C'est par le biais d'études conduites dans le domaine professionnel et la description de cas d'intoxications aiguës que les effets toxiques, notamment neurologiques, de certains éthers de glycol ont été révélés. Puis progressivement des effets hématologiques et testiculaires ont été attribués à certains de ces produits. Ces effets faisaient généralement suite à des expositions à de fortes concentrations, observées par des médecins du travail qui ont alerté les scientifiques.

Si les études expérimentales sont essentielles, elles ne suffisent pas car elles concernent toujours une substance bien identifiée. La réalité industrielle est toute autre. En situation de travail, la substance incriminée n'est pas toujours clairement identifiée. De plus, les préparations ou produits utilisés sont souvent des mélanges plus ou moins complexes. Se pose alors le problème de l'interaction entre les différentes substances. Enfin, le salarié est souvent exposé à d'autres produits ou d'autres risques et se pose le problème de la co-exposition.

Ces études expérimentales doivent ainsi être complétées et confrontées à des études épidémiologiques longues en fonction des temps de latence des pathologies et des études de cas.

Comme tout produit, les éthers de glycol se transforment dans l'organisme. Certains métabolites sont responsables des effets toxiques. Or le métabolisme varie d'une espèce à une autre, il modifie la toxicité apparente des substances et donc le risque. L'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal à l'homme peut ainsi se révéler difficile.

Les signes précurseurs d'intoxication susceptibles d'alerter l'utilisateur (type odeur) sont nuls ou n'apparaissent qu'à de très fortes concentrations pour cette famille de composés.

Parmi les caractéristiques toxicologiques communes aux éthers de glycol et aux solvants qu'ils ont remplacés, il faut signaler des atteintes neurologiques, maux de tête et vertiges pouvant aller jusqu'au coma, uniquement en cas d'exposition aiguë à forte dose. Les éthers de glycol ne sont pas considérés comme irritants aux concentrations utilisées en entreprise.

Il est enfin important de noter que chaque éther de glycol possède des caractéristiques toxicologiques propres ; les composés potentiellement dangereux sont toutefois de plus en plus substitués et les mesures réglementaires ont permis de réduire leur utilisation.

1 - Toxicocinétique et métabolisme

Le caractère amphiphile qui caractérise les éthers de glycol leur permet de traverser facilement les membranes biologiques. Ils se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques de l'organisme.

Très facilement absorbés, ils se distribuent dans la plupart des tissus biologiques, pour ensuite être transformés en composés hydrosolubles par différents systèmes enzymatiques ou en métabolites réactifs, responsables des effets toxiques.

La répartition des éthers de glycol entre ces deux voies métaboliques aux finalités bien différentes dépend de la nature des substituants portés par les fonctions alcool ou par le squelette carboné.

1.1. Toxicocinétique des éthers de glycol

a- Absorption

La pénétration des éthers de glycol dans l'organisme humain se fait principalement lors d'un contact direct, à travers la peau. Le contact avec le produit sous forme liquide entraîne une absorption cutanée importante.

Une absorption sous forme de vapeur par la peau et les muqueuses est également possible. Toutefois, leur faible volatilité limite la contamination par voie respiratoire sauf dans des situations où les produits sont chauffés ou utilisés sous forme d'aérosols [14].

De façon globale, en raison de leur structure chimique et solubilité, les éthers de glycol sont rapidement absorbés que ce soit par voie digestive, pulmonaire ou cutanée [15].

Absorption par voie cutanée chez l'animal

Des mesures quantitatives réalisées chez l'animal avec plusieurs éthers de glycol de la série E ont montré que l'absorption cutanée de ces composés est très efficace pour la plupart d'entre eux. Leur pénétration cutanée varie de 20 à 2800 $\mu\text{g/h/cm}^2$ en fonction inverse du poids moléculaire [16]. Cette pénétration est en outre facilitée lorsque les éthers de glycol sont en solution aqueuse ou éthanolique.

Absorption par voie cutanée chez l'homme

Chez l'homme, différents travaux réalisés avec des éthers et diéthers de glycol montrent un passage cutané variant de 35 à 2800 $\mu\text{g/h/cm}^2$. Ces absorptions varient également en fonction inverse du poids moléculaire des composés [17] : l'EGME est trois fois plus facilement absorbé par voie cutanée que l'EGEE et dix fois plus facilement que l'EGBE [15].

Des expérimentations *in vitro* utilisant la peau humaine ont démontré que les éthers de glycol diffusent facilement au travers du *strato corneum*, qui représente l'étape limitante pour l'absorption cutanée dans la plupart des circonstances [15]. Le taux d'absorption d'EGME au travers du *strato corneum* abdominal humain, *in vitro* ($2,82 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$), se situe entre celui de l'éthanol ($0,57 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$) et celui du méthanol ($8,4 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$) [15].

De même, des concentrations sanguines en EGME de 200 à 300 mg/l ont été retrouvées chez des volontaires suite à l'application durant 2 heures d'un coton imbibé de 15 ml d'EGME et placé sous un pansement occlusif [15].

L'absorption percutanée de l'EGBE est largement documentée chez l'homme. Elle est favorisée par une atmosphère humide et une température élevée.

Absorption par voie respiratoire chez l'homme

Du fait de leur moindre volatilité, l'exposition respiratoire à la majorité de ces dérivés est souvent plus faible qu'avec d'autres solvants. Cependant, on estime que chez l'homme, de 50 à 80 % de la fraction inhalée se retrouve au niveau des poumons [14].

La pénétration dans l'organisme par inhalation est proportionnelle aux concentrations de composés, l'absorption étant optimale pour de faibles concentrations. La relation entre la concentration atmosphérique et la dose absorbée est linéaire jusqu'à une concentration de 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ puis diminue au-delà [18]. Cette absorption diminue en fonction de la tension de vapeur du composé, donc lorsque la taille de la molécule augmente.

L'absorption pulmonaire augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la fréquence ventilatoire. Ainsi, l'absorption pulmonaire ne dépend pas seulement des concentrations d'exposition mais aussi d'autres conditions telles que le niveau d'exercice physique.

L'absorption par voie respiratoire de certains éthers de glycol comme l'EGME, EGEE, EGBE varie de 50 à 80 % chez des volontaires exposés [19].

Une étude menée chez des volontaires au repos, exposés à 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ d'EGME pendant 4 heures, a montré une absorption respiratoire de l'ordre de 76 % de la dose inhalée [20]. A la différence de la plupart des autres solvants plus volatils et moins polaires, seule une fraction négligeable de la dose absorbée est exhalée après la fin de l'exposition. Ces deux phénomènes peuvent s'expliquer par le haut coefficient de partition eau/air et sang/air de l'EGME [21].

Absorption par voie digestive

La voie digestive constitue également une voie d'absorption importante pour les éthers de glycol. Ainsi, suite à l'administration par gavage d'EGBE radiomarké chez des rats, l'EGBE et ses métabolites ont été retrouvés dans le sang 30 minutes après gavage et du CO_2 radiomarké détecté dans l'air expiré une heure après gavage [15].

Chez l'homme, une absorption digestive rapide des éthers de glycol a été démontrée dans différents cas d'intoxications aiguës.

b- Distribution

Données obtenues chez l'animal

Les expérimentations animales conduites avec l'EGME ont montré que ce composé est distribué dans quasiment tous les tissus à l'exception des tissus adipeux. Suite à l'administration d'EGME radiomarké chez la souris, la radioactivité est préférentiellement retrouvée au niveau du foie, de la vessie, des reins, de la moelle osseuse et de l'épididyme [22].

Le passage placentaire a été étudié chez l’animal. Ainsi, l’EGME et le DEGDME principalement se retrouvent dans les fœtus, après administration à des souris gravides, à des concentrations supérieures aux concentrations sanguines maternelles [17]. Administré par gavage à la souris gravide au 11^{ème} jour de gestation, l’EGME est distribué à travers le compartiment maternel et fœtal [23].

Données obtenues chez l’homme

Quelle que soit la voie d’administration, les éthers de glycol accèdent à tous les compartiments dans les minutes qui suivent [17]. Chez l’homme exposé à 20 ppm d’EGBE, le volume de distribution a été estimé à 0,7 l/kg [15]. Quelques heures après l’exposition, de fortes concentrations se retrouvent dans le foie, les reins et les graisses. Les concentrations tissulaires sont alors supérieures aux concentrations circulantes.

c- Elimination

Il y a peu d’élimination urinaire d’éthers de glycol sous forme inchangée. Pour la plupart de ces composés, l’élimination se fait majoritairement sous forme métabolisée dans les urines (figure 5, tableau IX).

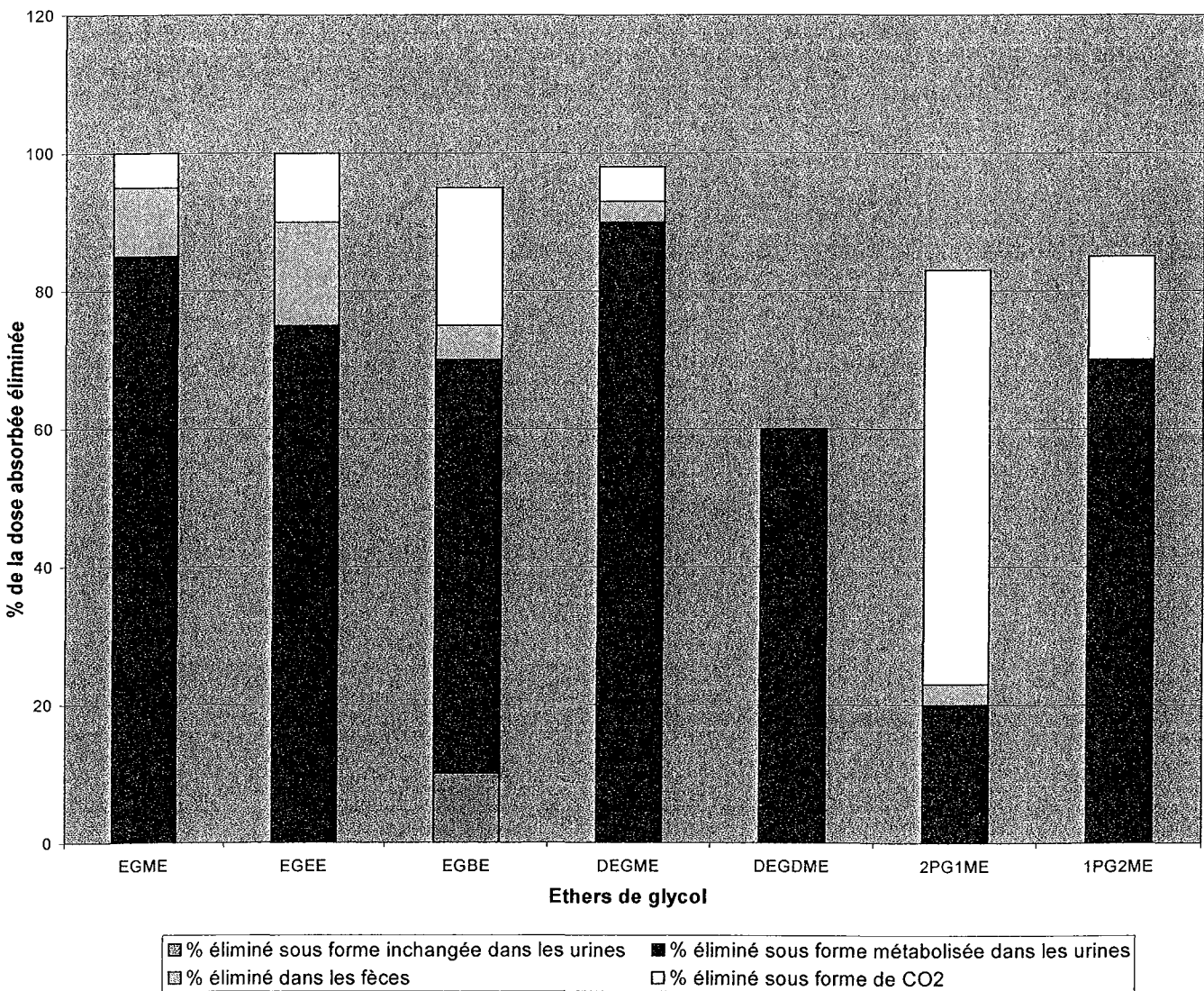


Figure 5 : Elimination des éthers de glycol (d'après expertise INSERM, [17]).

A titre d'exemple, une étude réalisée chez des volontaires au repos exposés à 5 µg/cm³ d'EGME pendant 4 heures a révélé que la somme totale d'acide méthoxyacétique éliminée dans les urines représentait 86 % de la dose inhalée en EGME [20].

En effet, les éthers de glycol sont rapidement transformés. Leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de 20 à 30 minutes en moyenne [17]. Néanmoins, la demi-vie plasmatique varie selon les éthers de glycol, les espèces animales et les modes d'administration. Les taux d'élimination sont également très différents selon les cas.

De plus, la vitesse d'élimination urinaire des métabolites acides, obtenus suite à la dégradation enzymatique de certains éthers de glycol de la série E, dépend de la longueur de la chaîne de la fonction éther. Ainsi, les éthers à chaînes longues sont plus facilement éliminés que les dérivés méthylés ou éthylés. Cette vitesse d'élimination plus rapide permet d'obtenir des concentrations plasmatiques plus faibles des intermédiaires nocifs acides et aldéhydes [24].

Tableau IX : Elimination des éthers de glycol, en pourcentage de la dose absorbée [17].

Ethers de glycol	Urine			Fèces	CO ₂	Liaison covalente
	% éliminé	% inchangé	% métabolisé	% éliminé	% éliminé	%
EGME	> 85		> 85	10	5	++
EGEE	75		++	6 - 15	5 - 10	10
EGBE	70	< 10	+	3 - 5	3 - 20	5 - 20
DEGME	80 - 90		80 - 90	3	5	-
DEGDME	60		60	-	-	-
2PG1ME	15-20		15 - 20	1 - 3	60	++
1PG2ME	70		70	-	15	-

Une étude a montré que chez des sujets exposés par voie respiratoire à l'EGEE, l'acide éthoxyacétique (EAA), métabolite majoritaire, peut être détecté dans les urines avant la fin de la première heure d'exposition, avec une augmentation continue jusqu'à 3-4 heures après l'exposition, puis une diminution exponentielle de l'acide éthoxyacétique urinaire avec une demi-vie d'élimination de 21 à 24 heures [15]. Du fait de cette longue demi-vie, l'EAA peut s'accumuler chez des travailleurs exposés sur plus de la semaine de travail.

A titre de comparaison, la demi-vie d'élimination urinaire de l'acide méthoxyacétique chez l'homme a été évalué à 77 heures [25]. Cette élimination plus longue peut être l'un des facteurs expliquant la toxicité plus importante de l'EGME comparé à EGEE.

Chez cinq sujets exposés pendant 2 heures par voie percutanée à l'EGBE, les concentrations urinaires en acide butoxyacétique sont maximales 3 heures après la fin de l'exposition et déclinent par la suite, avec une demi-vie moyenne de 3,1 heures [15].

L'élimination pulmonaire ne représente qu'une fraction mineure de la dose inhalée. Chez 10 volontaires, moins de 0,4 % de la dose inhalée d'EGEE ont été excrétés sous forme

inchangée par les poumons. Moins de 1 % de l'EGBE inhalé est excrété sous forme inchangée dans les urines [15].

1.2. Métabolisme et impact toxicologique

Les éthers de glycol subissent un métabolisme rapide. Les esters-éthers sont généralement hydrolysés en quelques minutes dans le sang. Les dérivés de la série éthylénique (fonction alcool primaire) sont rapidement métabolisés en aldéhydes et acides. Les dérivés propyléniques dépourvus de fonction alcool primaire ne peuvent être métabolisés en aldéhydes par l'alcool deshydrogénase. Ils sont déalkylés par les monooxygénases P450 en propylène glycol ou alcool correspondant.

a- Voies métaboliques des éthers de glycol

Les éthers de glycol absorbés sont très rapidement métabolisés. La voie métabolique prédominante est un processus de biotransformation hépatique oxydatif faisant intervenir de manière prépondérante l'alcool deshydrogénase (ADH), puis l'aldéhyde deshydrogénase (ALDH). Ce processus aboutit pour la majorité d'entre eux à la production de métabolites acides dont certains sont bien plus toxiques que le produit d'origine.

Les profils métaboliques des éthers de glycol et des esters correspondants sont très proches dans la mesure où les fonctions esters (le plus souvent acétate) sont hydrolysées en quelques minutes dans le sang pour libérer l'éther correspondant.

Toutefois, ces transformations métaboliques ne sont pas identiques pour tous les constituants de cette famille mais dépendent :

- de la nature des substituants portés par l'éthylène, diéthylène ou triéthylène glycol (série E, figure 7).
- de la position des substituants portés par le propylène, dipropylène ou tripropylène glycol (série P, figure 7 bis).

Le fait que le métabolisme ne soit pas identique pour tous les éthers de glycol est un élément clé permettant d'expliquer les différences de toxicité observées entre les molécules de cette même famille chimique.

Métabolisme des dérivés de la série E

Les dérivés de la série E sont majoritairement métabolisés en aldéhydes puis en acides, du fait de la présence d'une fonction alcool primaire ou de l'obtention d'une telle fonction par action de monooxygénases (figure 7). Les éthers monoalkyl de l'éthylène glycol sont métabolisés par action de l'ADH en acides alcoxyacétiques correspondants.

L'EGBE est métabolisé en butoxyaldéhyde *via* l'ADH puis en acide butoxyacétique *via* l'ALDH. Cette voie oxydative suit une cinétique de type Michaelis-Menten, indiquant une possibilité de saturation du processus enzymatique. Cette biotransformation en acide

butoxyacétique n'est pas observée *in vitro* dans le sang, suggérant un site de métabolisme extra-circulatoire.

Les composés glucurono- et sulfo-conjugués de l'EGBE ont été identifiés expérimentalement chez le rat, mais ils représentent des métabolites mineurs chez l'animal [15] et n'ont pas été mis en évidence chez l'homme.

L'EGME aboutit à la formation d'acide méthoxyacétique dont la demi-vie biologique dans le sérum ou le plasma est de 6 heures chez la souris et 20 heures chez le singe [23]. La biotransformation de l'EGEE conduit à la formation d'acide éthoxyacétique. Ces deux métabolites acides sont connus pour leur toxicité sur les fonctions de reproduction [5]. Ils présenteraient une toxicité similaire, voire supérieure, aux composés parentaux.

L'étude la plus exhaustive du métabolisme des éthers de glycol a été réalisée par Jenkins-Summer en 1996 sur l'EGME [26]. Cette étude a notamment consisté en l'identification des métabolites par l'analyse d'échantillons d'urines d'animaux exposés à de l'EGME radiomarké. Ont été identifiés (figure 6) :

- éthylène glycol
- acide glycolique
- glycine
- méthoxyéthyl β -D-glucuronide
- méthoxyéthylsulfate
- acide méthoxyacétique
- méthoxyacétyl β -D-glucuronide
- méthoxy N-acétylglycine
- méthoxycitrate
- acide méthoxybuténoïque

Ces résultats montrent que l'EGME peut entrer dans le cycle de Krebs via la formation de méthoxyacétyl-Coenzyme A [26]. De cette constatation a été émise une hypothèse : ce "faux substrat", par perturbation du cycle de Krebs, pourrait être lié à la toxicité de l'EGME, notamment à ses effets reprotoxiques, décrits ultérieurement.

Par clivage de la liaison éther, le métabolisme des éthers de glycol est également susceptible de conduire à la formation d'oxalate via l'éthylène glycol. Cette hypothèse est corroborée chez l'homme par l'observation clinique de niveaux élevés d'oxalate urinaire et la présence de cristaux d'oxalate urinaire chez des patients ayant ingéré de fortes doses d'EGME ou d'EGBE [15,26]. Il n'existe à l'heure actuelle aucune évidence directe qu'une telle voie métabolique existe chez l'homme. Le méthanol n'a pas été détecté dans les urines des trois patients précités. Il s'agit pourtant d'un sous-produit attendu du clivage de la fonction éther de l'EGME, avec l'éthylène glycol [15]. D'autres cas cliniques d'intoxications aiguës par ingestion d'éthers de glycol n'ont mis en évidence aucune élimination urinaire d'oxalate ni formation de cristaux d'oxalate.

Chez l'animal, même si l'oxalurémie n'a pas été démontrée dans des modèles d'exposition aux éthers de glycol [15], l'étude de Jenkins-Summer [26] exposée préalablement a mis en évidence la présence d'éthylène glycol parmi les métabolites de l'EGME chez le rat. Une telle déméthylation peut donc avoir lieu chez certaines espèces.

La voie de l'éthylène glycol dans le métabolisme des éthers de glycol de la série E est donc une hypothèse encore débattue actuellement. Les tentatives pour la mettre en évidence expérimentalement ont donné lieu à des résultats contradictoires.

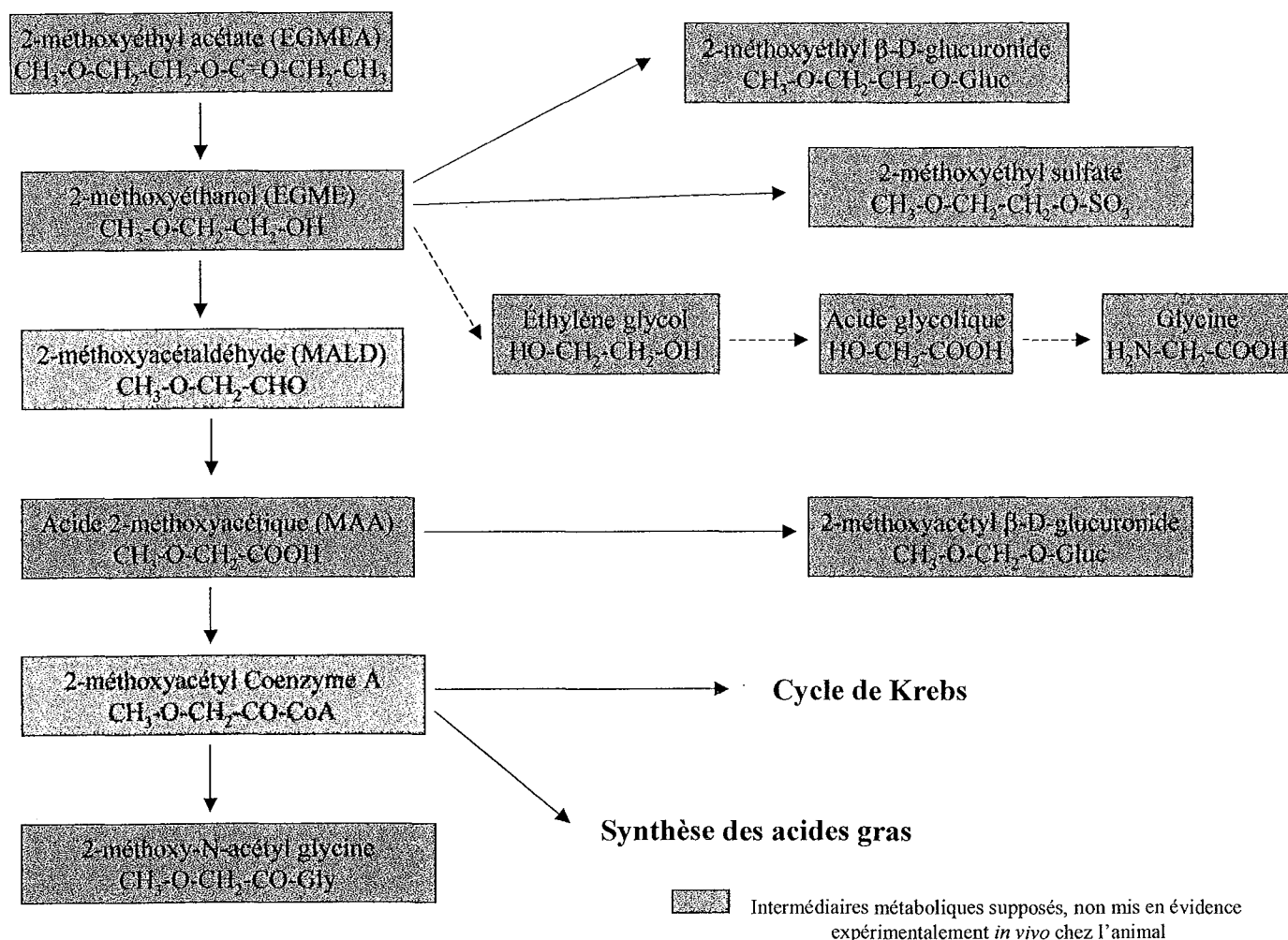
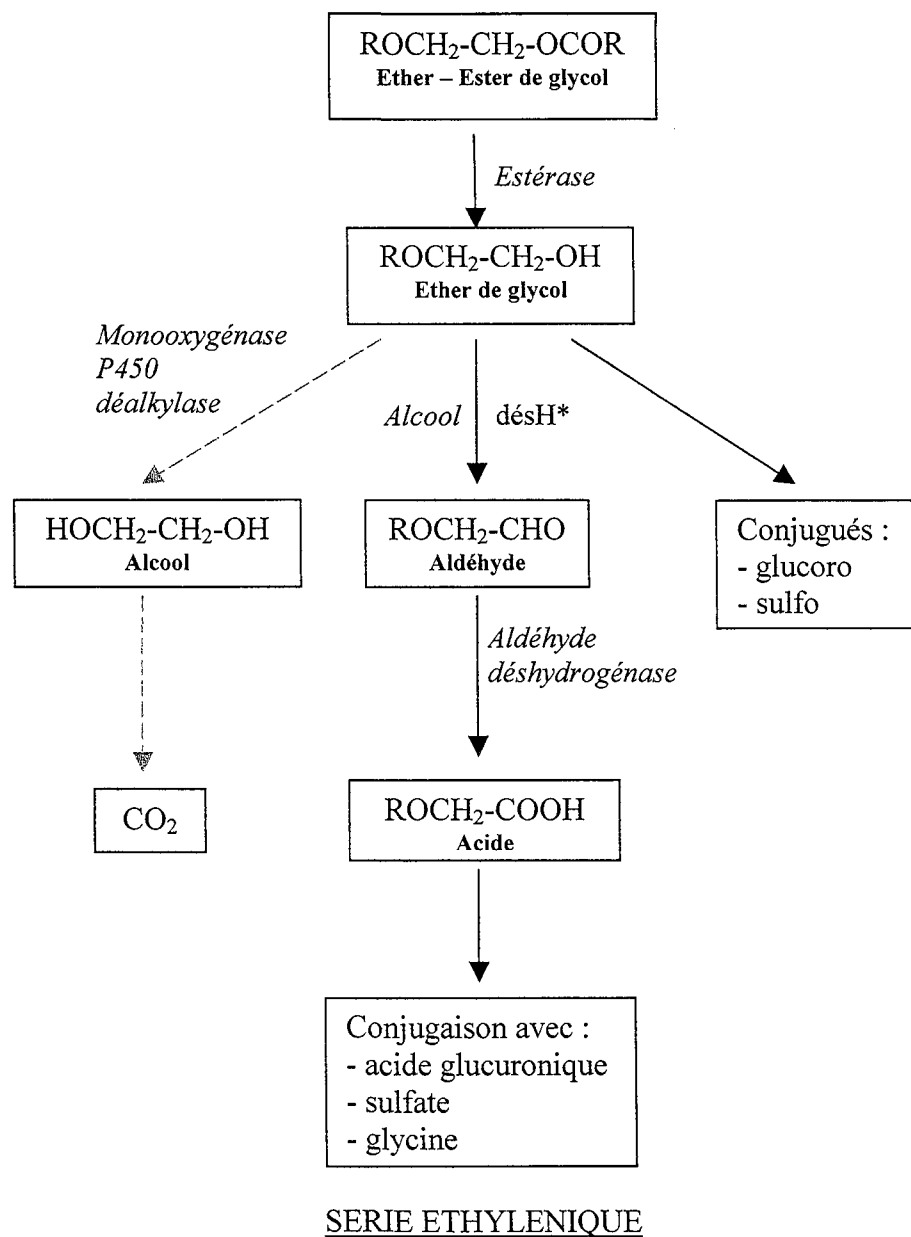


Figure 6 : Voies métaboliques proposées pour le 2-méthoxyéthanol et son acétate [23].

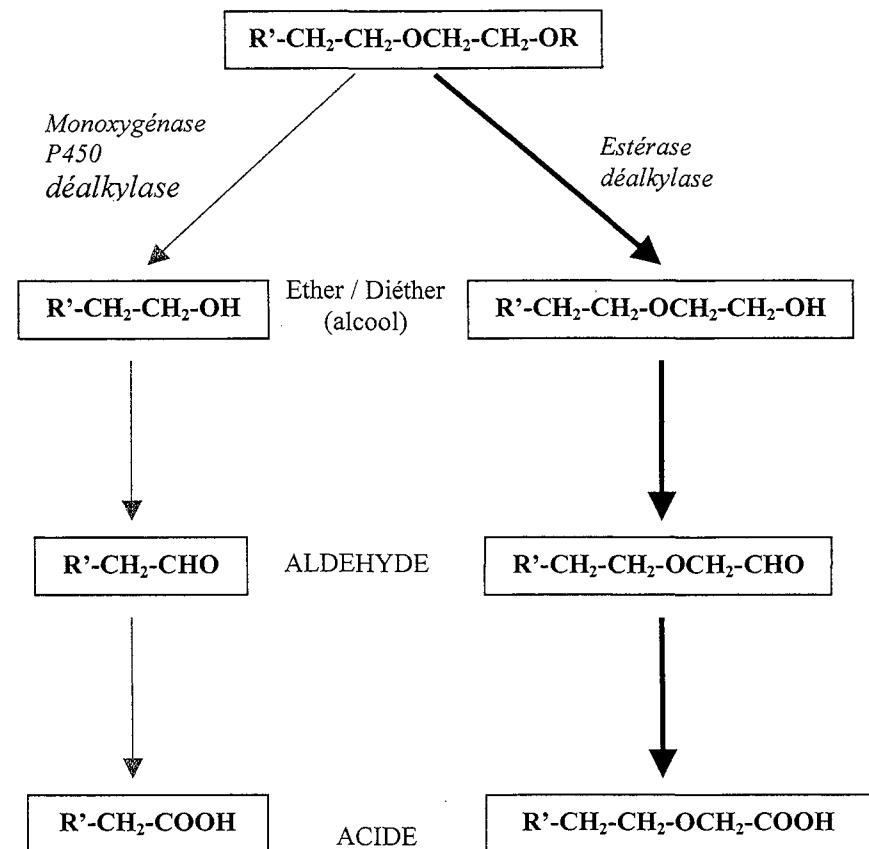
L'affinité de l'alcool déshydrogénase pour l'éthanol est supérieure à celle observée pour l'EGME, l'EGEE ou l'EGBE [15]. En conséquence, l'éthanol peut être considéré comme un inhibiteur compétitif du métabolisme de ces éthers de glycol par la voie de l'alcool déshydrogénase. La coadministration d'EGBE et de pyrazole, inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, ou d'EGBE et de cyanamide, inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase, limite la formation d'acide butoxyacétique et aboutit à l'accumulation d'EGBE [15]. Cette capacité d'inhibition de la biotransformation des éthers de glycol en leurs métabolites acides alcoxyacétiques a une importance clinique considérable si l'on considère le pouvoir toxique attribuable à ces métabolites.

Métabolisme des dérivés de la série P

Le métabolisme des dérivés de la série P joue également un rôle déterminant en terme de toxicité.

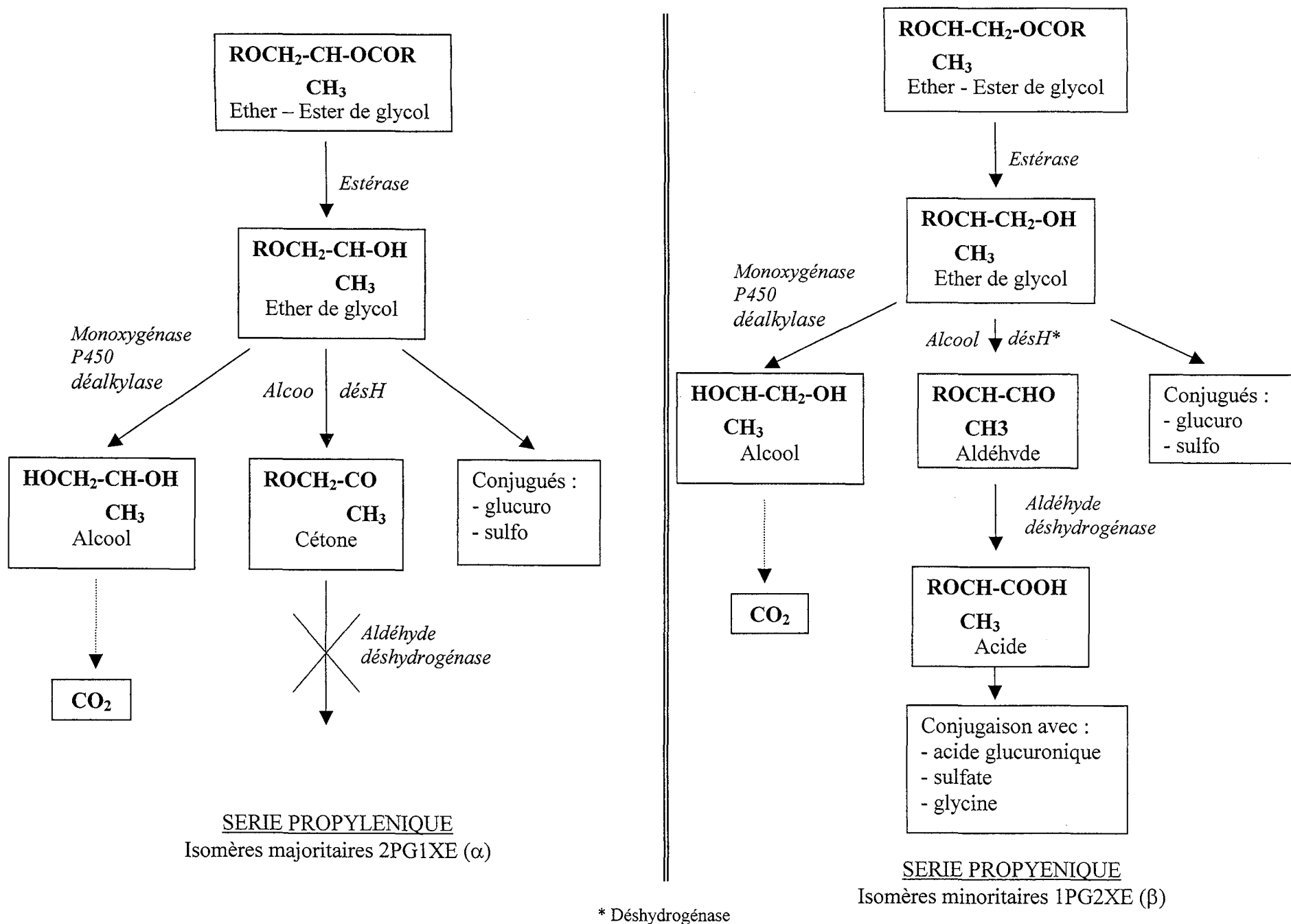


* Déshydrogénase



CAS DES DIETHERS DE GLYCOL

Figure 7 : Métabolisme simplifié des éthers de glycol de la série E et des diéthers de glycol (d'après expertise INSERM, [17])



SERIE PROPYLENIQUE
Isomères majoritaires 2PG1XE (α)

SERIE PROPYLENIQUE
Isomères minoritaires 1PG2XE (β)

Figure 7bis : Métabolisme simplifié des éthers de glycol de la série P (d'après expertise INSERM, [17])

Selon la position du groupement alkyl, deux types d'isomères sont distingués pour les éthers de glycol appartenant à cette série :

- l'isomère α majoritaire de formule générale $\text{ROCH}_2\text{-CHCH}_3\text{-OH}$,
- l'isomère β minoritaire de formule générale $\text{ROCHCH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$.

Il n'existe pas de fonction alcool primaire lorsque le groupement méthyl est vicinal de la fonction alcool (cas des isomères α). Dans ce cas, il n'y a pas de métabolisation possible en aldéhyde puis en acide par les déshydrogénases respectives (figure 7 bis). Les dérivés α se sont ainsi expérimentalement révélés moins toxiques et n'ont montré aucun effet sur les fonctions de reproduction.

En revanche, l'isomère β du méthoxypropanol s'est révélé reprotoxique. Peu de données expérimentales documentent la toxicité éventuelle des isomères β des autres dérivés de la série P.

Des voies métaboliques différentes expliquent ces divergences. L'isomère α -PGME est déméthylé en 1-2propanediol. Le β -PGME, du fait de la présence d'une fonction alcool primaire libre, est transformé en aldéhyde, puis acide (éléments reprotoxiques) de façon similaire aux dérivés de la série E.

Les isomères β ne sont pas commercialisés mais peuvent cependant se retrouver sous forme d'impuretés dans les isomères α commercialisés.

Le métabolisme dépend également de l'encombrement stérique. Lorsque le radical est un méthyl, il y a formation directe de l'aldéhyde puis de l'acide. Par contre, s'il s'agit de radicaux éthyl ou butyl, il y a d'abord déalkylation avant la formation d'aldéhyde et d'acide. La toxicité est donc susceptible de varier avec la longueur de la chaîne.

b- Toxicité des métabolites

Les propriétés toxiques des éthers de glycol reposent en grande partie sur la formation de leurs métabolites.

Il a été démontré que si certains éthers de glycol présentent une toxicité hématologique, testiculaire ou sur le développement fœtal, cela provient en grande partie de la formation de composés aldéhydiques et d'acides alcoxyacétiques ou alcoxypropioniques (tableau X).

Cas du 2-éthoxyéthanol (EGEE)


L'EGEE, rapidement absorbé chez l'homme que ce soit par voie respiratoire, digestive ou cutanée, se distribue dans tout l'organisme sans accumulation. En revanche, les métabolites de ce composé ont une demi-vie biologique bien plus longue que la molécule mère. Alors que la demi-vie biologique de l'EGEE est estimée à 10-12,5 h chez l'animal, l'excrétion urinaire de l'acide correspondant (libre ou conjuguée à la glycine en expérimentation animale) est maximale les 12 premières heures et totale en 48 h [27] seulement. La demi-vie plasmatique de la plupart des éthers de glycol (20-40 min. [17]) est généralement courte en comparaison au séjour prolongé des métabolites dans l'organisme et

à leur élimination urinaire. Cela accentue le rôle central du métabolisme dans la toxicité des éthers de glycol.

Deux voies oxydatives principales participent au métabolisme de l'EGEE (Annexe III). L'une conduit à la production de CO₂ via l'éthylène glycol et le cycle de Krebs, l'autre mène à la formation d'acide 2-éthoxyacétique. Cet acide est responsable des effets hématologiques, testiculaires et foetotoxiques de l'EGEE [27]. Il affecterait le métabolisme énergétique des cellules cibles, en entrant comme faux substrat dans le cycle de Krebs. Il diminuerait également la biodisponibilité des petites unités carbonées nécessaires à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Ces deux mécanismes aboutiraient alors à une rupture de la prolifération cellulaire et de la différenciation normale de l'épithélium séminifère ou embryonnaire, d'où les toxicités précitées.

Tableau X : Classement des éthers de glycol selon la nature de l'acide alcoxy- obtenu par métabolisme [17].

<u>Acide alcoxyacétique / propionique</u>	<u>Ethers de glycol</u>
Acide méthoxyacétique	EGME, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
Acide éthoxyacétique	EGEE, EGDME, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
Acide butoxyacétique	EGBE, DEGBE, TEGBE
Acide isopropoxyacétique	EGiPE
Acide propoxyacétique	EGnPE
Acide phénoxyacétique	EGPhE
Acide méthoxypropionique	1PG2ME
Acide éthoxypropionique	1PG2EE

 Métabolite dont la toxicité a été établie et documentée par différentes études chez l'animal.

Cas du 2-méthoxyéthanol (EGME)

Le mécanisme toxique est voisin pour l'EGME. Il existe également deux voies métaboliques majoritaires (Annexe III), dont l'une aboutit à la formation d'acide 2-méthoxyacétique. Cet acide, par des effets similaires à l'acide 2-éthoxyacétique, est toxique vis à vis de la fonction testiculaire, du fœtus et de la fonction hématologique [28]. Il inhiberait le métabolisme du glucose dans les cellules de Sertoli [29] et donnerait naissance au méthoxyacétyl-CoA qui constituerait un faux substrat pour divers processus métaboliques.

Ces deux éthers de glycol et leurs acétates ont fait l'objet d'une démarche d'évaluation des risques. Ils sont classés toxiques pour la reproduction de catégorie 2 et sont soumis à une réglementation stricte quant à leur usage.

Il en va de même pour la plupart des éthers de glycol toxiques. Leur action délétère est souvent, en grande partie, portée par leurs métabolites acides.

Rappelons que si les dérivés du propylène glycol sont considérés à l'heure actuelle comme moins toxiques que les dérivés de l'éthylène glycol, c'est en grande partie dû au fait que ces molécules ne sont pas métabolisées en dérivés aldéhydes et acides correspondants. Cependant, le 2-méthoxy-1-propanol donne majoritairement naissance à l'acide méthoxypropionique, métabolite qui a sans doute une toxicité voisine de celle de l'acide méthoxyacétique [29].

Les préparations commerciales du monométhyléther du 2-propylène glycol contiennent généralement moins de 5 % de l'isomère β . Ce point est néanmoins sujet à discussion actuellement. Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) a récemment souligné le fait que les préparations commerciales d'éthers monosubstitués du propylène glycol sont des mélanges d'isomères α et β dont les proportions relatives sont le plus souvent inconnues, alors que la toxicité des isomères β n'est quasiment pas documentée, si ce n'est pour le 1PG2ME reconnu tératogène [30].

2 - Toxicité expérimentale

Si les éthers de glycol ont une toxicité aiguë relativement faible chez les différentes espèces animales (rat, souris, lapin, cobaye), il n'en n'est pas de même de leurs effets à plus ou moins long terme. En expérimentation animale, les éthers de glycol sont responsables d'un certain nombre d'effets systémiques. Leurs principaux effets toxiques à doses répétées sont hématologiques, testiculaires et tératogènes.

Pouvoir irritant

Le pouvoir irritant des éthers de glycol est un nul ou faible pour la **peau** en cas de contact bref. En revanche, un contact cutané prolongé provoque pour tous ces composés une dermatite de contact. Certains d'entre eux, dont l'EGBE, se sont révélés fortement irritants par la méthode de Draize [31].

Les éthers de glycol sont tous plus irritants pour l'**œil** que pour la peau. Le pouvoir d'irritation oculaire de ces produits est testé par instillation unique chez le lapin. Dans la plupart des cas, on observe un œdème cornéen ou conjonctival. Cependant, certains d'entre eux (EGnPE, EGiPE, EGBE, EGHE, EGDEE, DEGBE) sont responsables de lésions plus sévères [31].

A forte concentration, les vapeurs ou les aérosols d'éthers de glycol sont également irritants pour les **voies respiratoires**. Après exposition de souris à des concentrations variant de 930 à 6800 ppm d'EGME pendant 7 heures, des irritations modérées des voies aériennes et quelques cas d'alvéolite hémorragique sont apparus. Des volontaires humains exposés à des concentrations en 2PG1ME supérieures à 300 ppm ont rapporté des sensations d'irritation et ne toléraient pas des concentrations supérieures à 750 ppm [32].

Pouvoir sensibilisant

Des études ont été menées chez l'animal pour un certain nombre d'éthers de glycol (EGEE, EGME, EGBE, DEGBE, 2PG1ME notamment). Elles n'ont pas démontré de

pouvoir sensibilisant de ces produits. Toutefois, le pouvoir sensibilisant d'un grand nombre de produits de la famille des éthers de glycol n'a pas été évalué.

2.1. Dérivés de la série E

a- Toxicité aiguë

Suite à l'observation de cas d'intoxications aiguës par ingestion d'éthers de glycol chez l'homme, des études de toxicité aiguë ont été réalisées. L'objectif est alors d'évaluer cette toxicité :

- quantitativement, par la détermination des doses toxiques et doses létales,
- qualitativement, pour mieux cerner les effets cliniques, biologiques et histologiques de ces produits.

Aspect quantitatif

Les études expérimentales de toxicité aiguë des éthers de glycol (Annexe IV) ont été principalement réalisées par voie:

- digestive,
- percutanée,
- respiratoire,
- parentérale.

Du fait de la faible volatilité de ces solvants, les intoxications systémiques par inhalation sont rarement sévères. A doses égales, les intoxications par voie digestive sont plus sévères que celles résultant de l'application cutanée.

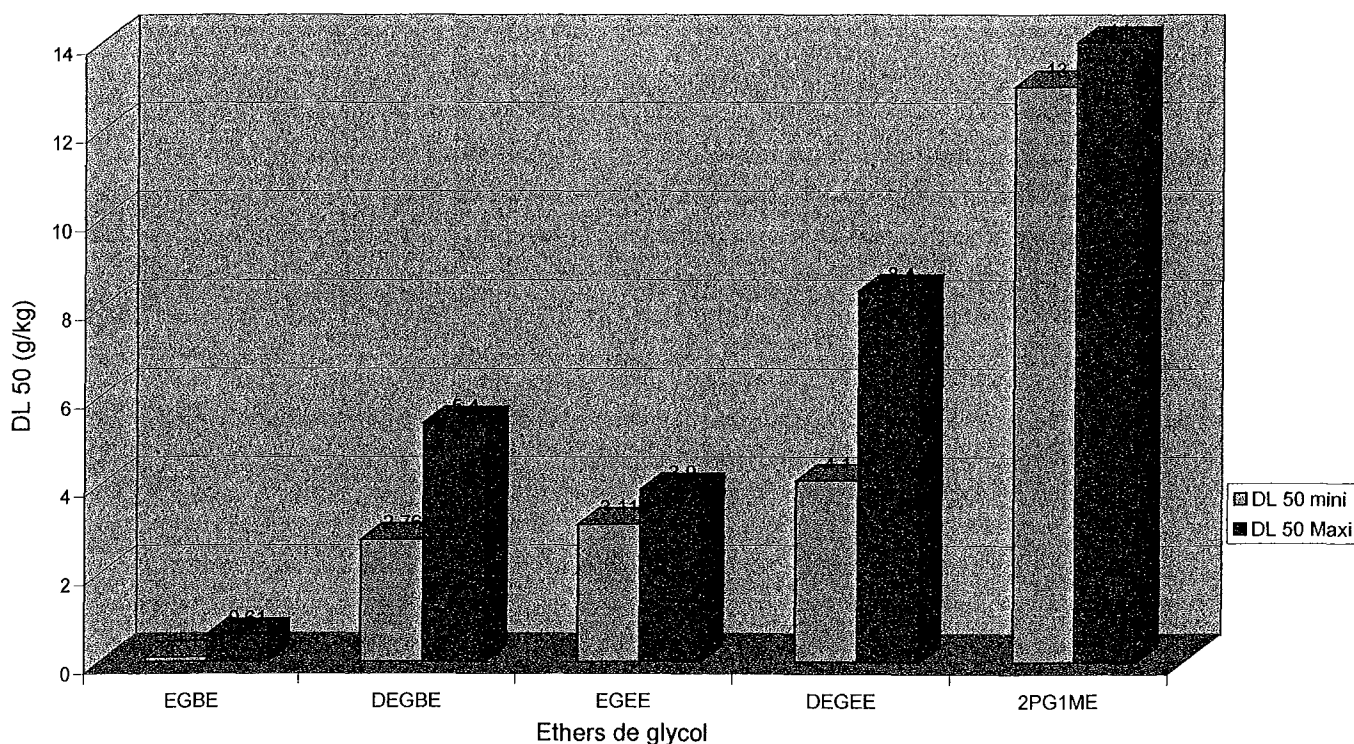


Figure 8 : Doses létales 50 % obtenues pour quelques éthers de glycol chez le lapin par voie cutanée (d'après expertise INSERM, [31]).

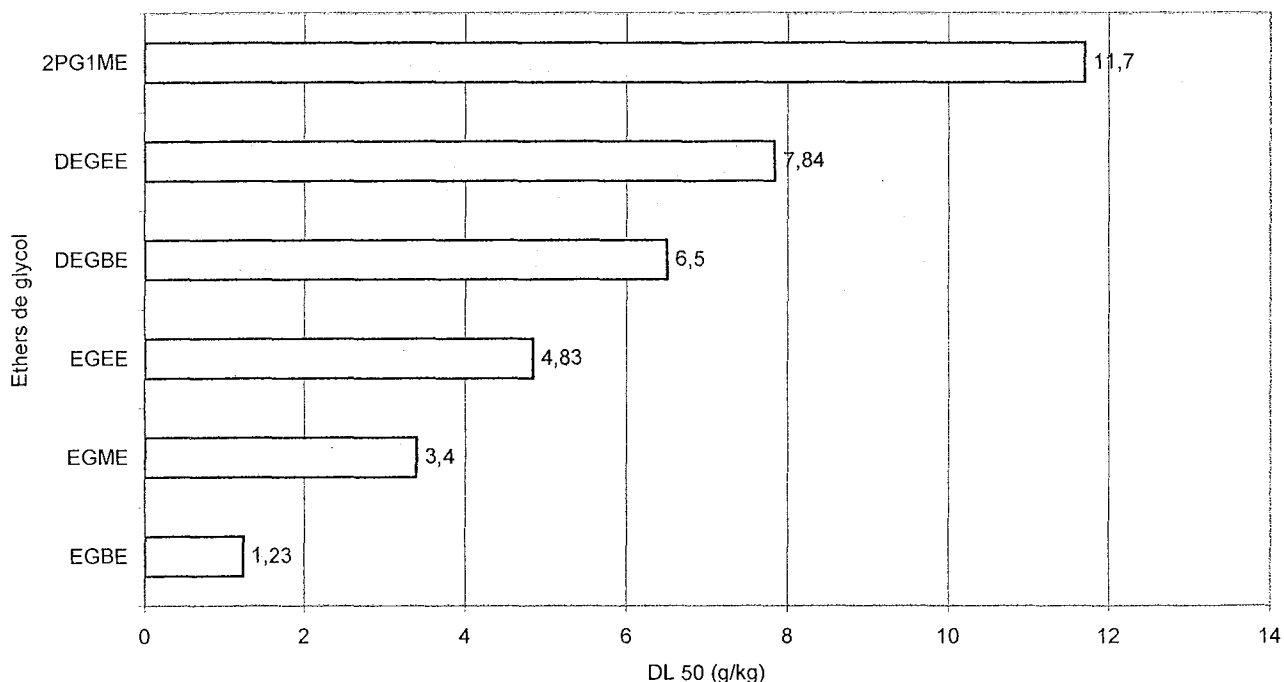


Figure 9 : Doses létales 50 % obtenues pour quelques éthers de glycol chez la souris par voie orale (d'après expertise INSERM, [31]).

La toxicité aiguë de l'EGME est modérée, même s'il s'agit de l'un des composés de la famille des éthers de glycol ayant la toxicité aiguë la plus importante (figure 9). Des valeurs de DL_{50} de 2,1 et 3,4 g/kg de poids corporel ont été rapportées après administration orale et intrapéritonéale d'EGME chez le rat et la souris respectivement.

Ces valeurs sont de 0,95 chez le porc et 0,9-1,5 g/kg chez le lapin [23]. Cette DL_{50} a été évaluée à 1,3 g/kg chez le lapin par voie cutanée [23].

Aspect qualitatif

Les effets aigus les plus classiquement rapportés chez l'animal sont une dépression du système nerveux central et une atteinte rénale en cas d'administration massive.

Des effets hémolytiques de l'EGnPE, EGiPE, EGBE et de leurs acétates ont été notés. Une atteinte testiculaire suite à l'administration unique d'EGME a pu être mise en évidence [8].

Ces études de toxicité aiguë chez l'animal ont surtout un intérêt quantitatif pour la détermination des doses létales (figure 8 et 9). Mais ces données ne permettent pas véritablement d'évaluer le risque d'intoxication aiguë pour l'homme.

b- Toxicité à doses répétées, effets hémato-toxiques

La toxicité hématologique des éthers de glycol a été largement étudiée sur des modèles animaux. Elle s'exprime principalement sous trois formes :

- hémolyse,
- déplétion lymphocytaire responsable d'immunosuppression,

- toxicité sur les progéniteurs myéloïdes de la moelle osseuse.

Elle a été jusqu'ici principalement observée avec les dérivés de l'éthylène glycol. Les dérivés du propylène glycol n'ont pas entraîné de toxicité sur les cellules sanguines et leurs précurseurs.

• Hémolyse

L'hémolyse est une des manifestations majeures de la toxicité hématologique de certains éthers de glycol. Elle a été largement étudiée sur des modèles animaux (tableau XI).

Lors de ces études, les voies d'administration orale, intraveineuse, respiratoire ou transcutanée ont pu mettre en évidence un pouvoir hémolytique de certains éthers de glycol. Cette propriété se traduit le plus souvent par une hémolyse intravasculaire avec anémie régénérative (caractérisée par une augmentation du taux de réticulocytes et parfois érythroblastose sanguine), chute du taux d'haptoglobine sanguine, hémoglobinurie.

Cette hémolyse est le plus souvent 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 aspect de fragmentation cellulaire (ghost cells) [33].

En fonction de l'importance de l'hémolyse, des conséquences viscérales sont observées : nécrose tubulaire rénale, nécrose hépatique. Il peut exister par ailleurs, comme dans toute hémolyse, une splénomégalie.

Tableau XI : Effets hémato-toxiques, NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) obtenus chez le rat pour différents éthers de glycol (d'après expertise INSERM, [31]).

Ether de glycol	Voie	NOAEL
EGBE	IV Dose unique	Hémolyse 62,5 mg/kg
	Orale	129 mg/kg/j
	Cutanée	150 mg/kg/j
EGnPE	Orale	Hémolyse 195 mg/kg
	5 j/sem, 6 sem	200 mg/kg
	5 j/sem, 11 jrs	
EGiPE	Inhalation	Hémolyse 30 mg/kg
	6 h/jr, 28 j	100 mg/kg
	6 h/j, 3 j/sem, 3 sem	
DEGME	Orale 20 j	Déplétion lymphocytaire thymique 500 mg/kg/20j

D'une façon générale, les dérivés à chaîne alkyl longue sont plus hémolysants que les dérivés à chaîne alkyl courte. Sont retrouvés, par ordre décroissant d'effet hémolytique chez l'animal : EGBE, EGPhE, EGNPE, EGiPE, DEGBE (tableau XI).

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. Dans le cas de l'EGBE, ceci est essentiellement dû à une diminution du catabolisme de l'acide butoxyacétique (BAA), métabolite responsable de l'effet hémolytique. Il a été démontré *in vitro* que :

- l'acide butoxyacétique est significativement plus hémolytique que le composé parent, l'EGBE [15,34].
- les jeunes rats présentent une excrétion d'EGBE sous forme de CO₂ et de glucurono-conjugués augmentée par rapport aux rats plus âgés, ainsi qu'un métabolisme en acide butoxyacétique réduit [15].

Mécanismes d'hémolyse

Les mécanismes de l'hémolyse restent mal connus. Les anomalies morphologiques observées avant l'hémolyse évoquent l'existence de lésions induites des protéines de la membrane érythrocytaire (anomalie de la protéine bande 3 notamment) et d'anomalies du squelette membranaire. Expérimentalement, l'acide butoxyacétique, et dans une moindre mesure le butoxyaldéhyde, produisent une hémolyse temps et concentration-dépendante, précédée par une déplétion en ATP et un gonflement des érythrocytes murins, suggérant que la membrane érythrocytaire est probablement le site d'action hémolytique [35].

Rôle des métabolites

Il a été prouvé que ce ne sont pas les substances mères qui sont responsables de l'hémolyse, mais les acides alcoxyacétiques.

Un produit comme l'EGBE n'est pas hémolysant *in vitro*, et l'hémolyse induite par l'EGBE *in vivo* est inhibée par un inhibiteur de l'alcool-déshydrogénase [36]. Un tel inhibiteur empêche la formation des acides alcoxyacétiques. L'inhibition de l'alcool déshydrogénase prévient l'hémolyse induite par l'EGBE chez le rat et l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase apporte une protection partielle vis à vis de ce même effet hémolytique chez l'animal. Cela confirme que l'acide butoxyacétique est l'agent hémolytique principal sur modèle animal [35].

• Action sur la moelle osseuse

Chez l'animal, l'exposition chronique à différents éthers de glycol se traduit au niveau de la moelle osseuse par une hypoplasie des lignées érythrocytaire et myéloïde, avec dommages des cellules endothéliales [37].

Les dérivés de l'éthylène glycol, à chaîne alkyl courte principalement (EGME), sont susceptibles de provoquer une hypoplasie médullaire, s'accompagnant d'une leucopénie avec neutropénie et d'une anémie non régénérative, contrairement à l'anémie hémolytique. Une diminution des progéniteurs granulocytaires (CFU-C) et érythrocytaires (BFU-E) est observée [33].

Dans certains cas, une exposition à l'EGME ne donne pas lieu à une diminution des lignées sanguines, mais des troubles de l'hématopoïèse existent. Ils sont révélés par

l'existence d'une hypersensibilité de l'animal à l'irradiation, entraînant des cytopénies graves pour des doses d'irradiation faibles.

A l'inverse de l'hémolyse, **les dérivés de l'éthylène glycol à chaîne alkyl courte sont les plus toxiques sur la moelle osseuse : EGME > EGEE > DEGDME > EgnPE. EGBE a un effet pratiquement nul [33].**

A l'heure actuelle, le mécanisme propre de la toxicité sur la moelle osseuse des éthers de glycol est encore méconnu. Le rôle éventuel des métabolites à ce niveau n'a pas été étudié.

• Immunotoxicité

Certains éthers de glycol sont responsables d'une **déplétion lymphocytaire** et de façon moins marquée d'une **altération fonctionnelle des lymphocytes** [38]. Ceci explique en grande partie les effets immunosuppresseurs de certains de ces composés.

Une **atrophie de la rate et du thymus** ont été décrites [31]. Ces organes lymphoïdes secondaires sont importants dans le système immunitaire. L'atrophie thymique s'exerce principalement aux dépens des lymphocytes T du cortex.

Effets sur les organes lymphoïdes secondaires

L'exposition par voie digestive de rats femelles à 2000 et 6000 ppm d'EGME (soit respectivement 161 et 486 mg/kg/J) pendant 21 jours entraîne :

- une réduction du poids du thymus,
- une réduction de la production d'interféron gamma par les splénocytes,
- une diminution du nombre de cellules spléniques,
- une augmentation de l'activité des cellules *Natural Killer*.

Les mêmes effets ont été notés chez des rats mâles exposés dans les mêmes conditions à 1600 et 4800 ppm d'EGME. Une atrophie du thymus et une diminution de la production d'interleukine 2 ont été relevées pour la dose la plus élevée [39]. Des atrophies thymiques, des réductions doses-dépendantes du contenu cellulaire du thymus et des modifications de la structure thymique suggèrent des défauts de la maturation des thymocytes. Elles ont également été observées chez des fœtus issus de femelles souris gravides exposées oralement aux jours 10 à 17 de la gestation à des doses de 100, 150 et 200 mg/kg/J d'EGME [40].

Mécanisme d'action / Rôle des métabolites

L'administration d'une dose unique de 125 mg/kg d'EGME au rat adulte entraîne une augmentation de trois fois du phénomène d'apoptose au niveau du thymus et de huit fois pour une dose de 500 mg/kg, en comparaison à des animaux non traités. Un prétraitement au phénobarbital a deux effets liés :

- l'abolition de l'effet d'apoptose de l'EGME,
- une diminution de la capacité de métabolisme hépatique de l'EGME en méthoxyaldéhyde (MALD) et une augmentation de la capacité de transformation métabolique du MALD en acide méthoxyacétique (MAA) [41].

Ces résultats suggèrent que l’effet immunotoxique de l’EGME est essentiellement lié à son effet d’accélérateur de l’apoptose au niveau thymique, *via* son métabolite aldéhydique majoritairement.

Effets immunosuppresseurs / Rôle des métabolites

Sur le plan fonctionnel, une diminution des réponses humorales à des stimuli antigéniques est rencontrée sur des modèles animaux. L’effet immunosuppresseur est principalement décrit avec l’EGME, les dérivés à chaîne alkyl plus longue ayant peu ou pas d’activité immunosuppressive [33].

Le potentiel immunosuppresseur de l’EGME a notamment été souligné chez le rat et la souris suite à un traitement oral avec de l’EGME, EGMEA, MALD et MAA aux doses journalières de 50, 100, 200 et 400 mg/kg pendant 10 jours [42, 43]. Chez le rat, ces quatre substances ont aboutit à un effet immunosuppresseur similaire, avec :

- réduction du poids du thymus et de la rate,
- diminution de la réponse humorale suite à un stimulus antigénique.

Des effets significatifs étaient déjà observés pour la dose testée la plus faible. Un prétraitement au 4-méthylpyrazole bloque toutefois l’effet immunosuppresseur de l’EGME. Un prétraitement au cyanamide bloque l’effet immunosuppresseur de l’EGME et du MALD. **L’EGME et l’EGMEA doivent donc être métabolisés en MALD ou MAA pour développer des effets immunotoxiques chez le rat.**

L’immunosuppression est observée pour toutes les souches de rats testées, mais chez aucune souche de souris même à des doses élevées de 1920 mg/kg/J de MAA. Cela suggère que les différences inter-espèces ne peuvent être expliquées par des différences de biodisponibilité ou de biotransformation en MAA [42, 43, 44].

Les effets immunosuppresseurs de l’EGME, du MAA et MALD ont été confirmés *in vitro* par l’observation d’une diminution des réponses anticorps polyclonaux IgM et IgG. Ces effets sont plus prononcés sur les lymphocytes de souris que sur ceux de rats (tableau XI bis), alors que le MALD est tout aussi actif pour les deux espèces [45].

Tableau XI bis : Concentrations en EGME et ses métabolites pour lesquelles est observée *in vitro* une diminution de la réponse humorale [45].

	EGME	MAA	MALD
Rat	2 mM	25 mM	0,3 mM
Souris	0.5 à 1 mM	12,5 mM	0,3 mM

Ces résultats sous-tendent que le MALD ou un autre métabolite intermédiaire pourrait être le composé immunotoxique.

Effets hémolysants chez l'animal

- Effets démontrés : EGBE, DEGBE, EGPhE, EGnPE, EGiPE
- Effets peu importants : EGME, EGEE

Effets sur la lignée myéloïde chez l'animal

- Toxicité démontrée pour la moelle osseuse: EGME, EGEE, DEGDME
- Toxicité potentielle pour la moelle osseuse : EGnPE, DEGME
- Non toxique pour la moelle osseuse : EGBE

Effets sur la lignée lymphoïde chez l'animal

- Effets démontrés : EGME, EGEE, DEGME
- Immunotoxicité potentielle : EGnPE, EGBE

L'hématotoxicité des éthers de glycol a uniquement été étudiée pour des expositions à court terme. En l'état actuel des connaissances, les effets d'une exposition à long terme ne sont pas connus.

c- Toxicité à doses répétées, mutagénicité et génotoxicité

L'étude de la génotoxicité des éthers de glycol est une préoccupation récente. La question posée est celle de la cancérogénicité potentielle de ces produits.

L'évaluation des potentialités mutagènes et génotoxiques s'effectue à l'aide de modèles cellulaires validés *in vitro* et *in vivo* [31]. La mutagénicité fait référence à l'induction de mutations ponctuelles, transmissibles. La génotoxicité englobe les altérations affectant la structure et le fonctionnement du génome ainsi que les mécanismes de contrôle du cycle et de la division cellulaire. Des effets génotoxiques peuvent être responsables de tumeurs.

Les études ont porté essentiellement sur les premiers représentants de la série des éthers de glycol tels que l'EGME, l'EGEE et l'EGBE, du fait de leur large utilisation comme solvant avant que diverses législations n'en réglementent l'usage. Les éthers de glycol ne sont pas intrinsèquement mutagènes ou clastogènes ; mais ils induisent des perturbations comme l'aneuploïdie ou la formation de micronoyaux qui témoignent d'un caractère génotoxique. Ces effets sont liés aux métabolites formés par la voie de l'alcool- et de l'aldéhyde-déshydrogénase.

Les critères de mutagénicité et de génotoxicité testés sur des systèmes cellulaires classiquement utilisés et normalisés à cet effet comprennent :

- dommages à l'ADN,
- aberrations chromosomiques,
- micronoyaux,
- aneuploïdie,
- synthèse non programmée de l'ADN.

Ils sont complétés par l'étude de critères témoignant d'une instabilité génomique tels qu'échanges de chromatides sœurs ou potentialité cancérogène *in vitro* par un mécanisme génotoxique comme une inhibition des communications entre cellules *via* les gap-junctions.

Les études *in vitro* sont intéressantes à mettre en œuvre pour étudier la toxicité cellulaire des éthers de glycol et de leurs métabolites, ce qui serait impossible à évaluer à partir d'études *in vivo*, les intermédiaires réactifs ne pouvant par définition être trouvés *in vivo*. Néanmoins, les essais cellulaires ont des limites. Ils ne peuvent rendre compte de la biodisponibilité, de la toxicocinétique des substances étudiées, ni du contexte physiologique. Les modèles *in vitro* doivent donc être complétés par des études *in vivo* afin de confirmer les présomptions de toxicité qu'ils auraient permis d'identifier.

Les études *in vivo* portent sur les cellules somatiques pour la recherche de dommages à l'ADN, ou sur les cellules germinales pour la recherche d'anomalies morphologiques.

Les effets génotoxiques et épigéniques de différents éthers de glycol et de leurs métabolites acides et surtout aldéhydiques, ont été évalués sur différents systèmes choisis selon l'effet recherché : cellules V79, lymphocytes humains, test de Ames.

L'EGME et ses métabolites acides (MAA) et surtout aldéhydiques (MALD) sont notamment susceptibles de provoquer une réduction du nombre de divisions cellulaires (tableau XI ter).

Tableau XI ter : Effets de l'EGME et de ses principaux métabolites sur la division cellulaire [46].

	Concentrations susceptibles de provoquer une réduction du nombre de divisions cellulaires.
EGME	100 à 1000 mM
MAA	1 à 10 mM
MALD	0,1 à 1 mM

Des mutations ont également été induites pour des concentrations variant de 1 à 10 mM de MALD et des échanges de chromatides sœur et aberrations chromosomiques ont été observés pour 0.1 à 1 mM de MALD. Un nombre accru de *micronuclei* et des perturbations de la mitose ont été observés sur des cellules V79 pour 0.12 mM de MALD, 3.2 mM de MAA et 65 mM d'EGME [46]. Les auteurs de cette étude ont jugé les résultats faiblement significatifs pour l'EGME et le MAA vis à vis des effets perturbateurs sur la mitose et les *micronuclei*, mais clairement positifs pour les autres effets observés, et dans tous les cas pour le MALD [46].

Une revue des données expérimentales disponibles à ce jour révèle donc que les effets génotoxiques mis en évidence avec les éthers de glycol et leurs métabolites sont de différents types (tableau XII) [31] :

- mutagénicité sur bactéries et cellules de mammifères du métabolite aldéhydique de l'EGME et de l'EGBE.
- clastogénicité (aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères) des métabolites aldéhydiques (EGME, EGEE, EGBE) à faibles concentrations (0,1 - 1 mM).

- induction *in vitro* de la formation de micronoyaux et d'aneuploïdie, partagée par EGME, EGEE, EGBE, molécules parentes et métabolites.
- induction d'échanges entre chromatides sœurs pour ces mêmes éthers de glycol.
- inhibition de la communication intercellulaire pour des concentrations très élevées (100 mM) pour EGME, EGEE, EGBE, 2PG1ME et DPGBE.

Tableau XII : Effets génotoxiques des éthers de glycol et de leurs métabolites *in vivo* [31].

	Mutation		ECS	AC	Micronoyau	Aneuploïdie	ICI
	Bactérie	CM					
EGME	-	-	+/-	-	+	+	+
aldéhyde	+	+	+	+	+	+	-
acide	-	-	+	-	+	+	-
EGEE	-		+	+/-	+	+	+
aldéhyde	-	-	+	+	+	+	-
acide	-	-	-	-	+	+	-
EGBE	+/-	-	+	-	+	+	+
aldéhyde	-	-	+	+	+	+	-
acide	-	-		-	+	+	-

CM : cellules de mammifères ; ECS : échanges de chromatides sœurs ; AC : aberrations chromosomiques ; ICI : inhibition des communications intercellulaires.

Aucun des effets précédents n’a été rapporté expérimentalement pour les dérivés de la série propylénique, à l’exception de l’inhibition de la communication intercellulaire.

L’implication des métabolites dans la génotoxicité des éthers de glycol est bien démontrée *in vivo*. La cytotoxicité des métabolites aldéhydiques est plus élevée que celle des acides et des éthers de glycol parents. La cytotoxicité des aldéhydes se manifeste à des concentrations de l’ordre de 0,1 à 1 mM, tandis que celle des acides alcoxyacétiques est observée pour des concentrations dix fois plus élevées, et celles des composés parents pour des concentrations encore supérieures [31]. Les métabolites dont la chaîne carbonée est la plus courte sont les plus actifs. Le métabolite aldéhydique de l’EGME est ainsi le métabolite étudié le plus génotoxique.

Les études de génotoxicité *in vivo* ont confirmé la toxicité de l’EGME sur les cellules germinales de rats et souris (tableau XIII) et l’induction *in vivo* des échanges de chromatides sœurs. Par contre, les effets clastogènes apparaissent moins constants. Des dommages de l’ADN de cellules de moelle osseuse et de cellules testiculaires ont été mis en évidence par le test des comètes.

Un point commun à la plupart des études de mutagénicité et génotoxicité menées sur l’EGME réside dans le fait que les concentrations en EGME, MALD ou MAA utilisées expérimentalement sont élevées. Or, la présence *in vivo* de MALD n’a pas été clairement démontrée et il n’y a aucune raison de penser que ce métabolite intermédiaire s’accumule dans l’organisme. Les concentrations potentiellement retrouvées *in vivo* après exposition à des doses de EGME ou EGMEA susceptibles d’être réellement observées sont probablement bien plus faibles que celles utilisées dans les expérimentations animales (0.1 à 10 mM) [23]. L’interprétation de ces travaux expérimentaux est donc toute relative.

Tableau XIII : LOAEL (Lowest observed adverse effect level) relatives aux effets génotoxiques observés *in vivo* (d'après expertise INSERM, [31]).

Composé	Voie / animal	Cible - Effet	LOAEL (durée d'exposition)
EGME	Inhalation / Rat	Moelle osseuse : aberrations chromosomiques	25 ppm (7 h)
		Cellules germinales : mutation létale dominante	300 ppm (6 h)
DEGME	Inhalation / Rat	Moelle osseuse : aberrations chromosomiques	250 ppm (7 h)
		Cellules germinales : mutation létale dominante	1000 ppm (7 h)

Le mécanisme de génotoxicité des éthers de glycol reste encore non élucidé. Ces composés pourraient exercer leur toxicité en interférant :

- avec le métabolisme de la tubuline au cours de la division cellulaire,
- avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques,
- avec les processus apoptotiques.

Leurs cellules cibles seraient ainsi les cellules en division rapide.

Les éthers de glycol ne sont donc pas intrinsèquement mutagènes ou clastogènes. Mais certains induisent une aneuploïdie et une instabilité génomique qui pourraient rendre compte de leur reprotoxicité. Le classement de ces dérivés par ordre de génotoxicité décroissante place l'EGBE en tête, suivi de l'EGEE puis de l'EGME.

d- Toxicité à doses répétées, effets sur la fonction de reproduction

La reprotoxicité des produits chimiques peut s'exprimer à différents niveaux :

- au niveau des organes reproducteurs, par des effets délétères sur la production et le transport des gamètes à l'âge adulte,
- au niveau du système endocrinien hypothalamo-hypophyso-gonadique, par des effets délétères sur la maturation sexuelle ou encore sur le comportement sexuel,
- au niveau des  v nements qui font suite à la fécondation, notamment par des effets délétères sur la gestation.

De nombreuses études ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* afin d'évaluer la toxicité des éthers de glycol sur la fonction de reproduction chez l'animal.

- Effets sur les gonades mâles

Dès 1979, des chercheurs japonais ont signalé pour la première fois chez des mammifères des effets délétères de certains éthers de glycol sur le fonctionnement testiculaire. Depuis cette date, de nombreux travaux ont confirmé ces effets et souligné la très haute sensibilité du testicule à ces composés et la spécificité des lésions induites chez le rat, la souris, le chien ou le lapin [47]. Cette reprotoxicité se manifeste principalement par une atrophie testiculaire et une dégénérescence de l'épithélium germinale, avec diminution du nombre de spermatozoïdes, infertilité et anomalies morphologiques des spermatozoïdes [37, 47, 48].

Trois grandes lignées cellulaires constituent le testicule : cellules germinales, cellules de Sertoli et cellules de Leydig. L'effet testiculaire des éthers de glycol est hautement spécifique : la lignée des cellules germinales est la cible principale des éthers de glycol.

C'est au cours de la méiose et au niveau des cellules germinales spermatocytes pachytène, que les éthers de glycol agissent de manière sélective [49]. Les spermatocytes primaires méiotiques au stade pachytène sont les plus sensibles à une exposition aux éthers de glycol. Histologiquement, d'importantes dégénérescences et nécroses apparaissent dès 24 heures après le début de l'exposition [37, 50]. Cet effet est bien documenté pour l'EGME et l'EGEE [37, 50].

La spermatogenèse est un processus continu qui n'est limité que par la capacité de division des cellules souches, les spermatogonies. Même lorsque celles-ci sont atteintes par un toxique spécifique, l'oligospermie qui en découle est réversible dès lors qu'il reste des cellules souches et que l'exposition a disparu. L'effet dépend de la dose. La spécificité de l'atteinte des éthers de glycol sur les spermatocytes pachytène laisse donc prévoir une réversibilité des effets lorsque l'exposition, même répétée au cours du temps, a disparu.

Cependant, deux situations extrêmes peuvent se présenter :

- L'exposition unique à forte dose affecte les stades plus précoces de la méiose, voire les spermatogonies elles-mêmes. Chez l'animal, en fonction de l'intensité de l'exposition, les spermatocytes leptotènes et zygotènes et les spermatides jeunes à noyaux ronds sont atteints dans un deuxième temps [49]. Jusqu'à ce stade, un arrêt de l'exposition conduit à une réversibilité des lésions. A des niveaux plus élevés, lorsque les spermatogonies et les spermatides plus vieilles à noyaux allongés sont touchés, la réversibilité des lésions est compromise en raison d'une déprivation du pool des cellules souches. Dans ce cas, l'arrêt de la spermatogenèse peut être définitif et le testicule s'atrophie.

- Une exposition régulière à de faibles ou très faibles doses peut entraîner une diminution du nombre de spermatozoïdes. Cela pourrait induire des modifications des interactions lignée germinale - cellules de Sertoli, d'où à long terme une défaillance progressive de la formation de nouveaux spermatozoïdes.

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. Néanmoins, pour

induire une diminution significative de la fécondité, il faut que le nombre de spermatozoïdes diminue de l'ordre de 80 % [49]. La concentration de spermatozoïdes et leur morphologie sont unanimement considérées comme les meilleurs indicateurs de fertilité.

- en atteignant les spermatocytes au stade pachytène caractérisé par un intense processus d'échanges des chromosomes homologues, la possibilité d'induire des mutations géniques ou chromosomiques et de les transmettre à la descendance n'est pas exclue [49].

Etudes expérimentales

La spermatogenèse et le stade pachytène de la méiose sont d'une durée plus courte chez le lapin et le rat (de l'ordre de 54 et 11 jours respectivement pour chacune de ces phases) que chez l'homme (72 et 15 jours).

La plupart des études relatives aux effets toxiques chez les animaux de laboratoire ont été réalisées avec des expositions quotidiennes aux éthers de glycol, pendant au moins une semaine (de 11 jours à 13 semaines).

Pour l'espèce la plus sensible (le lapin), l'équivalent NOAEL de l'EGME est évalué à 12,5 mg/kg à la suite d'une exposition par voie orale quotidienne pendant 12 semaines (Annexe V). En extrapolant à l'homme, cela équivaldrait à une exposition quotidienne pendant 8 semaines [49]. Mais seule une dose quotidienne de 50 mg/kg pendant 12 semaines chez le lapin entraîne une diminution de l'ordre de 90 % du nombre de spermatozoïdes susceptible de réduire la fécondité. Une dose de 25 mg/kg/j, correspondant à la valeur du LOAEL, n'entraîne une diminution du nombre de spermatozoïdes que de l'ordre de 20 %.

Ces données appellent deux remarques :

- d'une part, la valeur du LOAEL correspond à une diminution du nombre de spermatozoïdes de l'ordre de 20 % qui n'entraîne pas de baisse de la fécondité.
- d'autre part, ces animaux ont été exposés quotidiennement pendant 12 semaines, ce qui correspond à plus de 7 cycles pachytènes successifs de 11 jours. Quelle aurait été la valeur du LOAEL si les animaux avaient subi une exposition tous les 11 jours ?

L'administration orale de 0 ; 12,5 ; 25 ; 37,5 et 50 mg/kg/j d'EGME à des groupes de 6 à 7 lapins 5 jours par semaine pendant 12 semaines a conduit à des effets toxiques au niveau testiculaire. L'altération de la qualité du sperme concentration-dépendante est significative aux doses administrées de 37,5 et 50 mg/kg/j. L'effet le plus important est la réduction du nombre de spermatozoïdes par éjaculat. Des perturbations discrètes de la spermatogenèse pour la dose de 25 mg/kg s'expriment par une diminution du nombre de spermatides adjacentes à chaque cellule de Sertoli. Pour la dose de 37 mg/kg, la spermatogenèse était significativement perturbée. A 50 mg/kg elle était quasiment interrompue chez cinq lapins sur sept. Toutefois, aucun effet sur la libido ou la fertilité n'a été observé chez ces spécimens qui conservaient une production de spermatozoïdes suffisante. Au regard de la spermatogenèse, les lapins sont 10 fois plus sensibles à l'EGME que les souris ou les rats [51, 52].

A titre indicatif, la figure 10 compare les valeurs de NOAEL relatives à l'atteinte testiculaire, obtenues chez le rat. EGME et EGEE sont parmi les représentants de cette famille les plus toxiques sur les gonades mâles.

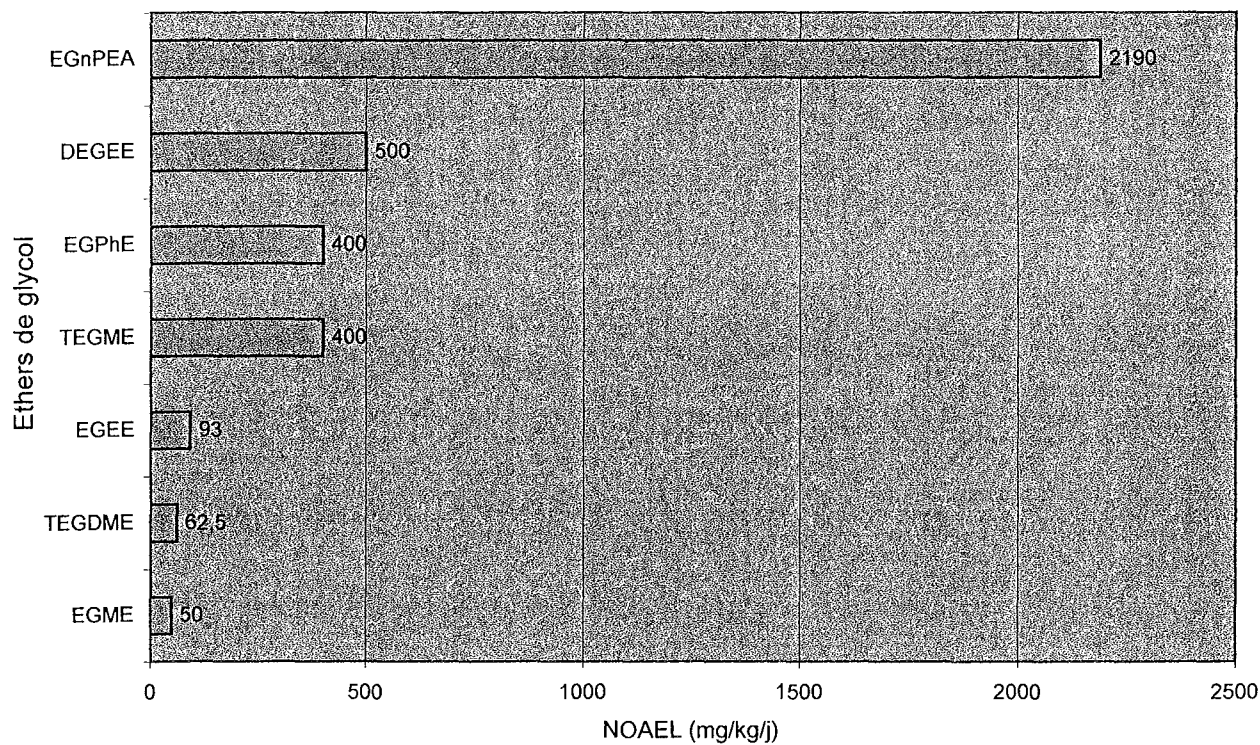


Figure 10 : Valeurs de NOAEL de différents éthers de glycol, relatives à l'atteinte testiculaire, obtenues chez le rat par voie orale (d'après expertise INSERM, [31]).

Pour interpréter avec toute la rigueur requise les résultats obtenus en expérimentation animale, il est important de rappeler que la production journalière de spermatozoïdes par le testicule varie beaucoup d'une espèce à l'autre. La production particulièrement élevée de spermatozoïdes et l'existence d'une importante réserve de spermatozoïdes épидидymaires chez les espèces habituellement utilisées en toxicologie de la reproduction peuvent masquer une toxicité reproductive pour des doses plus faibles.

Rôle des métabolites

Les métabolites alcoxy-acides et alcoxy-aldéhydes jouent un rôle important dans la reprotoxicité des éthers de glycol (tableau XIV).

L'acide méthoxyacétique (MAA), principal métabolite de l'EGME, reproduit chez le rat les mêmes effets que la substance mère ; à savoir atrophie des tubes séminifères par atteinte spécifique et préférentielle des spermatocytes pachytènes. Les effets de l'acide méthoxyacétique ont été étudiés *in vitro* sur des cultures de tubes séminifères de rats et des tissus testiculaires humains. L'apoptose des cellules germinales a été observée pour les deux espèces pour des doses supérieures ou égales à 1 mM de MAA [53]. Chez le rat, un prétraitement au pyrazole protège de la toxicité testiculaire de l'EGME [15].

Les mêmes observations ont été décrites pour l'acide éthoxyacétique (EAA), principal métabolite de l'EGEE. Suite à l'administration d'EGEE radiomarké par gavage,

seul l'acide éthoxyacétique a été retrouvé au niveau testiculaire chez le rat. En revanche, l'acide butoxyacétique (BAA), principal métabolite de l'EGBE, n'induit aucun effet [31].

Tableau XIV: Rôle des métabolites des éthers de glycol sur la toxicité testiculaire *in vivo* chez l'animal (d'après expertise INSERM, [31]).

Métabolite	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire
MAA	Rat	Orale	500 mg/kg/j	4 jours	Oui
			650 mg/kg	Dose unique	Oui
EAA	Rat	Orale	500 mg/kg/j	11 j	Oui
			500 mg/kg	Dose unique	Oui
BAA	Rat	Orale	500 mg/kg	Dose unique	Non

Mécanisme d'action toxique

Le mécanisme de la toxicité testiculaire des éthers de glycol est encore largement inconnu à l'heure actuelle. Pour certains chercheurs, les alcoxyacides et les alcoxyaldéhydes sont suspectés de réduire les apports énergétiques de la lignée germinale en diminuant la production de lactates par les cellules de Sertoli. Mais il s'agirait d'une manifestation habituelle de nombreux toxiques testiculaires, donc non spécifique. Pour d'autres, ces composés pourraient intervenir sur la synthèse de l'ADN et de l'ARN de la lignée germinale.

Effets des éthers de glycol 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 suspectés d'avoir un effet sur les gonades mâles : EGnPE, EGPhE, EGDME, DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGDME, TEGDME.
- Ethers de glycol dépourvus de toxicité testiculaire, sous réserve d'études complémentaires : EGBE, 2PG1ME.

• Effets sur les gonades femelles

La reprotoxicité des éthers de glycol chez la femelle non gravide a été relativement peu étudiée. Seules quelques études récentes se sont intéressées à ce potentiel de toxicité des éthers de glycol.

Initialement, le seul indicateur recherché chez l'animal a été la fertilité de femelles exposées à différents éthers de glycol et accouplées à des mâles non exposés (tableau XV). Les résultats obtenus permettent seulement de mieux cerner le potentiel toxique individuel de chaque produit, sans comparaisons possibles du fait d'une certaine hétérogénéité dans les méthodologies.

Toutefois, ces dernières années, le potentiel de reprotoxicité des éthers de glycol chez la femelle a été étudié plus en détail, plus particulièrement sur le cycle ovarien.

Tableau XV : Toxicité des éthers de glycol *in vivo* sur la fonction de reproduction de la femelle (d'après expertise INSERM, [31]).

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte de la fertilité
EGME	Rat	Inhalation	30 à 300 ppm	6 h/j pdt 13 sem.	Non
TEGDME	Souris	Orale	0 à 1 %	14 sem	Oui
EGEE	Souris	Orale	0,5 à 2 %	14 j	Oui
DEGEE	Souris	Orale	0 à 5 %	14 j	Non
EGPhE	Souris	Orale	0 à 4 %	14 sem	Oui
EGBE	Souris	Orale	0 à 4 %	14 sem	Oui
DEGBE	Rat	Orale	250 à 1000 mg/kg/j	60 j	Non
		Cutanée	10 à 100 %	6 h/j pdt 13 sem.	Non

En 1997, David et coll [54] a évalué la reprotoxicité de l'EGME :

- *in vivo*, chez la ratte non gravide après administration orale d'EGME,
- *in vitro*, sur des cultures de cellules lutéales de rates après addition d'acide méthoxyacétique.

Un gavage journalier par 300 mg/kg d'EGME aboutit à une suppression complète de la cyclicité ovarienne en 3 à 8 jours, sans évidence d'effets systémiques. Des doses inférieures à 100 mg/kg sont sans effet [54].

La suppression de la cyclicité ovarienne est associée à une inhibition de l'ovulation et une hypertrophie du corps jaune. Parallèlement, la concentration sérique en progestérone s'est élevée alors que les taux sériques en oestradiol, FSH (hormone folliculo-stimulante), LH (hormone lutéinisante) et prolactine sont restés à leur niveau basal. **Les cellules lutéales ovariennes semblent donc être une cible pour l'EGME.**

In vitro, dès la plus faible des concentrations testées (1 mM d'acide méthoxyacétique), des niveaux élevés en progestérone se maintiennent alors que la production décline dans le cas des cellules non traitées à la 24^{ème} ou 48^{ème} heure de culture [54]. Ce volet de l'étude souligne le rôle probable du métabolite acide dans le pouvoir de perturbation de la fonction ovarienne par des éthers de glycol.

Almekinder [55] a montré en 1997 sur des cultures de cellules humaines de *granulosa* lutéinisée traitées à l'acide méthoxyacétique, à des concentrations s'échelonnant de 0 à 5 mM pendant 6 à 48 heures, une augmentation des concentrations en progestérone dès 0,1 à 0,5 mM en acide méthoxyacétique. L'intensité de l'effet dépend de la durée d'exposition et de la concentration. L'effet est significatif à partir de 1 mM. Cela conforte bien l'hypothèse selon laquelle **l'EGME peut altérer les fonctions lutéales ovariennes chez la femme, notamment via son métabolisme en acide méthoxyacétique** [55].

Les travaux préliminaires actuels soulignent l'altération du cycle ovarien secondaire à une atteinte de la cellule lutéale, notamment par l'EGME, et une diminution du potentiel de fertilité des femelles.

e- Toxicité à doses répétées, effets sur le développement

Les effets des éthers de glycol sur le développement s'expriment de trois façons :

- toxicité maternelle,
- toxicité fœtale,
- malformations.

L'évaluation des effets des éthers de glycol sur le développement est toujours limitée par le fait qu'il n'existe pas de définition internationale du terme "malformation". L'OMS définit une malformation congénitale comme une anomalie macroscopique résultant d'une erreur innée, présente au moment de la naissance, même si elle n'est pas décelable immédiatement.

Selon la directive 83/571/CEE, "pour évaluer son potentiel tératogène, toute substance doit être testée sur deux espèces de mammifères dont une au moins n'appartient pas à l'ordre des rongeurs". Les études sont classiquement conduites sur des rats et des lapins : environ 20 femelles gravides chez le rat et 12 femelles chez le lapin. Elles doivent être traitées à trois doses pendant toute la durée de l'organogenèse. Cette durée n'est pas indiquée dans le texte réglementaire. Certains organes comme le cerveau ont une organogenèse très longue, se poursuivant après la naissance.

Tous les fœtus sont sacrifiés à la fin de l'expérience et analysés macroscopiquement. Le suivi du développement postnatal des nouveau-nés n'est pas imposé.

Seul le respect de ces différents paramètres permettra d'un point de vue réglementaire de conclure si une substance est potentiellement tératogène.

• Toxicité maternelle chez la femelle gravide

La toxicité maternelle fréquemment rapportée chez la femelle gestante est relativement variable. Mais la plupart des signes correspondent à la toxicité intrinsèque des éthers de glycol décrite précédemment. Des manifestations d'intolérance chez la femelle gravide ont été décrites avec tous les éthers de glycol testés à l'exception de DEGDEE et DPGME [31].

Des pertes d'appétit d'importance modérée à forte et des pertes de poids ont été observées par Scott et coll (1997) sur trois groupes de femelles macaques gravides gavées durant la phase d'organogenèse (jours 20 à 45) avec 0,16 ; 0,32 ou 0,47 mmol/kg d'EGME, correspondant à des doses journalières de 12, 24 ou 36 mg/kg/j [56].

Plusieurs éthers de glycol sont susceptibles de provoquer l'apparition de signes neurologiques de type léthargie ou ataxie, une anémie hémolytique, voire la mort de la mère : EGME, EGEE, EGnPE, EGBE, EGPhE, EGDME et EGDEE, entre autres. L'effet

toxique se manifeste en outre à faible dose par une diminution de la prise de poids durant la gestation avec ou non restriction des apports alimentaires.

Des doses très élevées d’EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, DEGME, DEGDME, 2PG1ME supérieures à 1000 mg/kg/J sont nécessaires pour provoquer la mort de la femelle, toutes espèces animales confondues (Annexe VI). Ces doses sont très supérieures à celles qui provoquent les premières manifestations d’intolérance (250 mg/kg/J pour EGME et 120 mg/kg/J pour EGDME, par exemple). Toutefois, la mortalité survient dès la dose de 100 mg/kg/J d’EGDEE [31].

• Mortalité fœtale

Une mort fœtale peut être provoquée par l’administration d’EGME, EGEE, EGnPEA, EGBE, DEGME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, TEGDME et 1PG2ME. Cette embryotoxicité varie selon les doses et les espèces utilisées. Les doses d’EGME qui entraînent la mort de tous les fœtus lorsqu’elles sont administrées pendant toute l’organogenèse (Annexe VI) [31] figurent pour quelques espèces dans le tableau XV bis.

Tableau XV bis : Doses d’EGME entraînant 100 % de mortalité fœtale en cas d’administration durant toute l’organogenèse pour différentes espèces [31].

souris	1000 mg/kg/J
rat	200 mg/kg/J
singe	37,5 mg/kg/J

Ceci suggère la nécessité d’une prudence accrue concernant l’espèce humaine.

EGME

Au cours de l’étude de Scott et coll [56] précédemment citée, tous les fœtus ont été prélevés par césarienne au jour 100 de gestation. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau XV ter.

Tableau XV ter : Mortalité fœtale observée chez la femelle macaque suite à l’administration de différentes doses d’EGME [56].

EGME	Nombre de gestations initiées	Nombre de morts embryonnaires
Dose la plus élevée - 0,47 mmol/kg	8	8*
Dose médiane - 0,32 mmol/kg	10	3
Dose la plus faible - 0,16 mmol/kg	13	3

* doigt manquant sur chaque membre avant pour l’un de ces embryons, malformation inhabituelle dans l’espèce

Les fréquences obtenues pour la dose médiane et la plus faible dose sont comparables à celles obtenues pour le groupe non traité et le groupe contrôle (éthanol 0.47 mg/kg/J). Les auteurs suggèrent que les effets observés sont directement en relation avec l’exposition à l’EGME et non secondaire à une toxicité maternelle.

EGBE

Pour différentes espèces animales, chez la femelle gravide, des expositions à l'EGBE par voie respiratoire de l'ordre de 200 ppm ont été associées pour des durées variables, en comparaison à des cas contrôle, à [15]:

- des résorptions augmentées,
- une diminution du nombre d'implants viables,
- un pourcentage diminué de fœtus viables.

Des morts fœtales chez le rat ont été induites par l'EGBE pour des doses correspondant à la DL₂₀ orale maternelle de 4000 mg/kg/J, au jour de gestation 7 à 14 [15].

La cause de la mort fœtale n'est pas recherchée lors des études expérimentales. Il s'agit du principal problème rencontré dans l'interprétation des études relatives à la mortalité fœtale due aux éthers de glycol. On peut alors se demander si un certain nombre de fœtus morts n'étaient pas porteurs de malformations létales, ce qui reviendrait à minorer le taux de malformations. Pour résoudre ce problème, il conviendrait de déterminer la date de survenue de la mort fœtale au cours de la période de gestation et analyser tous les fœtus un ou deux jours avant cette date, pour identifier ceux qui doivent logiquement mourir dans les jours suivants, suite à des malformations.

• Malformations fœtales

Des malformations qui ne témoignent pas d'un simple retard de croissance *in utero* sont observables après une exposition à l'EGME, EGEE, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME et 1PG2ME [31].

Ces malformations varient selon les espèces et touchent de nombreux organes :

- anomalies digitales,
- exencéphalie,
- fente palatine,
- dysplasie caudale,
- malformations craniofaciales,
- anomalies squelettiques axiales.

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 (E14 à E20), avec modification des taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral.

Les anomalies osseuses ne sont habituellement pas considérées comme malformatives dans la mesure où elles sont directement liées à un retard de croissance *in utero* qui s'explique par la baisse de l'alimentation maternelle et par la diminution de la prise de poids.

Résultats expérimentaux

De nombreuses études ont été menées pour évaluer le rôle réel de différents éthers de glycol quant à la survenue de malformations fœtales. Il s'agit notamment d'identifier les

périodes de la gestation à risque et de déterminer les doses incriminées. Toutefois, les résultats obtenus ne sont pas transposables d'une espèce à l'autre, ni d'un produit à l'autre.

Suite à l'administration orale d'EGME et EGEE, des **retards de croissance** et des **anomalies du squelette** ont été observés chez le rongeur pour des expositions répétées à des doses aussi basses que 31,25 mg/kg/J [15]. L'inhalation chronique d'EGME et d'EGEE par la femelle gravide à des doses de 50 ppm peut également pour certaines espèces se manifester par une diminution de la taille des portées, des défauts du squelette, des retards de croissance et des malformations, notamment chez les rongeurs [31].

L'administration d'une dose orale de 10 mmol/kg d'EGME (700 mg/kg) au jour 10,5 ; 11 et 11,5 après conception chez la souris donne lieu à l'observation de différentes **malformations des extrémités**. Les effets les plus prononcés sont observés après le dosage au jour 11,5 [57].

Le **développement neuronal** a été suivi chez la souris après administration sous-cutanée de 250 mg/kg d'EGME au jour de gestation 8. Des défauts de fermeture du tube neural sont apparus à des fréquences élevées par rapport aux contrôles, à tous les jours d'examen (jour de gestation 9, 10 et 18) [58]. Le mécanisme exact par lequel l'EGME perturbe la neurulation n'est pas parfaitement connu. Le processus de mort cellulaire a été analysé chez des embryons de souris en cours de neurulation et ayant subi une exposition à l'EGME au jour 8 de gestation à des doses identifiées comme susceptibles d'engendrer des défauts du tube neural. Le processus de mort cellulaire embryonnaire physiologique et celui induit par l'EGME ont les caractéristiques de l'apoptose. Une augmentation dose-dépendante de l'apoptose a été observée chez les embryons exposés à l'EGME. De plus, les données de mort cellulaire sont liées avec les malformations proches du terme précédemment observées, suggérant une relation entre cette mort cellulaire et les défauts du tube neural [59].

L'EGEE semble être moins foetotoxique et tératogène que l'EGME. Des études menées sur diverses espèces animales n'ont pas permis de démontrer de manière significative des effets tératogènes attribuables à l'EGBE, quelle que soit la voie d'administration [15].

Rôle des métabolites

L'embryotoxicité équivalente de l'EGME et de l'acide méthoxyacétique, et la réduction de l'embryotoxicité de l'EGME par inhibition de l'alcool déshydrogénase soulignent le rôle joué par l'acide méthoxyacétique dans l'embryotoxicité du composé parent. Le MAA interférerait avec le mécanisme de transfert des unités carbonées lors de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques [15].

Chez la souris, différentes doses d'EGME ont été administrées à la femelle gravide au jour de gestation 8 ou 9, soit par *bolus IV*, soit par diffusion sous-cutanée. La fréquence d'exencéphalie varie de 0 à 48 % pour des doses allant de 0 à 606 mg/kg. Elle est fortement liée à la concentration maximale d'acide méthoxyacétique atteinte, et non à l'aire sous la courbe temps-concentration de MAA dans le plasma maternel ou embryonnaire [60]. Cette étude souligne non seulement le rôle des métabolites acides dans la tératogénécité des éthers de glycol, mais également la notion de seuil de toxicité sur un laps de temps déterminé pour que l'effet tératogène se manifeste.

Importance de la chronologie exposition / période de gestation

L'embryotoxicité et la tératogénécité de l'EGME et des autres éthers de glycol dépendent largement du moment de l'exposition par rapport à l'organogenèse et de la durée de cette exposition.

Des doses uniques d'EGME de 500 mg/kg administrées à des femelles souris entre les jours 10 et 15 de leur gestation, ont conduit à une létalité embryonnaire dont l'importance est liée au moment de l'administration : la létalité embryonnaire varie de 100 % au jour 10 à 5 % au jour 15, comparée à 2 % chez les animaux contrôles. Cette relation a également été mise en évidence vis à vis de l'incidence des malformations : de 100 % à 0 % des fœtus porteurs de malformations ont été observés selon le moment de l'exposition [61]. Des résultats similaires ont été obtenus dans plusieurs études avec l'EGME et l'acide méthoxyacétique [31].

Les figures 11, 12 et 13 permettent une comparaison relative des effets de plusieurs éthers de glycol sur le développement de différentes espèces animales. Il ressort que :

- l'EGEE est plus nocif sur le développement de la souris que l'EGBE (figure 11),
- le DEGME est nettement plus nocif sur le développement du rat que l'EGDME (figure 12),
- le DEGDMME est plus nocif sur le développement du lapin que l'EGDEE (figure 13).

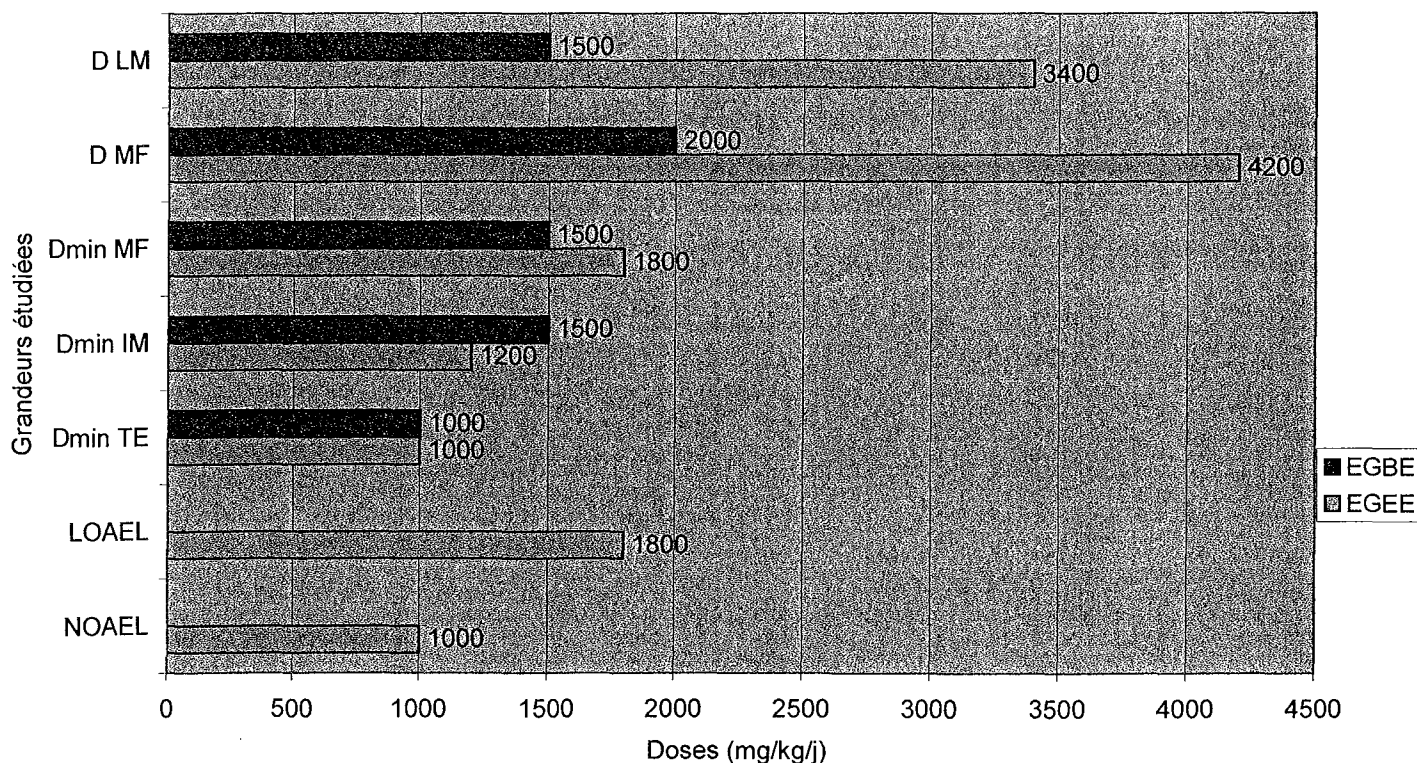


Figure 11 : Effets comparés d'EGEE et EGBE sur le développement, chez la souris CD1 (d'après expertise INSERM, [31]).

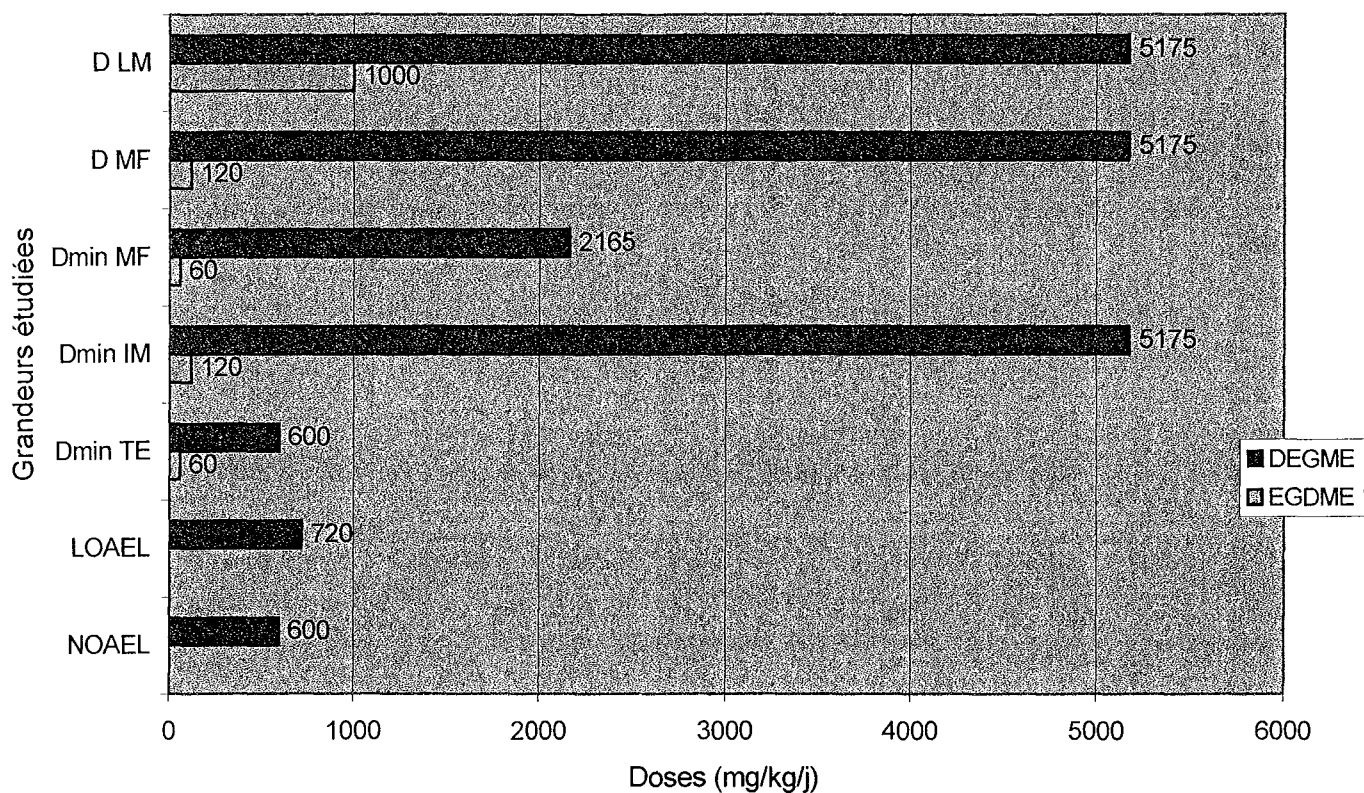


Figure 12 : Effets comparés d'EGDME et DEGME sur le développement, chez le rat Sprague-Dawley (d'après INSERM, [31]).

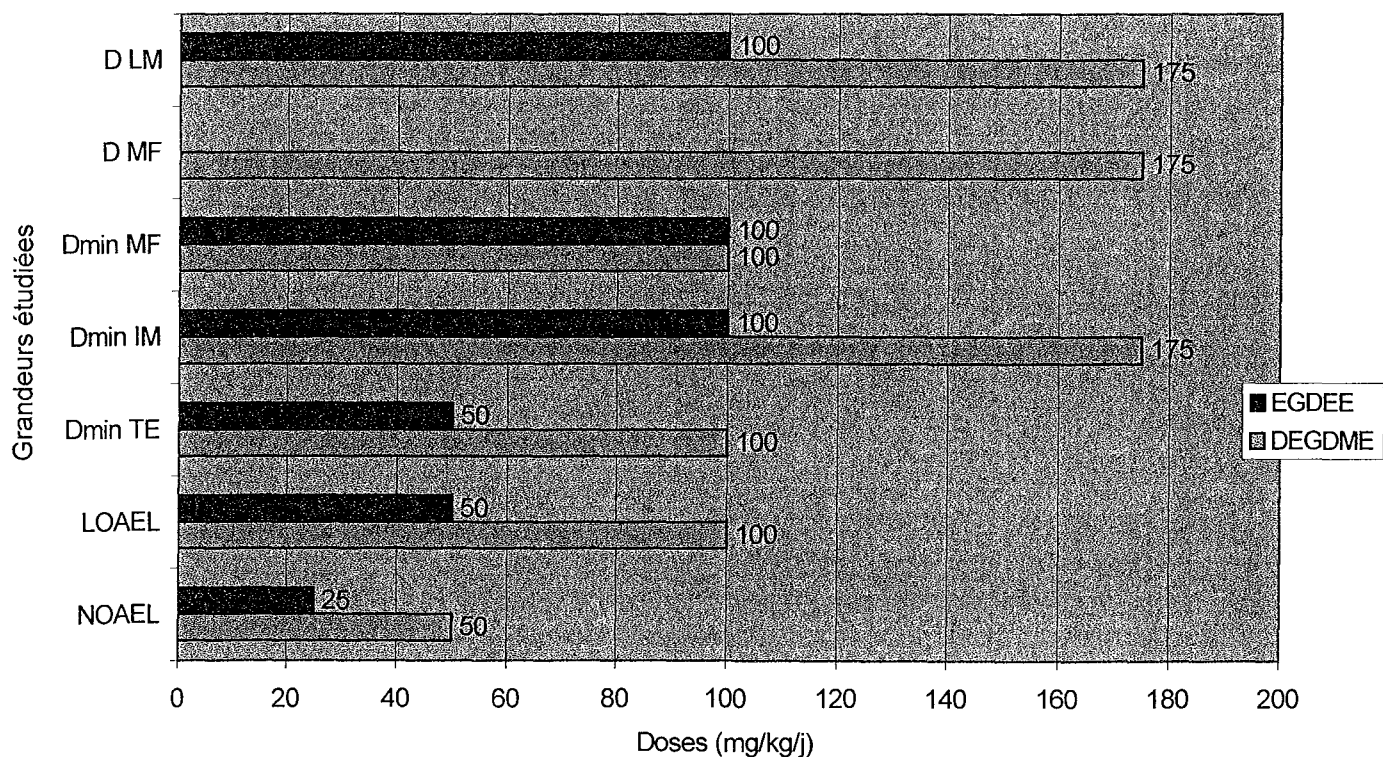


Figure 13 : Effets comparés de DEGDM et EGDEE sur le développement, chez le lapin NZW (d'après expertise INSERM, [31]).

Abréviations utilisées pour les figures 11, 12 et 13 :

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level,

LOAEL : Lowest observed adverse effect level,

D_{min} TE : doses minimales susceptibles d'entraîner une toxicité embryonnaire,

D_{min} IM : doses minimales entraînant une manifestation d'intolérance maternelle,

D_{min} MF : doses minimales entraînant des morts fœtales,

D MF : doses entraînant 100 % de morts fœtales,

DL : doses létales maternelles

Effets sur le développement chez l'animal

- Ethers de glycol pour lesquels un effet foetotoxique et tératogène est démontré : EGME, EGEE.

- Ethers de glycol pour lesquels un effet foetotoxique sans effet tératogène est démontré : EGBE.

- Ethers de glycol pour lesquels il existe une forte présomption d'effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) : DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME.

2.2. Dérivés de la série P

Les travaux disponibles sur les éthers de glycol dérivés du propylène glycol sont peu nombreux, du fait que ces dérivés sont apparus beaucoup plus récemment que les dérivés de la série E (fin des années 1970). Ils n'ont connu un réel essor que depuis les années 1990, lorsque les pouvoirs publics ont pris conscience du risque que représentaient les dérivés de l'éthylène glycol.

Il est toutefois probable que les isomères β des dérivés propyléniques du type 1PG2ME ou 1PG2EE, aient des effets toxiques semblables aux dérivés éthyléniques. Les quelques études qui ont inclus des dérivés de la série P parmi les produits testés donnent des résultats allant dans ce sens. Elles attribuent à ces isomères minoritaires des effets toxiques très proches de ceux de l'EGME ou de l'EGEE [31].

Cette similitude de profil toxicologique entre les isomères β de la série P et la série E s'explique par des profils métaboliques similaires, avec formation de composés aldéhydiques et acides.

En l'état actuel des connaissances, sous réserve de nouvelles études, les isomères α majoritaires des dérivés de la série P ne présentent aucun effet que ce soit testiculaire, embryotoxique et/ou hématologique.

3 - Données concernant la toxicité des éthers de glycol chez l'homme

Alors que la toxicité des éthers de glycol administrés à doses répétées est relativement bien documentée chez l'animal par de nombreuses données expérimentales, les effets de ces mêmes produits sont nettement moins bien connus chez l'homme. De nombreuses incertitudes persistent.

3.1. Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë chez l'homme est le plus souvent due à une ingestion accidentelle. Des cas ont été rapportés dans la littérature [15, 31, 33, 37]. Les personnes intoxiquées présentent généralement des **troubles neurologiques** par dépression du système nerveux central (SNC), **hématologiques**, **métaboliques** ou **rénaux**. Ils concernent principalement l'EGME, l'EGEE et l'EGBE.

Troubles neurologiques

Peu de publications rapportent les effets neurotoxiques de ces solvants. Il s'agit surtout de signes de dépression du système nerveux central lors d'administration à fortes doses. Cet effet est partagé par la plupart des solvants organiques.

Suite à des enquêtes épidémiologiques, deux éthers de glycol (EGME et EGPhE) sont suspectés d'être responsables de trouble mentaux et de cas d'encéphalopathies aiguës sévères, se manifestant par une agitation, une confusion et un coma.

1^{er} cas

Deux hommes ayant ingérés 100 ml chacun d'EGME pur ont développé une agitation progressive et une confusion de 8 à 18 heures après l'ingestion. La durée de ce syndrome n'est pas précisée. Ils ont par ailleurs développé une cyanose, hyperventilation, tachycardie et acidose métabolique. L'un a développé une insuffisance rénale aiguë, conséquence probable de l'acidose. Ces deux sujets se sont rétablis en 4 semaines [Nitter-Hauge, cité par 15].

2^{ème} cas

Une femme de 50 ans a présenté un coma 12 heures après l'ingestion de 250 à 500 ml d'un lave-vitres contenant 12 % d'EGBE. Les autres constituants du lave-vitres sont inconnus. Son état a nécessité une ventilation assistée pendant 5 jours [15].

Les données cliniques ne permettent toutefois pas de déterminer le délai d'installation des symptômes de toxicité sur le système nerveux central après exposition.

Troubles hématologiques

Une hémoglobinurie modérée associée à une érythropénie est apparue entre les troisième et sixième jours faisant suite à l'ingestion du produit lave-vitres dans le 2^{ème} cas précédemment cité. L'examen biologique a indiqué dans le sang un taux des hématies de 3,12 millions/mm³ et d'hémoglobine de 97 g/l. L'érythropénie persistait à la sortie de la patiente de l'hôpital au dixième jour.

Dans quatre autres cas rapportés d'ingestion massive de produits contenant de l'EGBE, ni hémolyse, ni hémoglobinurie n'ont été notées [15]. Il s'agit d'un **effet très inconstant, retrouvé dans peu de cas d'intoxications aiguës par des éthers de glycol.**

Troubles métaboliques et rénaux

Une acidose métabolique est généralement rapportée dans les cas d'intoxications aiguës par ingestion d'éthers de glycol. Cette acidose peut être sévère, mais le plus souvent résolue dans les 24 premières heures par des soins appropriés.

Il a été observé en expérimentation animale qu'une dégénérescence tubulaire et une nécrose au niveau rénal font fréquemment suite à une exposition aux éthers de glycol à doses élevées [15].

Chez l'homme, une protéinurie et des élévations modérées de la créatininémie sérique ont été rapportées. Une dégénérescence rénale tubulaire a pu être observée lors d'une autopsie dans un cas fatal d'ingestion d'EGME [15].

Troubles associés

Trois cas d'intoxication aiguë par l'EGME et dix cas d'intoxication par l'EGEE ont été rapportés en 1990 [31]. Les doses ingérées étaient comprises entre 50 et 100 ml pour l'EGME, 50 et 200 ml pour l'EGEE.

Les premiers signes d'intoxication sont survenus après 3 à 18 heures sous forme de nausées, vomissements, douleurs épigastriques, puis coma accompagné d'acidose métabolique, parfois associée à une hypokaliémie. Trois des malades ont développé un œdème aigu du poumon et deux d'entre eux un collapsus cardio-vasculaire à la suite duquel ils sont décédés. Un autre sujet est mort d'une pancréatite nécrosante. Chez les patients ayant survécu, des atteintes hépatiques cytolytiques et rénales bénignes, une lymphopénie et une hyperleucocytose ont été observées.

Six cas d'intoxication aiguë par l'EGBE ou son acétate ont été publiés [31]. Les effets liés aux biotransformations du composé initial sont assez similaires à ceux précédemment observés : dépression du SNC, acidose métabolique, néphropathie tubulaire aiguë, auxquels on peut ajouter hypertension artérielle.

Les signes les plus classiques d'intoxication par EGME, EGEE ou EGBE sont donc :

- une dépression du SNC,
- une acidose métabolique avec augmentation des anions non dosés,
- une néphropathie tubulaire,
- une cytolyse hépatique modérée, de façon non systématique.

Toutes ces manifestations sont majoritairement dues aux métabolites acides et aldéhydiques des éthers de glycol. Leur survenue est différée de quelques heures après la prise.

Une contamination cutanée étendue pourrait être à l'origine d'une telle intoxication, mais aucun cas n'a été rapporté où cette voie ait été mise en cause.

Le **traitement** de l'intoxication est avant tout **symptomatique**. Etant donné les voies métaboliques, 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.

3.2. Toxicité à moyen terme chez l'homme, troubles hématologiques

La littérature relative à l'hématotoxicité chronique des éthers de glycol chez l'homme est nettement moins riche que celle concernant l'animal. L'hémolyse semble très rare et la toxicité sur la moelle osseuse se manifeste le plus souvent par une neutropénie, plus rarement par une aplasie.

Hémolyse

De très rares cas d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés. Il s'agit le plus souvent des conséquences d'une ingestion massive accidentelle (cas d'une ingestion accidentelle de 300 ml d'un produit contenant 12 % d'EGBE) [62].

A l'heure actuelle, aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté suite à une exposition chronique aux éthers de glycol. Aucun cas n'a été observé chez les personnes professionnellement exposées à ces composés, y compris chez les sujets âgés les plus sensibles à un effet hémolytique, ou chez les personnes atteintes d'une maladie hémolytique constitutionnelle dont les hématies présentent une susceptibilité accrue aux agressions par différents agents exogènes.

Résistance des érythrocytes humains aux éthers de glycol, études expérimentales

De récents travaux menés *in vitro* ont confirmé la faible sensibilité des hématies humaines aux éthers de glycol, en particulier vis à vis de l'EGBE qui est pourtant le représentant de cette famille le plus hémolysant chez l'animal [63].

Afin de tester le potentiel hémolysant de l'EGBE chez l'homme, des érythrocytes humains ont été placés en incubation avec de l'acide butoxyacétique. Une hémolyse a uniquement été observée pour des concentrations plusieurs fois supérieures à celles requises pour produire une hémolyse complète sur les érythrocytes murins. Des concentrations supérieures à 2 mM d'EGBE sont nécessaires pour observer de façon inconstante des anomalies des hématies humaines comme une augmentation de volume. Une hémolyse

complète est observée à partir de 20 mM en acide butoxyacétique, métabolite en grande partie responsable de la toxicité de la molécule mère chez l'animal.

La relative résistance des érythrocytes humains a été confirmée *in vivo*. Trois hommes exposés par voie respiratoire pendant 8 heures à 200 ppm d'EGBE n'ont montré aucune augmentation significative de la fragilité osmotique de leurs hématies, alors que des augmentations significatives de la fragilité osmotique d'érythrocytes de rats et de souris ont été mises en évidence à des concentrations inférieures à 100 ppm d'EGBE pendant 7 heures [15].

Cette relative résistance des érythrocytes humains au pouvoir hémolytique des éthers de glycol reste inexpiquée à l'heure actuelle.

Toxicité médullaire

L'accumulation de cas suggère une toxicité possible des éthers de glycol sur les lignées sanguines, plus particulièrement sur la lignée polynucléaire neutrophile. **Les résultats de différentes enquêtes vont dans le sens d'un effet de ces produits sur la lignée neutrophile, sans toutefois apporter de certitude quant au rôle propre des éthers de glycol.**

Un nombre relativement élevé de travaux ont rapporté des cytopénies d'origine médullaire chez des salariés exposés à ces produits. Mais il existe très souvent une exposition à d'autres solvants qui peuvent tout aussi bien être responsables des cytopénies décrites. L'interprétation de ces études est donc toujours délicate.

Tableau XVI : Etiologie de la toxicité médullaire des éthers de glycol en milieu professionnel [31].

Secteur	Ether de glycol	Effet (nombre)	Référence
Peinture en chantier naval	EGME / EGEE	Anémie (10 %) Neutropénie (5 %)	Welch et Cullen, 1988
Lithographies	EGEE	Aplasia d'origine douteuse (1) Hypoplasies (4)	Cullen et coll., 1983
Fabrication de charpentes	EGME	Neutropénies (3) Anémie (2)	Larese et coll., 1992
Pose de parquets	EGME, EGEE, EGBE	Neutropénies, lymphopénies (CD4 et CD11)	Denkaus et coll., 1986
Peinture en chantier naval	EGEEA	Leucopénie (11 %)	Kim et coll., 1999

Plusieurs biais ne permettent pas de valider toutes ces observations :

- données anciennes pour certaines,
- manque de surveillance environnementale et biologique vis à vis de l'exposition réelle aux éthers de glycol dans la plupart des cas rapportés,
- absence de cas contrôle adéquat,

- multiplicité de produits chimiques auxquels les travailleurs sont exposés.

Des biopsies de moelle osseuse ont été réalisées sur 7 employés asymptomatiques du secteur de la lithographie, exposés professionnellement à des concentrations non mesurées d'EGME, des concentrations de 0,60 à 6,43 ppm de DPGME et à une variété d'autres solvants volatils. Trois biopsies ont révélé des aires multifocales d'atteinte du stroma de la moelle osseuse avec hypoplasie myéloïde et trois autres des hypoplasies myéloïdes sans atteinte du stroma.

Dans le même ordre d'idées, une étude des dossiers de maladies professionnelles déclarées au titre du benzolisme en Ile-de-France entre 1978 et 1987 a révélé que 29 dossiers reconnus en maladie professionnelle sur 74 comportaient une exposition professionnelle aux éthers de glycol. L'exposition était certaine dans 16 cas et très probable pour les 13 autres cas. Treize observations comportaient une **neutropénie**. Un cas d'aplasie médullaire et quinze cas d'hémopathie maligne ont été relevés. L'éther de glycol en cause était l'EGEEA pour 10 d'entre eux. Tous ces salariés étaient exposés de façon concomitante à des hydrocarbures de type xylène ou toluène pendant une durée variable de 9 mois à 9 ans. Malgré la co-exposition à d'autres solvants, les arguments en faveur d'un rôle possible des éthers de glycol sont essentiellement le fait que :

- sur les 24 cas de neutropénies reconnues, 13 étaient associées à une exposition aux éthers de glycol,
- une réversibilité à l'arrêt de l'exposition a pu être démontrée pour 6 cas sur 13.

Effets lymphocytaires

La toxicité des éthers de glycol sur les **populations lymphocytaires** semble bien moins importante que la toxicité observée sur la lignée granuleuse. Très peu d'atteintes des lignées lymphocytaires ont été décrites dans les différentes observations en milieu professionnel suite à des expositions aux éthers de glycol.

Des modifications des sous-populations lymphocytaires, similaires à celles observées dans les formes d'anémie aplasique immunodéficientes ou immunogénétiques, ont été détectées chez 9 parqueteurs exposés à différents solvants organiques. L'exposition aux solvants incluait notamment :

- EGME : moyenne 6,1 mg/m³, max. 150 mg/m³,
- EGEE : moyenne 4,8 mg/m³, max. 53 mg/m³,
- EGBE,
- butanol,
- isobutanol,
- toluène,
- xylène.

Considérant les concentrations sanguines de ces solvants, l'exposition prédominante était celle à l'EGME (moyenne 0,4 mg/l ; max 9,7 mg/l). Les modifications des populations lymphocytaires périphériques sont principalement des diminutions du nombre total de lymphocytes T et des T helpers, et une augmentation du nombre de cellules NK et B. La

numération en cellules suppressors n'a pas été affectée. Une diminution de l'hémoglobine et du compte de globules rouges a été relevée.

Selon les auteurs, il n'est pas déterminé que les modifications observées dans les comptes lymphocytaires soient indicatrices d'effets hématologiques et/ou immunologiques précoces pouvant éventuellement engendrer des désordres plus importants des systèmes hématopoïétique et/ou lymphocytaire [64].

Rôle leucémogène

Un rôle **leucémogène** possible des éthers de glycol a été suggéré par la survenue d'une leucémie aiguë chez deux salariés ayant successivement occupé le même poste de travail, exposé à l'EGBE et l'EGEEA [65].

Une étude cas-témoin des expositions professionnelles et environnementales dans 200 cas de leucémie aiguë myéloïde n'a pas révélé de responsabilité des éthers de glycol, à la différence du benzène [66]. Aucun Odd Ratio (OR) significativement élevé n'a été observé, quelque soit le groupe d'éthers de glycol considéré. L'OR pour une exposition au groupe I d'éthers de glycol incluant EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA était de 0,62 (IC 95 % 0,33-1,15 ; 26 cas). Les OR pour la leucémie myéloïde aiguë de type FAB M2 (nombre de cas non reporté) étaient supérieurs à un dans tous les autres groupes d'éther de glycol, mais aucune de ces augmentations n'était statistiquement significative [67].

D'autres travaux suggèrent au contraire que l'EGBE pourrait avoir un effet toxique sur les lignées leucémiques en induisant l'apoptose [31].

En l'état actuel des connaissances, **le pouvoir toxique des éthers de glycol sur les lignées cellulaires sanguines humaines est encore largement méconnu**, même si un faisceau de présomptions suggère un effet hypoplasiant médullaire de ces produits, agissant principalement sur la lignée neutrophile.

Mais les produits en cause, les doses toxiques et les éventuelles susceptibilités individuelles sont encore très mal connus. Dans quasiment toutes les études chez l'homme, les éthers de glycol sont associés à d'autres produits éventuellement toxiques pour la moelle osseuse. Cela rend plus difficile encore l'estimation de leur pouvoir toxique propre.

3.3. Effets à doses répétées sur la reproduction et le développement chez l'homme

La toxicité des éthers de glycol sur la reproduction humaine (effets testiculaires, anomalies menstruelles ou encore effets sur la fertilité) a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques (tableau XVII).

Fertilité masculine

Deux études majeures ont été conduites afin d'évaluer l'altération des fonctions testiculaires et de la fertilité de l'homme par le National Institute for Occupational Safety

and Health (NIOSH) aux Etats-Unis, en observant notamment la qualité du sperme de groupes professionnellement exposés.

La première étude, publiée en 1991, a comparé 73 peintres dans un chantier naval principalement exposés à l'EGEE et à d'autres solvants, à 40 administratifs ou dessinateurs non exposés aux solvants de peintures. L'exposition était confirmée par le dosage des métabolites acides dans les urines. L'enquête d'hygiène industrielle a révélé des expositions variables de 0 à 17,7 mg/m³ d'EGME (moyenne 2,6 mg/m³) et de 0 à 80,5 mg/m³ d'EGEE (moyenne 9,9 mg/m³). La recherche des métabolites urinaires (acide éthoxyacétique) a également suggéré une exposition cutanée importante [68]. Une diminution de la concentration du sperme chez les exposés (66 millions/cm³ versus 79 millions/cm³, p = 0,10) et une augmentation du pourcentage d'oligospermies (13,5 % versus 5 %, p = 0,12) ont pu être mises en évidence, en tenant compte de la consommation de tabac et du temps d'abstinence [69]. Aucune différence sur la morphologie et la fonctionnalité des spermatozoïdes n'a été relevée. Le groupe contrôle différait toutefois du groupe exposé par l'âge (moyenne d'âge plus élevée) et la consommation d'alcool plus fréquente. Ces facteurs auraient dû tendre à diminuer la concentration du sperme pour le groupe contrôle.

La seconde étude a été conduite chez 37 ouvriers d'une fonderie exposés à l'EGEE par rapport à 39 ouvriers non exposés a priori. Les deux groupes étaient similaires quant à l'âge moyen, la proportion de fumeurs, la consommation d'alcool ou de caféine et leurs antécédents médicaux. Le nombre moyen de spermatozoïdes par éjaculat était significativement plus faible parmi les travailleurs exposés que les non exposés (113 versus 154 millions / éjaculat, p = 0,05). Aucune différence n'a en revanche été notée pour le volume testiculaire, le volume d'éjaculat ou encore la morphologie et la fonctionnalité des spermatozoïdes [70].

La portée de ces deux études est amoindrie par les faibles taux de participation (respectivement 73 et 37 participants). De plus, l'exposition à de nombreux autres produits chimiques dans les milieux de travail rend difficile l'attribution des effets observés aux seuls éthers de glycol.

Une autre étude cas-témoin a été conduite parmi des patients consultant pour la première fois dans une clinique spécialisée dans les troubles de la fertilité. Le groupe étudié est constitué de 1019 cas diagnostiqués infertiles ou "subfertiles" et 475 cas diagnostiqués de fertilité normale. La définition des groupes est fondée sur la réalisation de spermogrammes. L'exposition possible aux éthers de l'éthylène glycol a été évaluée par la présence des métabolites urinaires. Au total, l'acide éthoxyacétique (EAA), suggérant une exposition à l'EGEE ou son acétate, a été détectée chez 39 cas et 6 contrôles (OR 3,11 ; p = 0,004). En revanche, l'acide méthoxyacétique (MAA) n'a été retrouvé que dans un cas et 2 contrôles [71]. Cette étude suggère donc un effet de l'EGEE, mais elle n'est pas concluante pour l'EGME. Alors que la période de latence attendue entre l'exposition et les effets sur la spermatogenèse est de plusieurs semaines, la présence des métabolites acides dans les urines indique une exposition pendant les quelques jours précédents. Une sous-estimation du risque réel est donc hautement probable dans cette étude.

Un ensemble de résultats concordants est en faveur de l'existence d'un lien entre l'infertilité masculine et une exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME et leurs acétates (tableau XVII). L'exposition a conduit à une diminution de la concentration du sperme, une oligospermie et des difficultés à concevoir. Un effet similaire des autres

éthers de glycol présents dans l'industrie des semi-conducteurs (DEGME, 2PG1MEA) ne peut être exclu. La qualité des études est inégale et les effets observés souvent difficiles à attribuer aux seuls éthers de glycol en raison des co-expositions à d'autres solvants.

Fertilité féminine

Il existe à l'heure actuelle moins d'évidences d'effets des éthers de glycol sur la fertilité féminine.

Des anomalies de la durée ou de la régularité des cycles menstruels ainsi qu'une diminution de la fertilité conduisant à un taux de fécondabilité abaissé ou des difficultés à concevoir un enfant, ont été rapportées chez des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux éthers de glycol. Ces observations ont essentiellement été rendues possibles par deux études de grande envergure conduites en parallèle aux Etats-Unis dans l'industrie des semi-conducteurs. L'objectif était d'examiner la fertilité et les issues de grossesse des employées de ces industries ou des épouses des hommes employés, en relation avec les nombreuses expositions présentes, parmi lesquelles les éthers de glycol [31].

Avortements spontanés

→ Une fréquence augmentée d'avortements spontanés a été notée chez des femmes employées dans l'industrie des semi-conducteurs. Les avortements spontanés ont été évalués par des interrogatoires structurés, en aveugle concernant l'historique professionnel. Un risque augmenté a été observé pour le process de diffusion et pour la photolithographie [72]. Les résultats suivants ont été obtenus (tableau XVIa) :

Tableau XVIa : Résultats de l'enquête de PASTIDES et coll, menée dans l'industrie des semi-conducteurs [72].

Secteurs d'emploi	Nombres de grossesses	Fréquence d'avortement spontané	Risque relatif	IC 95 %
Process de diffusion	18	39 %	2,2	1,1-3,6
Photolithographie	16	31 %	1,8	0,8-3,3
Non-exposé	398	18 %		

Le procédé photolithographique mettait notamment en jeu des éthers de glycol, du xylène et toluène. Suite à ce premier constat, des études épidémiologiques ont été initiées dans l'industrie des semi-conducteurs.

→ Le risque d'avortement spontané a été étudié dans une cohorte historique concernant 904 grossesses et 113 avortements cliniques, parmi 6088 employées de 14 industries des semi-conducteurs (tableau XVIb) :

Tableau XVIb : Résultats de l'enquête de SWAN et coll, menée dans l'industrie des semi-conducteurs [73].

Activité des femmes enceintes incluses dans l'étude	Fréquence d'avortement spontané	Risque relatif	IC 95 %
Fabrication	15 %	1,43	0,95-2,09
Hors fabrication	10,4 %		

Une fréquence plus élevée d'avortements spontanés a été observée dans le groupe d'employées de fabrication, avec contrôle d'un certain nombre de paramètres (âge, fumeur, groupes ethniques...). Mais différents solvants ont été incriminés (EGME, EGEE, fluorides...) [73].

Dans une étude prospective menée au sein des mêmes compagnies, 403 femmes ont été suivies pendant 5 cycles menstruels. Des échantillons journaliers d'urine ont été analysés pour confirmer la survenue éventuelle d'un avortement spontané et de pertes fœtales précoces (tableau XVIc).

Tableau XVIc : Résultats de l'étude prospective menée chez des femmes salariées du secteur des semi-conducteurs (d'après ESKENAZI et coll, [74, 75]).

	Nombre de grossesses	Nombre d'avortements spontanés	Fréquence d'avortement
Femmes recrutées dans la cohorte	19	12	63 %
Contrôles	33	15	46 %

Après contrôle de l'opportunité d'une grossesse ou de l'utilisation d'une contraception orale, une fécondabilité significativement réduite a été mise en évidence chez les employées exposées aux éthers de l'éthylène glycol avec un ratio de fécondabilité ajustée de 0,37 (IC 95 % 0,1-1,2) [74]. Parmi les femmes exposées aux éthers de glycol de la série E, les 3 grossesses concernées se sont soldées par un avortement spontané, soit un risque relatif de 2,0 (IC 95 % 1,5-2,8) [75].

Les composantes historiques et prospectives de ces deux études sont concordantes pour montrer un **effet de l'exposition aux éthers de glycol présents dans l'industrie sur le risque d'avortement spontané. Ce risque augmente avec le niveau d'exposition aux dérivés éthyléniques.**

Malformations congénitales, effets tératogènes

Plus récemment, une revue des quelques études épidémiologiques sérieuses menées sur le sujet a largement remis en cause le lien qui existerait entre une exposition de la femme durant sa grossesse et une fréquence accrue de malformations congénitales chez le fœtus [76]. Si l'exposition à certains éthers de glycol, incluant notamment l'EGME et l'EGEE, durant les périodes majeures de l'organogenèse induisent la malformation de plusieurs systèmes d'organes sur certains modèles animaux, la transposition de ces résultats chez l'espèce humaine reste incertaine.

Un syndrome malformatif particulier a été décrit au Mexique, proche mais différent du syndrome d'alcoolisme fœtal. Ce syndrome pourrait être lié à une forte exposition à l'EGME pendant la grossesse [31]. Il s'agit d'anomalies faciales (implantation anormale des cheveux, fentes palpébrales, mâchoires proéminentes...), de réductions des membres et de retards mentaux. La part génétique dans la survenue de ces malformations est toutefois difficile à estimer.

Quatre études épidémiologiques récentes ont évalué les relations entre l'exposition professionnelle aux éthers de glycol au cours de la grossesse et la survenue de malformations congénitales [76] :

- Une étude cas-témoin a été réalisée par Cordier et coll. en 1996/1997, auprès de salariées d'Europe de l'Ouest pour une large diversité de professions potentiellement exposées à différents éthers de glycol type EGME, EGEE, EGBE, PGME [77, 78]. 984 nouveaux-nés présentant une ou plusieurs malformations congénitales majeures ont été sélectionnés. Les malformations étaient détectées de façon prénatale (222 avortements thérapeutiques et 42 morts nés) ou pendant la première semaine de vie (720 cas) sur la période 1989 à 1992. Les malformations identifiées d'origine génétique ou résultant d'anomalies chromosomiques ont été exclues de l'étude. Un ou deux témoins ont été sélectionnés par cas parmi les naissances à terme sans malformations survenues dans le même hôpital ou la même région géographique. Les médecins et infirmières ont interrogé les mères en utilisant un questionnaire standardisé, de façon à collecter des informations sur la profession et l'exposition professionnelle aux éthers de glycol, entre autres. Les informations recueillies pour chaque profession incluaient une description de l'activité industrielle, des tâches réalisées, des produits manipulés, et de la fréquence d'emploi et période d'exposition. Les expositions professionnelles ont ensuite été évaluées par un hygiéniste industriel, en aveugle.
- Une étude cas témoin publiée en 1999 et réalisée sur une population de résidentes californiennes [Shaw et coll., 79]. Elle avait pour objectif d'évaluer le lien entre une exposition maternelle, loisirs et professionnelle, à des produits chimiques et la survenue d'anomalies du tube neural. L'étude a porté sur des grossesses menées à terme entre juin 1989 et mai 1991, chez des femmes résidant en Californie et n'ayant pas eu précédemment de grossesse affectée par une anomalie du tube neural. 538 cas (mort-nés ou naissances présentant une anomalie du tube neural) et 539 contrôles ont été inclus dans cette étude. Un questionnaire portant sur les tâches professionnelles et domestiques de la mère 3 mois avant la conception, 3 mois après et durant les deux trimestres de grossesse suivants ont été utilisés. Un hygiéniste a évalué l'exposition des mères à 74 produits chimiques, dont les éthers de glycol et leurs dérivés.
- Une étude de cohorte rétrospective menée chez des salariées américaines de l'industrie des semi-conducteurs (Gray et coll., 1996, [80]).
- Une étude cas-témoin réalisée en République slovaque en 2001 [Cordier et coll., 81] parmi des femmes enceintes salariées. 107 nouveaux-nés (vivants ou mort-nés) ou fœtus provenant d'avortements thérapeutiques et souffrant tous de malformations majeures ont été considérés comme cas dans le cadre de cette étude. Un témoin, nouveau-né indemne de toute malformation, a été sélectionné pour chaque cas. Deux chimistes ont évalué en parallèle et en aveugle les expositions des mères aux éthers de glycol au cours de leur grossesse.

Pour deux de ces études, les auteurs concluent à l'existence d'une association positive entre une exposition aux éthers de glycol au cours de la grossesse et les malformations observées d'un certain nombre d'organes. Une autre étude ne met en évidence aucune association entre exposition aux éthers de glycol et défauts du tube neural chez le fœtus. Enfin, la dernière n'a pas été exploitable du fait du nombre trop restreint de participants.

L'analyse détaillée de la méthodologie de ces quatre études, et plus particulièrement les analyses de sensibilité, révèlent que les résultats des trois études exploitables sont discutables [76].

Cordier et coll. [78] et Ha et coll. [77] ont conclu à une association positive entre une exposition aux éthers de glycol durant le premier trimestre de grossesse et la plupart des malformations observées. Les solvants incriminés étaient probablement EGBE, EGPE et certains éthers de glycol de poids moléculaire plus élevé, notamment ceux de la série P. Sur la base de toutes les malformations combinées, un Odd Ratio (OR) de 1,4 est obtenu, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 1,1 - 1,9. Plusieurs explications peuvent justifier un tel résultat :

- Les éthers de glycol, en particulier l'EGBE et l'EGPE et leurs acétates, sont bien responsables des malformations congénitales observées lors de l'étude. Cependant peu d'autres données épidémiologiques et mêmes toxicologiques soutiennent cette hypothèse.
- L'exposition professionnelle aux éthers de glycol durant le premier trimestre de grossesse n'est pas à l'origine des malformations. Mais les Odd Ratio ont été artificiellement surévalués par des problèmes d'ordre méthodologique. Des biais importants dans la sélection des témoins ont notamment été relevés [76].

L'implication des éthers de glycol dans la survenue de ces malformations manque d'arguments biologiques si l'on considère que les éthers de glycol auxquels les sujets ont été exposés, principalement EGBE, EGPE et série P, n'ont montré aucun potentiel tératogène chez l'animal, à l'exception de l'isomère minoritaire β du PGME. Maldonado et coll. [76] parlent même d'un manque de "conviction biologique". Les études animales sont cependant insuffisantes pour répondre à la question de la relation entre l'exposition à certains éthers de glycol et des malformations congénitales observées chez l'homme. Les résultats positifs chez certaines espèces animales ne préjugent pas de résultats positifs chez d'autres espèces ou chez l'homme. De même, des résultats négatifs chez certaines espèces ne préjugent en rien des résultats chez d'autres espèces ou chez l'homme.

Shaw et coll. [79] ne rapportent aucune association entre les expositions estimées aux éthers de glycol au cours de la grossesse et l'observation d'anomalies du tube neural, anencéphalie, spina bifida ou autres, chez le nouveau-né (tableau XVI_d).

Tableau XVI_d : Evaluation des effets tératogènes de certains éthers de glycol, résultats d'une étude cas-témoin menée en 1999 (d'après SHAW et coll., [79]).

Groupe auquel appartient rétrospectivement la mère	Nombre de cas	Nombre de témoins
"probablement exposée" aux éthers de glycol	75	80
"peut-être exposée" aux éthers de glycol	98	86
"non exposée" aux éthers de glycol	365	373

Cette étude aboutit au calcul d'un OR de 0,9 (IC 95 % : 0,7 - 1,3) [76], en utilisant les groupes "peut-être" et "non exposés" combinés comme groupe référence. Les éthers de glycol n'ont pas été évalués de façon spécifique dans cette étude, tout comme les niveaux et les fréquences d'exposition n'ont pas été évalués.

Gray et coll. [80] ont étudié les cas de malformations congénitales et autres troubles de la reproduction observés entre 1980 et 1988 parmi des personnes employées dans le milieu des semi-conducteurs, où le DEGDME, l'EGEEA et d'autres produits chimiques étaient très utilisés. Les investigateurs n'ont pas rapporté de cas suffisamment documentés de malformations congénitales observés chez des enfants de femmes en poste sur des process spécifiques ou exposées à des produits chimiques spécifiques au cours de leur grossesse. Le nombre de malformations examinées lors de cette étude était trop peu important pour évaluer de façon significative la relation entre l'exposition aux éthers de glycol de la femme enceinte et la survenue de malformations congénitales chez l'enfant à naître. De plus, aucun témoin n'a été recruté.

La dernière étude de Cordier et coll. [81] est assez semblable à la première d'un point de vue méthodologique. Elle a donné des résultats assez proches. Les estimations d'OR étaient supérieures à 1 pour l'exposition aux éthers de glycol pendant le premier trimestre de grossesse et six des sept groupes de malformations congénitales. L'OR global pour toutes les malformations congénitales combinées était de 2.3 (IC 95 % 0,7 - 7,0). Les mêmes biais que dans la première étude ont cependant été relevés et remettent en cause la pertinence de ses conclusions.

Les résultats actuels sont donc insuffisants pour d'une déterminer si une exposition professionnelle aux éthers de glycol durant la grossesse est réellement susceptible d'engendrer des malformations congénitales chez l'homme.

Tableau XVII : Principales études épidémiologiques relatives aux effets des éthers de glycol sur la reproduction et le développement chez l'homme [26].

Effets recherchés	Secteur d'activité	Exposition
Fertilité masculine		
Oligospermie	Peintres chantier naval	EGME, EGEE, dosage des métabolites urinaires
	Fonderie	EGEE, dosage des métabolites urinaires
Difficultés à concevoir	Semi-conducteurs	EGME, EGEE, DEGDME, 2PG1MEA
	Cas / témoins	Dosages des métabolites urinaires EAA, MAA
Fertilité féminine		
Anomalies menstruelles	Semi-conducteurs	EGME, EGEE, 2PG1MEA
Difficultés à concevoir	Semi-conducteurs	EGEE, DEGDME, 2PG1MEA
Embryotoxicité		
Avortements spontanés	Semi-conducteurs	EGME, EGEE, DEGDME, 2PG1MEA
Syndrome malformatif	Fabrication de transistors	EGME
Toutes malformations	Cas / témoins	EGEE, EGEE, DEGDME, DEGDME, DEGDME
Cancérogénicité		
LMA	Cas / témoins	Toute exposition
Cancer du testicule	Royal Navy	EGME, DEGDME

Les autres études sur les malformations (anomalies multiples, anomalies du tube neural, fentes orales) sont peu nombreuses et contradictoires. L'existence d'un risque accru d'anomalie du tube neural associée à 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 [31].

Effet cancérogène

Peu d'études sont disponibles sur les effets cancérogènes des éthers de glycol chez l'homme. Les quelques études épidémiologiques conduites sur la relation entre exposition aux éthers de glycol et différents types de cancer chez l'homme (LMA, cancer de l'estomac, cancer du testicule) n'apportent pas de résultats convaincants sur un effet cancérogène potentiel de ces solvants.

B) Evaluation des expositions de l'homme aux éthers de glycol

Le guide BIOTOX [82] regroupe les polluants les plus souvent rencontrés en milieu professionnel et les biomarqueurs correspondants sélectionnés pour mesurer l'imprégnation chez les sujets professionnellement exposés. Dans ce guide figurent de nombreux alcools aliphatiques (méthylique, éthylique, isopropylique...) et des glycols et dérivés tels que certains éthers de glycol.

1 - Méthodes d'évaluation de l'exposition aux éthers de glycol

Les éthers de glycol présentent de multiples usages industriels. Présents dans une très large gamme de produits de consommation courante, ils sont également utilisés par tout un chacun dans la vie de tous les jours. Produits ménagers, peintures murales, colles et vernis, produits cosmétiques et médicaments ne sont que quelques exemples de produits dans lesquels on peut les retrouver.

De fait, il existe une exposition professionnelle et domestique aux éthers de glycol. Cela concerne majoritairement les professions faisant usage de produits dans la composition desquels entrent un ou plusieurs éthers de glycol. Mais cette exposition existe également, dans une moindre mesure, pour les consommateurs.

Des méthodes d'analyse standardisées fiables et sensibles ont été mises au point pour évaluer l'exposition en milieu professionnel. En revanche, il est davantage fait recours à des extrapolations par scénarii d'exposition dans le cas des consommateurs.

Un certain nombre d'études ont été réalisées en milieu professionnel et permettent de prendre la mesure de l'exposition aux éthers de glycol.

1.1. Evaluation des expositions : surveillance atmosphérique et biologique

La prévention des risques découle directement d'une évaluation de l'exposition des travailleurs à des substances dangereuses. Cette évaluation passe par deux démarches complémentaires :

- la surveillance des atmosphères de travail,
- la surveillance biologique.

Surveillance des atmosphères de travail

La surveillance des atmosphères de travail consiste à évaluer les concentrations de la substance incriminée dans l'air inhalé. L'objectif est généralement de comparer les valeurs obtenues à des valeurs limites :

- **VLE** : Valeur Limite d'Exposition, définie pour des durées d'exposition inférieures ou égales à 15 minutes [83]
- **VME** : Valeur limite Moyenne d'Exposition, définie pour une période moyenne de 8 heures [83].

Dans le cadre de l'exposition aux éthers de glycol, seules des VME sont recommandées par le Ministère du travail pour plusieurs composés de cette famille de produits.

La surveillance atmosphérique apprécie tout ou partie de l'exposition : tout si l'absorption n'a lieu que par voie respiratoire ; un pourcentage variable en cas d'absorption complémentaire par voie digestive ou cutanée.

L'étude de l'exposition aux éthers de glycol est difficilement envisageable par une seule surveillance des atmosphères de travail. Ces produits sont en effet caractérisés par leur faible volatilité, et leur mode d'utilisation favorise la pénétration cutanée [84]. Une surveillance biologique est donc également nécessaire s'il on veut avoir une vue aussi exhaustive que possible de l'exposition.

Surveillance biologique

La surveillance biologique est une démarche complémentaire de la surveillance atmosphérique pour apprécier l'exposition des travailleurs aux substances chimiques. Cette méthode intègre toutes les voies d'absorption et toutes les sources d'exposition, professionnelles et extraprofessionnelles. Elle consiste à mesurer dans des fluides biologiques des paramètres pouvant être soit la substance elle-même, soit un ou plusieurs de ses métabolites.

L'interprétation des données doit tenir compte de nombreux facteurs susceptibles d'influencer le métabolisme de la substance (absorption, biotransformation, élimination) tels que :

- la charge physique de travail,
- le statut physiologique,
- l'hygiène personnelle,
- les habitudes tabagiques,
- la consommation d'alcool et/ou de médicaments,
- l'exposition simultanée à plusieurs substances...

Dans le cas des éthers de glycol, étant donné leur métabolisme, le rôle toxique des métabolites obtenus et leur élimination majoritairement urinaire, la surveillance biologique concerne des prélèvements d'urine et le dosage des métabolites alcoxyacétiques essentiellement.

La surveillance biologique présente certains avantages par rapport aux contrôles individuels de l'exposition dans l'air inhalé :

→ Les concentrations des substances dans l'air inhalé varient dans le temps. Ces variations sont plus ou moins atténuées dans les milieux biologiques (phénomène de "cumul des doses" dans le temps) [85].

→ Pour deux salariés effectuant des tâches différentes dans la même atmosphère, les variations de rythme respiratoire selon l'intensité d'effort physique, influencent de façon importante la quantité inhalée [84]. Une surveillance biologique menée en parallèle peut apporter des informations plus réalistes.

→ La surveillance biologique permet d'apprécier l'exposition globale, et non uniquement par voie respiratoire, des travailleurs aux substances chimiques. Il s'agit d'un point important dans le cas des éthers de glycol qui sont particulièrement bien absorbés par voie cutanée.

→ La surveillance biologique peut être menée à posteriori. C'est un avantage notable lors de certaines campagnes de prélèvement.

Ainsi, la surveillance biologique permet de :

- déterminer s'il existe un risque d'absorption par voie cutanée ou digestive,
- venir renforcer les contrôles d'exposition dans l'air des lieux de travail,
- évaluer l'efficacité des équipements de protection,
- déceler une exposition autre que professionnelle. La surveillance biologique des métabolites des éthers de glycol permet ainsi de mettre en évidence une exposition éventuelle des consommateurs. C'est un paramètre auquel il est couramment fait recours au cours des études épidémiologiques pour confirmer une exposition aux éthers de glycol.

En France, des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) ont été déterminés pour un certain nombre de substances chimiques. Dans l'expression "indicateur biologique d'exposition", le mot exposition désigne toutes les circonstances à l'origine de l'absorption d'une substance par l'organisme, par quelque voie que ce soit. L'abréviation IBE utilisée recouvre à la fois le paramètre biologique à doser et la valeur qui lui est attribuée.

Les valeurs guides sont établies au regard des données techniques, toxicologiques et épidémiologiques développées sur le territoire ou tirées de la littérature internationale. Classiquement, la mesure d'un ou plusieurs IBE établit, sur un prélèvement biologique (sang, urine, air expiré) provenant d'un sujet exposé, la concentration du polluant ou de l'un de ses métabolites spécifiques. Ce type de mesure peut refléter la dose interne au niveau de l'organe cible. C'est donc celle qui est susceptible d'une action toxique pour l'organe.

1.2. Analyse des éthers de glycol atmosphériques en milieu professionnel

L'évaluation de l'exposition atmosphérique aux vapeurs d'éthers de glycol est effectuée par prélèvement individuel de longue durée (8 heures) sur la durée totale du poste

de travail ou pendant une période plus courte sous réserve que celle-ci soit représentative de l'exposition pendant la totalité du poste de travail.

Ce prélèvement est effectué par aspiration au travers d'un système de piégeage type cartouche de charbon actif porté à hauteur des voies respiratoires du salarié. L'analyse est ensuite effectuée par chromatographie en phase gazeuse et détection à ionisation de flamme. La limite de détection de la plupart des éthers de glycol se situe à 0,1 ppm [7]. La chromatographie en phase gazeuse couplée à l'ionisation de flamme permet de mesurer l'exposition à différents éthers de glycol en présence d'autres solvants comme la méthyléthylcétone, le toluène, l'isobutanol ou le m-xylène, piégés au cours du prélèvement sur charbon actif [86]. Cette méthode autorise notamment le dosage de EGBE, EGBEA, 2PG1ME, 2PG1MEA, 2PG1EE, EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA (Annexe VII).

Le niveau d'exposition est ensuite calculé à partir des concentrations obtenues dans les échantillons prélevés.

1.3. Surveillance biologique de l'exposition aux éthers de glycol

La base de données BIOTOX, disponible en ligne, apporte des informations précieuses pour la surveillance biologique d'exposition à différentes substances chimiques, dont certains éthers de glycol. Elle a pour objectif de répondre aux principales questions que peut se poser le médecin face à la mise en place d'une surveillance biologique. Il s'agit d'un recueil d'informations sur une centaine de substances auxquelles le salarié est susceptible d'être exposé et pour lesquelles une biométrie existe. Biotox recense également une soixantaine de laboratoires susceptibles de réaliser ces dosages.

Compte tenu du risque de contamination cutanée et du pouvoir important de pénétration cutanée des éthers de glycol, l'exposition à ces composés est également mesurée au moyen de prélèvements biologiques.

Les métabolites urinaires marqueurs de l'exposition sont :

- pour EGME et EGMEA, l'acide méthoxyacétique,
- pour EGEE et EGEEA, l'acide éthoxyacétique,
- pour EGBE et EGBEA, l'acide butoxyacétique.

La détermination des concentrations urinaires en acide 2-méthoxyacétique en fin de poste et en début de semaine de travail, constitue un bon reflet de l'exposition à l'EGME durant la semaine précédente. C'est un paramètre spécifique corrélé avec le niveau de l'exposition [87].

Il en est de même avec l'acide 2-éthoxyacétique pour l'exposition à l'EGEE. La valeur guide d'IBE utilisable en France est de 100 mg/g de créatinine [87].

Le résultat reste difficile à interpréter. Il dépend de la charge de travail, de la pénétration cutanée, de la consommation concomitante d'alcool qui diminue l'élimination urinaire du métabolite mesuré.

L'acide 2-butoxyacétique permet également de surveiller l'exposition à l'EGBE. Sa demi-vie d'élimination de 4 à 6 heures est beaucoup plus courte que celle de ses homologues inférieurs, 77 heures pour l'acide 2-méthoxyacétique et 42 heures pour l'acide éthoxyacétique. Ce paramètre biologique spécifique reflète donc l'exposition du jour même à l'EGBE. Il existe là encore des variations individuelles importantes liées à l'existence d'une pathologie hépatique ou rénale, à l'alimentation, à l'exercice physique, la charge de travail... Il n'y a pas de valeur guide utilisable en France actuellement.

Les concentrations urinaires des acides marqueurs biologiques d'exposition sont déterminées pour chaque salarié sur un échantillon d'urine recueilli en début et fin de poste de travail. La présence d'acide méthoxyacétique, d'acide éthoxyacétique et d'acide butoxyacétique est généralement recherchée par chromatographie capillaire en phase gazeuse et détectée après dérivation avec le bromométhylpentafluorobenzène par ionisation de flamme [7]. Pour chacun de ces acides alcoxyacétiques, la limite de détection se situe à 2 mg/l d'urine [7]. Les concentrations sont généralement mesurées par étalonnage interne au moyen de l'acide 3-chloropropionique [88].

Le dosage des acides alcoxy-acétiques urinaires est beaucoup plus souvent réalisé que celui des alkylglycols dans le sang [87]. Peu de données sont disponibles concernant ce dernier.

Le dosage de l'acide D-glucarique urinaire est actuellement proposé pour la surveillance des sujets exposés professionnellement aux vapeurs d'EGBE [89].

Récemment le dosage des glycosaminoglycanes et la mesure de l'activité de la β N-acétylglycosaminidase urinaire ont été recommandés pour la surveillance de l'exposition aux éthers et esters de glycol [90].

Les dosages de l'éther monométhyle du propylène glycol (2PG1ME) dans le sang et les urines en fin de poste et en fin de semaine de travail ont été proposés. Leur utilité est discutable en raison de l'absence de corrélation significative entre les concentrations atmosphériques, sanguine et urinaire du PGME [91].

L'évaluation de l'exposition aux autres éthers propyléniques est uniquement appréhendée par le biais de prélèvements atmosphériques.

Les variations du volume des urines affectent les résultats. La mesure du taux d'excrétion fournit généralement des indications plus précises, mais il est rarement possible de recueillir toutes les urines émises sur une période de temps donnée. Une mesure de concentration urinaire fournit des indications sur l'exposition, mais la fiabilité de l'évaluation est limitée par la variabilité du taux d'excrétion. La concentration urinaire rapportée à l'excrétion des substances dissoutes permet dans une certaine mesure de corriger l'incidence des variations de la diurèse. La créatinine urinaire est dosée par une méthode spectrophotométrique dérivée de la méthode de Jaffé. Les résultats sont alors exprimés en mg d'acide alcoxyacétique par gramme de créatinine.

1.4. Autres méthodes analytiques envisageables

D'autres techniques que la chromatographie gazeuse couplée à une détection par ionisation de flamme sont envisageables. Le couplage à la capture d'électron est souvent

utilisé et la spectrométrie de masse est très sensible (tableau XVIII) et permet l'analyse de traces dans des mélanges complexes.

Tableau XVIII : Seuil de détection de différentes méthodes chromatographiques [4].

Méthodes d'analyse	Méthodes de détection				
	UV	Ionisation de flamme	Capture d'électrons	Détection de radioactivité	Spectrométrie de masse
CPG		20-100 pg	0,1 pg	0,1 pg	< 0,1 pg
HPLC	ng			0,1 pg	< 0,1 pg

Les méthodes modernes de détection des alcools, des glycols et de leurs métabolites dans le sang et/ou l'urine font essentiellement appel aux techniques chromatographiques :

- en phase gazeuse après dérivation éventuelle et détection par ionisation de flamme ou spectrométrie de masse,
- liquide haute performance, couplée à une détection UV,
- ionique et détection par conductimétrie.

Tableau XIX : Méthodes utilisées pour évaluer l'exposition aux éthers glycol [4].

Méthodes	Préparation des échantillons	Prélèvements atmosphériques	Prélèvements biologiques
CPG / Ionisation de flamme	Oui	++	++ analyse des métabolites
CPG / Capture d'électrons	Oui	++	++ analyse des métabolites
CPG / Détection de radioactivité	Oui		+ analyse des métabolites, non applicable à l'homme
CPG / Spectrométrie de masse	Oui	+	+ analyse des métabolites
HPLC / UV	Non		+ faible sensibilité
HPLC / Détection de radioactivité	Non		+ non applicable à l'homme
HPLC / Spectrométrie de masse	Non		+++ analyse des métabolites

CPG : chromatographie en phase gazeuse, CLHP : chromatographie liquide haute performance

L'étude des différentes voies métaboliques des éthers de glycol fait souvent appel à la chromatographie en phase gazeuse, couplée à l'ionisation de flamme, la capture d'électrons, la détection de radioactivité ou la spectrométrie de masse (tableau XIX). Les métabolites glucuro- ou sulfo- conjugués sont hydrolysés avant analyse et donc non dosés [4]. La CPG nécessite une préparation des échantillons.

La chromatographie liquide haute performance est très utilisée dans les études récentes pour la séparation des métabolites libres ou conjugués. Elle ne nécessite pas de

préparation importante des échantillons. La sensibilité de détection par absorption UV étant faible (tableau XVIII), le recours à la spectrométrie de masse est nécessaire.

La méthode d'analyse par HPLC/spectrométrie de masse est donc une méthode de choix qui permet d'atteindre des seuils de détection faibles, compatibles avec des taux d'exposition de quelques ppm.

A l'exception du CO₂, tous les autres métabolites et notamment les acides alcoxyacétiques peuvent être séparés et dosés par l'association de ces techniques [92].

2 - Données d'exposition

La grande majorité des études ont été réalisées en milieu professionnel, dans le but d'évaluer l'exposition des salariés au cours d'activité les exposant à des quantités plus ou moins importantes d'éthers de glycol.

Le risque d'une exposition potentielle des consommateurs aux éthers de glycol a été soulevé à plusieurs reprises au cours des dernières années et a largement été relayé par les médias. Divers travaux menés à l'initiative des autorités sanitaires ont été rendus publiques récemment, avec pour objectif de mieux appréhender l'exposition des consommateurs.

2.1. Données d'exposition en milieu professionnel

Parmi les différentes études menées par l'INRS sur ces produits, une campagne d'évaluation de l'exposition aux éthers de glycol de grande envergure a été réalisée entre 1988 et 1993, dans 55 entreprises sélectionnées pour leur pratique d'activités à risque d'exposition aux éthers de glycol.

Une grille d'estimation des expositions des salariés aux éthers de glycol a été élaborée pour divers secteurs industriels [7]. L'exposition des salariés manipulant des cosmétiques et des fluides de coupe peut être considérée comme faible. Parmi les secteurs utilisant des peintures, encres ou vernis, ceux où les expositions les plus fortes sont décelées sont la peinture aéronautique, la sérigraphie, la fabrication de circuits imprimés, le vernissage métallique et la fabrication de peintures.

L'exposition a été évaluée sur un échantillon de 944 salariés à partir de prélèvements atmosphériques (1746 au total) et biologiques (2315 échantillons d'urine traités), répartis dans les différents secteurs d'activités concernées (figures 14) [93]. Les activités ont été choisies pour leur nature à mettre le salarié en contact avec l'une des quatre grandes catégories de produits à usage professionnel contenant des éthers de glycol :

- les peintures, encres et vernis,
- les produits d'entretien,
- les cosmétiques,
- les produits à usage métallurgique et mécanique.

Figure 14: Répartition des prélèvements atmosphériques dans l'étude de l'INRS selon les secteurs d'activité [88].

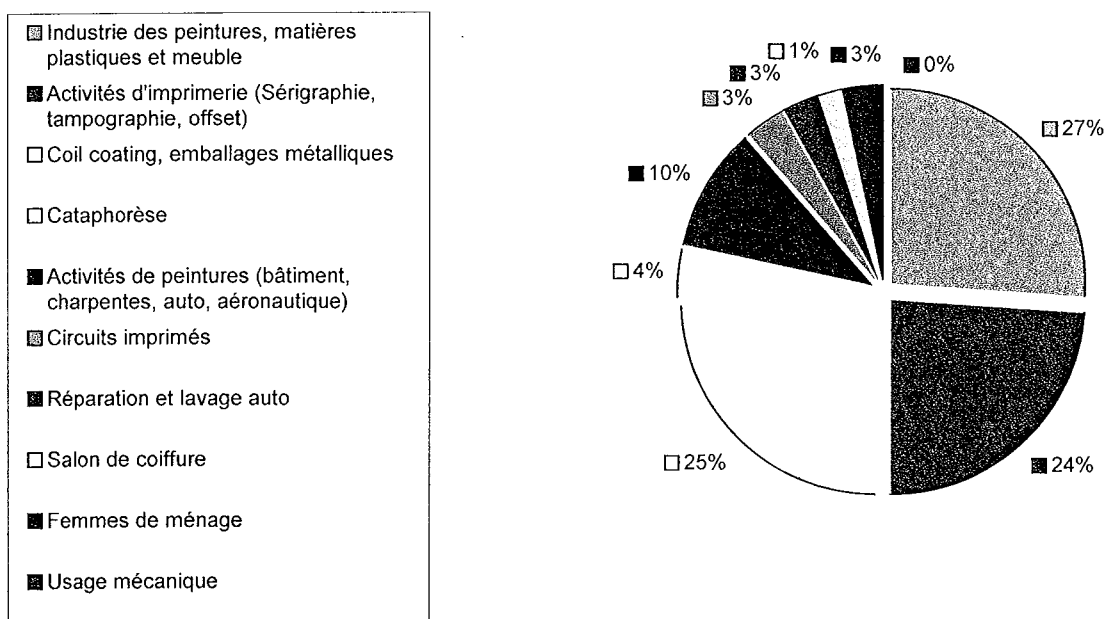
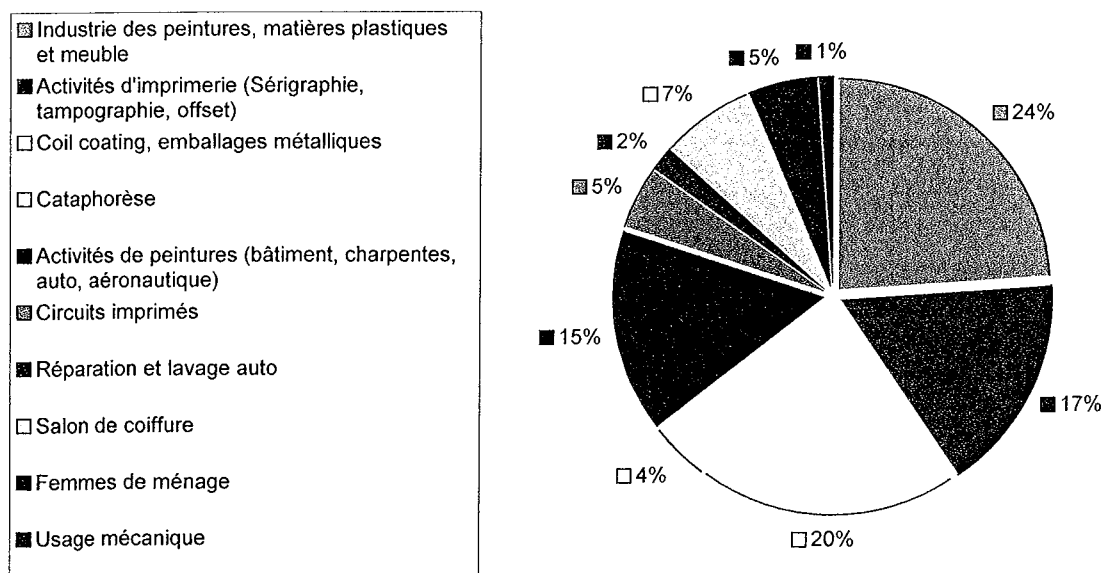


Figure 14: Répartition des prélèvements biologiques dans l'étude de l'INRS selon les secteurs d'activité [88].



Ces investigations sont représentatives des principales possibilités d'exposition aux éthers de glycol lors d'activités professionnelles.

Dans la mesure du possible, un recueil d'échantillon d'urine a été effectué pour chaque salarié en début et fin de poste de la journée au cours de laquelle était réalisée la mesure d'exposition.

a- Utilisation de peintures, encres et vernis

Les résultats relatifs à l'utilisation de peintures, encres et vernis sont présentés dans les figures 15, 16 et 17 (Annexe VIII).

L'EGEE et son acétate sont les deux éthers de glycol les plus fréquemment détectés dans l'air des lieux de travail au cours de ces activités.

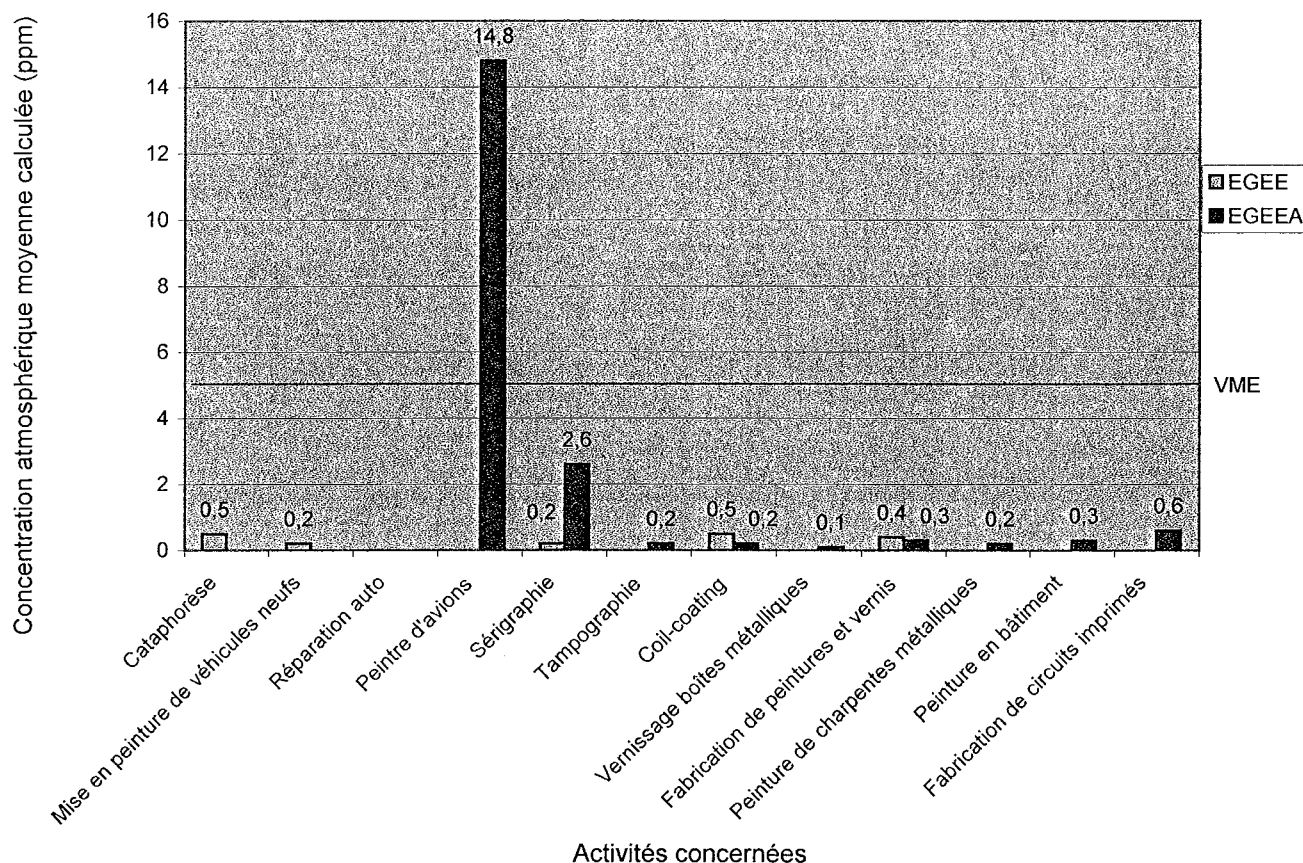


Figure 15 : Résultats des prélèvements atmosphériques pour EGEE et EGEEA, correspondant à l'utilisation de peintures, encres et vernis (d'après VINCENT, [93]).

Les salariés les plus exposés étaient ceux de l'aéronautique et de la sérigraphie. Ce constat a été confirmé par les résultats des prélèvements biologiques (figure 18, Annexe IX). La concentration urinaire moyenne en acide éthoxyacétique relevée en fin de poste atteint un maximum de 109,1 mg/g de créatinine chez les salariés de l'aéronautique et de 20,2 mg/g de créatinine chez les employés en sérigraphie [93].

La mise en peinture dans l'aéronautique est la seule activité où l'exposition a été supérieure à la VME au cours de cette étude [94]. Ceci s'explique probablement par le fait que les phases de peintures dans l'aéronautique sont longues et aboutissent à une pollution atmosphérique considérable, associée à une pénétration cutanée relativement importante, comme semblent le confirmer les dosages biologiques. Des mesures de protection respiratoire seules seront ici insuffisantes.

Pour la plupart des autres activités de peintures et vernissage, l'exposition à l'EGEE et son acétate était inférieure à 0,5 ppm.

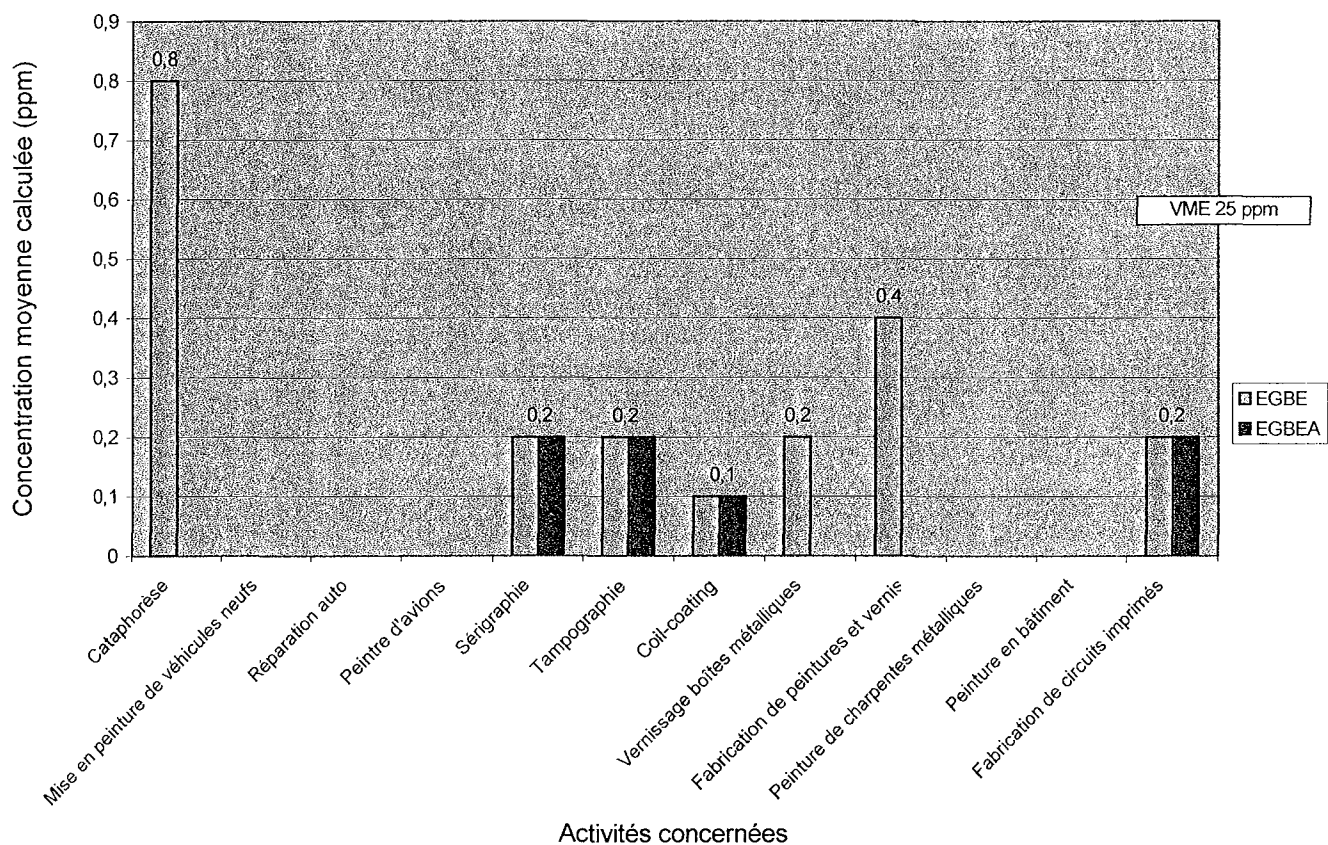


Figure 16 : Résultats des prélèvements atmosphériques concernant EGBE et EGBEA, correspondants à l'utilisation de peintures, encres et vernis (d'après VINCENT, [93]).

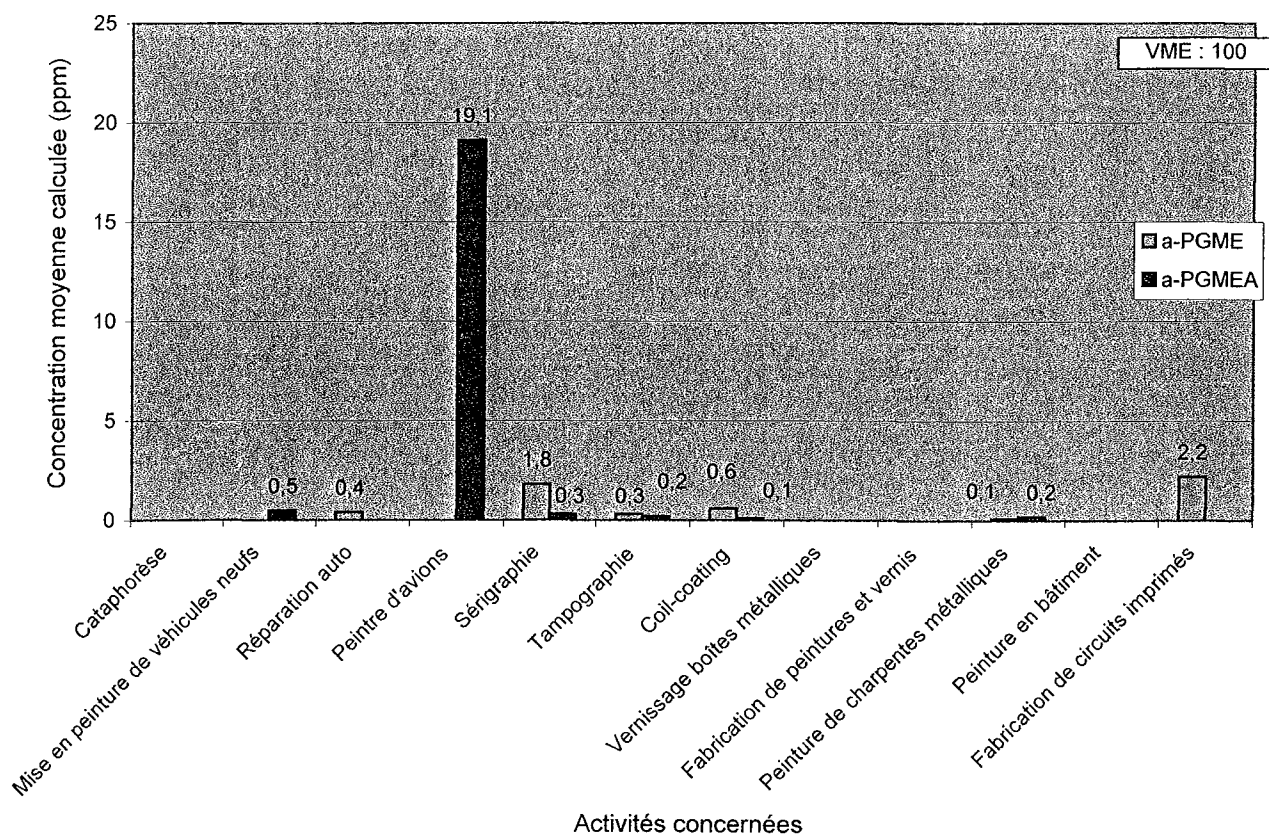


Figure 17 : Résultats des prélèvements atmosphériques concernant PGME et son acétate, correspondants à l'utilisation de peintures, encres et vernis (d'après VINCENT, [93]).

L'exposition à l'EGBE a été la plus importante pour les salariés travaillant dans le traitement de surface par cataphorèse. Les résultats de l'exposition atmosphérique sont corroborés par les résultats biologiques. La voie de pénétration cutanée joue probablement un rôle majeur.

Ces résultats sont à rapprocher des effets observés sur la fonction de reproduction, notamment chez les salariées employées dans la fabrication de circuits imprimés et semi-conducteurs.

b- Utilisation des produits d'entretien et cosmétiques

L'évaluation de l'exposition aux éthers de glycol suite à l'utilisation de produits d'entretien a été réalisée auprès de 16 femmes de ménage appartenant au service de nettoyage de l'hôtel d'une commune et de 13 employés chargés du nettoyage de véhicules dans 4 garages différents.

Tableau XX : Résultats des prélèvements atmosphériques et biologiques correspondant à la manipulation de produits d'entretien et de cosmétiques (d'après VINCENT, [93]).

Activité	Concentrations atmosphériques (ppm)	Concentrations urinaires (mg/g de créatinine)
Utilisation de produits d'entretien		
Femme de ménage	EGBE < 0,1	BAA début de poste < 2 BAA fin de poste < 2 MAA et EAA n.d.
Laveur de voitures	EGBE 1,8	BAA début de poste 15,1 BAA fin de poste 96,5 MAA et EAA : n.d.
Manipulation de cosmétiques		
Salons de coiffure	Aucun solvant détecté	Aucun acide alcoxy-acétique détecté

BAA : acide butoxyacétique, MAA : acide méthoxyacétique, EAA : acide éthoxyacétique

n.d. : aucune concentration d'acide alcoxy acétique supérieure à 2 mg/l d'urine n'a été détectée dans la série d'échantillons en mg par g de créatinine.

Les femmes de ménage sont faiblement exposées (tableau XX). L'EGBE est l'éther de glycol entrant le plus fréquemment dans la formulation des produits d'entretien. Sa concentration atmosphérique maximale mesurée était de 0,4 ppm pour une moyenne inférieure à 0,1 ppm [95]. La concentration maximale en acide butoxyacétique dans les urines prélevées en fin de poste de travail était de 3,3 mg/g de créatinine [95]. Cette exposition relativement modérée peut s'expliquer par la faible durée d'utilisation des produits d'entretien, environ 30 minutes par poste de travail.

L'exposition atmosphérique à l'EGBE pour des salariés affectés au nettoyage de voitures neuves ou d'occasion est nettement plus importante. Elle se situait entre 0,1 et 7,2 ppm [95]. Les concentrations en acide butoxyacétique peuvent atteindre 371 mg/g de créatinine (moyenne de 96,5 mg/g). Il s'agit de la deuxième profession la plus exposée de cette étude, tous types d'éthers de glycol confondus (figure 18).

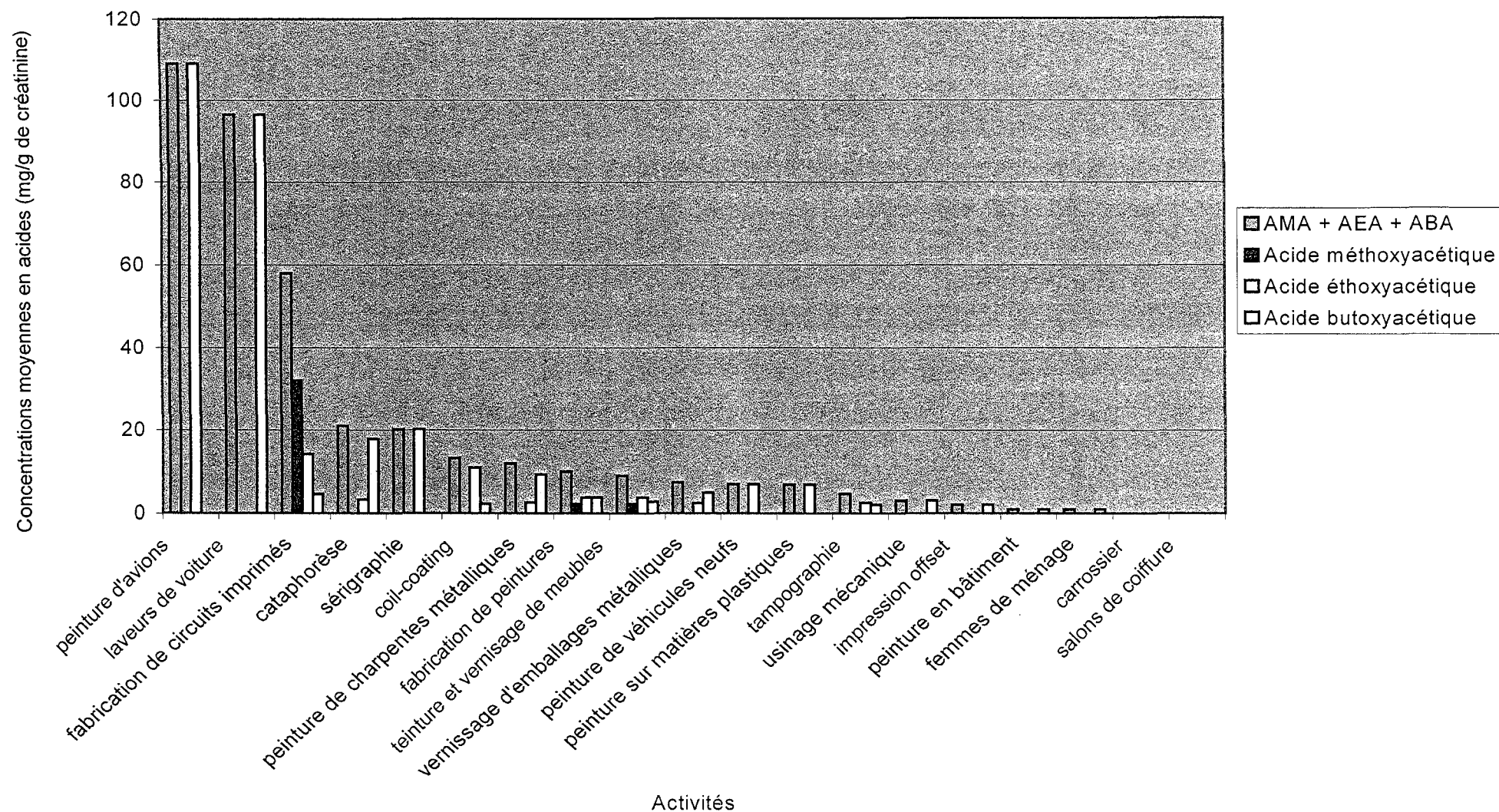


Figure 18 : Concentrations moyennes en acide alkoxy-acétiques retrouvées dans des échantillons d'urines prélevés en fin de poste, pour différentes activités (d'après VINCENT, [93]).

Cette exposition plus importante que celle des femmes de ménage s'explique probablement par une durée d'utilisation plus importante (plusieurs heures par jour) et un contact cutané non négligeable avec les produits utilisés. En outre, le travail en milieu confiné peut laisser supposer que l'exposition peut également se faire par ingestion.

L'évaluation de l'exposition aux éthers de glycol suite à la manipulation de cosmétiques a été réalisée par une enquête auprès de 53 salariés travaillant dans 10 salons de coiffure différents. Les concentrations atmosphériques n'ont pas été mesurées par prélèvements individuels mais par des mesures d'ambiance à poste fixe. Divers éthers de glycol sont retrouvés dans les produits de coloration, mais aucun dérivé n'a été détecté dans l'air des lieux de travail, ni aucun métabolite acide à une concentration supérieure à la limite de détection dans les urines recueillies en fin de poste [96]. Ceci est probablement dû aux faibles quantités de produits de coloration utilisées et au port de gants pour appliquer les teintures.

c- Utilisation des fluides de coupe

Dans ce dernier secteur d'activité exposé aux éthers de glycol, l'exposition n'a été évaluée que par un suivi biologique. Aucun prélèvement atmosphérique n'a été réalisé.

L'éther de glycol retrouvé dans les fluides de coupe était principalement l'EGBE. Les concentrations en acide butoxyacétique mesurées en fin de poste dans des échantillons d'urine prélevés chez 13 salariés variaient de valeurs inférieures au seuil de détection de la méthode jusqu'à 8,3 mg/g de créatinine [88], pour une moyenne de 3,2 mg/g [93]. Il s'agissait donc d'une exposition relativement faible.

La figure 18 permet une classification des activités étudiées par l'INRS en fonction de l'exposition aux éthers de glycol évaluée de façon globale par une surveillance biologique. Il en ressort clairement que les professions les plus exposées étaient les peintres du secteur de l'aéronautique, les laveurs de voitures et les employés en sérigraphie.

D'autres résultats sont disponibles en terme d'exposition professionnelle aux éthers de glycol, notamment dans une base de données dénommée COLCHIC. Cette base regroupe l'ensemble des résultats de mesures d'exposition aux agents chimiques et d'analyses de produits industriels, réalisées par les huit laboratoires interrégionaux de chimie des caisses régionales d'assurance maladie de la sécurité sociale et les laboratoires de l'INRS. Ces résultats peuvent être obtenus dans des conditions d'exposition particulières et ne peuvent donc prétendre être dans tous les cas représentatifs d'un secteur professionnel donné. Ils sont essentiellement destinés à l'usage des demandeurs dans un but de prévention des maladies professionnelles. Les durées de prélèvements sont comprises entre 60 et 480 minutes (1 heure à 8 heures).

Plus de 10000 résultats concernaient les éthers de glycol en 1999 (figure 19) [86]. Les secteurs d'activités dans lesquels une exposition avait pu être mise en évidence étaient assez voisins de ceux précédemment cités dans l'étude de l'INRS datant du milieu des années 1990.

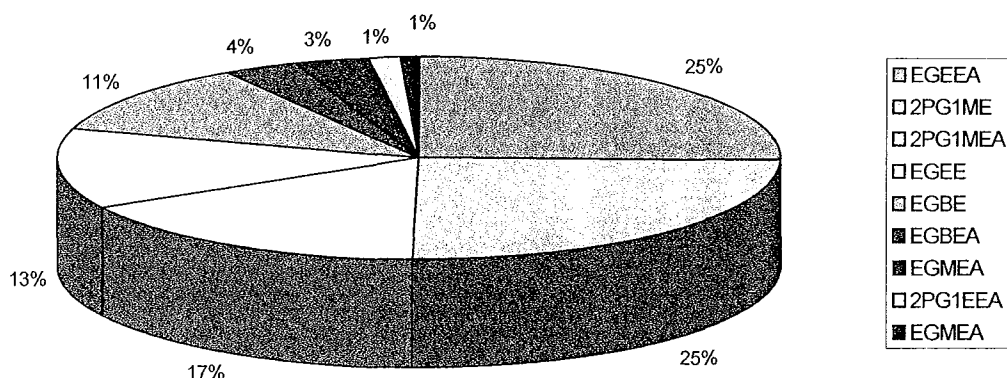


Figure 19 : Répartition des résultats de mesure d'exposition professionnelle aux éthers de glycol, disponibles dans la base de donnée COLCHIC en 1999 (d'après VINCENT, [88]).

La mise à jour des données d'exposition aux éthers de glycol extraites de la base de données COLCHIC pour la période 1999-2004 apporte des informations sur l'évolution de l'utilisation et de l'exposition à ces produits en milieu professionnel (tableau XXI, annexe X). Le tableau XXI concerne les mesures d'exposition aux éthers de glycol quel que soit le secteur d'activité. L'annexe X rapporte les résultats figurant dans le tableau XXI pour les 12 secteurs d'activité les plus fréquemment cités.

Tableau XXI : Mesures d'exposition aux éthers de glycols référencées dans la base COLCHIC sur la période 1999-2004.

			Mesures d'exposition (mg/m ³)			
Ether de glycol	N° CAS	Nombre de résultats	Moyenne	Médiane	Etendue	Percentile 95
2PG1MEA	108-65-6	636	17,52	3,00	0,06-966,00	57,00
2PG1ME	107-98-2	614	16,62	2,31	< 0,01-924,00	50,00
EGBE	111-76-2	152	2,59	0,60	0,05-74,50	7,76
2PG1EE (mélange)	1569-02-4 52125-53-8	159	13,22	5,60	0,10-235,00	7,76
EGBEA	112-07-2	61	1,14	0,50	0,03-6,60	4,00
EGEE	110-80-5	78	7,01	4,35	0,05-27,40	20,80
EGEEA	111-15-9	58	10,81	6,98	0,05-188,00	23,80
2PG1EEA	54839-24-6	36	17,00	1,95	0,20-251,00	173,00
2PG1BE	5131-66-8	36	3,30	0,50	0,05-27,90	19,44
EGiPEA	19234-20-9	33	6,60	3,00	0,05-27,00	25,00

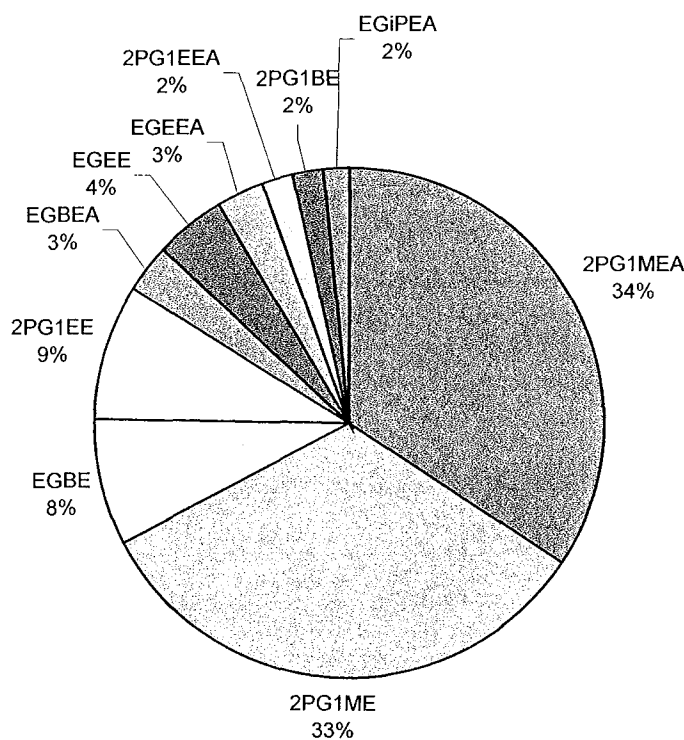
Sur cette période 1999-2004, les activités pour lesquelles des mesures d'exposition aux éthers de glycol ont été réalisées et les résultats entrés dans la base COLCHIC, correspondent en grande partie à celles auxquelles s'était intéressée l'étude réalisée par l'INRS en 1990 :

- l'édition/imprimerie/reproduction : 410 cas
- l'industrie du plastique et du caoutchouc : 289 cas
- le travail des métaux : 217 cas
- l'industrie chimique : 67 cas

- l'industrie du papier et du carton : 116 cas
- la fabrication d'équipement de radio, télévision et communication : 64 cas
- la fabrication de meubles : 95 cas
- la construction : 61 cas
- la fabrication de machines et d'appareil électriques : 22 cas.

Les données de la base COLCHIC disponibles de 1999 à 2004 (figures 19 et 20) montrent également l'évolution de la nature des éthers de glycol auxquels sont exposés les salariés. Une nette progression des dérivés de la série P est notée. Le recours à ces dérivés, de plus en plus systématique, fait suite aux mesures prises par les autorités sanitaires.

Figure 20 : Nombre de résultats référencés dans la base COLCHIC entre 1999 et 2004 selon la nature des éthers de glycol concernés (données INRS).



Les diverses données d'exposition collectées jusqu'à aujourd'hui indiquent donc que l'exposition professionnelle aux éthers de glycol concerne quasiment tous les secteurs d'activité étudiés. Elle est très souvent associée à l'exposition à d'autres solvants.

2.2. Evaluation de l'exposition domestique

Il n'existe pas de base de données du type de celles concernant les expositions professionnelles permettant d'évaluer l'exposition des consommateurs aux éthers de glycol. L'exposition domestique à ces dérivés est le plus souvent estimée par l'élaboration et l'application de scénarii d'exposition. Seul le milieu professionnel a fait l'objet de mesures d'exposition aux éthers de glycol.

La construction de scénarii plus ou moins complexes est nécessaire pour évaluer les quantités de produits contenant des éthers de glycol auxquelles tout un chacun peut être exposé au cours de ses différentes activités. **La modélisation des expositions permet ainsi de comparer les niveaux d'exposition obtenus dans différentes circonstances, auxquels sont appliqués des facteurs de sécurité, aux valeurs repères du danger.** Cela permet de porter un jugement sur le caractère suffisant des écarts entre les expositions modélisées et ces valeurs repères.

L'élaboration de scénarii d'exposition nécessite avant toute autre chose d'**identifier la population concernée** : population la plus à risque vis à vis de l'exposition. Cette étape est nécessaire pour ensuite appliquer le modèle à tous les consommateurs et en tirer d'éventuelles conclusions en terme de risque. Ils sont généralement mis en oeuvre vis à vis des risques d'atteinte du développement embryo-fœtal et des troubles de la reproduction masculine, deux principaux effets critiques imputables à l'exposition aux éthers de glycol [97]. Dans la plupart des scénarii, l'homme jeune et la femme enceinte sont les deux consommateurs types choisis pour modéliser l'exposition aux éthers de glycol.

Il importe ensuite de **déterminer la période d'exposition** et d'apprécier la **fréquence** de cette exposition au cours de la période choisie. Les activités conduisant à une exposition aux éthers de glycol sont relativement nombreuses dans un cadre domestique. Le groupe d'experts du CSHPF a par exemple retenu pour élaborer ses scénarii d'exposition :

- peindre une pièce,
- vernir un parquet,
- se maquiller ou se laver,
- se teindre les cheveux,
- faire la vaisselle,
- prendre des médicaments,
- entretenir sa voiture,
- nettoyer les vitres,
- nettoyer un four,
- fabriquer un modèle réduit,
- prendre des cours de peinture,
- soigner des plantes.

La durée d'exposition susceptible d'entraîner des conséquences est souvent difficile à déterminer. Des atteintes du développement sont possibles suite à une exposition relativement brève pendant un moment critique de l'organogenèse. En revanche, pour l'homme, le risque d'atteinte de la fonction de reproduction est plus étalé dans le temps.

Il s'agit enfin de **caractériser l'intensité de l'exposition**. Un scénario d'exposition est élaboré en tenant compte d'un certain nombre de paramètres :

- physiologiques : volume d'air inhalé, surface cutanée exposée par exemple (Annexe XI).
- de contact : fréquence et durée d'utilisation, taux de renouvellement de l'air, quantité de produit utilisée... (Annexe XI).

L'application des scénarii conduit à des estimations toutes relatives vis à vis de l'exposition réelle. Ils doivent concerner des circonstances d'exposition de la vie courante, en prenant soin d'exclure le contexte professionnel. De facto, cela tend à diminuer l'exposition totale car l'exposition du consommateur se conjugue dans certains cas avec celle du travailleur.

En outre, la modélisation dépend largement des hypothèses de départ et des paramètres physiologiques ou de contact retenus. Par définition, ces paramètres varient selon les activités, les conditions d'utilisation et les individus.

Il est cependant important de noter que les résultats obtenus pour les professionnels dont l'activité se rapproche le plus d'activités domestiques sont plutôt de nature à rassurer. Des salariés en contact beaucoup plus fréquent que le consommateur à des produits d'entretien contenant des éthers de glycol y sont relativement peu exposés. On peut alors supposer que le consommateur, utilisateur occasionnel de produits d'entretien similaires, y sera d'autant moins exposé.

Selon toute vraisemblance, la ménagère utilisatrice de lave vitres sera très peu exposée à l'EGBE éventuellement contenu dans son produit d'entretien. Et ceci d'autant moins que les études réalisées ont rapporté une faible exposition des femmes de ménage utilisant pourtant régulièrement ces mêmes produits. Par contre, les résultats obtenus ont montré que les laveurs de voitures pouvaient être exposés fortement aux éthers de glycol suite à l'utilisation de produits d'entretien que l'on peut retrouver en vente au grand public.

Là aussi, le risque d'exposition éventuelle pour le consommateur est modéré. L'utilisation de ce type de produits dans des circonstances analogues à celles des professionnels, est très limitée dans le temps au cours d'activités de "loisirs". Le consommateur ne sera vraisemblablement exposé que de façon très transitoire à des quantités importantes en éther de glycol. En tout état de cause, il ne s'agira pas d'expositions répétées comme celles qui peuvent être observées en milieu professionnel.

Les résultats obtenus en milieu professionnel sont donc plutôt rassurants pour le consommateur. Certaines situations isolées peuvent toutefois conduire à une exposition domestique à des quantités importantes d'éther de glycol. Dans ces cas particuliers, les scénarii d'exposition élaborés permettent une évaluation de l'exposition subie par le sujet.

**Partie III - Mesures de
prévention des risques liés à
l'utilisation de produits
contenant des éthers de glycol**

1 - Données générales en terme de classification et d'étiquetage

La réglementation sur la classification et l'étiquetage des substances et préparations dangereuses a pour objectif d'assurer la protection des personnes pouvant entrer en contact avec ces produits mais également la protection de l'environnement. Seul le premier point sera envisagé ici.

La classification permet de définir les différentes catégories de danger que peuvent représenter les substances et préparations chimiques. L'étiquetage constitue la première information fournie à l'utilisateur sur ces dangers et sur les éventuelles précautions à prendre lors de leur utilisation ; dans cette mesure, l'étiquetage doit être clair et concis.

La réglementation afférente aux produits à usage professionnel est issue du Code du Travail, article L. 231-6. Les mêmes règles s'imposent pour certains produits chimiques à usage "grand public" par les décrets n°88-1232 et n°88-1231 modifiant le Code de la Santé Publique, mis en application par l'arrêté du 28 mars 1989.

1.1. Approche "Evaluation des risques"

Toute substance chimique, ancienne ou nouvelle, doit faire l'objet d'une évaluation des risques. L'objectif est de caractériser le risque et de mettre en place les mesures préventives adéquates. Il s'agit essentiellement de :

- mesures d'étiquetage,
- interdiction de mise sur le marché,
- définition de valeurs limites d'exposition ou de normes de rejet...

Il est préalablement nécessaire de définir certaines notions.

→ Le terme de "*Substances*" désigne les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production [98], cela incluant tout additif nécessaire pour maintenir la stabilité du produit ou encore toute impureté résultant du procédé, à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition.

→ Le terme de "*Préparations*" désigne les mélanges ou solutions composés de deux substances ou plus [98].

→ Le terme de "*substance existante*", par opposition à substance nouvelle, qualifie toute substance figurant dans l'EINECS (inventaire européen des substances chimiques existantes commercialisées), listant les substances chimiques mises sur le marché européen entre le 1^{er} Janvier 1971 et le 18 Septembre 1981.

Les principes de l'évaluation des risques pour l'Homme et pour l'Environnement des substances notifiées (tableau XXII) sont déterminés par :

- la directive 67/548/CEE du Conseil.
- la directive 93/67/CEE du Conseil (JO n°227 du 8/09/93, fixant et décrivant tous les principes généraux).

Tableau XXII : Démarche d'évaluation des risques des substances chimiques nouvelles et anciennes.

<u>SUBSTANCES NOUVELLES</u>	<u>SUBSTANCES EXISTANTES</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Notification* - Gestion du dossier par l'Etat membre 	<ul style="list-style-type: none"> - Communication des données - Gestion du dossier par l'Etat membre rapporteur
EVALUATION DES RISQUES	
<ul style="list-style-type: none"> - Réalisée par l'Etat membre - Réunion "Evaluation des risques" (Substances nouvelles) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisée par l'Etat membre rapporteur - Réunion "Evaluation des risques" (Substances existantes)
Evaluation distribuée à tous les Etats membres	
CLASSIFICATION	
<ul style="list-style-type: none"> - Par l'Etat membre - Réunion de classification (S. nouvelles) 	<ul style="list-style-type: none"> - Par l'Etat membre rapporteur - Réunion de classification (S. existantes)
Résumé distribué à tous les Etats membres Entrée dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE	
GESTION DES RISQUES	
<ul style="list-style-type: none"> - Modification de la classification et de l'étiquetage - Réduction des émissions - Restriction d'utilisation - Interdiction de mise sur le marché (directive 76/769) 	

* Un dossier de notification est constitué par les actes et informations requises introduits auprès de l'autorité compétente d'un état membre par le fabricant qui désire mettre une substance sur le marché en tant que telle ou incorporée dans une préparation.

L'article 3 de la directive 93/67/CEE du Conseil précise les 4 principes généraux régissant l'évaluation des risques :

- **identification des dangers** : propriétés intrinsèques dangereuses de la substance.
- **évaluation du rapport dose (concentration) / réponse (effet)** : établir une relation entre niveau d'exposition et incidence / gravité de l'effet.
- **évaluation des expositions** : prédire la concentration à laquelle la substance sera finalement présente dans l'environnement.

→ caractérisation des risques.

Le règlement 793/93 CEE s'appliquant aux substances produites ou importées à plus de 10 tonnes par an, prévoit la communication des données relatives aux substances, l'établissement de listes prioritaires, l'évaluation des risques par les autorités compétentes et l'adoption des résultats de l'évaluation et des propositions de gestion des risques par la procédure du comité.

Les données à communiquer sont :

- identité de la substance,
- informations relatives à la substance (quantités, classification, utilisations),
- propriétés physico-chimiques,
- propriétés éco-toxicologiques, cheminement et devenir dans l'environnement,
- propriétés toxicologiques,
- toutes autres indications pertinentes pour l'évaluation des risques.

En France, les départements ministériels responsables de la gestion des risques liés aux substances chimiques sont :

- le Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité et l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) → **protection des travailleurs.**

- le Ministère de la Santé, de la famille et des personnes handicapées → **protection des consommateurs** usagers des médicaments, additifs alimentaires, cosmétiques...

- le Ministère de l'Ecologie et du développement durable → **protection de l'environnement.**

Le cadre réglementaire permettant l'évaluation des risques éventuels des substances chimiques est néanmoins limité. Les obligations réglementaires en terme d'exigences toxicologiques dépendent du tonnage de la substance. L'évaluation s'effectue molécule par molécule sans tenir compte des interactions éventuelles et un certain nombre de données ne sont accessibles que par extrapolations ou modèles mathématiques qui ne peuvent tenir compte de tous les phénomènes envisageables.

1.2. Classification / Etiquetage des substances et préparations dangereuses

La première étape de la procédure d'évaluation des risques de toute substance ou préparation chimique dangereuse consiste à déterminer le danger représenté par la substance ou préparation en question.

Ces dangers potentiels sont classés en différentes catégories : substances et préparations explosibles, comburantes, inflammables, facilement ou extrêmement

inflammables, toxiques / très toxiques, nocives, corrosives, irritantes, sensibilisantes, cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, dangereuses pour l'environnement.

Des arrêtés ministériels fixent les modalités et les critères de classification des substances et préparations dans les différentes catégories mentionnées ci-dessus [99]. A chaque catégorie sont associés un symbole d'identification, l'indication du danger et les phrases types mentionnant les risques particuliers et les conseils de prudence. L'ensemble de ces informations doit figurer sur l'étiquette du produit concerné.

a- Cas des substances dangereuses

Afin de classer les différentes substances selon le type de danger qu'elles représentent, des essais sont réalisés en vue de déterminer les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques de la substance à mettre sur le marché. Ces essais sont exécutés conformément :

- aux méthodes décrites à l'annexe V de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié,
- à des méthodes équivalentes lorsqu'elles existent, notamment aux normes Afnor et conformément aux règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

La réglementation en terme d'étiquetage s'applique aux substances dangereuses au sens de l'article R. 231-51 du Code du Travail, dûment mentionnées dans l'annexe I de l'arrêté du 20 Avril 1994 modifié. Cette annexe constitue la liste des substances dangereuses pour lesquelles une classification harmonisée a été établie au niveau communautaire. Elle comporte pour chaque substance la classification en catégorie de danger, l'étiquetage, et le cas échéant, les limites de concentration à utiliser pour la classification des préparations contenant ces substances.

Cette réglementation en terme d'étiquetage s'applique également aux substances qui, bien que ne figurant pas à l'annexe I, peuvent être classées dangereuses selon les critères de l'annexe VI du même arrêté.

Il est clairement stipulé que l'emballage de toute substance dangereuse doit comporter une étiquette ou une inscription apposée de manière à être apparente et lisible.

Cette étiquette doit comporter :

→ le nom de la substance sous une dénomination qui figure à l'annexe I dudit arrêté ou une dénomination internationalement reconnue.

→ le nom, adresse, numéro de téléphone du fabricant, importateur ou distributeur.

→ le ou les symboles et les indications de danger (conformes à ceux figurant à l'annexe II de l'arrêté du 20/04/94 modifié) présenté par la substance le cas échéant (figure 21).

→ les phrases types indiquant les risques particuliers résultant des dangers de la substance. Ces phrases R doivent être libellées conformément aux indications de l'annexe III du même arrêté.

→ les phrases types indiquant les conseils de prudence concernant l'emploi de la substance. Ces phrases S doivent être libellées conformément aux indications de l'annexe IV du même arrêté.

→ le numéro C.E. lorsqu'il est attribué.

Les informations figurant sur l'étiquette doivent se détacher du fond, avoir une taille suffisante et présenter un espacement suffisant pour être aisément lisibles.

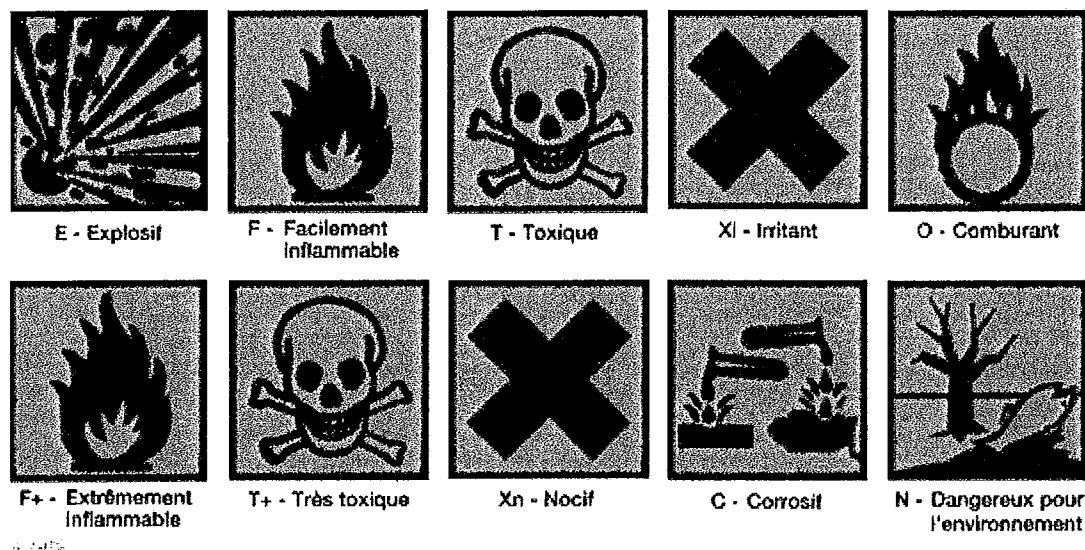


Figure 21 : Symboles d'identification et indications de danger d'une substance ou préparation chimique dangereuse [100].

b- Cas des préparations dangereuses

Concernant les préparations contenant au moins une substance dangereuse au sens de l'article 2 de l'arrêté du 21 février 1990 modifié ou considérée comme dangereuse au sens de l'article 4 du même arrêté, l'évaluation des dangers découlant des propriétés physico-chimiques et toxicologiques de cette substance est effectuée et la classification de la préparation établie.

Le classement des préparations dangereuses est fondé sur la détermination de leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques effectuée conformément aux dispositions de l'article 6 de l'arrêté du 20 avril 1994 et aux critères de classification définis en son annexe VI, ou selon les critères de calcul définis aux articles 7 à 17 de l'arrêté du 21 février 1990.

Les mentions à faire figurer sur l'étiquette d'une préparation dangereuse sont les suivantes :

→ la désignation ou nom commercial de la préparation.

→ le nom et l'adresse complète, y compris le numéro de téléphone, du responsable de la mise sur le marché qu'il soit le fabricant, l'importateur ou le distributeur.

→ le nom chimique de la ou des substances présentes dans la préparation, selon les conditions suivantes :

- pour les préparations classées T₊, T, X_n, seules les substances T₊, T, X_n présentes en concentration égale ou supérieure à leur limite respective la plus basse fixée à l'annexe I de l'arrêté du 21 février 1990 ou de l'arrêté du 20 avril 1994 doivent être prises en considération.

- pour les préparations classées C, seules les substances C présentes en concentration supérieure ou égale à la limite la plus basse fixée à l'annexe I de l'arrêté du 21 février 1990 ou de l'arrêté du 20 avril 1994 susvisé doivent être prises en considération.

- en règle générale, un maximum de quatre noms chimiques suffit à identifier les substances principalement responsables des dangers majeurs pour la santé qui ont donné lieu au classement et au choix des phrases de risque correspondantes. Dans certains cas, plus de quatre noms chimiques peuvent être nécessaires.

→ les symboles et indications de danger de la préparation.

→ les phrases types indiquant les risques particuliers et les conseils de prudence en résultant.

1.3. Cas des produits chimiques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction

Les critères de classification des substances mutagènes, cancérogènes et toxiques pour la reproduction présentés ici sont conformes à ceux figurant à l'annexe VI de la directive 67/548/CEE modifiée relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, transposée dans le droit français par l'arrêté du 20 avril 1994.

a- Cas des substances cancérogènes

Il existe trois catégories pour classer le danger d'une substance cancérogène.

La classification d'une substance dans la **catégorie 1** pour ses effets cancérogènes repose sur des données épidémiologiques.

Pour le classement d'une substance dans la **catégorie 2**, il faut disposer soit de résultats positifs pour deux espèces animales, soit d'éléments positifs indiscutables pour une espèce, étayés par des éléments secondaires tels que des données sur la génotoxicité, des études métaboliques ou biochimiques, l'induction de tumeurs bénignes ou des données tirées d'études épidémiologiques suggérant une association.

La **catégorie 3** comprend deux sous catégories :

- substances suffisamment étudiées, mais pour lesquelles il n'existe pas d'effets tumorigènes suffisants pour entraîner le classement en catégorie 2.

- substances insuffisamment étudiées, pour lesquelles les données disponibles sont inadéquates, mais préoccupantes pour l'homme. Cette classification est provisoire, des expériences sont nécessaires avant de prendre une décision finale.

• **Catégorie 1** (R45 *Peut causer le cancer* ou R49 *Peut causer le cancer par inhalation*).

Substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer.

• **Catégorie 2** (R45 ou R 49).

Substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées à long terme sur l'animal ou d'autres informations appropriées.

• **Catégorie 3** (R40 Possibilité d'effets irréversibles).

Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante. Il existe des informations issues d'études adéquates sur les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la catégorie 2.

b- Cas des substances mutagènes

Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui aboutit à une modification des caractéristiques phénotypiques. Ces altérations peuvent concerner un gène unique, un ensemble de gènes ou encore un chromosome entier. Une mutation des cellules germinales dans les organismes à reproduction sexuée peut être transmise à la descendance. Un mutagène est donc un agent qui augmente la fréquence d'apparition de mutations.

La classification des substances mutagènes s'effectue en trois catégories.

Pour classer une substance dans la **catégorie 1**, la mise en évidence par des études épidémiologiques de mutations chez l'homme sera nécessaire. Il est néanmoins extrêmement difficile d'obtenir des données fiables sur l'incidence des mutations dans des populations humaines ou sur les augmentations possibles de leurs fréquences. Des exemples de telles substances sont inconnus à ce jour.

Le classement d'une substance dans la **catégorie 2** se fait suite à l'obtention de résultats positifs provenant d'études dévoilant des effets mutagènes ou d'autres interactions cellulaires significatives pour la mutagénicité dans les cellules germinales de mammifères *in vivo* ou des effets mutagènes dans les cellules somatiques de mammifères *in vivo*, accompagnées d'éléments irréfutables indiquant que la substance, ou un de ses métabolites,

atteint les cellules germinales. Différentes méthodes sont actuellement considérées comme appropriées pour obtenir la classification en catégorie 2 :

→ Essais de mutagénicité *in vivo* sur cellules germinales :

- essai de mutation d'un locus spécifique,
- essai de translocation héréditaire,
- essai de mutation létale dominante.

Ces essais démontrent l'existence d'une atteinte de la descendance ou d'un défaut de développement embryonnaire.

→ Essais *in vivo* montrant une interaction pertinente avec les cellules germinales :

- essais d'anomalies chromosomiques,
- essais d'échanges de chromatides sœurs,
- essais de synthèse non programmée de l'ADN,
- essais de liaison du mutagène à l'ADN de la cellule germinale...

Ils fournissent des preuves plus ou moins indirectes, devant être étayées par des résultats positifs tirés d'essais *in vivo* de mutagénicité sur cellules somatiques.

→ Essais *in vivo* montrant des effets mutagènes dans les cellules somatiques de mammifères, associés à des méthodes toxicocinétiques ou autres démontrant que le composé ou un de ses métabolites atteint les cellules germinales.

Le classement en **catégorie 3** fait suite à l'obtention de résultats positifs tirés d'essais démontrant des effets mutagènes ou une autre interaction cellulaire en rapport avec la mutagénicité dans les cellules somatiques de mammifères *in vivo*. Sont considérées comme appropriées les méthodes suivantes :

→ Essais de mutagénicité sur des cellules somatiques :

- essais du micronoyau sur cellules de la moelle osseuse,
- analyse des métaphases de lymphocytes périphériques,
- essais de taches colorées sur le pelage de souris (spot-test).

→ Essais *in vivo* d'interaction avec l'ADN de cellules somatiques.

La mise au point des méthodes d'essai de la mutagénicité est en constant développement. Pour de nombreux nouveaux essais, il n'existe ni protocoles normalisés, ni critères d'évaluation. Il faut alors considérer la qualité de l'exécution de l'essai et le taux de validation de la méthode d'essai.

• **Catégorie 1** (R46 "*Peut causer des altérations génétiques héréditaires*").

Substances que l'on sait être mutagènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et des défauts génétiques héréditaires.

• **Catégorie 2** (R46 "*Peut causer des altérations génétiques héréditaires*").

Substances pouvant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut entraîner des défauts génétiques héréditaires. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées chez l'animal.

• **Catégorie 3** (R68 "*Possibilité d'effets irréversibles*").

Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles. Des études appropriées de mutagénicité ont fourni des éléments, mais ils sont insuffisants pour classer ces substances dans la catégorie 2.

c- Cas des substances toxiques pour la reproduction

La toxicité pour la reproduction comprend :

- l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou la femme,
- l'induction d'effets non héréditaires chez la descendance.

Les effets sur la fertilité masculine ou féminine comprennent les effets néfastes qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation à proprement parler ou le développement de l'ovule fécondé jusqu'à l'implantation. Ils peuvent s'exprimer sur :

- la libido,
- le comportement sexuel,
- les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'oogenèse
- l'activité hormonale.

La toxicité pour le développement est considérée au sens large du terme, aussi bien avant qu'après la naissance. Cela comprend les effets embryo- et foeto-toxiques tels que :

- retard de croissance,
- toxicité pour les organes,
- mort,
- avortement,
- anomalies fonctionnelles,
- altération du développement mental ou physique après la naissance...

Les substances toxiques pour la reproduction sont classées en trois catégories.

La classification d'une substance dans la **catégorie 1** pour les effets sur la fertilité et la toxicité pour le développement repose sur des données épidémiologiques.

La classification en **catégorie 2 pour l'altération de la fertilité** nécessite des preuves sur une espèce animale, accompagnées de preuves complémentaires sur le mécanisme ou le site d'action, sur l'existence d'une analogie chimique avec d'autres substances connues toxiques pour la fertilité. La classification dans la catégorie 2 doit

uniquement s'effectuer lorsqu'il est prouvé qu'il existe une spécificité de la toxicité pour le système reproducteur, étant donné que l'altération de la fertilité peut survenir secondairement à une toxicité générale sévère.

La classification en **catégorie 2 pour toxicité sur le développement** nécessite l'existence de preuves d'effets néfastes dans des études menées de façon correcte sur une ou plusieurs espèces, à des doses non associées à une toxicité maternelle marquée.

La classification dans la **catégorie 3** s'effectue sur des critères similaires à ceux de la catégorie 2, mais elle est utilisée lorsque le protocole expérimental présente des défauts rendant les conclusions moins étayées ou lorsqu'on ne peut exclure que les effets soient dus à des facteurs non spécifiques.

La classification dans les catégories 2 et 3 est essentiellement la conséquence de données obtenues chez l'animal. Il est toutefois vraisemblable que les substances qui manifestent une toxicité pour la reproduction aient un seuil sous lequel les effets néfastes ne sont pas démontrés. Même lorsque des effets néfastes ont été démontrés dans des études sur l'animal, l'extrapolation à l'homme peut donc être incertaine du fait que les toxicocinétiques sont nettement différentes ou que la voie d'administration est inadéquate. Pour ces raisons, la classification en catégorie 3 voire l'absence de classification peut être justifiée.

Il existe un essai limite dans le cas de substances de faible toxicité. Si une dose d'au moins 1000 mg/kg par voie orale ne produit aucun signe de toxicité pour la reproduction, les études à d'autres doses peuvent être considérées comme inutiles [103]. On considère que des effets constatés uniquement à des doses supérieures à la dose limite n'entraînent pas nécessairement une classification comme toxique pour la reproduction.

• **Catégorie 1** (R60 "*Peut altérer la fertilité*" ou R61 "*Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant*").

Substances connues pour altérer la fertilité ou pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.

On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à la substance et une altération de la fertilité ou des effets toxiques ultérieurs sur le développement de la descendance.

• **Catégorie 2** (R60 ou R61).

Substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.

On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut altérer la fertilité ou entraîner des effets toxiques sur le développement. Cette présomption se fonde principalement sur la mise en évidence dans des études animales d'une altération de la fertilité intervenant soit en l'absence d'effets toxiques (/d'effets observés soit en l'absence de signes de toxicité maternelle marquée), soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques, mais qui n'est pas un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques.

• **Catégorie 3** (R62 "Risque possible d'altération la fertilité" ou R63 "Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant").

Substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine ou préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement, sur la base d'études appropriées chez l'animal, les preuves étant toutefois insuffisantes pour classer la substance dans la catégorie 2.

1.4. Dispositions réglementaires

Les substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction pour lesquelles un classement harmonisé a été établi au niveau communautaire, doivent être étiquetées conformément à l'annexe I et VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

Les préparations contenant ces substances doivent également être étiquetées si la teneur de ces substances est égale ou supérieure aux limites fixées dans la réglementation (tableau XIII).

Tableau XXIII : Symboles, phrases de risque, seuils de concentration déterminant la classification d'une préparation, selon la directive 1999/45/CEE du 31 mai 1999 [103].

Classement	Symbole	Phrases de risque	Seuil (1)	Seuil (2)
Cancérogène catégorie 1 Cancérogène catégorie 2 Cancérogène catégorie 3	T (toxique) T (toxique) Xn (nocif)	R 45 ou R 49 R 45 ou R 49 R40	> 0,1 % > 0,1% > 1%	> 0,1 % > 0,1% > 1%
Mutagène catégorie 1 Mutagène catégorie 2 Mutagène catégorie 3	T (toxique) T (toxique) Xn (nocif)	R 46 R 46 R 46	> 0,1 % > 0,1% > 1%	> 0,1 % > 0,1% > 1%
Toxique pour la reproduction catégorie 1 Toxique pour la reproduction catégorie 2 Toxique pour la reproduction catégorie 3	T (toxique) T (toxique) Xn (nocif)	R 60 et/ou R 61 R 60 et/ou R 61 R 62 et/ou R 63	> 0,5 % > 0,5% > 5%	> 0,2 % > 0,2% > 1%

(1) Préparations autres que gazeuses.

(2) Préparations gazeuses.

R 40 Effet cancérogène suspecté - preuves insuffisantes.

R 45 Peut causer le cancer.

R 46 Peut causer des altérations génétiques héréditaires.

R 49 Peut causer le cancer par inhalation.

R 60 Peut altérer la fertilité.

R 61 Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

R 62 Risque possible d'altération de la fertilité.

R 63 Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

R 68 Possibilité d'effets irréversibles.

La mise sur le marché et l'importation, à destination du public, sont interdites pour les substances cancérogènes de catégorie 1 ou 2, mutagènes de catégorie 1 ou 2, toxiques

pour le reproduction de catégorie 1 ou 2, citées dans l'arrêté du 7 août 1997 modifié, transcrivant dans le droit français certaines modifications de la directive 79/769/CEE, et pour les préparations contenant une ou plusieurs de ces substances à une concentration égale ou supérieure au seuil de classement.

Cette interdiction ne concerne pas les médicaments à usage humain ou vétérinaire mentionnés à l'article L. 511 du Code de la Santé Publique, ni les produits cosmétiques au sens de l'article L. 658-1 du Code de la Santé Publique.

L'emballage de ces substances et préparations doit porter la mention lisible et indélébile "Réservé aux utilisateurs professionnels".

La réglementation européenne a donc défini des critères permettant de déterminer le caractère dangereux ou non des produits chimiques. Sur la base de ces critères, une classification détaillée a été établie. Comme tous les produits chimiques, ces critères ont été appliqués aux éthers de glycol.

2 - Classification / Etiquetage des éthers de glycol

Les éthers de glycol se trouvent concernés par plusieurs directives européennes :

- la directive 67/548/CEE du 27 juin 1967 modifiée relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

- la directive 88/379/CEE du 7 juin 1988 modifiée relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des préparations dangereuses.

- la directive 94/60/CE de 20 décembre 1994 modifiant la directive 76/769/CE du 27 juillet 1976 relative à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses. Elle interdit dans les préparations destinées au public l'usage des éthers de glycol classés en catégorie 2 des substances reprotoxiques (ce qui revient à limiter la concentration des éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction de catégorie 2 par la directive 67/548/CEE dans les préparations destinées au public à 0,5 %).

Les directives précédentes ont été transcrites en droit français par différents textes :

- l'arrêté du 20 avril 1994 modifié en ce qui concerne la première directive.
- l'arrêté du 21 février 1990 modifié pour la seconde.
- l'arrêté du 7 août 1997 modifié pour la troisième.

Dans le cadre de la directive 67/548/CEE, concernant la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, treize dérivés de l'éthylène glycol et neuf du propylène glycol font l'objet d'une classification et d'un étiquetage harmonisé dans l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié. Neuf autres dérivés de l'éthylène glycol et 3 du propylène glycol sont en cours de classification. Les éthers de glycol les plus utilisés ont

été expertisés au niveau européen. Les phrases de risque reflètent généralement bien leur toxicité.

Les règles de classification et d'étiquetage évoluent au niveau européen. Le groupe de travail européen "classification et étiquetage des substances dangereuses" est régulièrement sollicité afin de faire évoluer cette classification. Les autorités françaises, en charge du dossier des éthers de glycols au niveau européen, ont été très actives par le passé. Le ministère du Travail a chargé l'INRS d'émettre des propositions de classification et d'étiquetage pour douze éthers de glycol.

En avril 2004, 7 éthers de glycol ont ainsi vu leur classification et leur étiquetage changer. Deux d'entre eux sont venus compléter la liste des éthers de glycol classés reprotoxiques de catégorie 2 : le TEGDME et l'EGDME. Le cas de l'EGDEE est toujours en discussion. L'INRS, qui représente la France dans ces institutions européennes, propose qu'il soit lui aussi classé reprotoxique de catégorie 2.

Pour un certain nombre d'éthers de glycol (EGDME, EGnPE, EGHE, DEGHE, TEGDME, TEGBE, 2PG1EE et son acétate), les propositions faites au groupe européen Classification/Etiquetage ont été discutées, acceptées et introduites dans l'Annexe I. Ces modifications figurent dans la 29^{ème} adaptation pour le progrès technique de 2004. Aucune proposition de classification n'a en revanche été retenue pour le DEGEE et le TEGME, même si leur cas a été discuté par le Bureau européen des substances chimiques suite aux propositions de l'INRS.

L'INRS a examiné le DEGEE acétate, DEGBE acétate, TEGEE et EGPhE, mais il n'a pas été jugé nécessaire de transmettre des propositions de classification au groupe de travail européen, étant donnés les résultats des investigations entreprises et l'état actuel des connaissances.

A ce jour, aucun éther de glycol n'est classé dans la catégorie 1 des substances "toxiques pour la reproduction". Cinq éthers de glycol de la série éthylénique sont classés "reprotoxiques de catégorie 2" : **EGME** et son **acétate**, EGDME, **DEGDME**, TEGDME et **EGEE** et son **acétate**, seuls ceux en gras étant commercialisés.

Un éther de glycol de la série propylénique est classé dans la même catégorie : l'isomère β du 1PG2ME, produit comme impurité lors de la synthèse de 2PG1ME.

Un seul est classé "reprotoxique de catégorie 3", le DEGME.

Une quinzaine de ces produits sont classés dans les catégories "Nocifs" ou "Irritants".

A ce jour, aucun éther de glycol n'est classé cancérogène ou mutagène.

Outre leur examen dans un but de classification et d'étiquetage, un certain nombre d'éthers de glycol ont fait ou feront l'objet d'une évaluation des risques dans le cadre du règlement européen 93/793/CEE.

Les tableaux XXIV à XXVII rendent compte de la dernière classification publiée dans la 29^{ème} adaptation pour le progrès technique parue en 2004 au Journal Officiel de la République Française.

Tableau XXIV : Classification et Etiquetage des dérivés de l'éthylène glycol (d'après INRS, [104]).

Substances	Nomenclature chimique	N° CAS Index CE	Fiche toxicologique INRS	Annexe I de la directive 67/548/CEE	Etiquetage	Evaluation des risques UE (Pays rapporteur, règlement 793/93/CEE)
EGME	Ethylène Glycol Méthyl Ether	109-86-4 603-011-00-4	N° 103 (1999)	R10 Reprotox. Cat.2 : R60-61 Xn : R20/21/22 (Octobre 1993)	T R60-61-10-20/21/22	
EGME Acétate	Ethylène Glycol Méthyl Ether Ac.	110-49-6 607-036-00-1	N° 131 (1999)	Reprotox. Cat.2 : R60-61 Xn : R20/21/22 (Octobre 1993)	T R60-61-20/21/22	1 ^{ère} liste NL : annulé, pas de producteurs ni d'importateurs dans l'UE
EGDME	Ethylène Glycol Diméthyl Ether	110-71-4 603-031-00-3		R11-R19 Reprotox. Cat.2 : R60-61 Xn : R20 (2004)	FT R60-61-11-19-20	
EGEE	Ethylène Glycol Ethyl Ether	110-80-5 603-012-00-X	N°58 (1999)	R10 Reprotox. Cat.2 : R60-61 Xn : R20/21/22 (Octobre 1993)	T R60-61-10-20/21/22	2 ^{ème} liste DE (projet non reçu)
EGEE Acétate	Ethylène Glycol Ethyl Ether Ac.	111-15-9 607-037-00-7	N°71 (1999)	Reprotox. Cat.2 : R60-61 Xn : R20/21/22 (Octobre 1993)	T R60-61-20/21/22	2 ^{ème} liste DE (projet non reçu)
EGDEE	Ethylène Glycol Diéthyl Ether	629-14-1		Propositions en discussion : R11, Reprotox. Cat.2 : R61, Xi : R36		
EGnPE	Ethylène Glycol n-Propyl Ether	2807-30-9 603-095-00-2		Xn : R21 Xi : R36 (2004)	Xn R21-36	
EGBE	Ethylène Glycol n-Butyl Ether	111-76-2 603-014-00-0	N°76 (révision 2004)	Xn : R20-21-22 Xi : R36-38 (Août 2001)	Xn R20/21/22-36/38	4 ^{ème} liste FR (projet envoyé au groupe technique en sept. 2003, version révisée nov. 2003)
EGBE Acétate	Ethylène Glycol n-Butyl Ether Ac	112-07-2 607-038-00-2	N°126 (1996)	Xn : R20-21 (Octobre 1993) Limites spécifiques de concentration	Xn R20/21	4 ^{ème} liste FR (projet envoyé au groupe technique en nov. 2003)
EGtertBE	Ethylène Glycol tert-Butyl Ether	7580-85-0 Ø				
EGHE	Ethylène Glycol n-Hexyl Ether	112-25-4		C : R34, Xn : R21/22 (2004)	C R21/22-34	
EGPhe	Ethylène Glycol Phényl Ether	122-99-6 603-098-00-9		Xn : R22 Xi : R36 (Octobre 1993)	Xn R22-36	Après étude par l'INRS, aucune proposition n'a été transmise au Bureau européen des substances chimiques (ECB).
EGisoPE	Ethylène Glycol iso-Propyl Ether	109-59-1 603-013-00-5		Xn : R20-21 Xi : R36 (Octobre 1993) Limites spécifiques de concentration	Xn R20/21-36	

Tableau XXV : Classification et Etiquetage des dérivés du diéthylène glycol (d'après INRS, [104]).

Substances	Nomenclature chimique	N° CAS Index CE	Fiche toxicologique INRS	Annexe I de la directive 67/548/CEE	Etiquetage	Evaluation des risques UE (Pays rapporteur, règlement 793/93/CEE)
DEGME	Diéthylène Glycol Méthyl Ether	111-77-3 603-107-00-6	N°222 (révision 2004)	Reprotoxique Cat.3 : R63 (Novembre 1999)	Xn R63	1 ^{ère} liste NL, publiée EUR 18999EN
DEGME Acétate	Diéthylène Glycol Méthyl Ether Acétate	629-38-9				
DEGDME	Diéthylène Glycol Diméthyl Ether	111-96-6 603-139-00-0		R10-R19 (Août 2001) Reprotoxique Cat.2 : R60-61	T R60-61-10-19	
DEGEE	Diéthylène Glycol Ethyl Ether	111-90-0	N°222 (révision 2004)			Les propositions de classification réalisées par l'INRS n'ont pas été retenues par l'ECB.
DEGEE Acétate	Diéthylène Glycol Méthyl Ether Acétate	112-15-2				Après étude par l'INRS, aucune proposition n'a été transmise à l'ECB.
DEGDDE	Bis(2- ethoxyethyl)eth er	112-36-7				Après étude par l'INRS, aucune proposition n'a été transmise à l'ECB.
DEGBE	Diéthylène Glycol Butyl Ether	112-35-5 603-096-00-8	N°222 (révision 2004)	Xi : R36 (Novembre 1999)	Xi R36	1 ^{ère} liste NL, publiée EUR 18998 EN
DEGBE Acétate	Diéthylène Glycol Butyl Ether Acétate	124-17-4				Les propositions de classification réalisées par l'INRS n'ont pas été retenues.
DEGPE	Diéthylène Glycol n- Propyl Ether	6881-94-3				
DEGHE	Diéthylène Glycol n-Hexyl Ether	112-59-4		Xn : R21, Xi : R41 (2004)	Xn R21-41	

Tableau XXVI : Classification et Etiquetage des dérivés du triéthylène glycol (d'après INRS, [104]).


Substances	Nomenclature chimique	N° CAS Index CE	Fiche toxicologique INRS	Annexe I de la directive 67/548/CEE	Etiquetage	Evaluation des risques UE (Pays rapporteur, règlement 793/93/CEE)
TEGME	Triéthylène Glycol Méthyl Ether	112-35-6				Les propositions de classification réalisées par l'INRS n'ont pas été retenues.
TEGME Acétate	Triéthylène Glycol Méthyl Ether Acétate	3610-27-3				
TEGDME	Triéthylène Glycol Diméthyl Ether	112-49-2		R19, Reprotox. Cat.2 : R61, Reprotox. Cat.3 : R62 (2004)	R R61-19-62	EG uniquement produit aux Etats-Unis
TEGEE	Triéthylène Glycol Ethyl Ether	112-50-5				Après étude par l'INRS, aucune proposition n'a été transmise à l'ECB.
TEGEE Acétate	Triéthylène Glycol Ethyl Ether Acétate	71648-22-1				
TEGBE	Triéthylène Glycol n-Butyl Ether	143-22-6		Xi : R41 (2004)	Xi R41	
TEGBE Acétate	Triéthylène Glycol n-Butyl Ether Acétate	3610-26-2				

Tableau XXVII : Classification et Etiquetage des dérivés du propylène glycol (d'après INRS, [104]).

Substances	Nomenclature chimique	N° CAS Index CE	Fiche toxicologique INRS	Annexe I de la directive 67/548/CEE	Etiquetage	Evaluation des risques UE (Pays rapporteur, règlement 793/93/CEE)
2PG1ME (isomère α)	2-Propylène Glycol 1- Méthyl Ether	107-98-2 603-064-00-3	N°221 (1992)	R10 (Octobre 1993)	R10	4 ^{ème} liste FR (projet niveau national prévu en 2004)
2PG1ME Acétate	2-Propylène Glycol 1- Méthyl Ether 2-Acétate	108-65-6 607-195-00-7	N°221 (1992)	R10 Xi : R36 (Octobre 1993)	Xi R10-36	4 ^{ème} liste FR (projet niveau national prévu en 2004)
PGDME	Propylène Glycol Diméthyl Ether	7778-85-0 603-100-00-8		R11-19 (Janvier 1994)	F R11-19	Pas de classement "effets sur la santé humaine"
PGDEE	Propylène Glycol Diéthyl Ether	10221-57-5		R11-19	F R11-19	Pas de classement "effets sur la santé humaine"
1PG2ME (isomère β)	1-Propylène Glycol 2- Méthyl Ether	1589-47-5 603-106-00-0		R10 Reprotoxique Cat.2 : R61 Xi : R37/38-41 (Novembre 1999)	T R61-10-37/38-41	
1PG2ME Acétate	1-Propylène Glycol 2- Méthyl Ether 1-Acétate	70657-70-4 607-251-00-0		R10 Reprotoxique Cat.2 : R61 Xi : R37 (Novembre 1999)	T R61-10-37	
1PG3ME	1-Propylène Glycol 3- Méthyl Ether	1589-49-7		Classement proposé : Xn R20, Xi R43* (pas encore discuté)		
2PG1EE	2-Propylène Glycol 1- Ethyl Ether	1569-02-4		R10-R67 (2004)	R10-R67	
2PG1EE Acétate	2-Propylène Glycol 1- Ethyl Ether 2-Acétate	54839-24-6		R10-R67 (2004)	R10-R67	
2PG1BE	2-Propylène Glycol 1-n- Butyl Ether	5131-66-8 603-052-00-8		Xi : R36/38 (Octobre 1999) Limites spécifiques de concentration	Xi R36/38	
PGtBE	Propylène Glycol ter- Butyl Ether	57018-52-7		R10 Xi : R41 (Juin 2000)	Xi R10-41	
DPGME	Dipropylène Glycol Méthyl Ether	34590-94-8		Aucun classement		
DPGME Acétate	Dipropylène Glycol Méthyl Ether Acétate (Mélange d'isomères)	88917-22-0		Aucun classement		Aucune classification retenue dans le cadre des notifications substances nouvelles
DPGDME	Dipropylène Glycol	111109-77-4		Aucun classement		Aucune classification retenue

	Diméthyl Ether (Mélange d'isomères)					dans le cadre des notifications substances nouvelles
DPGEE	Dipropylène Glycol Ethyl Ether (Mélange d'isomères)	30025-38-8		Aucun classement		Aucune classification retenue dans le cadre des notifications substances nouvelles
DPGBE	Dipropylène Glycol Butyl Ether	24083-03-2 603-050-00-7		Xn : R21/22 (Octobre 1993) Limites spécifiques de concentration	Xn R21/22	

Le numéro de CAS, pouvant comporter jusqu'à 9 chiffres, est un numéro affecté à une substance chimique par le Chemical Abstracts Service. A chaque enregistrement EINCS est associé un numéro CAS. De nombreux enregistrements dans l'annexe I ont un ou plusieurs numéros CAS.

 Ethers de glycol classés reprotoxiques, qui sont ou seront soumis à une interdiction de mise sur le marché et d'importation à destination du public pour ceux classés en catégorie 2.

Xn : nocif, Xi : irritant

Pays rapporteur : pays en charge de la rédaction du rapport d'évaluation des risques

F : facilement inflammable

* : classification proposée dans le cadre des notifications substances nouvelles

DE : Allemagne, NL : Pays-Bas, FR : France

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

R34 : provoque des brûlures

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 (catégorie 2)

R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant (Catégorie 2)

R62 : risque possible d'altération de la fertilité (Catégorie 3)

R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant (Catégorie 3)

R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolences et vertiges

3 - Mesures réglementaires relatives à l'usage des éthers de glycol

Alerté au début de l'année 1998 sur la dangerosité potentielle de certains éthers de glycol par quatre associations et organisations intéressées aux questions de santé au travail, le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité avait annoncé au Conseil supérieur de prévention des risques professionnels que l'interdiction aux usagers professionnels ne pourrait être envisagée qu'à l'issue de travaux conduits par l'INSERM.

En réponse à la demande des ministères de l'Environnement et de l'Emploi, l'INSERM a élaboré un rapport d'expertise collective qui a analysé la littérature relative aux éthers de glycol afin de dresser un bilan des connaissances des effets sur la santé de ces substances. Ces résultats ont été rendus publics en Octobre 1999 (Expertise collective de l'INSERM. Ethers de glycol, quels risques pour la santé ? [4]).

Un plan d'action axé sur trois points a été lancé fin 1999 suite aux conclusions de cette expertise :

→ Renforcer la réglementation protégeant les travailleurs à l'égard de tous les agents reconnus cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation française en la matière est devenue la plus contraignante d'Europe.

→ Protéger les femmes enceintes et les enfants à naître de l'action de ces substances dangereuses.

→ Faire réviser la classification de certains éthers de glycol au niveau européen et faire engager des études complémentaires.

Les autorités françaises ont d'ores et déjà demandé des tests toxicologiques complémentaires auprès des industriels concernés et proposé la révision des classifications de danger d'un certain nombre d'éthers de glycol (voir tableaux XXIV à XXVII).

La France procède actuellement, dans le cadre du règlement européen n°793-93, à l'évaluation des risques de quatre éthers de glycol. Le ministère chargé du Travail a donné pour mission à l'INRS de réaliser l'évaluation de risque pour les travailleurs du butylglycol (EGBE), du 1-méthoxypropan-2-ol (2PG1ME) et de leurs acétates, qui sont aujourd'hui les éthers de glycol les plus utilisés [105].

Au niveau national, deux études épidémiologiques sur les éthers de glycol ont été lancées en 2001 en milieu professionnel, financées par le Ministère du Travail, pour évaluer le risque d'anomalies du développement intra-utérin chez les femmes exposées aux éthers de glycol pendant leur grossesse et mesurer les conséquences de l'exposition sur la fertilité masculine.

Ces études ont été confiées à l'INSERM. L'Institut de Veille Sanitaire coordonne la veille scientifique.

Concernant la population générale, en août 2001, le Directeur général de la santé a demandé au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) d'émettre un avis scientifique sur les risques liés à l'utilisation d'éthers de glycol dans un cadre domestique. Un groupe d'experts a été constitué et leur rapport intitulé "Les Ethers de glycol dans les produits de consommation et la santé" a été rendu en Novembre 2002. Ce rapport a été examiné le 7 novembre 2002 par le CSHPF, donnant lieu à un certain nombre de recommandations.

Le gouvernement a examiné ce rapport et cet avis et déterminé en 2003 un plan d'action en liaison avec les ministères concernés (Santé, Travail, Industrie...).

3.1. En vue de la protection des travailleurs

L'exposition professionnelle aux substances dangereuses, dont certains éthers de glycol tels que l'EGME, l'EGEE et leurs acétates, se fait généralement à des doses nettement plus élevées que celles auxquelles sont exposés les consommateurs. Les pouvoirs publics ont pris la mesure du risque pour les professionnels à manipuler certaines substances chimiques et ont fait évoluer la réglementation assurant la protection des travailleurs vers plus de fermeté.

Des dispositions sont prises tant au niveau européen que français. De grands principes généraux de prévention ressortent de ces diverses mesures :

- substitution par un produit moins dangereux lorsque cela est techniquement possible,
- travail en système clos lorsque la substitution ne peut être mise en œuvre,
- captage des polluants à la source lorsque le travail en système clos n'est pas techniquement possible...

En France, l'utilisation des produits chimiques dangereux sur les lieux de travail est réglementée par les dispositions du Code du Travail. Les utilisateurs ont l'obligation d'évaluer les risques aux postes de travail et de mettre en œuvre les mesures de prévention collective prévues par le Code du Travail. Il leur est également recommandé de respecter les valeurs limites légales d'exposition.

a- Décret CMR du 1^{er} février 2001

La réglementation relative à la protection des travailleurs a été récemment renforcée vis à vis des agents cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Elle couvre ainsi les 9 éthers de glycols classés reprotoxiques de catégorie 1 et 2 (phrase de risque R60 ou R61, tableaux XXIV à XXVII). Cette réglementation impose en particulier de substituer ces agents par des agents non ou moins dangereux lorsque cela est techniquement possible [106]. Si le remplacement de ces substances n'est pas réalisable, la production et l'utilisation doivent avoir lieu si possible en système clos.

En premier lieu, il faut étudier le processus de travail et déterminer si la phase utilisant le solvant est réellement nécessaire. Les éventuels produits de substitution

dépendront de la tâche à accomplir mais le plus simple d'un point de vue technique reste de s'orienter vers un autre éther de glycol, dès lors que des données disponibles sont suffisantes pour confirmer un risque moindre. C'est ainsi que ces dernières années, les industriels ont largement substitué aux dérivés de l'éthylène glycol des dérivés du propylène glycol aux propriétés semblables, mais réputés moins toxiques.

Il est en outre interdit d'exposer des femmes enceintes ou allaitantes aux agents toxiques pour la reproduction. Les mesures garantissant la rémunération des femmes concernées ont été prises [106]. Afin d'assurer l'effectivité de cette mesure, un mécanisme de reclassement provisoire, ou à défaut une suspension du contrat assortie d'une garantie de rémunération, est prévu par l'ordonnance du 22 février 2001.

Le renforcement de la réglementation protégeant les travailleurs s'est fait par l'adoption du décret du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail, en accord avec la directive 97/42/CE du Conseil du 27 juin 1997 portant première modification de la directive 90/394/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes au travail et la directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 portant deuxième modification au même texte.

Le décret n°2001-97 du 1^{er} février 2001 (dit décret "CMR") modifiant le code du travail, étend aux substances chimiques présentant des dangers de toxicité pour la reproduction de catégorie 1 ou 2, les mêmes contraintes que celles appliquées depuis le 1^{er} janvier 1993 aux substances cancérogènes. Il fixe ainsi les règles d'utilisation de ces produits, au nombre desquels figurent les éthers de glycol les plus dangereux.

Il est demandé à l'employeur de réduire l'utilisation de ces substances sur le lieu de travail, notamment en les remplaçant dans la mesure où cela est techniquement possible par une substance, une préparation ou un procédé moins dangereux pour la santé ou la sécurité des travailleurs (article R231-56-2 du code du travail). "Les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction" (articles R231-56-12 du Code du Travail).

Un alinéa ajouté à la fin de l'article R. 231-56-5 du Code du Travail stipule que "afin de maintenir ou restaurer les conditions de salubrité [...], l'élimination des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction doit s'effectuer sans créer de nouveaux risques pour les travailleurs de l'établissement ou l'environnement de ce même établissement".

L'article R. 231-56-11 du Code du Travail mentionne également :

- Un travailleur ne peut être affecté à des travaux l'exposant à un agent cancérogène, mutagène, ou toxique pour la reproduction, que s'il a fait l'objet d'un examen préalable par le médecin du travail et que si la fiche d'aptitude, établie en application de l'article R. 241-57 du Code du Travail, précise qu'il ne présente pas de contre-indication médicale à ces travaux.

- En dehors des visites périodiques, l'employeur est tenu de faire examiner par le médecin du travail tout travailleur qui se déclare incommodé par des travaux qu'il exécute. Cet examen peut être réalisé à l'initiative du travailleur.

- Le médecin du travail est informé par l'employeur des absences pour cause de maladie d'une durée supérieure à dix jours des travailleurs exposés aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

- Si un travailleur est atteint soit d'une maladie professionnelle, soit d'une anomalie susceptible de résulter d'une exposition à des agents cancérogènes ou mutagènes, tout le personnel ayant subi une exposition comparable sur le même lieu de travail fait l'objet d'un examen médical, assorti éventuellement d'examens complémentaires.

- Si un travailleur présente une maladie ou une anomalie susceptible de résulter d'une exposition à des agents toxiques pour la reproduction, le médecin du travail apprécie quels examens mettre en œuvre pour le personnel ayant subi une exposition comparable.

Dans tous ces cas, conformément aux dispositions de l'article R. 231-56-1, en vue d'assurer une meilleure protection de la santé et de la sécurité des travailleurs, une nouvelle évaluation des risques est effectuée.

- Une attestation d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction est remplie par l'employeur et le médecin du travail dans les conditions fixées par arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture. Elle est remise au travailleur à son départ de l'établissement, quel qu'en soit le motif.

L'ensemble de ces textes fait de la réglementation française en terme de protection des travailleurs une des plus contraignante d'Europe.

Une campagne de l'inspection du travail a été lancée en 2001 pour contrôler l'application de cette nouvelle réglementation. Elle a pour but de s'assurer du respect de la protection des travailleurs, notamment des femmes enceintes, et du respect de l'interdiction d'utiliser des éthers de glycol toxiques lorsque des substituts moins dangereux existent. Ces contrôles interviennent en amont chez les fournisseurs et en aval chez les employeurs utilisateurs.

b- Protection collective

Lorsqu'il est techniquement impossible de remplacer les éthers de glycol les plus toxiques ou nocifs, il convient d'en minimiser l'emploi. On veillera, par exemple, à ne stocker que les quantités nécessaires à l'utilisation.

Le stockage est généralement effectué dans des récipients métalliques fermés (fûts ou containers), entreposés soit à l'air libre, soit dans des locaux spécifiques, munis de ventilation générale, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur. Pour de grandes quantités, il est possible de stocker en vrac dans des bacs qui posséderont un toit ou un écran flottant pour éviter toute émission à l'atmosphère.

Tous les locaux doivent être munis de cuvette de rétention ayant la capacité de contenir au moins le contenu du plus grand réservoir ou la moitié de la totalité des réservoirs stockés. Autant que faire se peut, les opérations industrielles doivent être effectuées en circuit fermé afin d'éviter toute émanation atmosphérique et tout contact cutané.

Toutes les installations électriques, y compris l'éclairage, des locaux où peuvent être présentes des vapeurs d'éthers de glycol doivent être adaptées à la zone de risque,

conformément aux directives européennes ATEX. Il faut éviter toute accumulation d'électricité statique et interdire de fumer dans ces locaux.

Le prévention de l'exposition respiratoire doit être assurée par des systèmes d'encoffrement et de captage au plus près des émissions, de façon à évacuer les aérosols et les vapeurs et à maintenir la concentration d'éthers de glycol dans l'atmosphère du poste de travail au niveau le plus faible possible et en deçà des valeurs d'exposition professionnelle fixées en France ou à défaut à l'étranger pour cette famille de substances (tableau XXVIII).

Les locaux de travail seront correctement ventilés (ventilation générale). Les quelques manipulations manuelles inévitables doivent être effectuées à un poste de travail muni d'un dispositif d'aspiration des vapeurs à leur source d'émission. Dans la pratique, il est recommandé de minimiser l'exposition respiratoire en respectant les valeurs limites d'exposition professionnelle suivantes dans les locaux de travail.

Tableau XXVIII : Valeurs moyennes d'exposition professionnelle établies pour les éthers de glycol en France et dans d'autres pays [105].

Substance	N° CAS	VME (ppm)	VME (mg/cm ³)	VLE (ppm)	VLE (mg/m ³)
EGME	109-86-4	5	16	/	/
EGMEA	110-49-6	5	24	/	/
EGEE	110-80-5	5	19	/	/
EGEEA	111-15-9	5	27	/	/
EGBE	111-76-2	25	120	/	/
EGBEA	112-07-2	20 (A)	130 (A)	/	/
DEGBE	112-34-5	/	27 (A)	/	/
2PG1ME	107-98-2	100	360	/	/
2PG1MEA	108-65-6	50	275	/	/
DPGME	34590-94-8	100	600	/	/
1PG2ME	1589-47-5	20 (A)	75 (A)	/	/

(A) valeur recommandée en Allemagne

VME (valeur limite de moyenne d'exposition) : mesurée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures

VLE (valeur limite d'exposition) : valeur plafond mesurée sur une durée maximale de 15 minutes

Il est à noter qu'il n'existe pas en France de valeur réglementaire pour les concentrations atmosphériques maximales des éthers de glycol [107]. Néanmoins, ces valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) sont recommandées par le Ministère du travail.

Les mesures doivent être effectuées dans les conditions requises décrites préalablement, 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 du poste de travail (8 heures) ou pendant une période représentative de l'exposition quotidienne.

c- Protection individuelle

Toute manipulation manuelle d'éthers de glycol ou de préparations en contenant doit s'assortir des précautions suivantes.

→ Eviter l'inhalation des vapeurs

En cas d'urgence ou pour des travaux exceptionnels de courte durée dans des atmosphères polluées par des éthers de glycol, il est nécessaire de porter un appareil de protection respiratoire. En cas d'utilisation de masque à cartouche, le type de filtre est désigné par le marquage A₂P₂ accompagné de deux bandes de couleur marron et blanc.

→ Eviter le contact cutané

Lorsqu'il y a probabilité de contact avec la main, il est indispensable de porter des gants appropriés à la tâche effectuée et au produit manipulé.

Il y a plus de dix ans, l'INRS apportait déjà quelques éléments de réponse au travers d'un ensemble de recherches, dont la partie expérimentale était assurée par le laboratoire interrégional de la Caisse régionale d'assurance maladie d'Aquitaine. Ces essais avaient pour but de déterminer la résistance des protections à un certain nombre de solvants. Ils étaient basés sur la perméabilité, la vitesse de passage du solvant au travers du gant et la dégradation due à un trempage prolongé dans la préparation. Aujourd'hui encore, lorsque l'exposition ne peut être évitée, l'utilisation de gants appropriés constitue la seule solution pour réduire temporairement le risque de pénétration des solvants par voie cutanée.

Des travaux publiés en 1997 [108] ont évalué la résistance aux éthers de glycol de matériaux utilisés pour les gants de protection. La figure 22 récapitule pour 19 éthers de glycol (ou acétates d'éthers de glycol) les matériaux recommandés ou déconseillés (parmi les 10 matériaux suivants : caoutchouc butyle, caoutchouc naturel, néoprène, caoutchouc nitrile, polyéthylène, polyalcool vinylique, polychlorure de vinyle, téflon, viton, 4M).

Les données rapportées dans le guide de Forsberg et Mansdorf [108] sont fondées sur les résultats des tests de perméation réalisés en laboratoires par différents fournisseurs sur un certain nombre de solvants nommément désignés. Le tableau récapitulatif concerne des éthers de glycol. Il en résulte que les gants en caoutchouc butyle, VitonTM et, dans une moindre mesure, en néoprène sont les plus recommandés pour la manipulation de la plupart d'entre eux. Différents paramètres sont toutefois susceptibles de modifier le pouvoir protecteur de ces matériaux :

- l'épaisseur des gants,
- les processus de fabrication,
- la fréquence d'utilisation par l'opérateur,
- le type de manipulation réalisée pouvant induire des risques de déchirement ou de perforation.

Ces données sont donc à considérer pour leur valeur de conseil. Elles ne doivent en aucun cas être utilisées comme unique élément de sélection du matériel de protection, sans validation préalable par un personnel compétent.

ETHERS DE GLYCOL N° CAS	MATÉRIAUX CONSTITUTIFS DES GANTS									
	Caoutchouc butyle	Caoutchouc naturel	Néoprène	Caoutchouc nitrile	Polyéthylène	Polyalcool vinylique	Polychlorure de vinyle	Téflon TM	Viton TM	4H TM
2PG1ME 107-98-7										
EGME 109-86-4										
EGMEA 110-69-6										
EGDME 110-71-4										
EGEE 110-80-5										
EGEEA 111-15-9										
EGBE 111-78-2										
DEGME 111-77-3										
EGBEA 112-07-2										
EGHE 112-25-4										
DEGBE 112-34-5										
TEGME 112-35-6										
TEGEE 112-50-3										
DEGHE 112-54-4										
TEGBE 143-22-6										
2PGTEE 1569-02-4										
EGNPE 2807-10-9										
2PG1BE 51-31-66-8										
2PG1EEA 54839-24-6										

Notes : 1- Ces recommandations ne sont pas valables pour les gants en caoutchouc naturel, néoprène, caoutchouc nitrile ou PVC d'une épaisseur inférieure à 0,3mm.
2- Ces recommandations sont faites sur la base de taux de perméation atteignant 0,1µg/cm²/min, soit 1mg/m²/min
- TéflonTM : Polytetrafluoroéthylène
- VitonTM : Copolymère fluorure de vinyle/gène/hexafluoropropylène
- 4HTM : Polytétraène copolymère éthylène/alcool vinylique

LÉGENDE				
	Recommandé (durée maximale d'utilisation : 8 h).	Recommandé (durée maximale d'utilisation : 4 h)	À utiliser avec précaution (durée maximale d'utilisation variant de 1 à 4h selon les cas).	Non recommandé

Les cases sans sigle correspondent à des cas non testés.

Figure 22 : Pouvoir protecteur de différents matériaux constitutifs des gants vis à vis du pouvoir de pénétration cutanée de certains éthers de glycol [108].

Pour une même matière constitutive, le temps de passage d'un solvant peut varier d'une marque commerciale à l'autre. Par ailleurs, les produits utilisés en milieu professionnel sont le plus souvent des mélanges de plusieurs constituants. Aussi la sélection des gants devra-t-elle tenir compte de la compatibilité des matériaux constitutifs avec les différents solvants et autres constituants chimiques.

Un banc d'essai visant à tester la résistance des gants du marché français aux éthers de glycol est en cours de mise au point. Les essais seront réalisés par le centre de recherche de l'INRS à Nancy. Ils s'inscrivent dans la continuité d'une étude sur la résistance des gants aux solvants industriels qui avait fait l'objet de plusieurs publications de 1987 à 1991. Une fois aboutis, ces travaux compléteront les données répertoriées dans le guide de Forsberg et Mansdorf.

d- Maladies professionnelles

L'exposition des salariés aux éthers de glycol dans le cadre de leur activité professionnelle, peut être à l'origine de maladies reconnues et indemnisées par le régime général d'assurance maladie. Elles apparaissent dans le tableau n° 84 des maladies professionnelles du régime général.

Tableau n° 84		Régime général
Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques, alicycliques, hétérocycliques et aromatiques, et leurs mélanges (white spirit, essences spéciales) ; dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques ; acétonitrile ; alcools, aldéhydes, cétones, esters, éthers dont le térahydrofurane, glycols et leurs éthers ; diméthylformamide, diméthylsulfoxyde		
Création : décret du 22 juillet 1987		Dernière mise à jour : Décret du 11 février 2003
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma	3 jours	Préparation, emploi, manipulation des solvants. Traitement des résines naturelles et synthétiques.
Dermite irritative	7 jours	Emploi de vernis, peintures, émaux, mastic, colles, laques. Production de caoutchouc naturel et synthétique. Utilisation de solvants comme agents d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, comme décapants, dissolvants ou diluants.
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	Utilisation de solvants en tant que réactifs de laboratoire, dans les synthèses organiques, en pharmacie, dans les cosmétiques.

Le niveau d'exposition peut être contrôlé par des mesures de concentration dans l'atmosphère ou par des mesures d'indicateurs biologiques d'exposition dans les urines.

L'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) propose la mesure dans les urines de l'acide 2-méthoxyacétique pour l'EGME et son acétate, et l'acide 2-éthoxyacétique pour l'EGEE et son acétate. Un indicateur biologique d'exposition pour le 2-butoxyéthanol est en cours d'élaboration. Le BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff Toleranz Wert) définit également des indicateurs biologiques d'exposition.

3.2. En vue de la protection du public

Du fait de l'incertitude sur les réels effets toxiques des éthers de glycol et à leur présence dans un grand nombre de produits de grande consommation, des mesures réglementaires ont été prises afin de protéger la population d'une exposition domestique aux éthers de glycols dont le potentiel toxique a été documenté.

Le ministère français chargé de la Santé a ainsi interdit la mise sur la marché et l'importation à destination du public des produits "cancérogènes, mutagènes et toxiques

pour la reproduction" des catégories 1 et 2, par arrêté du 7 août 1997 modifié par arrêté du 13 octobre 1998, transposant dans le droit français la directive 94/60/CE du 20 décembre 1994 et 97/56/CE du 20 octobre 1997, et relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi de certains produits contenant des substances dangereuses. Cet arrêté ne s'applique pas à l'usage professionnel où la réglementation française prévoit l'évaluation *a priori* des risques à la charge de l'employeur et pour chaque poste de travail.

Les quatre éthers de glycol déjà classés depuis plusieurs années à savoir l'EGME, l'EGEE et leurs acétates, ainsi que les préparations en contenant 0,5 % ou plus sont concernés par cet arrêté. Les dérivés récemment classés reprotoxiques seront soumis à la même réglementation.

Cette interdiction ne concerne pas les médicaments à usage humain ou vétérinaire mentionnés à l'article L.511 du Code de la Santé Publique, ni les produits cosmétiques au sens de l'article L. 658-1 du Code de la Santé Publique.

Les produits de santé sont également concernés par les risques potentiels des éthers de glycol. Certains d'entre eux sont utilisés en tant qu'excipients dans des médicaments, souvent topiques. Des précédents existent en terme de pharmacovigilance.

En 1991, sous le nom d'Erythromycine Bailleul[®], les laboratoires Bailleul ont commercialisé une solution d'érythromycine pour application locale destinée au traitement de l'acné. L'AMM de cette spécialité datait de 1988. En Novembre 1995, un article de *Que Choisir* attire l'attention du grand public sur la toxicité de certains éthers de glycol, dont le 2-éthoxyéthanol alias éthylglycol ou éthylène glycol éthyl éther (EGEE), excipient d'Erythromycine Bailleul[®]. Quelques jours plus tard, l'Agence française du médicament a demandé aux laboratoires Bailleul de "procéder à un arrêt de commercialisation de leur spécialité ainsi qu'à un rappel des lots, dans l'attente d'une reformulation" [109].

Erythromycine Bailleul[®] contenait 36 % d'EGEE dont le passage cutané est complet. A titre d'exemple, pour une patiente de 50 kg ayant utilisé un flacon de 100 ml par mois, la quantité absorbée était d'environ 1 gramme par jour, soit environ 20 mg/kg/jour [110]. Cette quantité est du même ordre que celles enregistrées au cours de certaines expositions industrielles potentiellement néfastes.

Les autorités sanitaires françaises ont réagi par la suite en esquissant un début de réglementation de l'usage des éthers de glycol dans les produits de santé. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a émis deux décisions du 24 août 1999, publiées au Journal Officiel du 1^{er} septembre 1999, visant à interdire l'importation, 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 de certains produits destinés à l'homme (médicaments et cosmétiques) contenant l'EGME, l'EGEE et leurs acétates.

L'Agence "interdit la fabrication [...], la prescription, la délivrance et l'administration" de médicaments contenant ces quatre produits "considérant que le risque de toxicité pour l'Homme est important" [111].

L'Agence interdit également l'incorporation de ces solvants dans les préparations à base d'allergènes, définies à l'article L.513 du Code de la Santé Publique et dans les produits cosmétiques.

Aujourd'hui, selon l'AFSSAPS, il n'y aurait plus sur le marché de spécialité contenant l'un des quatre éthers de glycol mis en cause. Mais l'EGPhE et le DEGEE sont toujours largement utilisés. Il est toutefois admis par les autorités sanitaires françaises, au regard de données toxicologiques à disposition, que l'utilisation de ces deux composés n'est pas de nature à poser un risque de santé publique.

4 - Le dossier des éthers de glycol : Perspectives et évolutions en terme de prévention

Suite à la remise du rapport "Les Ethers de glycol dans les produits de consommation et la santé" en Novembre 2002 par un groupe d'experts, le CSHPF a émis un avis en date du 7 novembre 2002 qui esquisse probablement les futures évolutions en terme de réglementation et de prévention quant à l'usage des éthers de glycol.

Considérant :

→ la présence de nombreux éthers de glycol dans une très large gamme de produits de consommation courante,

→ leurs effets toxiques démontrés pour certains, suspectés pour d'autres voire l'insuffisance de données toxicologiques disponibles,

→ les procédures relatives à l'évaluation des dangers et des risques des substances chimiques en vigueur dans l'Union Européenne,

→ les mesures réglementaires existantes relatives à l'emploi des éthers de glycol et à leur étiquetage,

le CSHPF préconise le recours à un certain nombre de mesures face à une situation qu'il juge à risque en matière de Santé Publique. Un certain nombre de problèmes subsistent dans le dossier des éthers de glycol, et ce malgré les différentes mesures prises jusqu'à aujourd'hui.

- Compte tenu des scénarii et des modèles d'exposition, même en tenant compte des incertitudes et des marges de sécurité, les concentrations limites de 0,5 % pour l'EGME, l'EGDME, le DEGDME et l'EGEE et de 5 % pour le DEGME ne semblent pas être suffisamment protectrices vis à vis du risque reprotoxique au regard des valeurs repères de danger [112].

- Le cas du DEGME classé toxique pour la reproduction de catégorie 3 nécessite une enquête toxicologique plus approfondie de façon à mieux cerner son caractère dangereux pour la reproduction.

- Les préparations commerciales d'éthers du propylène glycol sont le plus souvent des mélanges d'isomères α et β dont les proportions relatives ne sont pas connues. Or, on dispose de peu d'information sur la toxicité des isomères β hormis pour le 1PG2ME (données qui ne sont pas de nature à rassurer).

- L'information du consommateur sur la composition des préparations **commerciales** contenant des produits chimiques et notamment des éthers de glycol est insuffisante.

- Il est indispensable de disposer d'informations complémentaires relatives aux propriétés toxicologiques et à l'exposition domestique aux éthers de glycol.

Selon le CSHPF, il conviendrait de prendre des mesures complémentaires en terme de gestion des risques mais également d'approfondir les connaissances relatives à la toxicologie de ces solvants et à l'exposition de l'homme.

Différents axes de réflexion sont proposés, qui laissent entrevoir les évolutions futures vers :

→ **l'interdiction totale des éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction de catégorie 2** (EGME, EGEE et leurs acétates, EGDME, DEGDME, TEGDME) dans les produits de consommation, dans la mesure où la concentration limite actuelle de 0,5 % est jugée insuffisante pour protéger le consommateur [112].

→ l'abaissement du seuil de concentration imposant l'**étiquetage** à **0,1 %** pour les préparations contenant une **substance classée reprotoxique catégorie 3** (DEGME).

→ **une composition en isomères et énantiomères** des préparations commerciales **connue et stable**, avec **réduction**, autant que cela est techniquement possible, des **teneurs en isomères β** et en particulier celle du 1PG2ME.

→ la réalisation d'un travail de recherche complémentaire afin d'analyser la toxicité des éthers de glycol encore méconnus (EGBE, EGPE, EGnPE, isomères β ...).

→ des recherches sur des effets autres que reprotoxiques, notamment les effets potentiels cancérogènes et immunotoxiques.

Dans les mois à venir, de nouvelles mesures réglementaires devraient suivre ces recommandations et faire évoluer le cadre réglementaire relatif à l'emploi des éthers de glycol dans les produits de consommation courante.

En outre, une meilleure connaissance toxicologique des éthers de glycol pour lesquels les données sont actuellement insuffisantes devrait permettre de mieux évaluer le danger qu'ils représentent et donner lieu le cas échéant à de nouvelles restrictions d'utilisation.

Suite à cet avis du CSHPF, la Direction générale de la Santé a élaboré un plan d'actions en collaboration avec les agences et ministères concernés (travail, industrie, recherche...). Ce plan, présenté lors du Comité National de Sécurité Sanitaire du 26 février 2003, est en cours d'application.

• Etudes et recherches

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale (AFSSE) a été saisie par les ministères en charge de la santé et de l'environnement en octobre 2003 afin de mettre en œuvre certaines des dispositions du plan d'action gouvernemental. Des études pour évaluer l'exposition aux éthers de glycol vont être entreprises :

- réalisation de mesures dans l'air intérieur des neuf éthers de glycol les plus utilisés,
- réalisation de mesures d'émission d'éthers de glycol après la pose de peinture,
- connaissance du pouvoir émissif des matériaux de construction.

Par ailleurs, une collaboration de l'AFSSE avec l'INSERM débouchera en 2005 sur l'actualisation de l'expertise collective INSERM de 1999.

Concernant les éthers de glycol contenus dans les produits cosmétiques, l'AFSSAPS suit les évaluations des produits, notamment dans le cadre de la Commission de Cosmétologie.

Concernant les produits de santé, l'agence a demandé une étude sur le DEGEE commercialisé sous le nom de transcutool, suite aux cas signalés d'atteintes rénales et de comas liés à une consommation abusive de Pilosuryl®, solution buvable utilisée pour favoriser la diurèse. L'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité a été suspendue en juin 2003. **Dans l'attente des résultats, il a été demandé aux laboratoires pharmaceutiques de ne plus utiliser le transcutool dans la formulation de produits administrés par voie orale.** Le Pilosuryl® est à nouveau commercialisé en officine depuis le 1^{er} décembre 2004 après le remplacement de l'excipient, l'éther monoéthylénique de diéthylène glycol (Revue Hyppocratus, janvier 2005).

Les travaux européens de classification et d'évaluation de risque (règlement européen n°793-93, pour quatre éthers de glycol) continuent à être réalisés en France par l'Institut National de Recherche et de Sécurité.

Le ministère du Travail finance depuis 2001 deux études épidémiologiques coordonnées par l'InVS et réalisées par l'INSERM, sur les éthers de glycol en milieu professionnel. L'objectif est d'évaluer le risque d'anomalies du développement intra-utérin chez les femmes exposées aux éthers de glycol pendant la grossesse et de mesurer les conséquences de l'exposition sur la fertilité masculine. Les résultats de la première étude devraient être connus fin 2005 alors que la seconde est sur le point d'être finalisée.

• Mesures réglementaires

Des mesures récentes ont été prises dans l'objectif de renforcer l'interdiction des éthers de glycol reprotoxiques dans les produits destinés au grand public.

La Direction Générale de la Santé a anticipé la réglementation européenne en interdisant dans les produits de consommation destinés au public les trois éthers de glycol : EGDME, DEGDME et TEGDME, récemment classés en catégorie 2 des toxiques pour la

reproduction. L'AFSSAPS a décidé le 5 mai 2003 / JO du 14 juin 2003 d'interdire ces trois éthers de glycol reprotoxiques dans les produits cosmétiques.

La décision du 17 septembre 2004 est venue abroger cette précédente décision : *"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 la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant les éthers de glycol suivants :*

EGDME (CAS n°110-71-4)

DEGDME (CAS n° 111-96-6)

TEGDME (CAS n°112-49-2)

sont interdits, à titre conservatoire, à compter de la publication de la présente décision et dans l'attente soit des mesures appropriées prises par la Commission européenne conformément aux dispositions de l'article 12, point 2, de la directive 76/768/CEE susvisée, soit de l'entrée en vigueur, le cas échéant, des adaptations techniques à cette directive prises conformément aux dispositions de son article 12, point 3" (JO du 17 octobre 2004).

L'arrêté du 7 août 2003 pour les produits à usage vétérinaire concerne leur interdiction dans les préparations et auto-vaccins. Bien que non utilisés dans les médicaments jusqu'à présent, une mesure de police sanitaire concernant ces trois éthers de glycol a été promulguée fin avril 2004.

Afin de compléter ces dispositions réglementaires par des démarches volontaires, deux chartes d'engagement ont été établies et signées par les syndicats d'industriels : OSPA, *Association européenne des producteurs de solvants oxygénés*, et FIPEC, *Fédération des industries des Peintures, Encres, Couleurs, Colles et Adhésifs*. Les industriels explicitent les actions menées pour supprimer l'utilisation des éthers de glycol reprotoxiques et réaffirment leur engagement à ne plus utiliser ces éthers de glycol dans les produits destinés au public [113].

Les huit producteurs européens d'éthers de glycol adhèrent tous au programme "Responsible Care" (Engagement de Progrès). Ce programme engage l'industrie chimique à l'amélioration continue des performances de ses activités en matière d'environnement, de santé et de sécurité. Dans le cadre de cet engagement, les producteurs d'éthers de glycol soutiennent le programme de gestion responsable des produits du Groupe européen de l'industrie des solvants (ESIG), à l'origine d'un guide de bonnes pratiques destiné aux utilisateurs d'éthers de glycol afin de favoriser une utilisation sûre des solvants sur les lieux de travail.

• **Information de la population**

L'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), en collaboration avec les ministères concernés, prévoit de mettre en place en 2005 un dispositif d'information du grand public et des utilisateurs professionnels sur les risques liés aux produits chimiques en général et sur les moyens de prévention dans le cadre du plan d'action gouvernemental.

Cette campagne visera à informer la population générale sur les risques qu'elle encourt lors de l'utilisation de produits chimiques en milieu domestique, et sur les moyens de les prévenir. Un dépliant présentera les différents pictogrammes indiquant le degré de toxicité et les règles d'utilisation d'un produit. Il indiquera également les précautions génériques à prendre à la maison lors de l'utilisation d'un produit chimique, quel qu'il soit. Une mention spéciale pour les femmes enceintes est prévue. Ce dépliant sera diffusé dans les grandes surfaces et dans les magasins de bricolage. Des partenariats ou des relations presse avec la presse féminine et la presse périnatale seront mis en place pour alerter les femmes et les futures mères sur les risques liés à l'utilisation des produits chimiques.

Les professionnels utilisateurs de produits contenant des éthers de glycol seront informés sur les risques d'exposition déclenchés pour la population lors de l'utilisation de ces produits dans un cadre domestique et les moyens à mettre en œuvre pour limiter ces risques. Un dépliant d'information leur sera envoyé *via* les fédérations professionnelles concernées. Des partenariats ou des relations presse avec la presse spécialisée compléteront ce dispositif.

Les modalités de réalisation (contenu des produits d'information, conditions de distribution...) vont être prochainement définies entre l'INPES et les différents ministères ou organismes concernés : Direction Générale de la Santé, Direction de la Recherche Technologique, Direction Générale de l'Industrie, des Technologies de l'Information et des Postes...

Il est également prévu que la DGS saisisse la Commission européenne pour l'informer de l'existence du rapport du CSHPF sur les éthers de glycol et demande un avis du Comité scientifique de la Toxicité, de l'Ecotoxicité et de l'Environnement (CSTEE) sur ce travail et sur les mesures de gestion des risques envisagés.

Conclusion

L'analyse des données expérimentales publiées permet de distinguer plusieurs groupes d'éthers de glycol en terme de toxicité.

Pour l'EGME, l'EGEE et leurs acétates, les études ont clairement montré une toxicité testiculaire, des effets sur le développement avec foetotoxicité et tératogénicité et une toxicité sur la moelle osseuse.

Pour les dérivés méthylés de l'éthylène, du diéthylène et du triéthylène glycol, les effets toxiques précédents sont probables mais restent à confirmer par des études complémentaires.

Pour les dérivés à groupement propyl, isopropyl, phényl ou butyl, les études ont mis en évidence des propriétés hémolysantes chez le rat notamment. L'EGBE mérite une attention particulière. Des travaux indiquent des propriétés génotoxiques et un potentiel cancérogène.

Pour les dérivés de la série P, seuls les isomères minoritaires β présentent des effets toxiques. Ces effets sont semblables à ceux des dérivés de la série E du fait de leur métabolisme. Se pose alors le problème des préparations commerciales qui peuvent contenir un mélange d'isomères α et β d'un même éther de glycol dans des proportions inconnues.

Ces données expérimentales sont cependant difficilement transposables à l'homme. Les études concernant les effets sur les fonctions de reproduction et les effets sur la fertilité sont peu représentatives des effets attendus dans l'espèce humaine. Les animaux utilisés sont sélectionnés pour leur haute fécondabilité alors que l'espèce humaine est caractérisée par la fragilité de ses capacités de reproduction.

En outre, les études disponibles ne sont pas standardisées, les méthodologies utilisées sont variables, ce qui rend difficile une analyse comparée des effets pour les différentes familles d'éthers de glycol.

Jusqu'à un passé récent, la connaissance des effets toxiques des éthers de glycol était issue d'études animales et d'un nombre limité de cas d'intoxications rapportées chez l'homme. Cependant, un nombre croissant de données issues d'études épidémiologiques et expérimentales utilisant des tissus d'origine humaine permet aujourd'hui de progresser dans la compréhension de la toxicité aiguë et chronique de ces composés.

L'analyse des données disponibles chez l'homme semble indiquer que les effets rapportés sont compatibles avec ceux observés chez l'animal. Notons néanmoins que le nombre d'études est encore relativement restreint et les données sur l'exposition insuffisantes pour conclure de manière définitive. Ceci est d'autant plus vrai que l'exposition est le plus souvent croisée avec d'autres produits toxiques.

Certains effets des éthers de glycol n'ont été pris en considération que récemment. On dispose ainsi de peu de données sur les effets immunotoxiques et des études

complémentaires sur les effets cancérogènes sont indispensables. Il est donc probable que les connaissances concernant la toxicologie des éthers de glycol s'enrichiront dans les années à venir.

La plupart des **données d'exposition** disponibles indiquent que quasiment tous les secteurs d'activités sont concernés par une exposition professionnelle aux éthers de glycol, même si certaines activités y sont plus exposées que d'autres.

La plupart des données datent de la fin des années 1990. Seule une nouvelle campagne de mesures permettra de déterminer quelle est aujourd'hui l'exacte réalité quant à l'exposition aux éthers de glycol. Depuis l'enquête effectuée par l'INRS, la situation a évolué. Suite à la progression des connaissances en terme de toxicologie, de toxicocinétique et d'exposition, les autorités sanitaires ont pris la mesure du risque.

Afin de gérer au mieux le dossier des éthers de glycol, une série de mesures a été prise :

- Supprimer le danger, en privilégiant la substitution par d'autres solvants moins toxiques, et notamment la substitution des dérivés de la série E par des dérivés de la série P lorsque cela est techniquement possible (avec toutefois le problème de la toxicité des isomères β).
- Réduire l'exposition, si le danger ne peut être supprimé (en cas de substitution techniquement non envisageable), par le recours à des mesures préventives de protection collective et individuelle.

Ainsi, depuis le milieu des années 1990, l'utilisation des éthers de glycol de la série E est en recul, alors que parallèlement les dérivés de la série P sont préférés. En outre, lorsque les procédés industriels rendent techniquement impossible la substitution, des mesures de prévention sont systématiquement prises. Ces différentes mesures ont contribué à réduire de façon significative l'exposition professionnelle aux dérivés de la série E. Les mesures de surveillance d'atmosphère et biologique permettent encore aujourd'hui de vérifier l'efficacité des mesures prises.

En revanche, l'exposition du consommateur reste difficile à évaluer. Les seules méthodes disponibles ne permettent d'établir que des estimations très approximatives et toutes relatives d'une exposition éventuelle.

Par principe de précaution et au regard des études toxicologiques, des mesures législatives ont été prises afin d'éliminer tout contact possible du consommateur avec les éthers dont la toxicité pour l'homme est avérée. Il convient toutefois de recommander le port de gants lors de toutes activités susceptibles d'entraîner une exposition aux éthers de glycol, de bien aérer les locaux après pose d'une peinture ou d'un vernis par exemple, et d'apporter une attention toute particulière à la femme enceinte.

Des démarches ont été entreprises par l'Union Européenne pour remédier à cette situation. La France s'est vue déléguer, *via* l'INRS, la responsabilité d'évaluer les risques présentés par les éthers de glycol non encore évalués et néanmoins largement utilisés à des fins professionnelles et domestiques.

Cette démarche a donné lieu à un certain nombre de travaux de recherche dont les résultats ont été communiqués récemment. Les mesures réglementaires aussi bien en terme de classification, d'étiquetage ou encore d'utilisation et de commercialisation des éthers de glycol concernés ont été actualisées.

Cependant, les mesures prises ne peuvent pas écarter tous les risques potentiels que représente cette famille de solvants. De nombreuses questions sans réponse subsistent encore dans ce dossier. Il n'est par exemple pas certain que la réglementation en vigueur soit adaptée aux contraintes techniques industrielles, auquel cas son application risque d'être très partielle.

La substitution des dérivés de l'éthylène glycol par des dérivés du propylène glycol a longtemps été présentée comme une solution. Mais on connaît finalement peu de choses sur ces dérivés de la série P et les premiers résultats d'études toxicologiques laissent planer un doute quant à leur innocuité. Les isomères β semblent être tout aussi toxiques que les dérivés de la série E. Cette substitution permettra-t-elle réellement de diminuer les risques encourus par les travailleurs et les consommateurs ? La question mérite d'être posée.

Le dossier des éthers de glycol reste donc un dossier d'actualité en terme de Santé Publique qu'il convient de suivre de façon à en connaître toutes les évolutions futures, dont on peut penser qu'elles seront nombreuses.

Bibliographie

- [1] Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. *Les éthers de glycol*. Fiche Solvants ED 4222, 1ère édition, 2004, 6p. ISBN 2-7389-1213-3.
- [2] Comité de rédaction. *Produits cosmétiques - Interdiction de certains composants*. Les Nouvelles pharmaceutiques, décembre 2004, N° 385, pp.496-497.
- [3] KIRK R.E. et OTHMER D.F. *Encyclopaedia of Chemical Technology*. Vol. 2, 3^{ème} édition. New York : Wiley-Interscience, 1980, pp.933-962.
- [4] Expertise collective de l'INSERM. *Généralités. In* : Ethers de glycol, quels risques pour la santé ? Paris : Les Editions Inserm, 1999, pp.1-17. ISBN 2-85598-761-X.
- [5] Groupe d'experts du CSHPF. *Les éthers de glycol dans les produits de consommation : un état des lieux. In* : Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé, Rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. Paris : Direction générale de la Santé, 2002, pp. 14-18.
- [6] OSPA. *Commentaires de l'OSPA relatifs à l'avis du CSHPF [en ligne]*. Disponible sur : www.ethers-de-glycol.com (consulté le 13.11.04).
- [7] VINCENT R. *Ethers de glycol : Matrice emplois-expositions*. Cahiers de notes documentaires, 1996, n°162, pp.5-18. ISSN 0007-9952.
- [8] Groupe d'experts du CSHPF. *Annexe VIII. In* : Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé, Rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. Paris : Direction générale de la Santé, 2002, pp. 41-48.
- [9] UFC. *Ethers de glycol : pratiques mais toxiques*. UFC Que Choisir, 2001, n°385.
- [10] UFC. *Test : Crèmes hydratantes*. UFC Que Choisir, 1998, n°348.
- [11] UFC. *Test - Shampoings : pour ne pas se faire des cheveux*. UFC Que Choisir, 2001, n°383.
- [12] AFSSAPS. *Vigilances*. Le bulletin de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2000, n°4, pp. 4-5.
- [13] CSHPF. *Les dossiers d'actualité en sécurité sanitaire : Ethers de glycol, et produits de santé [en ligne]*. Disponible sur www.sante.gouv.fr. (consulté le 13.11.2004).
- [14] INRS. *Le point des connaissances sur les éthers de glycol*. Travail et Sécurité ED 5014, 2002, pp.1-4. ISSN 0373-1944.
- [15] BROWNING R.G. et CURRY S.C. *Clinical toxicology of ethylene glycol monoalkyl ethers*. Hum. Exp. Toxicol., 1994, 13 (5), pp. 325-335.
- [16] BARBER E.D. et al. *A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin*. Fundam. Appl. Toxicol., 1992, 19, pp.493-497.
- [17] Expertise collective de l'INSERM. *Métabolisme et toxicocinétique chez l'animal. In* : Ethers de glycol, quels risques pour la santé ? Paris : Les Editions Inserm, 1999, pp.21-38. ISBN 2-85598-761-X.
- [18] JOHANSON G. et BOMAN A. *Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects*. Br. J. Ind. Med., 1991, 48, pp.788-792.
- [19] GROESENKEN D. *Experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether*. Int. Arch. Occup. Health, 1989, 61, pp.243-247.
- [20] GROESENKEN D. et al. *Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether*. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1989, 61, pp. 243-247.
- [21] JOHANSON G. *An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics*. Occup. Hyg., 1996, 2, pp. 5-24.

- [22] AHMED A. *et al.* *Quantitative whole body autoradiographic disposition of glycol ether in mice : effect of route of administration.* Fundam. Appl. Toxicol., 1994, 22 (2), pp. 266-276.
- [23] JOHANSON G. *Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester.* Critical Reviews in Toxicology, 2000, 30 (3), pp. 307-345.
- [24] ASMOE L., MATHIESEN M. et SAGER G. *Elimination of methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat.* Xenobiotica, 1999, 29, pp.417-424.
- [25] JOHANSON G. *An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics.* Occup. Hyg., 1996, 2, pp. 5-24.
- [26] JENKINS-SUMMER S. *et al.* *Characterization of urinary metabolites produced following administration of [1,2, methoxy-13C]-2-methoxyethanol to male F-344 rats and pregnant CD-1 mice.* Occup. Hyg., 1996, 2, pp. 25-31.
- [27] Services techniques et médicaux de l'INRS. *Fiche toxicologique N°58 : 2-Ethoxyéthanol.* **In** : Cahiers de notes documentaires : Hygiène et sécurité du travail. N°176. Paris : Editions INRS, 1999, p.1-6. ISBN 2-7389-0836-5.
- [28] Services techniques et médicaux de l'INRS. *Fiche toxicologique N°103 : 2-Méthoxyéthanol.* **In** : Cahiers de notes documentaires : Hygiène et sécurité du travail. N°175. Paris : Editions INRS, 1999, p.1-6. ISBN 2-7389-0772-5.
- [29] LAUWERYS R.R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.* 4^{ème} édition. Paris : Masson, 1999, 961 p. ISBN 2-225-83799-6.
- [30] CSHPF. *Avis relatif aux éthers de glycol dans les produits de consommation - Section milieux de vie* [en ligne]. Disponible sur : www.recherche.sante.gouv.fr (consulté le 3.10.2004).
- [31] Expertise collective de l'INSERM. *Toxicologie des éthers de glycol : Analyse.* **In** : Ethers de glycol, quels risques pour la santé ? Paris : Les Editions Inserm, 1999, pp.39-187. ISBN 2-85598-761-X.
- [32] STEWART R.D. *et al.* *Experimental human exposure to vapor of propylene glycol monomethyl ether.* Arch. Environ. Health, 1970, 20, pp. 218-223.
- [33] GHANAYEM B. *An overview of the hematotoxicity of ethylene glycol ethers.* Occup. Hyg., 1996, 2, pp.253-268.
- [34] CARPENTER C.P. *et al.* *The toxicity of butyl cellosolve solvent.* AMA Arch. Indus. Health, 1956, 14, pp. 114-131.
- [35] GHANAYEM B.I., BURKA L.T. et MATTHEWS H.B. *Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity : role of alcohol and aldehyde dehydrogenases.* J. Pharmacol. & Exp. Therap., 1987, 242, pp. 222-231.
- [36] Services techniques et médicaux de l'INRS. *Fiche toxicologique N°126 : Acétate de 2-Butoxyéthyle.* **In** : Cahiers de notes documentaires : Hygiène et sécurité du travail. N°165. Paris : Editions INRS, 1996, p.1-6. ISSN 0007-9952.
- [37] KALF G.F., POST G.B. et SNYDER R. *Solvent toxicology : recent advances in the toxicology of benzene, the glycol ethers and carbon tetrachloride.* Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1987, 27, 399-427.
- [38] KIM B. et SMIALOWICZ R. *The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced suppression of in vitro polyclonal antibody responses by rat and mouse lymphocytes.* Toxicology, 1997, 123, pp. 227-239.
- [39] EXON J.H. *et al.* *Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol : thymic atrophy and immunotoxicity.* Fundam. Appl. Toxicol., 1991, 16, pp. 830-840.
- [40] HOLLADAY S.D. *et al.* *Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether : prolymphoid cell targetting.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 1994, 129 (1), pp. 53-60.
- [41] BALASUBRAMANIAN H. *et al.* *Induction of apoptosis in the rat thymus by 2-methoxyethanol is decreased by phenobarbital pretreatment.* Occup. Hyg., 1995, 2, pp. 275-281.
- [42] SMIALOWICZ R.J. *et al.* *Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 1991, 109, pp. 494-506.

- [43] SMIALOWICZ R.J. *et al.* Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid. *Toxicology*, 1992, 74, pp. 57-67.
- [44] RIDDLE M.M., WILLIAMS W.C. et SMIALOWICZ R.J. Repeated high-dose oral exposure or continuous subcutaneous infusion of 2-methoxyacetic acid does not suppress humoral immunity in the mouse. *Toxicology*, 1996, 109 (1), pp. 67-74.
- [45] KIM B.S. et SMIALOWICZ R.J. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced suppression of in vitro polyclonal antibody responses by rat and mouse lymphocytes. *Toxicology*, 1997, 123, pp. 227-239.
- [46] ELIAS Z. *et al.* Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers : results of different short-term tests. *Occup. Hyg.*, 1996, 2, pp. 187-212.
- [47] HARDIN B.D. Reproductive toxicology of glycol ethers. *Toxicology*, 1983, 27, pp. 91-102.
- [48] Notice of OSHA response to Environmental Protection Agency referral of four glycol ethers (51 FR 44699, Dec. 11, 1986). *Occupational Safety and Health Reporter*, 1986, pp. 809-811.
- [49] MULTIGNER L. Fenêtre critique des effets des éthers de glycol sur la reproduction. **In** : Groupe d'experts du CSHPF. Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé. Paris : Direction générale de la Santé, 2002, pp.11-15.
- [50] HARDIN B.D. et LYON J.P. Summary and overview : NIOSH symposium on toxic effects of glycol ethers. *Environ. Health Persp.*, 1984, 57, pp. 273-275.
- [51] FOOTE R.H. *et al.* Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod. Toxicol.*, 1995, 9, pp.527-539.
- [52] BERNDTSON W.E. et FOOTE R.H. Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod. Toxicol.*, 1997, 11, pp. 29-36.
- [53] LI L.H. *et al.* Methoxyacetic acid (MAA)-induced spermatocyte apoptosis in human and rat testes : an in vitro comparison. *J. Androl.*, 1996, 17, pp. 538-549.
- [54] DAVIS B.J. *et al.* Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxyacetic acid in vivo & in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997, 142, pp. 328-337.
- [55] ALMEKINDER J.L. *et al.* Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1997, 38, pp. 191-194.
- [56] SCOTT W.J. *et al.* Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology*, 1980, 39, pp. 363-373.
- [57] RASJAD C. *et al.* Pattern of limb malformations in mice induced by methoxyacetic acid. *Hiroshima J. Med. Sci.*, 1991, 40, pp. 93-99.
- [58] TERRY K.K. *et al.* Effects of 2-methoxyethanol on mouse neurulation. *Teratology*, 1996, 54, pp. 219-229.
- [59] AMBROSIO J.L. *et al.* Characterization of cell death induced by 2-methoxyethanol in CD-1 mouse embryos on gestation day 8. *Teratology*, 1998, 58, pp. 231-240.
- [60] TERRY K.K. *et al.* Developmental phase alters dosimetry-teratogenicity relationship for 2-methoxyethanol in CD-1 mice. *Teratology*, 1994, 49, pp. 218-227.
- [61] SLEET R.B. *et al.* Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1996, 29, pp. 131-139.
- [62] RAMBOURG-SCHEPENS M.O. *et al.* Aspects métaboliques de l'intoxication aiguë par ingestion de butylglycol : à propos d'une observation. *Arch. Mal. Prof.*, 1987, 48, pp. 121-122.
- [63] UDDEN M.M. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol. *J. Appl. Toxicol.*, 1994, 14, pp.91-102.
- [64] DENKHAUS W. *et al.* Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1986, 57, pp. 109-115.
- [65] MANTELET H. *Risques liés à l'exposition professionnelle aux éthers de glycol.* Thèse. Dijon, 1990, 174p.
- [66] HOURS M. *et al.* Occupational exposure and malignant hemopathies : a case-control study in Lyon. *Rev. Epidemiol. Santé Publique*, 1995, 43, pp.231-241.

- [67] HOURS M. *et al.* Glycol ethers and myeloid acute leukemia : a multicenter case control study. *Occup. Hyg.*, 1996, 2, pp. 405-410.
- [68] WELCH L.S. *et al.* Indirect fertility analysis in painters exposed to ethylene glycol ethers : sensitivity and specificity. *Am. J. Ind. Med.*, 1991, 20, pp. 229-240.
- [69] WELCH L.S. *et al.* Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. *Am. J. Ind. Med.*, 1988, 14, pp.509-526.
- [70] RATCLIFFE J.M. *et al.* Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br. J. Ind. Med.*, 1989, 46, pp. 399-406.
- [71] VEULEMANS H. *et al.* Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man : a case control study. *Br. J. Ind. Med.*, 1993, 50, pp. 71-78.
- [72] PASTIDES H. *et al.* Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J. Occup. Med.*, 1988, 30, pp. 543-551.
- [73] SWAN S.H. *et al.* Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study : agent-level study. *Am. J. Ind. Med.*, 1995, 28, pp. 751-769.
- [74] ESKENAZI B. *et al.* Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am. J. Ind. Med.*, 1995, 28, pp. 817-831.
- [75] ESKENAZI B. *et al.* Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am. J. Ind. Med.*, 1995, 28, pp. 833-846.
- [76] MALDONADO G. *et al.* Occupational exposure to glycol ethers and human congenital malformations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 2003, 76, pp. 405-423.
- [77] HA M.C. *et al.* Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers : a european collaborative case-control study. *Occup. Hyg.*, 1996, 2, pp. 417-421.
- [78] CORDIER S. *et al.* Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology*, 1997, 8, pp. 355-363.
- [79] SHAW G.M. *et al.* Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology*, 1999, 10, pp. 124-129.
- [80] GRAY R.H. *et al.* Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup. Hyg.*, 1996, 2, pp. 331-338.
- [81] CORDIER S. *et al.* Congenital malformations and maternal exposure to glycol ethers in the slovak republic. *Epidemiology*, 2001, 12, pp. 592-593.
- [82] Pilière F. et Conso F. *BIOTOX, Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels.* ED 791. Paris : INRS, juin 2002, 200p.
- [83] INRS. *Valeurs limites d'exposition professionnelle [en ligne]*. Disponible sur <www.inrs.fr>. (consulté le 18.09.04)
- [84] LIMASSET J.C. et DUCOS P. *Utilisation des indicateurs biologiques pour l'évaluation des expositions professionnelles : un point de vue.* Cahiers de notes documentaires, 1988, n°133, pp. 667-671. ISSN 0007-9952.
- [85] BRONDEAU M.T. et SCHNEIDER O. *Indicateurs biologiques d'exposition : principes de base et valeurs guides utilisables en France.* Cahiers de notes documentaires : Hygiène et sécurité du travail, 1997, n°169, pp. 589-595.
- [86] INRS. *METROPOL : Métrologie des polluants – Ethers de glycol [en ligne]*. Disponible sur <www.inrs.fr>. (consulté le 18.09.04).
- [87] ANGER J.-P. *Effets à long terme et surveillance biologique des expositions professionnelles aux alcools et aux glycols in Alcools et glycols.* Journée thématique de la société française de toxicologie analytique, 1999, pp 5-12.
- [88] VINCENT R. *Exposition professionnelle. In : Ethers de glycol, quels risques pour la santé ?.* Paris : Les Editions Inserm, 1999, pp.237-246. ISBN 2-85598-761-X.
- [89] COLLINOT J.P. *et al.* Evaluation of urinary D-glucaric acid excretion in workers exposed to butyl glycol. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1996, 48 (4), pp. 349-358.

- [90] LAITINEN J. *et al.* *Exposure to glycols and their renal effects in motor servicing workers.* Occup. Med. (Lond), 1995, 45 (5), pp. 259-262.
- [91] LAITINEN J. *et al.* *Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-propanol.* J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl., 1997, 694 (1), pp. 93-98.
- [92] SABOURIN P.J. *et al.* *Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 1997, 114, pp. 232-238.
- [93] VINCENT R., RIEGER B., SUBRA I. et POIROT P. *Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring.* Occupational Hygiene, 1996, vol. 2, pp. 79-90.
- [94] VINCENT R. *et al.* *Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry.* Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1994, 65, pp. 377-380.
- [95] VINCENT R., CIOLELLA A. et SUBRA I. *Occupational exposure to 2-Butoxyethanol for workers using window cleaning agents.* Appl. Occup. Environ. Hyg. , 1993, 8, pp. 580-586.
- [96] CIOLELLA A., HARDIN B. et JOHANSON G. *Occupational Hygiene - Proceedings of the international symposium on health hazards of Glycol Ethers.* Vol. 2. New York : Gordon and Breach publishers, 1996, 458 p.
- [97] Groupe d'experts du CSHPF. *Estimation de l'exposition. In* : Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé, Rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. Paris : Direction générale de la Santé, 2002, pp. 29-39.
- [98] Arrêté du 21 février 1990 modifié. *Critères de classification et conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses.* JO du 24 mars 1990, Article 2 [en ligne]. Disponible sur : <www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.04).
- [99] Article R-231-51. Code du travail [en ligne]. Disponible sur : <www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.04).
- [100] Arrêté du 20 Avril 1994 modifié. *Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations dangereuses.* JO du 8 mai 1994, Annexe II [en ligne]. Disponible sur : <www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.04).
- [101] Arrêté du 20 Avril 1994 modifié. *Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations dangereuses.* JO du 8 mai 1994, Annexe III [en ligne]. Disponible sur : <www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.04).
- [102] Arrêté du 20 Avril 1994 modifié. *Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations dangereuses.* JO du 8 mai 1994, Annexe IV [en ligne]. Disponible sur : <www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.04).
- [103] Section Contrôle des produits INRS. *Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction - Classification réglementaire. In* : Cahiers de notes documentaires : Hygiène et sécurité du travail. N°187. Paris : Editions INRS, 2002, p.5-11.
- [104] INRS. *Classification et étiquetage. In* : Dossier "Les Ethers de glycol" [en ligne]. Disponible sur <www.inrs.fr> (consulté le 15.01.05).
- [105] INRS. *Dossier "Les Ethers de glycol"* [en ligne]. Disponible sur <www.inrs.fr> (consulté le 28.11.04).
- [106] Direction générale de la santé / Bureau Air, Sols, Déchets ; Sous direction de la gestion des risques des milieux. *Fiche DGS / DRT Décembre 2002* [en ligne]. Disponible sur <www.recherche.sante.gouv.fr> (consulté le 15.11.04).
- [107] Expertise collective de l'INSERM. *Ethers de glycol, quels risques pour la santé ?.* Paris : Les Editions Inserm, 1999, 347 p. ISBN 2-85598-761-X.
- [108] FORSBERG K. et MANSFORD S.Z.. *Quick selection guide to chemical protective clothing.* Third edition, John Wiley & sons, 1997, pp. 65-66.
- [109] Agence française du Médicament, Unité de pharmacovigilance. *Message destiné aux responsables des Centres Régionaux de Pharmacovigilance*, daté du 14/11/95.
- [110] Comité de rédaction. *Les risques de certains Ethers de glycol.* La Revue Prescrire, 1996, Tome 16, N° 161, pp.293-294.

[111] Décision du 24 août 1999 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de certains produits destinés à l'homme et contenant certains éthers de glycol. JO du 1^{er} septembre 1999.

[112] Conseil Supérieur d'Hygiène Publique. *Avis relatif aux éthers de glycol dans les produits de consommation - Section des milieux de vie - 7 novembre 2002 [en ligne]*. Disponible sur <www.recherche.sante.gouv.fr> (consulté le 15.11.04).

[113] Association européenne des producteurs de solvants oxygénés OSPA, *Charte Ethers de glycol [en ligne]*. Disponible sur <www.sante.gouv.fr> (consulté le 24.01.05).

[114] BIAM. *Diéthylène glycol éther monoéthylénique [en ligne]*. Disponible sur <www.biam2.org> (consulté le 10.03.04).

[115] Comité de rédaction. *Les risques de certains Ethers de glycol*. La Revue Prescrire, 1996, Tome 16, N°161, pp.293-294.

ANNEXES

Annexe I : Principaux dérivés de la famille des éthers de glycol, nomenclature chimique, abréviations usuelles et numéros CAS correspondants.

Tableau XXIX : Ethers de glycol de la série E.

Abréviation	Nom	Formule chimique	N° CAS
EGME	Ethylène Glycol Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-86-4
EGMEA	Ethylène Glycol Méthyl Ether Acétate	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	110-49-6
EGDME	Ethylène Glycol Diméthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$	110-71-4
DEGME	Diéthylène Glycol Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	111-77-3
DEGDME	Diéthylène Glycol Diméthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	111-96-6
TEGME	Triéthylène Glycol Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	112-35-6
TEGDME	Triéthylène Glycol Diméthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-O-CH}_3$	112-49-2
EGEE	Ethylène Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	110-80-5
EGEEA	Ethylène Glycol Ethyl Ether Acétate	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	111-15-9
EGDEE	Ethylène Glycol Diéthyl 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	Diéthylène Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	111-90-0
DEGEEA	Diéthylène Glycol Ethyl Ether Acétate	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	112-15-2
DEGDDEE	Diéthylène Glycol Diéthyl 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	Triéthylène Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	112-50-5
EGnPE	Ethylène Glycol n-Propyl Ether	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	2807-30-9
EGnPEA	Ethylène Glycol n-Propyl Ether Acétate	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	20706-25-6

EGiPE	Ethylène Glycol iso-Propyl Ether	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-59-1
EGiPEA	Ethylène Glycol iso-Propyl Ether Acétate	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	15234-20-98
EGPhE	Ethylène Glycol Phényl Ether	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	122-99-6
EGBE	Ethylène Glycol n-Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	111-76-2
EGBEA	Ethylène Glycol n-Butyl Ether Acétate	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	112-07-2
DEGBE	Diéthylène Glycol Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{-OH}$	112-34-5
DEGBEA	Diéthylène Glycol Butyl Ether Acétate	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{-O-CO-CH}_3$	124-17-4
TEGBE	Triéthylène Glycol n-Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_3\text{-OH}$	143-22-6
EGHE	Ethylène Glycol n-Hexyl Ether	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	112-25-4
DEGHE	Diéthylène Glycol n-Hexyl Ether	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{-OH}$	112-59-4

Tableau XXX : Ethers de glycol de la série P.

Abréviation	Nom	Formule chimique	N°CAS
2PG1ME	2-Propylène Glycol 1-Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OH}$	107-98-2
2PG1MEA	2-Propylène Glycol 1-Méthyl Ether 2-Acétate	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-CO-CH}_3$	108-65-6
PGDME	Propylène Glycol Diméthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-CH}_3$	7778-85-0
DPGME	Dipropylène Glycol Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_2\text{-OH}$	34590-94-8
DPGMEA	Dipropylène Glycol Méthyl Ether Acétate	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_2\text{-O-CO-CH}_3$	88917-22-0
DPGDME	Dipropylène Glycol Diméthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_2\text{-O-CH}_3$	111109-77-4
TPGME	Tripropylène Glycol Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_3\text{-OH}$	25498-49-1
1PG2ME	1-Propylène Glycol 2-Méthyl Ether	$\text{CH}_3\text{-O-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-OH}$	1589-47-5
1PG2MEA	1-Propylène Glycol 2-Méthyl Ether 1-Acétate	$\text{CH}_3\text{-O-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	70657-70-4
2PG1EE	2-Propylène Glycol 1-Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OH}$	1569-02-4
2PG1EEA	2-Propylène Glycol 1-Ethyl Ether 2-Acétate	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-CO-CH}_3$	54839-24-6
DPGEE	Dipropylène Glycol Ethyl Ether	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_2\text{-OH}$	300025-38-8
2PG1PhE	2-Propylène Glycol 1-Phénylether	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OH}$	770-35-4
2PG1BE	2-Propylène Glycol 1-n-Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OH}$	5131-66-8
DPGBE	Dipropylène Glycol Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_2\text{-OH}$	24083-03-2
TPGBE	Tripropylène Glycol Butyl Ether	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{))}_3\text{-OH}$	55934-93-5
PGMtBE	Propylène Glycol mono-tert-butyle Ether	$(\text{CH}_3)_3\text{-C-O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-OH}$	57018-52-7

Ac : Acétate ; CAS : Chemical Abstracts Services

Annexe II : Spécialités médicamenteuses contenant de l'éther monoéthylénique du diéthylène glycol (DEGEE) [114, 115].

Nestosyl[®] solution pour application cutanée

Lysanxia[®] 15 mg/ml solution buvable

Pyréflor[®] lotion

Saporex tamponné pH 8,5[®] solution pour usage externe

Saporex acide pH 3,5[®] solution pour usage externe

Bronchospray[®] solution pour application cutanée (arrêt de commercialisation)

Natispray[®] 0,15 mg/dose solution pour pulvérisation buccale

Natispray[®] 0,30 mg/dose solution pour pulvérisation buccale

Urosiphon[®] solution buvable

Sprégel[®] solution pour application locale

Artralgon[®] crème (arrêt de commercialisation)

Kinocystol[®] 51,5 % solution buvable

Dextrarine Phénylbutazone[®] pommade

Mercryl Laurylé[®] solution pour usage externe (arrêt de commercialisation)

Pilosuryl[®] solution buvable (avant juin 2003)

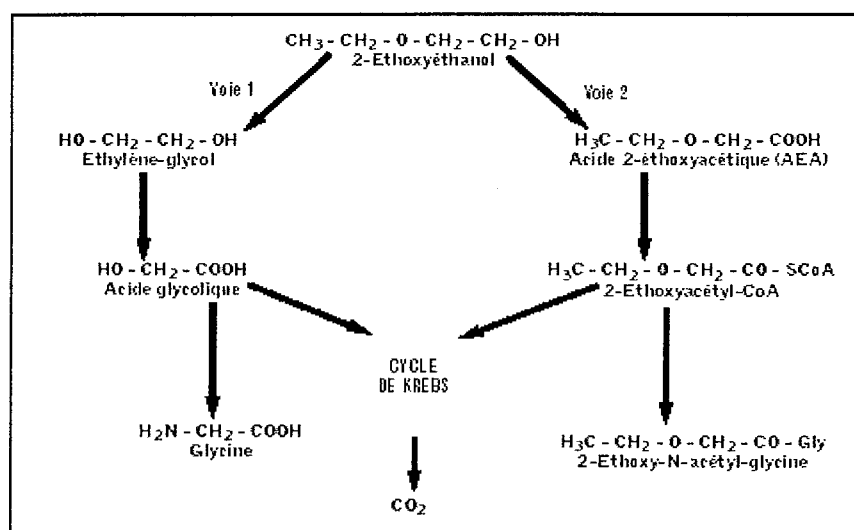
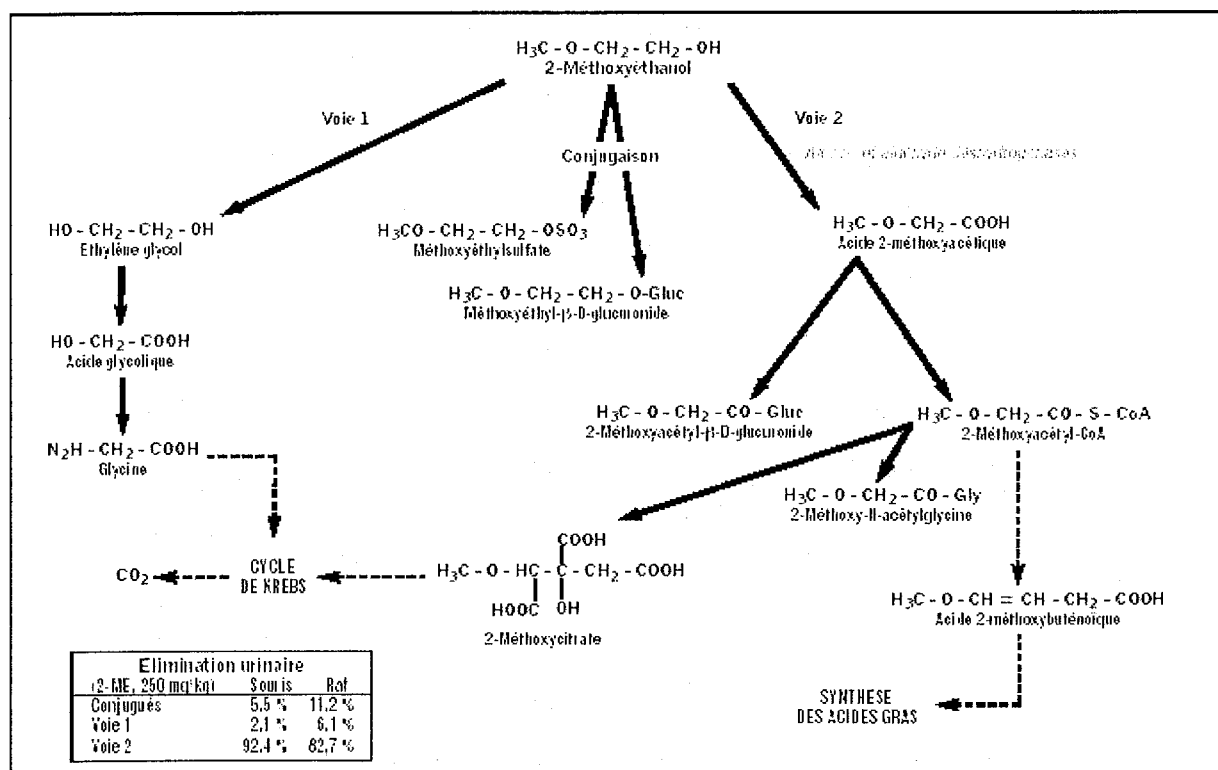
Estreva[®] 0,1 % gel

Dermaspraid démangeaison[®] 0,5 % solution pour application cutanée

Avibon[®] pommade

Annexe III : Schémas métaboliques et élimination du 2-méthoxyéthanol (EGME) et du 2-éthoxyéthanol (EGEE)

[27, 28].



	2-Ethoxyéthanol (% de la dose administrée)		1,2-vie urinaire	
	RAT	HOMME	RAT	HOMME
Air expiré				
2-Ethoxyéthanol	1-3 %	< 0,5 %		
CO ₂	20 %	0 %		
Urine				
Ethylène glycol	18 %			
Acide 2-éthoxyacétique	20-40 %	23 %	7,2 h	42 h
2-Ethoxy-N-acétyl-glycine	28 %	0 %	7,35 h	
Total urinaire	76-80 %	30-35 %		

Annexe IV : Données expérimentales concernant la toxicité aiguë des éthers de glycol [31].

Espèce	Voie	Effet étudié	Dose correspondante	Référence de l'étude
EGME				
Rat	Respiratoire	CL 50	1500 ppm x 7h	RTECS, 1999
Lapin	Cutanée	DL 50	1,34 ml/kg	Carpenter <i>et al.</i> , 1956
Souris	Orale	DL 50	3,4 g/kg	Carpenter <i>et al.</i> , 1956
EGEE				
Rat	Respiratoire	CL 50	2000 ppm x 7h	RTECS, 1999
Lapin	Cutanée	DL 50	3,11 - 3,9 g/kg	Daughtrey <i>et al.</i> , 1984
Souris	Orale	DL 50	2,451 - 4,831 g/kg	ECETOC, 1995
EGBE				
Rat	Respiratoire	CL 50	450 - 486 ppm x 4h	Dod <i>et al.</i> , 1983
Lapin	Cutanée	DL 50	0,100 - 0,612 g/kg	Duprat et Gradiski, 1979
Souris	Orale	DL 50	1,23 g/kg	Carpenter <i>et al.</i> , 1956
DEGEE				
Lapin	Cutanée	DL 50	4,1 - 8,4 g/kg	RTECS, 1999
Souris	Orale	DL 50	6,6 - 7,835 g/kg	Berte <i>et al.</i> , 1986
DEGBE				
Rat	Respiratoire	CL 50	8693 ppm x 4h	ECETOC, 1995
Lapin	Cutanée	DL 50	2,76 - 5,4 g/kg	Gingell <i>et al.</i> , 1996
Souris	Orale	DL 50	2,4 - 6,5 g/kg	Gingell <i>et al.</i> , 1996
2PG1ME				
Rat	Respiratoire	CL 50	10000 ppm x 5h	RTECS, 1999
Lapin	Cutanée	DL 50	13 - 14 g/kg	Smyth <i>et al.</i> , 1962
Souris	Orale	DL 50	11,7 g/kg	RTECS, 1999

DL 50 Dose létale 50 % ; CL 50 : Concentration létale 50 %

RTECS : Registry of toxic effects of chemical substances

ECTOCS : Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals

Annexe V : Valeurs de NOAEL rapportées pour chaque voie pour l'espèce la plus sensible, relatives à l'atteinte testiculaire [31].

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	1000 mg/kg/j (LOAEL)
EGPhE	Orale / rat	400 mg/kg/j
EGnPEA	Orale/rat	2190 mg/kg/j

Annexe VI : Effets sur le développement, données expérimentales.

Tableau XXXI : Doses létales et doses minimales entraînant une manifestation d'intolérance maternelle pour différents éthers de glycol [31].

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Durée d'exposition	Dose létale	Dmin
EGDME	Rat Sprague-Dawley	Per os	E8-E18	1000 mg/kg/j	120 mg/kg/j
DEGME	Rat Sprague-Dawley	Per os	E7-E16	5175 mg/kg/j	5175 mg/kg/j
DEGDME	Souris CD1	Per os	E7-E15	3000 mg/kg/j	250 mg/kg/j
	Lapin NZW	Per os	E6-E19	175 mg/kg/j	175 mg/kg/j
EGEE	Souris CD1	Per os	E8-E14	3400 mg/kg/j	1200 mg/kg/j
	Lapin NZW	Inhalation 7h/j	E1-E19	617 ppm	160 ppm
EGDEE	Lapin NZW	Per os	E6-E19	100 mg/kg/j	100 mg/kg/j
EGPhE	Lapin NZW	Cutanée	E6-E18	1000 mg/kg/j	600 mg/kg/j
EGBE	Souris CD1	Per os	E8-E14	1500 mg/kg/j	1500 mg/kg/j

Dmin : dose minimale entraînant une manifestation d'intolérance maternelle.

Tableau XXXII : Doses entraînant une résorption fœtale totale ou partielle [31].

Produit	Espèce étudiée	VA	Durée d'exposition	Dmin	DminL	D ₁₀₀
EGME	Souris ICR	Per os	E7-E14	62,5 mg/kg/j	250 mg/kg/j	1000 mg/kg/j
EGDME	Rat Sprague-Dawley	Per os	E8-E18	60 mg/kg/j	60 mg/kg/j	120 mg/kg/j
DEGME	Rat Sprague-Dawley	Per os	E7-E16	600 mg/kg/j	2165 mg/kg/j	> 5175 mg/kg/j
DEGDME	Lapin NZW	Per os	E6-E18	100 mg/kg/j	100 mg/kg/j	> 175 mg/kg/j
EGEE	Souris CD1	Per os	E8-E14	1000 mg/kg/j	1800 mg/kg/j	4200 mg/kg/j
EGDEE	Lapin NZW	Per os	E6-E19	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j	?
EGBE	Souris CD1	Per os	E8-E14	1000 mg/kg/j	1500 mg/kg/j	2000 mg/kg/j

VA : Voie d'administration

Dmin : Dose minimale susceptible d'entraîner une toxicité embryonnaire (mort ou malformation).

DminL : Dose minimale entraînant des morts fœtales - D₁₀₀ : Dose entraînant 100 % de morts fœtales.

Tableau XXXIII : Estimation des NOEL et LOEL pour les véritables malformations fœtales [31].

Produit	Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	NOEL	LOEL
EGME	Souris ICR	Per os	E7-E14	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j
DEGME	Rat Sprague-Dawley	Per os	E7-E16	600 mg/kg/j	720 mg/kg/j
DEGDME	Lapin NZW	Per os	E6-E19	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j
EGEE	Souris CD1	Per os	E8-E14	1000 mg/kg/j	1800 mg/kg/j
EGDEE	Lapin NZW	Per os	E6-E19	25 mg/kg/j	50 mg/kg/j

Annexe VII : Méthode d'analyse utilisée pour évaluer l'exposition atmosphérique aux éthers de glycol [86].

Prélèvement

Le prélèvement s'effectue sur :

- un tube de type NIOSH de 70mm de longueur et 4 mm de diamètre intérieur, contenant 2 plages de 100 et 50 mg de charbon actif.
- un tube en verre de 150 mm de longueur, de 8 mm de diamètre intérieur et contenant 2 plages de 900 et 300 mg de charbon actif.

La pompe de prélèvement à laquelle sont reliés les tubes doit assurer un débit de 0,05 à 0,1 L/min pour le premier type de tube et de 0,2 à 1 L/min pour le second (les volumes recommandés étant respectivement de 15 et 60 L) [86].

Le tube de charbon actif est fixé à proximité immédiate des voies respiratoires du salarié, sur la durée de son poste de travail le plus souvent.

Une fois la durée de prélèvement écoulée (environ 8 heures), les tubes doivent être protégés de la chaleur et de la lumière, en évitant de les stocker à proximité de solvants. Pour ce faire, ils est préférable de les conserver bouchés au réfrigérateur.

Analyse

La chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par ionisation de flamme est la méthode la plus utilisée.

La désorption des échantillons est réalisée à l'aide d'un solvant, dichlorométhane pur ou mélange dichlorométhane / sulfure de carbone (50/50). Il est toutefois possible d'utiliser un mélange dichlorométhane / méthanol (95/5) pour améliorer le coefficient de désorption (notamment dans le cas de l'EGME ou de l'EGMEA) [86]. Le dichlorométhane et le sulfure de carbone étant nocif par inhalation et contact avec la peau, ils devront être manipulés sous sorbonne avec des gants de protection.

Le tampon d'entrée et la première plage de charbon actif sont transférés dans un flacon de verre, le tampon intermédiaire et la deuxième plage dans un autre flacon de verre. Sont ensuite ajoutés de 1 à 10 ml du solvant choisi dans chaque flacon qui est ensuite hermétiquement fermé. La désorption dure environ 30 minutes, en prenant soin d'agiter [86].

L'analyse est ensuite effectuée sur le surnageant.

Les solutions de désorption sont dosées en chromatographie gazeuse couplée à l'ionisation de flamme. En général, il est fait recours à une colonne non polaire qui permet le dosage de composés à faibles concentrations en présence d'autres composés à concentrations plus élevées :

- colonne remplie (phase PEG, SE 30 ...)

- semi-capillaire ou capillaire (phase SE 30, PEG ou équivalent)

Il est néanmoins nécessaire de déterminer au cas par cas la colonne à utiliser pour pouvoir séparer la ou les substances à doser, du ou des étalons internes et des interférences éventuelles.

Différents types de gaz vecteurs peuvent être utilisés : Azote, Hélium ou hydrogène (auquel cas un système de détection de fuites doit être mis en place de façon préventive).

L'alimentation du détecteur à ionisation de flamme se fait par air reconstitué ou air comprimé avec système de purification ou hydrogène.

Les polluants présents dans la solution de désorption sont quantifiés par étalonnage interne ou externe, à l'aide de substances de référence. Des témoins sont systématiquement réalisés en parallèle

La quantité de polluant dans les échantillons est soit lue sur la courbe d'étalonnage, soit calculée à partir de la comparaison des surfaces ou des hauteurs des pics dans le cas d'un étalonnage interne (voir annexe VII).

L'exposition est donc calculée à partir des concentrations déterminées dans la solution de désorption et du volume d'air prélevé.

L'avantage majeur de cette méthode est de pouvoir mesurer simultanément l'exposition aux éthers de glycol et aux autres solvants généralement associés dans les préparations industrielles.

Annexe VIII : Résultats des prélèvements atmosphériques correspondant à l'utilisation de peintures, encres et vernis [7].

Activités	Concentration atmosphérique moyennes en éthers de glycol (ppm)					
	EGEE	EGEEA	EGBE	EGBEA	α PGME	α PGMEA
Cataphorèse	0,5	n.d.	0,8	n.d.	n.d.	n.d.
Peinture de véhicules neufs	0,2	n.s.	n.s.	n.d.	n.d.	0,5
Réparation automobile, carrosserie, peinture	n.d.	n.s.	n.d.	n.d.	0,4	n.s.
Peintre d'avions	n.d.	14,8	n.d.	n.d.	n.d.	19,1
Sérigraphie	0,2	2,6	0,2	0,2	1,8	0,3
Tampographie	n.d.	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2
Coil-coating	0,5	0,2	0,1	0,1	0,6	0,1
Vernissage de boîtes métalliques à usage alimentaire	n.s.	0,1	0,2	n.d.	n.d.	n.d.
Fabrication de peintures et vernis	0,4	0,3	0,4	n.d.	n.s.	n.s.
Peinture de charpentes métalliques	n.d.	0,2	n.s.	n.s.	0,1	0,2
Peinture en bâtiment	n.d.	0,3	n.s.	n.s.	n.d.	n.d.
Fabrication de circuits imprimés	n.s.	0,6	0,2	0,2	2,2	n.s.

n.d. : aucune concentration supérieure à 0,1 ppm n'a été détectée.

n.s. : concentration moyenne inférieure à 0,1 ppm.

Annexe IX : Concentrations moyennes (mg/g de créatinine) en acides alcoxy-acétiques pour des échantillons d'urines prélevés en fin de poste [7].

Activités	Acide méthoxy-acétique	Acide éthoxy-acétique	Acide butoxy-acétique	MAA + EAA + BAA
Peinture d'avions	n.d.	109,1	n.d.	109,1
Laveurs de voiture	n.d.	n.d.	96,5	96,5
Fabrication de circuits imprimés	32,2	14,2	4,6	59,0
Cataphorèse	n.d.	3,3	17,9	21,1
Sérigraphie	n.d.	20,2	n.d.	20,2
Coil-coating	n.d.	11,0	2,3	13,3
Peinture de charpentes métalliques	n.d.	2,6	9,4	12,0
Fabrication de peinture	2,3	3,9	3,9	10,1
Teinture et vernissage de meubles	2,3	3,9	2,9	9,1
Vernissage d'emballages métalliques	n.d.	2,5	5,0	7,5
Peinture de véhicules neufs	n.d.	7,1	n.d.	7,1
Peinture sur matières plastiques	n.d.	6,9	n.d.	6,9
Tampographie	n.d.	2,6	2,2	4,8
Usinage mécanique	n.d.	n.d.	3,2	3,2
Impression Offset	n.d.	n.d.	2,2	2,2
Peinture en bâtiment	n.d.	n.d.	n.s.	n.s.
Femmes de ménage	n.d.	n.d.	n.s.	n.s.
Carrossier, peintre automobile	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Salons de coiffure	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. : aucun métabolite acide détecté.

n.s. : concentration moyenne inférieure à 2 mg/g de créatinine.

Annexe X : Résultats de mesures d'exposition aux éthers de glycol (en mg/m³) issus de la base de données COLCHIC, pour la période 1999-2004, en fonction des secteurs d'activité concernés.

Secteur d'activité	2PG1MEA	2PG1ME	EGBE	2PG1EE (EGBEA	EGEE	EGEEA	2PG1EEA	2PG1BE	EGiPEA
Edition, imprimerie, reproduction	6.43 ^a (157) ^b	10.14 (140)	0.94 (6)	20.37 (31)	3.63 (4)			35.06 (17)	0.85 (24)	6.67 (31)
	0.27-102.00 ^c	0.06-117.56	0.85-1.20	0.50-235.00	0.50-6.60			0.30-251.00	0.50-3.00	0.05-27.00
	3.00 ^d (28.00) ^e	3.00 (43.75)		2.00 (39.8)				5.00 (251.00)	0.50 (3.00)	3.00 (25.00)
Industrie du caoutchouc et des plastiques	1.65 (40)	13.63 (109)	9.85 (6)	17.69 (77)	3.29 (7)	2.77 (25)	6.17 (16)	1.34 (9)		
	0.10-11.00	0.05-101.00	0.10-49.90	0.10-90.00	2.00-5.00	0.05-19.90	0.05-23.80	1.26-1.58		
	1.00 (5.50)	8.00 (51.00)		10.00 (36.62)		0.25 (16.80)	3.25 (23.80)			
Travail des métaux	7.89 (65)	5.53 (56)	1.27 (42)			10.65 (42)		0.58 (12)		
	0.25-59.00	0.20-77.00	0.20-6.89			0.25-27.40		0.25-2.60		
	3.10 (36.00)	0.60 (39.00)	0.75 (3.98)			11.15 (21.20)		0.25 (2.60)		
Industrie chimique	8.26 (25)	24.23 (29)	1.72 (2)	2.77 (3)			7.00 (1)	1.10 (2)	11.35 (5)	
	0.62-45.00	0.04-171.32	1.27-2.17	0.60-7.00				0.20-2.00	0.05-27.90	
	5.00 (33.00)	8.10 (74.60)								
Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie	3.41 (36)	58.01 (50)	0.61 (5)	0.79 (34)	0.45 (34)		14.62 (34)			
	0.08-10.70	0.25-924.00	0.50-0.75	0.25-8.30	0.25-1.70		0.50-188.00			
	3.45 (8.00)	1.70 (439.00)		0.25 (5.60)	0.25 (1.30)		10.25 (27.00)			
Industrie du papier et du carton	4.65 (11)	7.53 (79)	0.50 (10)	2.65 (11)		6.00 (1)		25.85 (4)		
	0.20-14.20	<0.01-68.10	0.50	1.00-6.00				1.40-84.00		
	2.40 (14.20)	0.55 (38.48)		2.00 (6.00)						
Fabrication d'équipement de radio, télévision et communication	32.07 (34)	238.31 (4)	0.85 (10)		1.28 (8)	0.99 (8)				
	0.10-966.00	0.25-922.00	0.35-2.00		0.25-4.00	0.40-2.40				
	0.65 (40.40)	15.50 (922.00)	0.75 (2.00)		0.78 (4.00)					
Fabrication de meubles, industries diverses	7.66 (79)	3.32 (7)	5.20 (5)						10.00 (4)	
	0.19-57.30	0.50-11.00	2.00-8.00						7.00-13.00	
	3.30 (27.60)									
Fabrication de produits céramiques	2.85 (40)	9.57 (45)	1.37 (13)			8.15 (2)				
	0.50-16.20	0.40-144.00	0.25-7.80			5.30-11.00				
	1.71 (11.00) ^c	2.00 (29.40)	0.25 (7.80)							
Construction	118.72 (47)	11.92 (9)		56.25 (4)	2.00 (1)					
	0.10-488.00	1.10-32.00		17.50-91.00						
	44.00 (442.00)									
Fabrication d'autres matériels de transport	7.38 (23)	8.06 (22)								
	0.50-48.50	0.39-42.00								
	1.00 (44.00)	2.00 (28.00)								
Fabrication de machines et d'appareils électriques	22.82 (7)	42.20 (1)	13.42 (11)		0.49 (3)					
	0.06-152.90		2.94-74.50		0.03-0.95					
			6.23 (74.50)							

a : moyenne arithmétique, b : nombre de résultats, c : étendue des valeurs, d : médiane, e : valeur du percentile 95.

Annexe XI : Activités et paramètres d'exposition utilisés pour l'élaboration de scénarii d'exposition [97].

Tableau XXXIV : Paramètres physiologiques utilisés pour construire les scénarii d'exposition aux éthers de glycol au cours de quelques activités domestiques (d'après CSHPF, [97]).

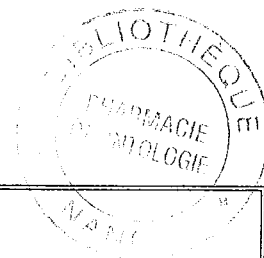
Activités		Volume d'air inhalé (m ³ /h)		Surface cutanée exposée (cm ²)	Voies d'exposition
		Homme	Femme		
Peindre une pièce	Pose de la peinture	Activité modérée 1,7	Activité modérée 1,5	Mains 840 Bras 2280 Visage 250 Tête entière 1180	Inhalation Cutanée (atmosphérique)
Entretien sa voiture	Polit	Activité légère 0,7	Activité légère 0,6	-	Cutanée (contact et atmo.) Inhalation
Prendre des médicaments	Ingestion d'une solution buvable	Activité légère 0,7	Activité légère 0,6	-	Ingestion
Se laver et se maquiller	Pose de mousse à raser, after shave et se lave	Activité légère 0,7	-	Visage 250	Cutanée par contact
Laver les vitres	Lavage	Activité légère 0,7	Activité légère 0,6	Mains 840	Inhalation Cutanée par contact et atmo.
Faire la vaisselle	Nettoyage	Activité légère 0,7	Activité légère 0,6	Mains 840	Cutanée contact et atmo. Inhalation
Utiliser une teinture capillaire	Coloration des cheveux	Activité légère 0,7	Activité légère 0,6	Cuir chevelu 700	Cutanée par contact

Tableau XXXV: Paramètres de contact utilisés pour construire les scénarii d'exposition aux éthers de glycol au cours de quelques activités domestiques (d'après CSHPF, [97]).

Activités	Fréquence d'utilisation	Dut	D tot	Volume de la pièce	Tx	Fo	Q	Fr M
Peindre une pièce	2 (intervalle 24 h) + 2 (1 sem. après)	3 h	3 + 21 h de séchage	25 m ³	0,5-1	liquide	2,4-4,8 kg	EGBE 0,03-3 % EGBEA 1,2-1,5 % 2PG1ME 0,5 % 2PG1MEA 0,3 % DEGBE 0,4-4,4 % DEGBEA 1,5 % EGPhE 0,4-4,4 %
Entretien sa voiture	1/mois	30 min.	30 min.	25 m ³ (µenv 2 m ³)	0,5	liquide	100 g	EGBE 4 %
Prendre des médicaments	1/J	-	2 sem.	-	-	liquide	20 à 60 gouttes : 0,6-2 ml	DEGEE 25 mg/20 ml
Se laver et se maquiller	1/J	5 min.	5 min. (rinçage)	-	-	émulsion	Douche 5 g Crème à raser 2 g After shave 1,2 g	EGPhE 1 % DEGEE 2 %
Laver les vitres	1/mois	30 min.	30 min.	25 m ³ (µenv 2 m ³)	0,5-1	liquide	500 mg	EGBE max 2 % 2PG1ME max 2 %
Faire la vaisselle	2/J	10 min.	10 min x2	20 m ³ (µenv 2 m ³)	0,5-1	Liquide	8,8 g	néant
Utiliser une teinture capillaire	1/mois	30 min.	30 min.	-	-	Liquide ou émulsion	50 g	EGBE 2 % DEGBE 9 % 2PG1ME 10 %

Dut : Durée d'utilisation par événement, **Dtot** : Durée de contact totale, **Tx** : Taux de renouvellement de l'air, **Fo** : Forme physique du produit, **Q** : Quantité de produit utilisée par événement, **Fr M** : Fraction massique de la substance dans le produit, **µenv** : microenvironnement.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Nicolas SIMONET

Sujet : Evaluation et prévention des risques liés
à l'utilisation de produits contenant des
éthers de glycol.

Jury :

Président : Mme Marie-Hélène LIVERTOUX

Juges : M. Jean-Yves JOUZEAU
M. Raymond VINCENT

Vu,

Nancy, le 28 janvier 2005

Le Président du Jury, Le Directeur de Thèse

M. H. LIVERTOUX

N° 2121

Vu et approuvé,

Nancy, le 28 janvier 2005

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 07 février 2005

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I

J.P. FINANCE

N° d'identification : PH Nanuj 05 n° 13

TITRE

**EVALUATION ET PREVENTION DES RISQUES LIES A L'UTILISATION DE
PRODUITS CONTENANT DES ETHERS DE GLYCOL.**

Thèse soutenue le 25 février 2005

Par Nicolas SIMONET

RESUME :

Connus depuis les années trente, les éthers de glycol constituent une famille de plus de quatre-vingt représentants. Près de la moitié sont actuellement commercialisés dans la formulation de produits à usage professionnel et domestique. Cela laisse penser que l'homme entre très régulièrement en contact avec ces solvants.

Suite à de premières études toxicologiques menées dans les années 1970, l'innocuité des éthers de glycol a été remise en cause. Depuis lors, leur profil toxicologique a été étudié plus en détail.

Les effets à court et moyen terme de ces solvants sont actuellement bien connus et documentés. Il n'en n'est pas de même de leur toxicité chronique. Des travaux menés chez l'animal ont certes permis de déterminer les organes cibles et les fonctions potentiellement perturbées. Mais la transposition chez l'homme reste difficile. La compréhension des mécanismes d'actions cellulaire et moléculaire peut toutefois faciliter l'évaluation de l'impact sur la santé de l'homme d'une exposition à long terme à ces produits. Il n'en reste pas moins qu'en l'état actuel des connaissances, le risque réel de toxicité chronique chez l'homme est limité à un faisceau de présomptions issues d'études épidémiologiques en milieu professionnel.

Si l'éventualité d'une exposition professionnelle aux éthers de glycol est le cas le plus souvent envisagé et évalué, cette exposition existe également lors d'activités domestiques.

Des méthodes analytiques standardisées ont été mises au point afin de mesurer l'exposition réelle à ces produits en milieu professionnel. Mais ces méthodes sont difficilement envisageables pour mesurer l'exposition de la population. Il est alors fait recours à des extrapolations par scénario d'exposition.

Comme toute substance chimique potentiellement dangereuse, les éthers de glycol les plus dangereux ou jugés comme tels ont été soumis à une évaluation des risques. En conséquence de quoi des mesures préventives, collectives et individuelles, ont été prises. Un certain nombre d'éthers de glycol sont encore en cours d'évaluation et d'autres ne l'ont pas encore été.

MOTS CLES : Ethers de glycol - Toxicité aiguë - Hématotoxicité - Toxicité sur la reproduction - Métrologie - Prévention - Réglementation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Marie-Hélène LIVERTOUX	Laboratoire de Toxicologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
6 - Pratique professionnelle