

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 035

# 1,2-bis(2-Méthoxyéthoxy)éthane (TEGDME)

### Formule

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

### Numéro CAS

112-49-2

### Famille chimique

Glycol et dérivés  
(éthers de glycol)

### Formule éclatée



### Synonymes

Triéthylène glycol diméthyl éther ;  
Triglyme ;  
Ether méthylique du triéthylène glycol

### Names / Synonyms

1,2-bis(2-methoxyethoxy)ethane ;  
Triglyme ;  
Triethylene glycol dimethyl ether

## 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, oligospermie et azoospermie
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale et tératogène : (malformations du squelette, du tube neural, cardiaque et craniofaciales)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité, baisse de poids
	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

## 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 : cat. 2 : 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) (Cat. 1B CLP, phrase de risque H 360) et cat. 3 : substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R62 : risque possible d'altération de la fertilité) (Cat. 2 CLP, phrase de risque H 361) (ATP Avril 2004).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	-

### FT INRS

Pas de fiche

### Biotox

Pas de fiche

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore.
	<b>Solubilité</b> : eau et solvant. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	<b>Volatilité</b> : modérément volatil (tension de vapeur : 1,2 hPa à 20 °C).
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 7,29 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p><b>Métabolisme</b> : il n'existe pas de donnée spécifique sur le métabolisme du TEGDME. Néanmoins, on peut penser par analogie structurale avec le DEGDME et l'EGDME, que le TEGDME conduit probablement à la formation d'acide méthoxyacétique (MAA) par action de la monooxygénase P450 suivi de l'oxydation par les alcool et aldéhyde déshydrogénases. MAA serait le métabolite responsable de la toxicité. Les résultats des études animales conduites avec le TEGDME, décrivant une toxicité comparable à celle du DEGDME et de l'EGDME (atrophie testiculaire et tératogène à des niveaux de doses comparables), renforcent l'hypothèse de la formation de MAA en tant que métabolite du TEGDME.</p> <p>La bioaccumulation de MAA est plus importante chez l'homme que chez les rongeurs.</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>	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Hofmann T, Engelbart K, Jung R, Mayer D, Langer KH. 1992. Triethylene glycol dimethylether, rein; Subakute orale Toxizität (28 Applikationen in 29 Tagen) an männlichen und weiblichen Wistar-Rattent. Bericht Nr. 92.0371. Pharm. Entwicklung. Zentrale Toxikologie. Hoechst Frankfurt, Germany. 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><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (28 jours)  <i>Doses</i> : 62,5 ; 250 et 1 000 mg/kg/j  <i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -  <i>Sexe</i> : femelle, mâle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : TEGDME  <i>Méthode OCDE</i> : 407  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Le traitement, à la plus forte dose de 1 000 mg/kg/j, a entraîné une baisse de croissance pondérale des animaux, ainsi que plusieurs anomalies hématologiques et biochimiques au niveau sanguin. Outre une baisse du poids absolu et relatif du thymus chez les animaux des deux sexes, les auteurs ont également pu observer à la plus forte dose une baisse du poids relatif et absolu des testicules de taille anormalement réduite. Les analyses histologiques ont permis de mettre en évidence une azoospermie, et une atteinte de la spermatogenèse touchant en particulier les spermatocytes du stade 1. Des foyers isolés de nécrose ont également été décrits au niveau de l'épithélium germinale. Une oligospermie parfois accompagnée d'une azoospermie a été histologiquement mise en évidence au niveau des vésicules séminales de tous les animaux exposés à la plus forte dose.</p> <p>À la dose intermédiaire de 250 mg/kg/j, les auteurs ont seulement décrit une baisse du poids relatif et absolu du thymus, uniquement chez les femelles.</p> <p>Les effets produits par l'acide méthoxyacétique sont très certainement à rapprocher des effets observés au cours de cette étude.</p> <p>La DSENO sur les organes reproducteurs est de 250 mg/kg/j chez les mâles et de 1 000 mg/kg/j chez les femelles.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Bossert NL, Reel JR, Lawton AD, George JD et al. - Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1992 ; 18 (4) : 602-08.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération  <i>Doses</i> : 0,25 ; 0,5 et 1 % (soit environ 440, 880 et 1 630 mg/kg/j)  <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Animal</i> : souris  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : continue + lactation  <i>Sexe</i> : femelle, mâle (20 couples / dose ; 40 couples témoins)  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : TEGDME  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Les auteurs ont mis en évidence une baisse de la fertilité et des paramètres de la reproduction, compatible avec une relation effet-dose, bien que statistiquement significative uniquement à la plus forte dose de 1 % (portées/couple fertile ; petits vivants/portée ; proportion de petits vivants).</p> <p>L'étude d'accouplements croisés a permis d'attribuer la baisse de fertilité aux femelles exposées à 1 % de TEGDME. À l'inverse, le traitement n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles.</p> <p>Les analyses post-mortem des animaux de la génération parentale ont pu mettre en évidence chez les animaux des deux sexes exposés à la plus forte dose, une augmentation du poids relatif et absolu du foie, de même qu'une diminution du poids de l'hypophyse chez les femelles. Aucune altération des organes sexuels ou de la qualité du sperme n'a été observée.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
George JD, Price CJ, Kimmel CA, Marr MC - The developmental toxicity of triethylene glycol dimethyl ether in mice. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1987 ; 9 (1) : 173-81.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle (26 à 28 / groupe) <i>Substance</i> : TEGDME	<i>Doses</i> : 250, 500 et 1 000 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>La toxicité maternelle s'est traduite aux deux plus fortes doses uniquement par l'augmentation du poids relatif du foie (DSENO de 250 mg/kg/j).</p> <p>Par contre, le traitement a entraîné, aux deux doses de 500 et 1 000 mg/kg/j, l'augmentation significative du nombre de pertes post-implantatoires et de malformations par portée, ainsi que l'augmentation dose-dépendante du pourcentage de portées présentant 1 ou plusieurs fœtus malformés. Une augmentation, non significative, du nombre des résorptions et morts fœtales tardives a également été observée dans les deux groupes d'animaux les plus fortement exposés, ainsi que la baisse significative du poids des fœtus par comparaison au groupe témoin.</p> <p>Les auteurs ont pu observer des malformations correspondant à des anomalies dans le développement du tube neural et du squelette axial, ou des anomalies de la face.</p> <p>La DSENO effet tératogène et fœtotoxique est de 250 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Schwetz BA, Price CJ, George JD, Kimmel CA et al. - The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1992 ; 19 (2) : 238-45.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle (15 à 25 / groupe) <i>Substance</i> : TEGDME	<i>Doses</i> : 75, 125, 175 et 250 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>L'augmentation discrète du poids relatif du foie des femelles gravides exposées à la dose de 250 mg/kg/j est le seul effet de toxicité maternelle décrit au cours de cette étude (DSENO toxicité maternelle de 175 mg/kg/j).</p> <p>Par contre, une augmentation significative du nombre de morts prénatales ou du pourcentage de fœtus malformés par portée a été décrite dans les deux groupes exposés aux deux plus fortes doses. Les principales malformations décrites étaient : absence d'ongle, rate anormalement petite, hydronéphrose et malformations cardiaques. Néanmoins, le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids des fœtus.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 125 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Hardin BD, Eisenmann CJ - Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. <i>Teratology.</i> 1987 ; 35 (3) : 321-28.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : TEGDME	<i>Doses</i> : 713 mg/kg (dose unique) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j11 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Cette étude a spécifiquement été conduite pour déterminer les effets du TEGDME sur le développement des os des pattes et non des viscères.</p> <p>Dans ces conditions, l'exposition n'a entraîné aucune malformation fœtale ou toxicité maternelle.</p> <p>L'exposition à une dose unique n'a pas eu de conséquence sur le développement osseux.</p>	
<b>Autres données pertinentes</b>	Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .	

- *Avis relatif à la classification du TEGDME dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne). 1,2-Bis(2-méthoxyéthoxy)éthane. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels: Commission of the European Communities ; 2001 (non publié).*

**Etudes sur la fertilité :** une toxicité testiculaire a été observée à 1 000 mg/kg/j au cours d'une étude de 28 jours chez le rat. Les signes de toxicité étaient la baisse de la taille des testicules (de modérée à sévère) et la diminution du poids absolu et relatif des testicules. De sévères oligospermies allant parfois jusqu'à des azoospermies ont été histologiquement observées chez tous les animaux de ce groupe. Aucun effet n'a été décrit chez les animaux exposés à 250 mg/kg/j.

Au cours d'une étude d'exposition continue sur la reproduction (incluant les tests d'accouplements croisés) réalisée chez la souris, une baisse des paramètres de la fertilité, associée à une relation effet-dose, mais statistiquement significative uniquement à la plus forte dose, a été mise en évidence en présence d'une toxicité maternelle très discrète. Une diminution du nombre de petits vivants par portée a également été décrite selon une relation effet-dose (statistiquement significative à la plus forte dose). Au cours de l'étude d'accouplements croisés, la fertilité des femelles exposées à 1 % de TEGDME était réduite, alors que la fertilité des mâles n'a été modifiée à aucune des différentes doses testées. Il n'y a eu aucune

altération macroscopique ou histologique des organes sexuels mâles, et aucun changement de la qualité du sperme n'a été décrit. Concernant la fertilité, le TEGDME nécessiterait, en raison des effets observés chez le rat et la souris, d'être classé au moins dans la catégorie 3 des substances toxiques pour la reproduction, R62. Ce classement est appuyé par les effets observés chez le rat (à la dose de 1 000 mg/kg/j d'une étude de 28 jours – DSENO de 250 mg/kg/j) et la souris (à la dose de 1 470 mg/kg/j dans une étude d'exposition continue sur la reproduction). De plus, les effets observés dans l'étude de 28 jours sont similaires à ceux observés avec le MAA (acide méthoxyacétique) ; ce dernier point vient appuyer le choix de cette classification.

**Toxicité sur le développement :** la toxicité du TEGDME sur le développement (études de toxicité pour le développement prénatal) a été étudiée chez la souris (3 études) et le lapin (1 étude). Chez les deux espèces, le TEGDME induit une létalité embryonnaire et des malformations fœtales à des doses non ou très faiblement toxiques pour les mères. L'ensemble de ces études, auquel viennent s'ajouter les données sur la formation des métabolites, conduit à proposer un classement dans la catégorie 2 des substances toxiques pour la reproduction, R61.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le TEGDME a été testé selon des études adéquates de bonne qualité chez les rongeurs. Des signaux d'alerte ont été détectés : toxicité testiculaire allant jusqu'à des azoospermies, diminution également de la fertilité des femelles.

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 VTR fertilité ou à la VLEP. Aucune de ces valeurs n'existe pour l'instant. Il est possible dans ce cas de prendre la DSENO la plus basse avec un facteur de sécurité de 100 (250 mg/kg/j / 100), soit 73,5 mg/m<sup>3</sup> (pour un homme de 70 kg en exposition professionnelle (8 heures par jour, 5 jours par semaine) ou 10 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 à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. 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

Le TGDME 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 :

pertes post-implantatoires et morts prénatales, malformations viscérales et squelettiques, baisse du poids des fœtus.

Ce produit a été classé en catégorie 2 (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne pour le développement. L'exposition au TGDME des femmes déclarées enceintes est donc réglementairement interdite. 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 de la femme enceinte 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 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. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances 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<sup>er</sup> 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 1) Triéthylène Glycol Diméthyl Ether (TEGDME) (2004, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur liste LP
<b>Étiquetage</b>	F030 (26/01/2001)
<b>NTP CERHR</b>	
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	
<b>TOXNET</b> HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	Aucun Aucun Aucun Aucun 10 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	2001 1991 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.