

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 011

Acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA)

Formule

C₆H₁₂O₃

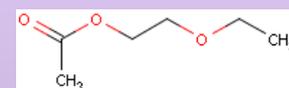
Numéro CAS

111-15-9

Famille chimique

Glycol et dérivés
(éthers de glycol)

Formule éclatée



SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Oligospermie suspectée	Baisse de la fertilité (atrophie testiculaire)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de l'indice de fertilité
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale (pertes post-implantatoires) et tératogène (malformations du squelette et des viscères)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids des fœtus, retard de croissance
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

Acétate d'éthylglycol ;
Acétate d'éther
monoéthylrique de l'éthylène
glycol

Names / Synonyms

2-Ethoxyethyl acetate ;
Ethylglycol acetate

FT INRS

N° 71

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

(Voir fiche 2-Ethoxyéthanol)

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R60 : peut altérer la fertilité) et substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP septembre 1993) (Cat 1B - phrase de risque H 360 CLP).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 5 ppm (27 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression.
	Solubilité : dans l'eau et les solvants. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	Volatilité : -
	Autre : odeur agréable, légèrement éthérée à faible concentration.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 5,496 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : pénètre de façon rapide et prédominante par voie cutanée, mais aussi par voie respiratoire ou digestive. Il est rapidement et quasi complètement hydrolysé par les estérases, et suit ensuite la même voie métabolique que le 2-éthoxyéthanol. L'acide 2-éthoxyacétique formé (EAA), probablement responsable de la toxicité de l'acétate de 2-éthoxyéthyle, est ensuite éliminé en même temps que les autres métabolites principalement par voie urinaire et sous forme de CO ₂ . Chez l'homme, environ 24 % de la dose absorbée par les poumons est excrétée dans les urines sous forme d'EAA avec un temps de demi-vie de 23,6 heures.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	<p>La plupart des études épidémiologiques ne permettent pas d'apprécier correctement une relation causale des effets de l'acétate de 2-éthoxyéthyle (co-expositions à plusieurs substances toxiques) sur la reproduction ou le développement.</p> <p>Les rares données exploitables proviennent d'une étude réalisée sur des femmes exposées professionnellement à une concentration moyenne de 0,51 ppm d'EGEEA (fourchette comprise entre 0,15 et 3,03 ppm, 8 heures par jour). Les auteurs n'ont observé aucun effet apparent sur la durée des cycles menstruels, de même que la durée ou l'intensité des règles (The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man (Fourth Edition). Volumes 1 et 2. Technical Report 95. Bruxelles : ECETOC ; 2005 : 202 p., 497 p.).</p> <p>Dans l'industrie des semi-conducteurs, un ensemble de résultats concordants est en faveur de l'existence d'un lien entre infertilité masculine (oligospermie, difficulté à concevoir un enfant) et exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME et leurs acétates, et peut-être au DEGDME (Ethers de glycol – Quels risques pour la santé ? Expertise Collective. Paris : Les Editions INSERM ; 1999 : 348p.).</p>
-------------------------------------	--

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Chapin RE, Sloane RA - Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies. <i>Environ Health Perspect.</i> 1997 ; 105 (Suppl 1) : 199-205.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle, mâle <i>Substance</i> : acétate de 2-éthoxyéthyle</p> <p><i>Doses</i> : 930 (0,5 %), 1 860 (1 %) et 3 000 (2 %) mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : exposition en continue <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les effets de l'acétate de 2-éthoxyéthyle sur la reproduction et le développement sont mis en évidence par une baisse significative du nombre de portées/couple fertile, une baisse du nombre de fœtus vivants/portée et une diminution du poids des fœtus aux deux plus fortes concentrations (DSENO de 930 mg/kg/j).</p> <p>Les accouplements entre les femelles traitées et les mâles non traités entraînent une baisse de 50 % de l'indice de fertilité et semble donc indiquer une sensibilité plus importante des femelles que des mâles à l'acétate de 2-éthoxyéthyle.</p> <p>Les paramètres étudiés pour caractériser les spermatozoïdes, ainsi que le poids des testicules et l'incidence sur les modifications ultra-structurales des spermatozoïdes, sont modérément affectés par l'exposition à 2 % d'acétate de 2-éthoxyéthyle sur les animaux de 1^{ère} génération. Le traitement à 1 % a également une incidence sur la fertilité (diminution du nombre de spermatozoïdes) des animaux de seconde génération, bien que statistiquement non significatives. Par contre le traitement entraîne sur ces mêmes animaux des lésions histologiques importantes au niveau des testicules (atrophie de l'épithélium des tubes séminifères).</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H et al. - Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl). <i>Sangyo Igaku.</i> 1979 ; 21 (1) : 29-35.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (5 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : acétate de 2-éthoxyéthyle</p> <p><i>Doses</i> : 500, 1 000, 2 000 et 4 000 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Une baisse de poids des testicules avec un effet-dose a été mentionnée à partir de 1 000 mg/kg/j. Les examens histopathologiques révèlent une atrophie de l'épithélium des tubes séminifères.</p> <p>La valeur de DSENO correspondant à l'absence d'effet sur la fertilité des mâles est de 500 mg/kg/j.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
Tyl RW, Pritts IM, France KA, Fisher LC et al. - Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 10 (1) : 20-39.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat/lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : acétate de 2-éthoxyéthyle	<i>Doses</i> : 50, 100, 200 et 300 ppm (275, 550, 1 100 et 1 650 mg/m ³) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 (rat) j6-j18 (lapin) <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Une toxicité maternelle, associée à la modification de certains paramètres hématologiques, est visible pour les deux espèces à partir de 100 ppm. Des pertes de gain pondéral sont également observées dans les groupes de rats ou de lapins exposés à 200 et 300 ppm (DSENO de 50 ppm).</p> <p>Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques se traduisent respectivement par une augmentation du nombre des résorptions par portée, une baisse de poids des fœtus et des variations squelettiques visibles chez le rat à partir de 50 ppm et 100 ppm chez le lapin. Néanmoins, le retard d'ossification observé chez le rat sur 2 fœtus exposés <i>in utero</i> à 50 ppm n'étant pas associé à d'autres signes de toxicité fœtale, les auteurs ont déterminé une valeur commune de DSENO relative aux effets sur le développement de 50 ppm pour les deux espèces.</p> <p>Des malformations cardiovasculaires, rénales et squelettiques apparaissent chez le rat et le lapin à partir de 100 ppm, dose toxique pour les mères. La dose sans effet tératogène observé est, pour les deux espèces, de 50 ppm (DSENO effet tératogène).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Doe JE - Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 33-41.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : acétate de 2-éthoxyéthyle	<i>Doses</i> : 25, 100 et 400 ppm (138, 550 et 2 200 mg/m ³) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>À 400 ppm, les mères ont montré une baisse de croissance pondérale (DSENO toxicité maternelle de 100 ppm).</p> <p>L'acétate de 2-éthoxyéthyle induit une baisse de poids des fœtus, une augmentation des pertes post-implantatoires et l'apparition de malformations squelettiques et viscérales à partir de 100 ppm (valeur de DSENO de 25 ppm concernant l'absence d'effet sur le développement et d'effet tératogène).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Hardin BD, Goad PT, Burg JR - Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 69-74.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : cutanée <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : acétate de 2-éthoxyéthyle	<i>Doses</i> : 5 923 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j16 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les auteurs ont observé une augmentation des pertes post-implantatoires, ainsi que l'incidence du traitement sur l'augmentation des malformations cardiovasculaires et squelettiques.</p>	
Autres données pertinentes	Pas d'étude de mutagenèse sur cellules germinales disponible <i>in vivo</i> .	

- L'acétate de 2-éthoxyéthyle est, dans le sang ou au niveau des muqueuses, très rapidement transformé par saponification de la fonction acétate en 2-éthoxyéthanol, lui-même oxydé en acide éthoxyacétique (EAA). Par conséquent, il est probable que les conclusions relatives à la toxicité du 2-éthoxyéthanol sur le développement s'appliquent également à l'acétate de 2-éthoxyéthyle (voir fiche 2-éthoxyéthanol) (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).
- Les effets toxiques du 2-éthoxyéthanol sur le développement semblent dépendre de la formation d'acide éthoxyacétique, son principal métabolite, fortement embryotoxique et tératogène.
- Chez l'homme, des études ont montré qu'une exposition à 1 ppm d'acétate de 2-éthoxyéthyle était suffisante pour entraîner une augmentation du taux urinaire d'acide éthoxyacétique (*The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man (Fourth Edition). Volumes 1 et 2. Technical Report 95. Bruxelles : ECETOC ; 2005 : 202 p., 497 p.*). La VME ne serait donc pas protectrice vis-à-vis de ce risque.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'acétate de 2-éthoxyéthyle a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité chez l'animal, et des données épidémiologiques existent chez l'Homme. Des signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité des deux sexes ont été détectés : oligospermie et difficultés à concevoir chez les hommes, diminution du nombre de portées chez la souris dans les deux sexes, diminution du poids des testicules, et lésions histologiques des testicules chez les mâles de la première et de la deuxième génération également chez la souris.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la Chronic reference exposure levels (RELs) publiée par l'Office of environmental health hazard assessment (OEHHA de Californie) et se rapportant à des effets sur la reproduction ($0,09 \text{ mg/m}^3$), ajustée sur la durée d'exposition professionnelle, soit $0,378 \text{ mg/m}^3$ ($0,07 \text{ ppm}$). Cette valeur est proposée en attente de valeur française ou européenne. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

L'acétate de 2-éthoxyéthyle a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement intra-utérin ont été détectés : augmentation de la létalité, retard de croissance, tératogénicité (malformations viscérales et squelettiques chez le rat et le lapin).

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B CLP), l'exposition professionnelle à l'EGEEA est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Les risques d'exposition accidentelle doivent être pris en compte. Les contacts cutanés seront également évités.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui

prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction Catégorie 2 (Cat. 1B CLP). Si malgré tout une exposition devait se produire, on peut penser qu'une atteinte du développement neuropsychologique est envisageable. Il sera nécessaire d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique en signalant ce risque. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité et causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) EGEEA (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Etiquetage	Aucun
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	LP 2 ecb 067
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun 09/1985
INERIS	Aucun
CSST	Format PMSD (14/01/1997)
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	08/11/2002 Aucun Aucun Aucun
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio Toxline DART Medline	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 Aucun
Classification cancérrogène IARC CE EPA	Aucun

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.