

FICHE DEMETER

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

N° DEM 016

2-(2-Méthoxyéthoxy)éthanol (DEGME)

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	Atrophie testiculaire et oligospermie uniquement à forte dose
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Augmentation de la durée de gestation uniquement à forte dose
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Anomalies possibles au niveau de l'uretère, du squelette et du système cardio-vasculaire (à confirmer)	Embryotoxicité : pertes post-implantatoires et effet tératogène (malformations des viscères) uniquement à forte dose
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard d'ossification
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : mortalité néonatale
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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (considéré comme non mutagène par l'UE, évaluation des risques, juillet 1999).
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : cat. 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement (phrase de risque R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP décembre 1998) (Cat. 2 CLP, phrase de risque H 361).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

Formule

C₅H₁₂O₃

Numéro CAS

111-77-3

Famille chimique

Glycol et dérivés
(éthers de glycol)

Formule éclatée



Synonymes

*Ether monométhylque du diéthylène-glycol ;
1-Hydroxy-3,6-dioxaheptane ;
Ether monométhylque du diglycol ;
Méthyldiglycol*

Names / Synonyms

*2-(2-methoxyethoxy)-ethanol ;
Diethylene glycol monomethyl ether*

FT INRS

N° 222

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, stable en conditions normales de température et pression.
	Solubilité : eau et solvant. 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 = 5,01 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p>Métabolisme : des tests <i>in vitro</i> ont montré que le DEGME est absorbé par la peau chez l'homme, mais son taux de pénétration est 10 fois inférieur à celui de l'EGME.</p> <p>Il n'existe aucune donnée sur le métabolisme du DEGME chez l'animal. Néanmoins, le résultat d'une étude sur le métabolisme du DEGDME chez le rat, mentionne la formation transitoire de DEGME, suivi d'une biotransformation en acide méthoxy-éthoxyacétique (MEAA), excrété dans les urines en même temps que des traces de DEGME (voir fiche oxyde de bis-(2-méthoxyéthyle)).</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	Une étude de cas évoque la possibilité d'un lien entre la présence de plusieurs anomalies du fœtus (urètre, squelette, système cardiovasculaire) et le contact de la mère au cours de sa grossesse avec du DEGME ou de l'EGME (Karaman MI, Gurdal M, Ozturk M, Kanberoglu H - Maternal exposure to diethylene glycol monomethyl ether: a possible role in the etiology of retrocaval ureter. <i>J Pediatr Surg.</i> 2002 ; 37 (8) : E23).
-------------------------------------	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report : 2-(2-methoxyethoxy)ethanol. EUR 18999. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 1999 : 106 p.</p>	<p>Conclusions</p> <p>Les administrations de 4 000 mg/kg/j dans l'eau de boisson pendant 25 jours ou de 610 mg/kg/j par gavage pendant 20 jours, respectivement chez la souris ou le rat, n'ont eu aucun effet sur l'appareil reproducteur des mâles. On peut cependant noter qu'au cours d'une étude de toxicité à doses répétées de 6 semaines, une baisse de poids et une atrophie des testicules, ainsi qu'une oligospermie ont été observées chez les rats exposés par gavage à 3 600 mg/kg/j.</p> <p>Au cours d'un essai de Chernoff-Kavlok chez la souris, l'administration orale d'une dose de 4 000 mg/kg/j entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour de gestation a entraîné une réduction du nombre des portées viables. Aucun effet n'a été observé au cours d'un essai similaire réalisé chez le rat, pour une exposition des mères gestantes par voie sous-cutanée à la dose de 1 020 mg/kg/j.</p> <p>Deux études sur le développement ont été réalisées. Des malformations des viscères, touchant préférentiellement le système cardio-vasculaire, ont été décrites pour des expositions supérieures ou égales à 1 800 mg/kg/j. Des retards d'ossification sont visibles dans les groupes d'animaux exposés <i>in utero</i> à 600 et 1 800 mg/kg/j. Les auteurs mentionnent, dans une de ces études, une augmentation de la durée de gestation chez les mères exposées à 1 800 mg/kg/j. L'examen post-natal a également révélé une augmentation de la mortalité des petits exposés <i>in utero</i> à 600 et 1 800 mg/kg/j de DEGME quatre jours après la parturition. Les valeurs de DSENO sont, pour la toxicité maternelle et la toxicité fœtale, respectivement de 600 et 200 mg/kg/j.</p> <p>L'administration par voie cutanée de 750 mg/kg/j de DEGME à des lapines entre le 6^{ème} et le 8^{ème} jour de gestation a provoqué une toxicité maternelle (baisse du gain pondéral). Cette dose a également entraîné un pourcentage important de résorptions embryonnaires et de nombreuses altérations fœtales (courbure anormale des membres antérieurs, épines cervicales, retard d'ossification du crâne et des sternèbres). Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale, de même qu'aucun effet tératogène, n'ont été observés à la dose de 50 mg/kg/j (DSENO).</p>

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

- Les effets sur l'appareil reproducteur mâle, de même que les effets embryolétaux, tératogènes et fœtotoxiques (mortalité néonatale) sont observés à des doses très importantes, difficilement extrapolables à l'homme. On a noté à des doses plus faibles, normalement utilisées pour les tests, uniquement des malformations mineures, justifiant la classification du DEGME dans la catégorie 3 des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).

- Chez l'animal, il n'existe pas de donnée sur le passage placentaire du DEGME. Cependant, le DEGME étant un produit intermédiaire identifié au cours du métabolisme du DEGME, il est possible d'envisager par analogie à ce dernier, un passage placentaire du DEGME et de ses métabolites (voir fiche DEM 012 - DEGME).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le DEGME semble susceptible d'atteindre la fertilité masculine uniquement à très forte dose. Il est donc nécessaire de limiter l'exposition à forte dose des hommes en âge de procréer.

Il y a peu de données concernant la fertilité chez la femme. Dans le doute, on évitera d'exposer des femmes présentant des difficultés à procréer.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, 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

Les effets embryolétaux, tératogènes et fœtotoxiques (mortalité néonatale) sont observés à des doses très importantes. Les effets à faibles doses semblent plus mineurs. Du fait de ces données, 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 ou VLB).

Cette conclusion est en accord avec les recommandations 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

Le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière. 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 foetal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) 2-(2-Méthoxyéthoxy) éthanol (2003, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment	07/1999 (Final RAR)
Étiquetage	Non cherché
NTP CERHR Web tables CERHR	
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	14/02/2003 Aucun Aucun Aucun 33 références (>= 1991)
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 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.