

FICHE DEMETER

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

N° DEM 100

2-(2-Éthoxyéthoxy)éthanol

Formule

C₆H₁₄O₃

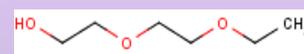
Numéro CAS

111-90-0

Famille chimique

Glycol et dérivés
(éther de glycol)

Formule éclatée



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	Baisse de la mobilité des spermatozoïdes
Fertilité femme	Pas de donnée	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée	Embryotoxicité : pas d'effet (à confirmer par une étude standardisée sur le développement)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée	Fœtotoxicité : pas d'effet (à confirmer par une étude standardisée sur le développement)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet (1 seule espèce testée)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée	Pas d'évaluation possible

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

DEGEE ;
Diéthylène glycol éthyl éther ;
Ether monoéthylique du diéthylène-glycol ;
1-Hydroxy-3,6-dioxaoctane ;
Ether monoéthylique de diglycol

Names / Synonyms

DEGEE ;
Diethylene glycol monoethylether ;
Dioxitol ;
Ethyl carbitol ;
Ethyl digol

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (Dossier en cours).
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : Dossier en cours (l'opportunité d'une classification catégorie 3 (R62) risque possible d'altération de la fertilité est en cours de discussion ; Mai 2001, Proposition 30 ^{ème} ATP).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

FT INRS

N° 255

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

(www.inrs.fr/biotox)

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : partiellement soluble dans l'eau et miscible à de nombreux solvants. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	Volatilité : peu volatil (10 à 18 Pa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 134,2 • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : -0,8 à -0,15
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 5,49 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : essentiellement cutanée, peu probable par inhalation en raison de sa faible volatilité.
	<p>Métabolisme : il n'existe pas de donnée spécifique sur l'absorption, mais on peut supposer qu'il est vraisemblablement bien absorbé par les différentes voies d'exposition.</p> <p>Une étude pharmacologique réalisée chez le rat, a pu montrer qu'après une administration orale, le DEGEE se distribuait dans tous les tissus et notamment dans le foie, les reins et la moelle osseuse.</p> <p>Après absorption, le métabolite majoritaire est l'acide éthoxyéthoxyacétique (EEAA) et non le métabolite ultime l'acide éthoxyacétique (EAA) (Ethers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. Expertise collective. Paris : Les Editions INSERM ; 2006 : 147 p.). Chez l'homme, le DEGEE absorbé par voie orale est éliminé principalement dans les urines après 12 heures sous forme de EEAA (68 %).</p> <p>Chez le rat, 90 % du DEGEE administré oralement sont excrétés dans les urines au cours des premières 24 heures.</p> <p>Malgré l'absence de données spécifiques concernant le DEGEE, il est admis que les éthers de glycol passent la barrière fœto-placentaire.</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

Synthèse des données humaines

Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée pour le 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol (DEGEE).

Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole	
Williams J, Reel JR, George JD, Lamb JC - Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1990 ; 14 (3) : 622-35.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations (exposition continue)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle/mâle</p> <p><i>Substance</i>: DEGEE (pureté > 99 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0,25 ; 1,25 et 2,5 % (environ 540, 2 600 et 5 400 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 7 jours avant l'accouplement, 98 jours pendant la cohabitation, puis 21 jours après l'accouplement, puis en continu après sevrage.</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : toute la gestation</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>Le DEGEE n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction des animaux F0 et F1, en dehors de la baisse de la mobilité (34 %) des spermatozoïdes des mâles de génération F1 (exposés uniquement à 2,5 %)</p> <p>Les seuls effets du traitement se sont traduits par une augmentation du poids relatif du foie (12 %) et une diminution du poids relatif du cerveau (6 %) chez les animaux de première génération.</p>	

Synthèse des données animales sur la fertilité

La baisse de mobilité des spermatozoïdes consécutive à l'exposition à l'EGEE est sans conséquence sur la capacité de reproduction chez la souris. L'EGEE ne semble pas induire d'atteinte significative sur la fertilité.

Références bibliographiques	Protocole	
Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G et al. - Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 141-46.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (étude de screening)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : DEGEE</p>	<p><i>Doses</i> : 5 500 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j14</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement, à très forte dose, a entraîné la mort de 7 femelles sur 50, soit 14 % de mortalité. En revanche, le traitement n'a pas eu d'incidence sur le nombre de portées, de petits vivants/portée ou encore sur le poids moyen des petits 1 et 3 jours après la naissance.</p>	

Références bibliographiques	Protocole
Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR - Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 261-71.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DEGEE</p> <p><i>Doses</i> : 102 ppm <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j15 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>En raison de la faible pression de vapeur, les animaux n'ont pu être exposés qu'à une faible concentration d'EGEE.</p> <p>Aucune différence significative entre les animaux témoins ou traités n'a été observée aussi bien sur les mères que chez les petits. L'exposition au DEGEE n'a pas entraîné d'effet tératogène.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle, embryonnaire et fœtale est de 102 ppm.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Hardin BD, Goad PT, Burg JR - Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. <i>Environ Health Perspect.</i> 1984 ; 57 : 69-74.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : cutanée <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DEGEE</p> <p><i>Doses</i> : 1,4 ml (fractionné en 4 x 0,35 ml à 2,5 heures d'intervalle) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-16 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Aucune toxicité maternelle a été observée en dehors de la baisse de gain de poids extra-gestationnel.</p> <p>Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale a été observée par les auteurs.</p>
Synthèse des données animales sur le développement	
Dans les conditions expérimentales testées (dose unique, 3 voies testées), l'exposition au DEGEE n'a pas d'effet sur l'embryon ou le fœtus.	
Autres données pertinentes	Des résultats négatifs ont été obtenus lors de l'exposition d'embryons de rat <i>in vitro</i> (Bowden HC, Wilby OK, Botham CA, Adam PJ et al. – Assessment of the toxic and potential teratogenic effects of four glycol ethers and two derivatives using the hydra regeneration assay and rat whole embryo culture. <i>Toxicol In Vitro.</i> 1995 ; 9 (5) : 773-81).

- *Avis relatif à la classification du DGEE dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne) (Mai 2001) : les résultats de l'étude sur la reproduction ne justifient pas de tenir compte des effets sur la fertilité. Des œdèmes et atrophies des testicules ont été décrits par le passé dans une étude de toxicité à doses répétées (Morris, 1942). La pureté de la substance testée n'a pas été*

précisée, mais il était fréquent à cette période de rencontrer de nombreuses impuretés dont de l'éthylène glycol dans les préparations. Malgré les limites de cette étude et les effets modérés observés sur les testicules (sans conséquence sur la capacité de reproduction), une classification reprotoxique Cat. 3 R62 (risque possible de la fertilité) pourrait être envisagée.

Le DEGEE ne semble pas présenter de risque particulier pour le développement. À noter cependant qu'aucune étude conventionnelle n'a été réalisée.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le DEGEE a été testé selon une étude sur 2 générations, dans laquelle un effet sur la mobilité des spermatozoïdes a été détecté, cependant sans conséquence sur la capacité de reproduction de la souris.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. 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

Le DEGEE n'a pas été testé selon des études de développement prénatal de qualité suffisante chez le rongeur, elles sont non conventionnelles car elles testent une dose d'exposition unique. Ainsi, le DEGEE n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté dans les études réalisées.

Du fait de l'absence de données fiables permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons de limiter l'absorption cutanée et la formation d'aérosol. En cas de publication d'un indice biologique d'exposition ou d'une valeur limite d'exposition professionnelle, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de ne pas dépasser le dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou IBE).

De plus 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 et des 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*. Cette valeur est identique à celle proposée ci-dessus.

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 inférieure 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 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 autres « 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^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Diéthylène glycol éthyl éther (DGEE) (2008, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	18/02/2000
Étiquetage	F027 (26/01/2001)
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
TOXNET	
HSDB	10/11/2007
GENE-TOX	Aucun
CCRIS	Aucun
IRIS	Aucun
Toxline	11 références
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	1991
Frazier et Hage	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.