

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 057

# Oxyde de diéthyle

### Formule

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O

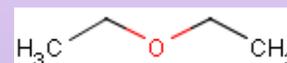
### Numéro CAS

60-29-7

### Famille chimique

Ethers aliphatiques

### Formule éclatée



### Synonymes

Ether diéthylique ;  
Diéthyléther ;  
Ether éthylique

### Names / Synonyms

Diethyl ether

### FT INRS

N° 10

([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox))

### Biotox

Pas de fiche

### Glossaire

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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Risque de fausse couche (à confirmer)	Embryotoxicité : variations squelettiques à forte dose (données insuffisantes, effet de pic)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale (à confirmer)	Fœtotoxicité : résorptions et baisse de croissance pondérale à forte dose, diminution de la taille des os longs (données insuffisantes, effet de pic)
	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	Atteinte du système nerveux central (baisse de la fertilité et du comportement sexuel des mâles)

#### Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (ATP décembre 1998).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé (ATP 1998). IARC : groupe 3 (Anesthésiques volatils), l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1987). EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (ATP décembre 1998).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP (8 h) = 100 ppm (308 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore, dégageant une odeur sucrée et piquante et laissant une sensation de froid intense sur la peau. Relativement stable dans les conditions normales de température et de pression, mais s'oxyde lentement sous l'action de la lumière et au contact de l'oxygène de l'air en formant des peroxydes instables.
	<b>Solubilité</b> : modérément soluble dans l'eau, miscible à de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : très volatil (tension de vapeur : 58,9 kPa à 20 °C).
	<b>Autre</b> : détectable à partir de 8,9 ppm. Agent anesthésique.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 3,08 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : principalement respiratoire (forte volatilité), mais aussi cutanée et digestive.
	<b>Métabolisme</b> : absorption importante et rapide par voie pulmonaire (49 % de la dose absorbée se fixe aux globules rouges), par voie digestive et probablement par voie cutanée. L'oxyde de diéthyle est transporté rapidement au cerveau, au tissu adipeux et à un moindre degré vers les muscles et les organes. Chez l'homme, il est peu ou pas métabolisé ; il est excrété par les poumons sous forme inchangée, le CO <sub>2</sub> et l'acétaldéhyde étant des métabolites mineurs. Chez l'animal, une partie de l'oxyde de diéthyle est métabolisé via les cytochromes P450 en éthanol et en acétaldéhyde, ultérieurement transformé en acides gras, cholestérol et mono-, di- et triglycérides, puis dégradé en CO <sub>2</sub> .
	Traverse rapidement la barrière placentaire chez le rat, la souris et le cobaye.
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	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 <sup>ère</sup> 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

1,1'Oxybis-ethane.  
Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1997 (non publié).

### Dossier de classification de l'UE (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).

Un questionnaire a été distribué à des femmes travaillant dans les laboratoires de recherche biomédicale de l'Université de Göteborg entre 1968 et 1979. Les 1 160 grossesses ont été réparties en fonction de l'exposition ou non des femmes aux solvants organiques durant leur activité professionnelle. Une faible augmentation, bien que non significative, du taux d'avortements spontanés a été observée tous solvants confondus (risque relatif de 1,31). Aucune différence sur le taux de morts périnatales ou sur la prévalence des malformations n'a été observée entre les enfants dont les mères avaient été ou non exposées aux solvants. En ce qui concerne plus spécifiquement l'exposition à l'éther, les auteurs rapportent sur 226 accouchements, 9 avortements provoqués, 21 avortements spontanés et un taux d'avortements spontanés de 8,2 %. À noter que ce taux est l'un des plus faibles parmi ceux cités pour d'autres solvants (Axelsson G, Lutz C, Rylander R - Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med.* 1984 ; 41 (3) : 305-12).

Aucune étude épidémiologique portant sur le risque d'anomalies congénitales chez les enfants dont les mères ont été exposées pendant leur grossesse à des vapeurs anesthésiantes d'éther n'est rapportée dans la littérature. Une faible augmentation du risque d'avortements spontanés existe dans ce type d'exposition à des anesthésiants, mais il n'est pas spécifiquement attribué à l'oxyde de diéthyle (Friedman JM - Teratogen update: anesthetic agents. *Teratology.* 1988 ; 37 (1) : 69-77).

Chez la femme enceinte, l'administration médicale d'anesthésique est en général sans conséquence sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'oxyde de diéthyle étant encore que très rarement utilisé (Friedman, 1988).

### Données humaines postérieures au dossier de réglementation de l'UE

L'étude prospective de Khattak a confirmé l'existence d'une augmentation de fausses couches, de petits poids de naissance et une augmentation de la fréquence de bébés malformés chez des femmes exposées à divers solvants organiques dont l'oxyde de diéthyle. Dans cette étude, il n'est pas retrouvé d'anomalies chez les enfants des femmes qui sont exposées à des concentrations suffisamment faibles pour leur éviter des symptômes cliniques (Khattak S, Moghtader GK, McMartin K, Barrera M et al. - Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents. A prospective controlled study. *JAMA.* 1999 ; 281 (12) : 1106-09).

## Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole	
Land PC, Owen EL, Linde HW - Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. <i>Anesthesiology</i> . 1981 ; 54 (1) : 53-56.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées : 5 jours (non conventionnelle)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : oxyde de diéthyle</p>	<p><i>Doses</i> : 1 et 4,9 mg/L (3 200 et 16 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4 h/j pendant 5 jours</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les épидидymes des souris mâles ont été prélevés sur les animaux 28 jours après le 1<sup>er</sup> jour de traitement. Les analyses n'ont mis en évidence aucune anomalie sur la morphologie des spermatozoïdes liée à l'exposition des différentes concentrations d'oxyde de diéthyle.</p> <p>La DSENO est de 4,9 mg/L pour la fertilité.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Schwetz BA, Backer BA – Embryotoxicity and fetal malformations of rats and mice due to maternally administered ether. <i>Toxicol Appl. Pharmacol.</i> 1970 ; 17 (1) : 275.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (non conventionnelle)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : oxyde de diéthyle</p>	<p><i>Doses</i> : 73 000 ppm (225 mg/L)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 1h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j9-j11 ou j13-j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les traitements anesthésiants ont eu pour conséquence, aux différents stades de la gestation, de provoquer une baisse significative du poids des fœtus, ainsi qu'une diminution de la taille des os longs. En revanche, le traitement n'a entraîné aucune incidence sur le nombre des résorptions ou sur l'apparition d'anomalies du squelette ou des tissus mous. Les examens histologiques n'ont révélé aucune anomalie particulière.</p> <p>À noter que la toxicité maternelle n'est pas rapportée dans le résumé.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Schwetz BA, Backer BA – Embryotoxicity and fetal malformations of rats and mice due to maternally administered ether. <i>Toxicol Appl. Pharmacol.</i> 1970 ; 17 (1) : 275.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (non conventionnelle)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : oxyde de diéthyle</p>	<p><i>Doses</i> : 65 000 ppm (200 mg/L)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 1h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8-j10 ou j12-j14</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>L'exposition des souris au cours de la phase précoce de l'organogenèse à une dose anesthésiante d'oxyde de diéthyle a eu une incidence significative sur le nombre de résorptions fœtales (14/56) et d'hydronéphroses (2/26). Une diminution de la taille des os longs a également été observée sur les fœtus.</p> <p>Les doses anesthésiantes administrées à des stades plus tardifs de la gestation n'ont pas eu d'incidence sur le poids ou la taille des fœtus, mais ont entraîné une augmentation d'œdèmes (19/172) et de variations squelettiques (anomalies au niveau du sternum (10/172), des phalanges (9/172) et des vertèbres cervicales (10/172).</p> <p>Les examens histopathologiques ont également révélé une vacuolisation anormale du parenchyme hépatique chez les souris.</p> <p>À noter que la toxicité maternelle n'est pas rapportée dans le résumé.</p>	

## Données animales postérieures au dossier de réglementation de l'UE

Références bibliographiques	Protocole
Arena AC, Pereira OC - Neonatal inhalatory anesthetic exposure: reproductive changes in male rats. <i>Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.</i> 2002 ; 133 (4) : 633-40.	<p><i>Étude</i> : développement néonatal (fertilité)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : oxyde de diéthyle</p> <p><i>Doses</i> : 1 dose anesthésiante (perte du réflexe de la cornée)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : dose unique anesthésiante à la naissance</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les mâles exposés à la naissance à une dose anesthésiante d'oxyde de diéthyle avaient 21 jours après leur naissance un poids comparable à celui du groupe témoin. À l'âge adulte (90 jours), aucune différence significative de la masse corporelle, du poids des testicules, de l'épididyme ou des vésicules séminales n'a été mise en évidence entre les groupes de rats traités ou non. Le traitement n'a pas eu d'effet sur le taux de testostérone plasmatique des animaux à l'âge adulte.</p> <p>Cependant, les auteurs ont pu constater une réduction de 26 % du nombre des gestations lors des accouplements entre femelles témoins et les mâles traités, versus les mâles non traités. L'autopsie des femelles gestantes accouplées avec les mâles traités n'a néanmoins pas révélé une augmentation significative des pertes pré- ou post-implantatoires. Par contre, les auteurs ont mis en évidence une baisse de la fertilité des mâles traités à l'éther : diminution du nombre des spermatides testiculaires et des spermatozoïdes au niveau du canal de l'épididyme, augmentation significative du temps de transit des spermatozoïdes dans la partie distale de l'épididyme, et enfin une baisse significative de la production journalière de spermatozoïdes.</p> <p>Les résultats de cette étude montrent que l'exposition périnatale à l'oxyde de diéthyle à une période critique de maturation sexuelle d'ordre neurologique peut avoir des conséquences à long terme sur la fertilité et le comportement sexuel des rats mâles (perturbation endocrinienne entraînant une masculinisation et une déféminisation incomplète au niveau du système nerveux central).</p>
<b>Autres données pertinentes</b>	Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .

- *Avis relatif à la classification de l'oxyde de diéthyle dans la classification de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne).*

L'examen final du dossier n'a donné lieu à aucune classification dans le groupe des substances toxiques pour la reproduction (données insuffisantes).

- Il semblerait que les effets sur le développement surviennent à partir de doses anesthésiantes susceptibles de provoquer une hypoxie chez l'animal, ou d'entraîner des symptômes cliniques chez la femme enceinte. À noter, chez l'animal, que les études ont exploré sur certaines fenêtres de la gestation uniquement les effets de pic (dose unique) de l'oxyde de diéthyle.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

L'effet de l'oxyde de diéthyle sur la fertilité masculine a été testé selon des études n'étant pas conformes aux règles considérées comme actuellement adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. L'une de ces études a montré une baisse de la fertilité des mâles exposés à la naissance à une dose anesthésiante d'oxyde de diéthyle. Cet effet peut être considéré comme un signal d'alerte douteux.

Aucune étude évaluant l'impact de l'oxyde de diéthyle sur la fertilité féminine n'a été retrouvée.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail, pour les deux sexes. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

L'oxyde de diéthyle a été testé selon des études qui ne sont pas conformes aux règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. La qualité de ces études est insuffisante, et bien que des effets soient rapportés dans certaines d'entre elles (augmentation des résorptions fœtales, diminution de la taille des os longs, hydronéphroses, retards de croissance pondérale), on considère que les effets rapportés sont des signaux d'alerte douteux.

Du fait de l'existence de ces signaux d'alerte, bien qu'ils soient douteux, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Cette précaution s'accorde avec les recommandations d'usage concernant les solvants organiques : l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE\*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$  devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

\* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Éther diéthylique (2005, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
<b>Étiquetage</b>	Q 030 (février 1997)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
<b>IUCLID</b>	18/02/2000
<b>TOXNET</b> HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	08/11/2002 07/04/1998 Aucun 11/04/2003 542 références
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun Aucun Aucun

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.