

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 049

### Formule

C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

### Numéro CAS

107-21-1

## Éthylène glycol

### Famille chimique

Glycol et dérivés

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

### Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères (toxicité rénale)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères (toxicité rénale)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes

### Synonymes

Éthane-1,2-diol

### Names / Synonyms

Ethylene glycol ;  
Ethanediol

### FT INRS

N° 25

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

#### 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.
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (ATP septembre 1993).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLE = 20 ppm (52 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

### Biotox

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

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme :</b> liquide incolore, légèrement visqueux et pratiquement inodore, stable dans les conditions normales de température et de pression.
	<b>Solubilité :</b> hygroscopique, miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité :</b> peu volatil (tension de vapeur de 10 Pa à 20 °C).
	<b>Autre :</b> -
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 3 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions :</b> cutanée, digestive, rarement par inhalation (sauf par chauffage ou production d'aérosols liquides).
	<p><b>Métabolisme :</b> totalement et rapidement absorbé par voie orale, probablement plus faiblement par voie cutanée. L'absorption par les voies respiratoires est importante, mais peu réaliste en raison du fort pouvoir irritant de l'éthylène glycol qui entraîne une baisse réflexe de la respiration.</p> <p>L'éthylène glycol est principalement métabolisé via l'alcool déshydrogénase en glycoaldéhyde, puis rapidement en glycolate qui représente le principal métabolite toxique qui a tendance à s'accumuler dans l'organisme en cas de forte exposition. Le glycolate est secondairement métabolisé en glyoxalate, puis en formate, oxalate, glycine et CO<sub>2</sub>. Les acides glycolique et oxalique également présents peuvent provoquer une acidose métabolique.</p> <p>L'éthylène glycol est éliminé dans l'air expiré sous forme de CO<sub>2</sub>, ou dans les urines sous forme inchangée ou principalement sous forme de glycolate.</p>
<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

<b>Principales données humaines</b>	<p><b>Rapport du comité d'experts du NTP-CERHR (2004).</b></p> <p>Aucune donnée de la toxicité sur le développement ou la reproduction n'a été répertoriée chez l'homme.</p>
-------------------------------------	--

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of ethylene glycol. NIH Publication n° 04-4481. Alexandria : NTP CERHR ; 2004 : 190 p.</p>	<p><b>Toxicité sur le développement</b></p> <p>La toxicité de l'éthylène glycol sur le développement a été testée chez la souris, le rat et le lapin.</p> <p>Les données ne permettent pas de déterminer si l'exposition par inhalation d'éthylène glycol entraîne une toxicité sur le développement chez le rat ou la souris.</p> <p>L'exposition de souris à l'éthylène glycol par voie cutanée (6 heures/jour du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jours de gestation) ne met pas en évidence l'apparition de malformations, d'augmentation de morts prénatales ou de retard de croissance à des doses pouvant atteindre 3 549 mg/kg masse corporelle/jour (valeur de la DSENO chez la mère et le fœtus). Ces résultats corroborent les données sur la toxicocinétique de l'éthylène glycol qui indiquent une faible absorption par voie cutanée.</p> <p>Il existe suffisamment de données pour conclure que le gavage à de fortes doses d'éthylène glycol (souris CD-1, ≥ 500 mg/kg de masse corporelle/jour du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jours de gestation ; rats Sprague-Dawley, ≥ 1 000 mg/kg de masse corporelle/jour du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jours de gestation) entraîne une toxicité sur le développement des rats et des souris se traduisant par des malformations du squelette axial, une diminution du poids du corps, des malformations externes, et une augmentation des pertes post-implantatoires.</p> <p>Aucune toxicité sur le développement n'a été observée chez des lapins pour des doses d'exposition d'éthylène glycol par voie orale ayant entraîné une sévère toxicité maternelle. Les DSENOs (NOAELs) maternelles et fœtales ont été respectivement identifiées comme étant de 1 000 et de 2 000 mg/kg de masse corporelle/jour. Par conséquent, les données sont suffisantes pour démontrer l'absence d'effet toxique sur le développement chez les lapins exposés par gavage durant l'organogenèse à des doses ≤ 2 000 mg/kg de masse corporelle/jour.</p> <p>La toxicité de l'éthylène glycol sur le développement semble être consécutive à l'accumulation de certains métabolites, dont probablement l'acide glycolique, favorisée dans les conditions de saturation métabolique et de toxicité rénale. Ceci contraste avec une clearance bien plus rapide de l'éthylène glycol et de l'acide glycolique dans les cas d'administration à faibles doses (exposition de 2 volontaires sains par inhalation). Le groupe d'experts pense qu'à terme les connaissances sur la toxicocinétique apporteront une aide appréciable dans l'interprétation des effets toxiques sur le développement observés chez les rongeurs (potentiellement plus sensibles), le lapin, ainsi que sur la pertinence de ces résultats vis-à-vis de l'homme.</p> <p><b>Toxicité sur la reproduction</b></p> <p>La toxicité de l'éthylène glycol sur la reproduction a été testée chez le rat et la souris. Il existe suffisamment de données pour conclure que l'éthylène glycol n'est pas toxique pour la reproduction chez le rat exposé oralement à 1 000 mg/kg de masse corporelle/jour via l'alimentation. Des résultats essentiellement négatifs ont été observés dans une étude chez la souris à des doses atteignant 2 826 mg/kg de masse corporelle/jour dans l'eau de boisson. Cette analyse a été conduite à partir de l'évaluation d'une étude d'exposition en continue sur la reproduction chez la souris, une étude sur deux générations chez le rat, ainsi que des études de toxicité subchronique chez le rat.</p> <p>Le groupe d'experts a conclu que les données étaient suffisantes pour démontrer chez la souris l'absence d'effet toxique sur la fertilité des mâles et des femelles consécutif à l'exposition par voie orale d'une dose pouvant atteindre 2 826 mg/kg de masse corporelle/jour d'éthylène glycol pendant approximativement 22 semaines.</p> <p>Le groupe d'experts a conclu que les données étaient suffisantes pour démontrer chez le rat l'absence d'effet toxique sur la reproduction des mâles et des femelles consécutif à l'exposition via l'alimentation de doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg de masse corporelle/jour d'éthylène glycol pendant les 7 semaines précédant l'accouplement des rats de génération parentale, ou de la conception jusqu'à l'accouplement de leur progéniture.</p>

	<p><b>En conclusion</b></p> <p>On observe chez les rongeurs une toxicité sur le développement, associée à une toxicité rénale, à partir de doses voisines de 500 mg/kg de masse corporelle et qui correspondent à un excès de saturation du métabolisme de l'acide glycolique. Chez l'homme, il semblerait d'après des données obtenues <i>in vitro</i>, que cette saturation métabolique se produise à partir de doses voisines de 125 mg/kg de masse corporelle et probablement à des doses bien supérieures lorsque l'administration est plus lente (non par bol) ou lorsque l'absorption est plus faible (exposition cutanée par exemple). Le groupe d'experts considère qu'en deçà du mécanisme de saturation métabolique au niveau sanguin, l'exposition à l'éthylène glycol chez l'homme ne représente pas un danger pour la toxicité sur le développement.</p>
--	--

<b>Autres données pertinentes</b>	Test de dominance létale positif chez le rat (étude contestée) (NTP-CERHR 2004).
-----------------------------------	--

- *Dossier NTP-CERHR Mai 2004 :*

Il a été démontré chez l'homme et le rat que les activités placentaires de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénase étaient très faibles, suggérant une capacité limitée à métaboliser l'éthylène glycol. Chez le jeune rat, l'activité de la glycolate oxydase est 3 à 4 fois plus faible que celle des animaux à l'âge adulte.

Chez le rat, la toxicité sur le développement est observée à des doses plus importantes (1 000 mg/kg de masse corporelle/jour) que celles entraînant une toxicité rénale (500 mg/kg de masse corporelle/jour).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Une étude sur 2 générations a été publiée. Elle ne montre pas d'effet sur la fertilité en absence de toxicité chez la mère. Ainsi, on considère actuellement que l'éthylène glycol a été testé de manière optimale afin de détecter des signaux d'alerte d'atteinte à la fertilité dans les deux sexes. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

### Exposition durant la grossesse

L'éthylène glycol a été testé dans plusieurs espèces, rongeurs et non rongeurs, dans des études de qualité. Une étude réalisée par voie orale chez les rongeurs (gavage à de fortes doses) relate une augmentation de la létalité et des malformations congénitales. Le groupe d'experts du NTP a conclu à un effet sur le développement pour des doses induisant un excès de saturation du métabolisme de l'acide glycolique, et considère qu'en deçà du mécanisme de saturation métabolique au niveau sanguin (environ 125 mg/kg), l'exposition à l'éthylène glycol chez l'homme ne représente pas un danger pour la toxicité sur le développement.

On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit.

### 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, soit la VME. 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.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Éthylène glycol (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>	Aucun
<b>NTP CERHR</b>	2004
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER Mice	23/07/1984
NTP TER Rats	02/03/1988
NTP TER Rabbits	15/03/1991
NTP TER Dev Stages	05/01/1990
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB 84 Mice	30/07/1984
NTP RACB 86 Mice	01/1986
<b>IUCLID</b>	18/02/2000
<b>TOXNET</b>	
HSDB	07/12/2004
GENE-TOX	06/04/1995
CCRIS	01/12/2003
IRIS	28/10/2003
Toxline	123 références
<b>Bases de données bibliographiques</b>	Février 2009
INRS-Biblio	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998

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.