

FICHE DEMETER

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

N° DEM 008

2-Méthoxyéthanol (EGME)

Formule

C₃H₈O₂

Numéro CAS

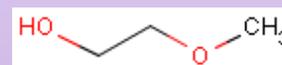
109-86-4

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

Famille chimique

Glycol et dérivés
(éthers de glycol)

Formule éclatée



Synonymes

Méthyl glycol ;
Ether monométhylique de
l'éthylène glycol

Names / Synonyms

2-Methoxyethanol ;
Ethylene glycol monomethyl
ether

FT INRS

N° 103

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

(www.inrs.fr/biotox)

Glossaire

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Oligospermie et difficulté de conception suspectées	Baisse de la fertilité (atrophie testiculaire) partiellement réversible selon la dose
Fertilité femme	Données discutables	Inhibition de l'ovulation (à confirmer)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Effet malformatif suspecté	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 : mortalité, baisse de poids des fœtus, retard d'ossification
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : lésions testiculaires (diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : lésions testiculaires (diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes en cas d'exposition des petits)

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP septembre 1993).
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. 1 B et phrase de risque H 360 CLP).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 5 ppm (16 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, stable en conditions normales de température et 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 : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,164 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p>Métabolisme : l'absorption par les voies cutanée et respiratoire est efficace chez l'homme (76 %). Rapidement métabolisé, il conduit principalement à la formation d'acide méthoxyacétique (MAA) et d'éthylène glycol.</p> <p>L'élimination urinaire se fait principalement sous forme de métabolites et accessoirement sous forme de CO₂ (environ 10 %). MAA tend à s'accumuler dans l'organisme.</p> <p>Chez l'animal, l'EGME passe la barrière placentaire et s'accumule dans l'embryon.</p>
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>Plusieurs études réalisées sur des peintres exerçant dans des chantiers navals ont tenté d'évaluer les effets de l'exposition à l'EGEE et l'EGME sur les facteurs de reproduction. Les auteurs ont mis en évidence une diminution de la concentration du sperme et une augmentation du pourcentage d'oligospermies et d'azoospermies chez les hommes exposés (Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR. 1988. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. I. Evaluation of exposure. <i>Am Ind Med.</i> 14 : 497-507. ; Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. 1988. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters 2. Male reproduction. <i>Am J Ind Med</i> 14:509-526. In: 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 DEGME (Ethers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. Expertise collective. Paris : Les Editions INSERM ; 2006 : 147 p.). Des études chez les femmes sont plus ambiguës. Elles semblent montrer une tendance à une baisse de la fertilité sans qu'elle soit statistiquement significative. Des augmentations du taux d'avortements ont également été observées dans l'industrie des semi-conducteurs lors d'exposition à un certain nombre de produits dont des éthers de glycol de la famille éthylénique.</p> <p>Une étude cas-témoins a mis en évidence, sur 44 patients atteints de malformations congénitales et souffrant de retards mentaux, un lien avec l'exposition professionnelle des mères à un mélange d'EGME et d'éthylène glycol pendant leur grossesse. Les enfants présentaient des signes et symptômes tels que des anomalies faciales, des retards mentaux, des anomalies sensorielles et des malformations des muscles squelettiques (Saavedra-Ontiveros D, Arteaga Martinez M, Serrano-Medina B, Reynoso-Arizmendi F, Prada-Garay N, Cornejo-Roldan. 1996. Contamonacion industrial con solventes organicos como causa de teratogenesis. <i>Salud Publica de Mexico</i> 38: 3-12. In: 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>El-Zein R a étudié 41 bébés de 28 femmes exposées professionnellement à l'EGME. Six femmes ont été exposées durant leur grossesse. Leurs six enfants présentaient des aspects dysmorphiques caractéristiques, non observés chez les 35 autres enfants (El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS - Exposure to ethylene glycol monoethyl ether: clinical and cytogenetic findings. <i>Arch Environ Health.</i> 2002 ; 57 (4) : 371-76).</p> <p>Un risque élevé de cancer du testicule a été décrit dans le secteur de l'aviation au cours d'une étude réalisée par la Royal Navy britannique. Une cause possible de cet excès, proposée par les auteurs, est le contact régulier des mécaniciens avec les carburants d'avion contenant 0,15 % d'EGME, puis plus récemment de DEGME (Yamane GK, Johnson R - Testicular carcinoma in U.S. Air Force aviators: a case-control study. <i>Aviat Space Environ Med.</i> 2003 ; 74 (8) : 846-50).</p>
-------------------------------------	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Gulati DK, Hope E, Barnes LH, Russels S, Poonacha KB. 1990a. Environ. Health Res, and Testing Inc. Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS N°.109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter two, 1-76. NTIS-PB 90-252313, US Department of Commerce, Springfield, Virginia, USA ; Gulati DK, Hope E, Christman KL, Barnes LH, Russels S. 1990b. Environ. Health Res. and Testing, Inc.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations</p> <p><i>Doses</i> : 0,006 ; 0,01 ; 0,012 ; 0,024 ; 0,03 et 0,1 %</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : entière</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Aux trois plus fortes doses, le nombre de petits viables à la naissance a nettement diminué et seule une portée a été obtenue à la dose de 0,1 %.</p> <p>Le poids des testicules, de l'épididyme, de la prostate et des reins a diminué chez tous les mâles de la génération parentale exposés à 0,1 % et également chez les mâles de la génération F1 exposés à 0,03 %. Ces animaux ont par ailleurs présenté une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes.</p> <p>Les indices de fertilité n'ont pas été significativement modifiés pour les animaux de génération F1,</p>

<p>Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS N°.109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter two, 1-72. NTIS-PB 90-252321, US Department of Commerce, Springfield, Virginia, USA. In: 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>alors qu'il a été réduit à 5 % dans le groupe F0 exposé à 0,1 %.</p> <p>Les valeurs de DSENO correspondant à l'absence d'effet sur la reproduction est de 0,012 %, soit respectivement 9,6 et 8,1 mg/kg/j pour les mâles des générations F0 et F1, et de 15,3 et 14,2 mg/kg/j pour les femelles des générations F0 et F1.</p>
<p>Références bibliographiques</p>	<p>Protocole</p>
<p>Holloway AJ, Moore HD, Foster PM - The use of rat in vitro fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether. <i>Reprod Toxicol.</i> 1990 ; 4 (1) : 21-27.</p>	<p><i>Étude</i> : non conventionnelle (essai de fertilité) <i>Doses</i> : 50, 100 et 200 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Modalité de traitement</i> : dose unique</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : mâle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>
	<p>La fertilité des rats a été testée à partir du taux de réussite de fécondations <i>in vitro</i> réalisées sur des femelles à partir du sperme de rats recueilli à divers intervalles après l'administration orale d'EGME.</p> <p>La fertilité des rats témoins était supérieure à 65 %. Le traitement a eu une incidence sur la fertilité des mâles à toutes les doses testées. La dose de 50 mg/kg a entraîné une baisse de la fertilité au cours de la 5^{ème} semaine, alors que les mêmes effets ont été observés au cours des 3,5 ; 4,5 ; 5 ; 6 et 6,5 semaines à la dose de 100 mg/kg et enfin entre les 2 et 3; 4,5 et 6, et 7 semaines pour la plus forte dose de 200 mg/kg.</p> <p>Les examens histologiques ont permis de corréliser cette baisse de la fertilité avec une atteinte des spermatides (2 ; 3 et 3,5 semaines), des spermatocytes au stade pachytène (4,5 à 6 semaines), et spermatocytes aux stades leptotènes et préleptotènes (7 semaines).</p> <p>Ce type d'étude permet d'associer les lésions testiculaires à une baisse de la capacité de fertilisation chez le rat.</p>
<p>Références bibliographiques</p>	<p>Protocole</p>
<p>Rao KS, Cobel-Gearad SR, Young JT, Hanley TR Jr et al. - Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1983 ; 3 (2) : 80-85.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité subchronique (90 jours) <i>Doses</i> : 30, 100 et 300 ppm</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 j/sem</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>
	<p>Après croisement entre les animaux traités et non traités, les auteurs ont constaté une sévère diminution de la fertilité des mâles exposés à 300 ppm. Cet effet n'est que partiellement réversible 19 semaines après l'arrêt de l'exposition. La valeur de DSENO concernant la fertilité chez les mâles est de 100 ppm. L'exposition n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des femelles (DSENO de 300 ppm).</p>

Références bibliographiques	Protocole
Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Lamb JC 4 th - Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1985 ; 5 (1) : 182-89.	<p><i>Étude</i> : fertilité (traitement 5 j + 8 semaines) d'observation) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol</p> <p><i>Doses</i> : 50, 100 et 200 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 5 j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Swaisgood RR et al. - The recovery of the testis over 8 weeks after short-term dosing with ethylene glycol monomethyl ether: histology, cell-specific enzymes, and rete testis fluid protein. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1985 ; 5 (3) : 515-25.	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Dans le groupe exposé à 50 mg/kg/j, des agrégats constitués de spermatides lésés ont pu être observés à partir de la 3^{ème} semaine suivant la fin de l'exposition et ont atteint un maximum au cours des 4 et 5^{èmes} semaines. À partir de la 7^{ème} semaine, plus aucun effet n'est visible.</p> <p>Dans les deux groupes les plus exposés, la dégénérescence des spermatocytes à différents stades de maturation a atteint 90 % des tubules dès les premiers jours suivant l'exposition. Après 7 semaines, la régénération de ces cellules était partielle (50 %), tandis que les spermatogonies et cellules de Sertoli n'ont pas été affectés par le traitement.</p> <p>Les auteurs ont en parallèle pu observer, à partir des accouplements avec des femelles non exposées, une baisse de la fertilité des mâles traités à la plus forte dose de 400 mg/kg/j à partir de la 4^{ème} semaine ayant suivi le traitement, et ce jusqu'à la fin de l'étude. Une augmentation significative du taux de résorptions a également pu être observée au cours des 5 et 6^{èmes} semaines dans ce même groupe. Une baisse de performance des géniteurs a également été observée chez les mâles exposés à 100 mg/kg/j au cours de la 5^{ème} semaine.</p> <p>La DMENO pour la fertilité est de 50 mg/kg/j.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T et al. - Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 75-84.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (5 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris/hamster/cobaye <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol</p> <p><i>Doses</i> : 62,5 ; 125 ; 250 ; 500, 1 000 et 2 000 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 5 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les auteurs ont pu mettre en évidence une diminution du gain pondéral de l'animal et du poids relatif des testicules selon une relation dose-dépendante chez la souris. L'examen histologique révèle une atrophie de l'épithélium des tubes séminifères d'autant plus sévère que les doses administrées sont élevées. Les cellules de Sertoli ne sont pas sensibles au traitement.</p> <p>Dans les mêmes conditions expérimentales, une baisse du poids des testicules a été observée dans tous les groupes exposés chez le hamster (62,5, 125, 250 et 500 mg/kg/j) ou chez le cobaye (250 et 500 mg/kg/j).</p> <p>Une atrophie testiculaire est donc décrite dans les 3 espèces étudiées.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G et al. - Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1997 ; 142 (2) : 328-37.	<p><i>Étude</i> : non conventionnelle <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol</p> <p><i>Doses</i> : 300 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 8 jours <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>L'ingestion quotidienne de 300 mg/kg d'EGME a entraîné une inhibition de l'ovulation, une augmentation permanente du taux de progestérone et une diminution des taux d'œstradiol de FSH et de LH.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA - Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1984 ; 75 (3) : 409-22.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 3 (rat et lapin), 10 et 50 ppm
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation	<i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j
	<i>Animal</i> : rat/souris/lapin	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 (rat, lapin) ; j6-j15 (souris)
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	La plus forte de 50 ppm a entraîné chez le lapin une augmentation de l'incidence de malformations (nombreuses malformations cardiovasculaires, urogénitales et squelettiques), de variations mineurs et du taux de résorptions. Une baisse de poids des fœtus a également été observée à cette même dose.	
	En revanche, les auteurs n'ont pas observé chez le rat et la souris de malformation sur les fœtus exposés à la plus forte dose de 50 ppm, mais uniquement des variations squelettiques.	
	Les différentes espèces ont présenté les signes d'une toxicité maternelle (diminution transitoire de la prise de poids et augmentation du poids absolu du foie uniquement chez la lapine) à la plus forte dose de 50 ppm.	
	Les auteurs ont déterminé une valeur de DSENO pour le développement de 10 ppm chez le rat, la souris et le lapin.	
	Chez le lapin, les auteurs ont mentionné un retard d'ossification sur les fœtus exposés à 10 ppm (comparaison au groupe témoin). En absence de contrôle historique, les auteurs n'ont pas considéré cet effet comme étant pertinent.	
	La valeur de DSENO de 10 ppm chez le lapin a ultérieurement été contestée par l'ECETOC (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.). Cet effet a été pris en compte pour attribuer une valeur de DSENO de 3 ppm chez le lapin.	
Références bibliographiques	Protocole	
Nelson BK, Vorhees CV, Scott WJ Jr, Hastings L - Effects of 2-methoxyethanol on fetal development, postnatal behavior, and embryonic intracellular pH of rats. <i>Neurotoxicol Teratol.</i> 1989 ; 11 (3) : 273-84.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 16, 31, 73, 140, 198, 290 et 620 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation liquide)	<i>Modalité de traitement</i> : -
	<i>Animal</i> : rat	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j18
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	La létalité embryonnaire est totale dans tous les groupes exposés à une concentration supérieure ou égale à 73 mg/kg/j.	
	Des malformations cardiovasculaires et squelettiques sont visibles à la concentration de 31 mg/kg/j. Dans le groupe le moins exposé, aucune malformation n'est visible, mais le poids moyen des fœtus reste néanmoins inférieur à celui du groupe témoin (DMENO de 16 mg/kg/j).	
Références bibliographiques	Protocole	
Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T et al. - Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 75-84.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 1 000 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : -
	<i>Animal</i> : souris	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j14
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	Une mortalité embryonnaire est visible dans le groupe d'animaux exposés à 250 mg/kg/j, et augmente en fonction des doses d'exposition pour atteindre 100 % à la plus forte dose.	
	Les effets sur le développement se manifestent dès la plus faible dose de 31,25 mg/kg/j par des variations squelettiques (lésions des vertèbres cervicales) et retards d'ossification.	
	À partir de 62,5 mg/kg/j, les animaux présentent des malformations du squelette (fusions ou agénésies des côtes ou des vertèbres) dont la fréquence augmente en fonction des doses d'exposition. Des	

	malformations au niveau des doigts des pattes, des hernies du cordon ombilical et des hydrocéphalies sont également présentes dans le groupe d'animaux exposés à 250 mg/kg/j (DMENO pour le développement est de 31,25 mg/kg/j).	
Références bibliographiques	Protocole	
Wickramaratne GA - The teratogenic potential and dose-response of dermally administered ethylene glycol monomethyl ether (EGME) estimated in rats with the Chernoff-Kavlock assay. <i>J Appl Toxicol.</i> 1986 ; 6 (3) : 165-66.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : cutanée <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol	<i>Doses</i> : 3, 10, 30 et 100 % (solution 10 mg/kg) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j17 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les applications de la dose la plus élevée ont conduit à la mort de toutes les mères en gestation. Des morts fœtales sont décrites dans le groupe d'animaux exposés à la dose de 30 %, alors que seule une diminution de la taille des portées est mentionnée pour les expositions de 10 %.</p> <p>La valeur sans effet sur le développement rapportée dans cette étude est de 3 % (DSENO).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Scott WJ, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H - Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. <i>Teratology.</i> 1989 ; 39 (4) : 363-73.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : singe <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-méthoxyéthanol	<i>Doses</i> : 12, 24 et 36 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j20-j45 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	Description des principaux effets observés	
	<p>La plus forte dose de 36 mg/kg/j a entraîné la mort de tous les fœtus en même temps que l'apparition de signes sévères témoignant d'une forte toxicité maternelle. L'anorexie développée par les mères a du être médicalement traitée pour les maintenir en vie.</p> <p>Des anomalies des doigts des pattes antérieures ont été observées sur un des embryons.</p> <p>Les doses d'exposition de 12 et 24 mg/kg/j ont également entraîné les morts respectives de 3/13 et 3/10 des embryons.</p>	

Autres données pertinentes	Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	---

- Chez l'animal, l'EGME et ses métabolites passent la barrière placentaire.
- Les effets toxiques du 2-méthoxyéthanol sur le développement semblent dépendre de la formation d'acide méthoxyacétique (MAA), un de ses métabolites lui-même classé reprotoxique catégorie 2 (R60-R61).
- Les observations expérimentales et l'existence d'un support métabolique explicatif (MAA comme agent causal) justifient la classification de l'EGME dans la catégorie 2 (R60 et R61) (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).
- Chez l'animal, la DSENO pour le développement de 3 ppm est proche, voire inférieure à la VME de 5 ppm admise en milieu professionnel qui intègre la transposition des effets de l'animal à l'homme (facteur de sécurité de l'ordre d'un facteur 100).
- Les effets testiculaires de l'EGME sont d'autant plus significatifs qu'ils s'observent à des niveaux d'exposition bien inférieurs à ceux qui conduisent à toute autre manifestation toxique décelable. Chez le rat, une administration unique de 50 mg/kg d'EGME entraîne une atteinte testiculaire et une diminution de la fertilité (Holloway et coll., 1990) alors que la DL 50 a été estimée à 3 250 mg/kg (ECETOC, 2005).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Des signaux d'alerte d'atteinte à la fertilité masculine ont été détectés chez l'Homme : diminution de la concentration du sperme, oligospermie, azoospermies. Les données de l'expérimentation animale sont concordantes. Nous sommes donc en présence de signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité masculine.

D'après les études humaines et animales, des doutes existent sur l'atteinte de la fertilité féminine. Une étude de qualité jugée insuffisante a montré des effets (inhibition de l'ovulation avec une perturbation des hormones sexuelles chez le rat), qui peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, l'évaluation du niveau d'exposition s'impose selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la VTR proposée par l'US EPA (Inhalation RfC basée sur des effets testiculaires – 0,02 mg/m³) ajustée sur le temps d'exposition professionnelle soit 0,084 mg/m³ (0,026 ppm).

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. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Concernant le développement intra-utérin, des signaux d'alerte forts ont été détectés chez l'Homme (dysmorphies faciales, retards mentaux, anomalies sensorielles et musculaires) et chez l'animal.

L'exposition professionnelle à l'EGME 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. La biométrie pourra utilement éclairer la discussion sur le niveau d'exposition, notamment la possession de résultats de biométrie effectuée avant la grossesse. 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, le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière. Une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition. 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) EGME (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Étiquetage	Aucun
ECB	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR	Biblio ethers de glycol maj 24/04/2002
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	6 doc
INERIS	Aucun
CSST	Format PMSD 14/01/1997 (maj develop)
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Août 1994 imp chemical summary
TOXNET	
HSDB	08/11/2002
CCRIS	Aucun
GENE-TOX	Aucun
IRIS	04/01/1997
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	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.