

MONTPELLIER 2007 XXXIII^{ème} Congrès SFT
LES ALERTES TOXICOLOGIQUES

Les éthers de glycol



Dr Alain BAERT

Centre Antipoison et Toxicovigilance de
Rennes

Les éthers de Glycol Une Grande Famille

- Famille de solvants depuis 1930
- Propriétés AMPHIPHILES et Toxicité Aiguë faible
- Deux grand groupes
 - Série E dite aussi Ethylénique
 - Série P dite aussi Propylénique
 - Les éthers-esters obtenus par réaction des éthers avec l'acide acétique

Les éthers de Glycol Une Grande Famille

- **Série E** comprend les dérivés de l'éthylène glycol = alkoxyethanol $R-O-CH_2-CH_2-OH$.
- **Série P** comprend les dérivés du propylène glycol = alkoxypropanol $R-O-CH_2-CH(CH_3)-OH$
- **R** correspond aux radicaux méthyl, éthyl, propyle, butyle ou hexyle.
- Nomenclature dérive du **nom anglais** :
Ethylene Glycol Ether = 2 méthoxyéthanol

Une Grande Famille de CAS

Ethylene glycol ether derivatives		
Glycol ethers	Synonyms	CAS number
EGME	Ethylene glycol methyl ether	109-86-4
EGMEA	Ethylene glycol methyl ether acetate	110-49-6
EGDME	Ethylene glycol dimethyl ether	110-71-4
DEGME	Diethylene glycol methyl ether	111-77-3
DEGDME	Diethylene glycol dimethyl ether	111-96-6
TEGME	Triethylene glycol methyl ether	112-35-6
TEGDME	Triethylene glycol dimethyl ether	112-49-2
EGEE	Ethylene glycol ethyl ether	110-80-5
EGEEA	Ethylene glycol ethyl ether acetate	111-15-9
EGDEE	Ethylene glycol diethyl ether	629-14-1
DEGEE	Diethylene glycol ethyl ether	111-90-0
DEGEEA	Ethylene glycol methyl ether	112-15-2
DEGDEE	Diethylene glycol diethyl ether	112-36-7
TEGEE	Triethylene glycol ethyl ether	112-50-5
EGnPE	Ethylene glycol <i>n</i> -propyl ether	2807-30-9
EGnPEA	Ethylene glycol <i>n</i> -propyl ether	20706-25-6
EGiPE	Ethylene glycol isopropyl ether	109-59-1
EGPhE	Ethylene glycol phenyl ether	122-99-6
EGBE	Ethylene glycol <i>n</i> -butyl ether	111-76-2
EGBEA	Ethylene glycol <i>n</i> -butyl ether acetate	112-07-2
DEGBE	Diethylene glycol butyl ether	112-34-5
DEGBEA	Diethylene glycol butyl ether acetate	124-17-4
TEGBE	Triethylene glycol <i>n</i> -butyl ether	143-22-6
EGHE	Ethylene glycol hexyl ether	112-25-4
DEGHE	Diethylene glycol hexyl ether	112-59-4

Propylene glycol ether derivatives		
Glycol ethers	Synonyms	CAS number
2PG1ME	2-Propylene glycol 1-methyl ether	143-22-6
2PG1MEA	2-Propylene glycol 1-methyl ether acetate	108-65-6
1PG2ME	1-Propylene glycol 2-methyl ether	1589-47-5
1PG2MEA	1-Propylene glycol 2-methyl ether	70657-70-4
DPGME	Dipropylene glycol methyl ether	34590-94-8
DPGMEA	Dipropylene glycol methyl ether	88917-22-0
PGDME	Propylene glycol dimethyl ether	7778-85-0
DPGDME	Dipropylene glycol dimethyl ether	111109-77-4
TPGME	Tripropylene glycol methyl ether	25498-49-1
2PG1EE	2-Propylene glycol 1-ethyl ether	1569-02-4
2PG1EEA	2-Propylene glycol 1-ethyl ether	54839-24-6
PGDEE	Propylene glycol diethyl ether	
DPGEE	Dipropylene glycol ethyl ether	300025-38-8
2PG1PhE	2-Propylene glycol 1-phenyl ether	770-35-4
2PG1BE	2-Propylene glycol 1- <i>n</i> -butyl ether	5131-66-8/ 29387-86-8
DPGBE	Dipropylene glycol butyl ether	24083-03-2
TPGBE	Tripropylene glycol butyl ether	55934-93-5
2PG1tBE	Propylene glycol mono- <i>tert</i> -butyl ether	57018-52-7

Les éthers de glycol Usages

- Excellents co-solvants permettant de mélanger entre elles des substances non miscibles
- **Composants préparations aqueuses** colles, encres, peintures, diluants, produits d'entretien (lave-vitres), produits pour la mécanique et la métallurgie (liquide freins, dégraissants, fluide de coupe, ..), carburants aéronautiques, produits photographiques, produits phytosanitaires
- **Cosmétiques , excipients médicamenteux**

Ether Glycol et Activités Professionnelle

- Les expositions les plus fortes sont la peinture aéronautique, la sérigraphie, la fabrication de circuits imprimés, le vernissage métallique et la fabrication de peintures.
- Importance des matrices emploi exposition

Ethers de glycol utilisés dans :	Secteurs d'activités	Code d'activité		Intitulé des professions	CITP 1968	CITP 1988	Exposition aux éthers de glycol		
		NAP 73	NAF 92				Groupe I	Groupe II	Groupe III
Produits d'entretien : produits lave-vitres ou dits de surface	Services de nettoyage Activités de nettoyage Services domestiques Services de nettoyage	87.08 98.01	74.7 Z 95.0 Z	Femme de ménage ou nettoyeur Autres femmes de ménage, nettoyeurs et travailleurs assimilés Employé d'immeuble Bonne à tout faire Femme ou valet de chambre Femme de chambre d'établissement Autres employés de maison	5-52-20 5-52-90 5-51-30 5-40-20 5-40-30 5-40-50 5-40-90	9132 9132 9141 9131 5142 9131 4132 9141	P : 1 I : ε F : 1	P : 1 I : ε F : 1	P : 1 I : 1 F : 1
	Vente et réparation de véhicules automobiles	65.05 60.06	50.1 Z 50.2 Z	Laveur de voitures Laveur de vitres Nettoyeur autobus Nettoyeur voiture de chemin de fer	9-99-10 5-52-30 5-52-90 5-52-90	9142 9142 9132 9132	P : 1 I : ε F : 1	P : 5 I : 10 F : 5	P : 1 I : 1 F : 1
Cosmétiques : teintures pour cheveux laques	Salons de coiffure Service de coiffure de beauté Esthétique corporelle	87.03 87.04	93.02	Coiffeuse(r) pour dames Coiffeuse(r) pour hommes Esthéticienne Manucure Autres coiffeurs spécialistes	5-70-20 5-70-30 5-70-40 5-70-50 5-70-90	5141 5141 5141 5141 5141	P : 1 I : ε F : 2	P : 3 I : ε F : 2	P : 1 I : ε F : 2
Fluides de coupe aqueux : fluides émulsionnables	Première transformation de l'acier	11.01	27.3 A	Régleurs conducteurs de machines outils	8-33 (classe)	7223			
	Tréfilage, laminage, découpage et emboutissage des métaux	11.02	27.3 C	Outils, modeleurs et traceurs	8-32	7233			
Visserie et boulonnerie Décolletage		11.03 11.04	27.3 E 27.3 G	Conducteurs de machines outils Ajusteurs-monteurs	8-34 8-35	8211 8223	P : 1 I : ε	P : 1 I : ε	P : 1 I : ε
		21.02 21.04 21.05	28.5 C 28.5 D 28.74	Lamineurs	8-39 8-40 7-22-40 7-22-50 7-22-60 7-22-70 7-22-90 7-27	7224 7232 8122 8122 8122 8122 8122 7221 8124	F : 5	F : 5	F : 5
Peintures, Vernis, Diluants	Traitement et revêtement des métaux (coil-coating)	21.3	28.5 A	Conducteur de presse à imprimer Conducteur de machines de traitement superficiel des métaux Autres conducteurs de ce type de machine	9-22 9-39-90 9-39-90	8251 8223 8223	P : 6 I : 2 F : 6	P : 5 I : 1 F : 6	P : 4 I : 4 F : 6

EG et Médicaments

- EGEEA dans les anti-acné Erythromycine et Eryfluid.
- DEGEE dans les diurétiques Pulosuryl reformulé en 1999 (ajout 6% DEGEE ou Transcutol) et Urosiphon. 6 cas suspects d'atteinte rénale ayant entraîné le retrait.

DANS LES COSMETIQUES

- Le dentifrice chinois des Kits de prévention au **choix** :
 - Du Diéthylène Glycol (DEG) 0,13 – 7%



Des Bactéries



Utilisation dans Teintures Capillaires

- le 2-butoxyéthanol (EGBE) ne peut être utilisé que dans les teintures capillaires à diluer extemporanément à la concentration maximale de 4% ou à la concentration maximale de 2% dans les teintures capillaires prêtes à l'emploi ;
- le 2-(2-butoxyéthoxy)éthanol (DEGEBE) ne peut être utilisé que dans les teintures capillaires prêtes à l'emploi et à la concentration maximale de 9% ;
- le 2-(2-éthoxy)éthanol (DEGEE) peut être utilisé dans tous les produits cosmétiques sous réserve de critères de pureté (pureté supérieure à 99,5% (m/m) et contenant moins de 0,2% d'éthylène glycol), à la concentration maximale de 1,5 % à l'exception des produits d'hygiène buccale dans lesquels cet ingrédient ne peut être employé

Ether glycol Préoccupations Sanitaires

- **Première étude** mentionnant des effets sur la **reproduction** date de **1971** (EGEE) suivie en 1972 d'une publication mêmes auteurs montrant l'innocuité reproductrice du PGME
- Stenger EG et al **Arznhheim Forsch** 1971, 21: 880-885.
- Problème de diffusion de l'information?

Ether glycol Préoccupations Sanitaires

- **Publication** équipe japonaise en **1979** qui relance l'intérêt pour la toxicité reproductive des EG. Nagano K, et al **Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol monoalkyl ethers**. Jap J Ind Health 1979, 21: 29-35
- Études complémentaires avec relais alerte en **82 en Californie**, puis **83 NIOSH**. Concerne **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA**

Ether glycol Préoccupations Sanitaires

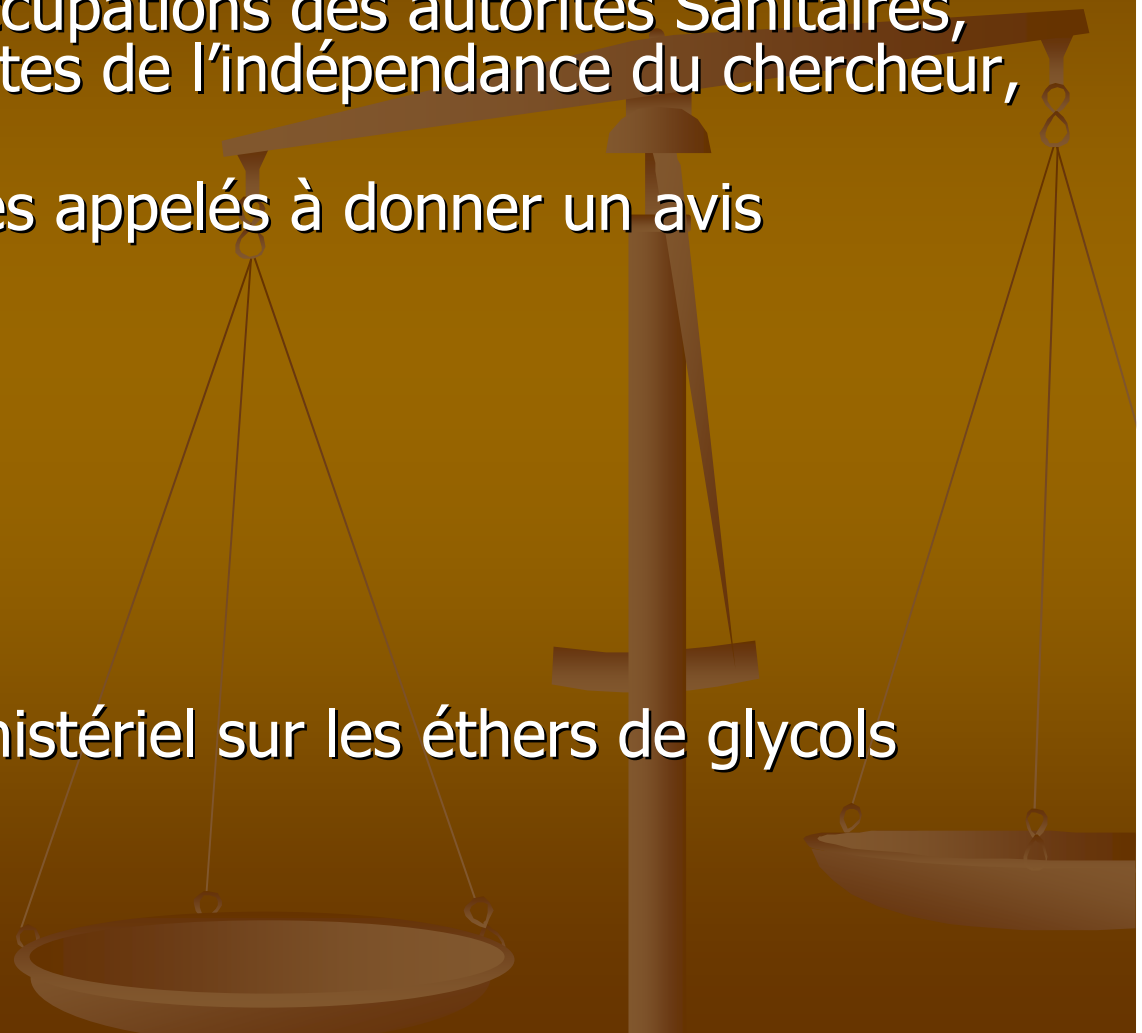
- **Classification par l'Europe** de ces quatre molécules en octobre 1993
- **En France, Arrêté du 7 août 1997** interdiction de mise sur le marché et d'importation à **destination du public** de certains produits contenant substances dangereuses (**EGME, EGEE, leurs acétates et les préparations en contenant 0,5% et plus**)
- **Décision 24 août 1999** concerne **médicaments et cosmétiques** (EGME, EGEE et leurs acétates).

Ether glycol Préoccupations Sanitaires

- **Décret 2001-97 du 1^{er} février 2001** imposant aux catégories 1 et 2 reprotoxiques les mêmes contraintes que pour les cancérogènes (**Code du travail**)
- Femmes enceintes et allaitantes ne peuvent être affectées à des postes les exposant à des substances reprotoxiques

Ether glycol Préoccupations Sanitaires

- D'authentiques Préoccupations des autorités Sanitaires, Judiciaires ou les limites de l'indépendance du chercheur, Diplomatiques
- Nombreux organismes appelés à donner un avis scientifique:
 - CSC
 - INSERM 1999 2005
 - AFSSA
 - AFSSAPS
 - CSHPF
 - AFSSET
- Plan d'action interministériel sur les éthers de glycols (2003)



Ether glycol Préoccupations Sanitaires

- **Troubles de la reproduction** qui concernent la femme et aussi l'homme
- Est-ce l'effet pertinent?
- La **délai** entre sa première identification et les mesures réglementaires a-t-il été **suffisant** pour prévenir la survenue du danger?
- Les mesures prises actuellement sont-elles suffisantes pour prévenir?

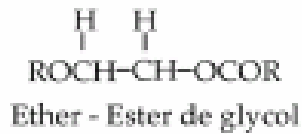
Ether glycol Préoccupations Sanitaires

- Après les peurs alimentaires, devrions-nous faire face à la peur, sous peine d'infertilité, :
 - de travailler ?
 - de bricoler ?
 - d'entretenir son intérieur ?
 - voire de prendre soin de sa beauté ?

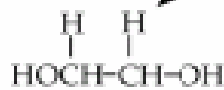
TOXICOCINETIQUE

- Bonne pénétration par voie pulmonaire et surtout par **voie cutanée**
- Distribution rapide dans tous les tissus notamment foie, reins et moelle osseuse y compris le fœtus
- Voie métabolique série E = **Alkoxyacétaldéhydes (AALD)** et acides **alkoxyacétiques (AAA)**
- Voie métabolique série P propylène glycol et CO₂ à l'exception de l'isomère bêta du PGME (1PG2ME)

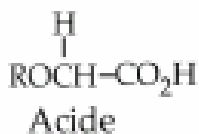
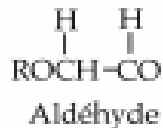
(A)



*Monooxygénase
P450
déalkylase*



Alcool

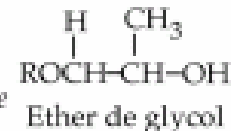
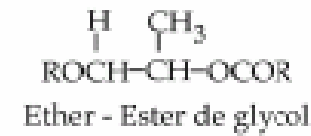


Conjugaison avec :

- acide glucuronique
- sulfate
- glycine

SERIE ETHYLENIQUE

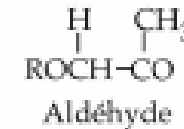
(B)



*Monooxygénase
P450
déalkylase*



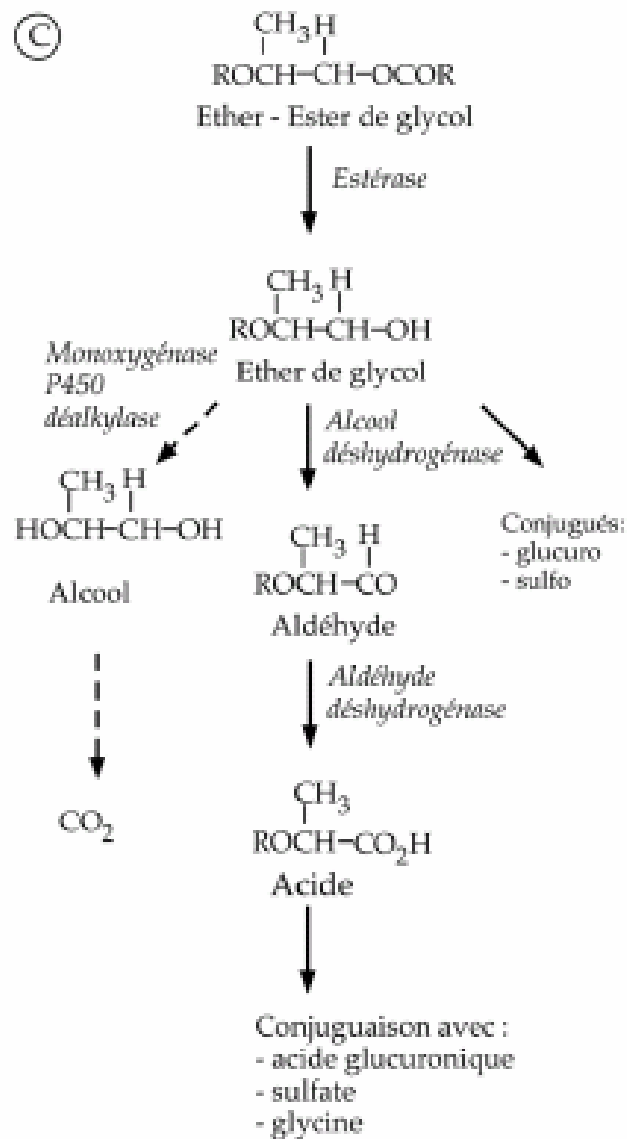
Alcool



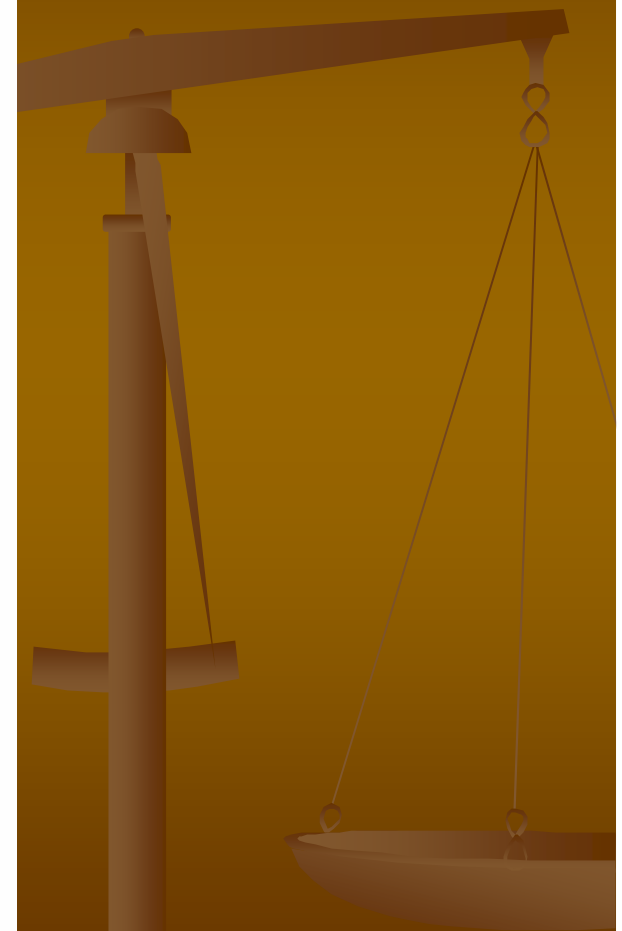
Conjugués:
- glucuro
- sulfo

**SERIE PROPYLENIQUE
ISOMERES MAJORITAIRES 2PG1XE**

©



SERIE PROPYLENIQUE
ISOMERES MINORITAIRES 1PG2XE



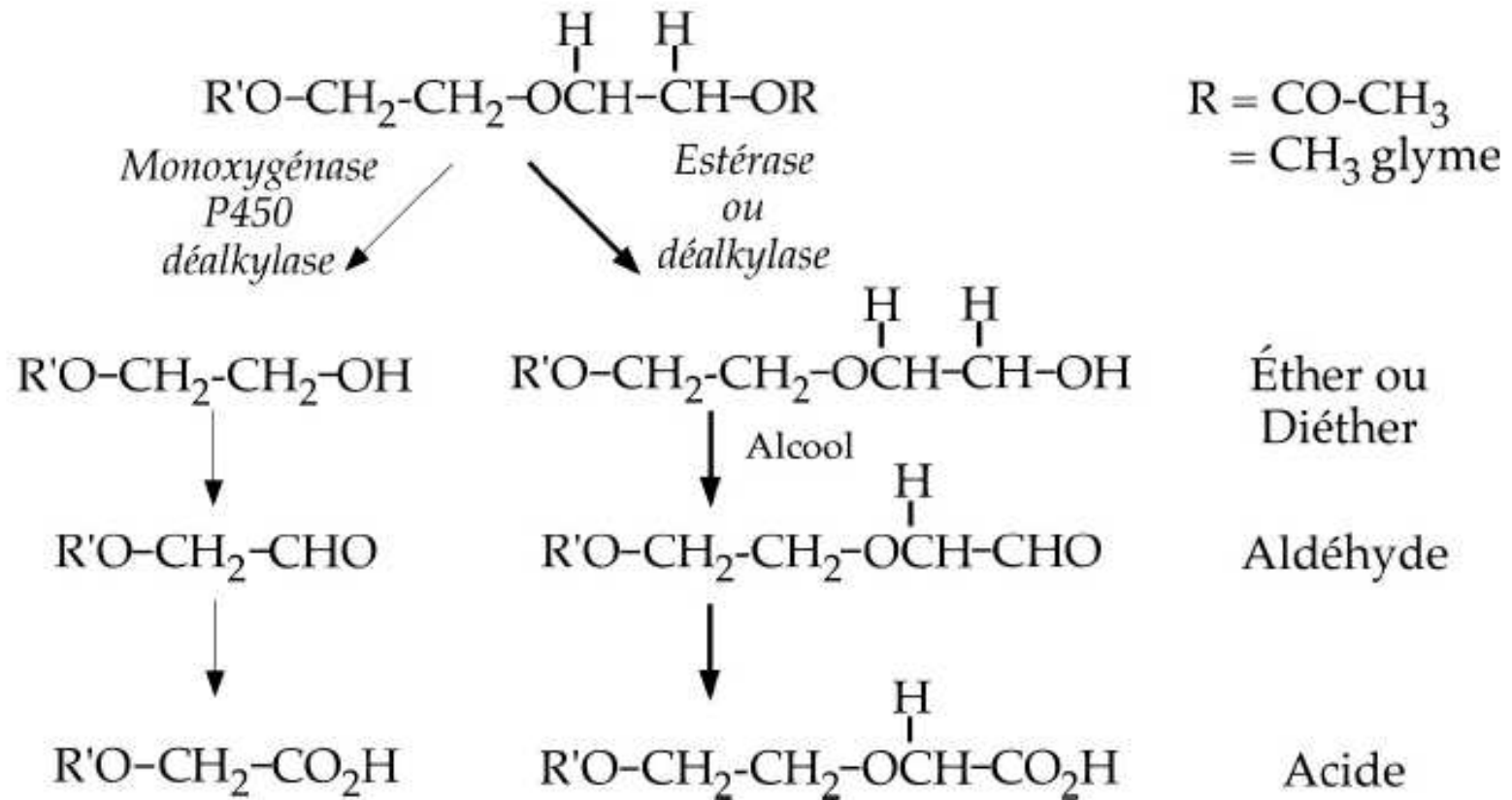


Figure 1.2 : Métabolisme des diéthers de glycol et des « glymes »

Métabolites	Éthers de glycol
Acide méthoxyacétique (MAA)	EGME, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
Acide méthoxyéthoxyacétique (MEAA)	DEGME, TEGME
Acide éthoxyacétique (EAA)	EGEE, EGDEE, DEGREE, DEGDEE, TEGEE
Acide éthoxyéthoxyacétique (EEAA)	DEGREE, TEGEE
Acide butoxyacétique (BAA)	EGBE, DEGBE, TEGBE
Acide butoxyéthoxyacétique (BEAA)	DEGBE, TEGBE
Acide propoxyacétique (PAA)	EGnPE
Acide phénoxyacétique (PhAA)	EGPhE
Acide méthoxypropionique (2-MPA)	1PG2ME

TOXICOCINETIQUE

- Homme métabolise les EG de la même façon que l'animal
- Vitesse d'élimination très différente selon l'éther de glycol
- Demi-vie biologique plus importante chez l'homme = augmentation de la dose interne.
- Effet tératogène lié à la dose interne.

Risques Santé Hématotoxicité

- **Effets hémolysants** observés avec l'EGBE et son acétate, ainsi que, à un moindre degré, avec l'EGnPE, l'EGiPE, l'EGPhE, le DEGBE et leurs acétates.
- L'hémolyse induite par l'EGBE chez le rat n'a, en fait, aucun caractère spécifique et **elle constitue un bon modèle animal**
- Publications récentes confirment que **c'est le BAA**, principal métabolite de l'EGBE, qui est responsable de l'hémolyse. Les hématies humaines sont très résistantes aux effets hémolysants du BAA.

Risques Santé Hématotoxicité

- **Hypoplasie médullaire et des cytopénies périphériques**, portant plus particulièrement sur les granulocytes, avec l'EGME, l'EGEE et leurs acétates, le DEGDME, ainsi que, à un moindre degré, avec l'EGnPE, le DEGME et leurs acétates.
- Des études épidémiologiques ont confirmé l'effet hypoplasiant médullaire de l'EGME, l'EGEE et l'EGEEA, en montrant un excès de risque de cytopénies périphériques corrélé à l'exposition chez les travailleurs de divers secteurs d'activité.
- **Effet lymphopéniant**, éventuellement associé à une immunosuppression, avec l'EGME, l'EGEE, le DEGME et leurs acétates, ainsi que, à un moindre degré, avec l'EGnPE et son acétate.

Risques Santé Hématotoxicité

- Hypercoagulabilité du sang et une atteinte vasculaire
- Les rongeurs de laboratoire traités par EGBE développent complications vasculaires : ischémie, nécroses, thrombose, infarctus
- Plusieurs publications notamment du NIEHS

Mutagénicité, génotoxicité et cancérogénicité expérimentales

- Les essais classiques de mutagénicité et de génotoxicité effectués sur les éthers de l'éthylène glycol – autres que les dérivés de l'EGME, et de l'EGEE et leurs métabolites – et les éthers du propylène glycol, sont généralement négatifs.
- Manque d'essais relatifs à l'inhibition des communications intercellulaires, aux échanges de chromatides soeurs ou aux effets aneuploïdogènes

Mutagénicité, génotoxicité et cancérogénicité expérimentales

- Les essais de cancérogénicité effectués sur l'EGBE pour la série éthylénique, et sur le PGtBE et le PGME pour la série propylénique, ont révélé leur potentiel cancérogène chez l'animal, souris ou rat, avec des différences interespèces, voire inter-sexes, caractéristiques des cancérogènes épigénétiques.
- Malgré quelques résultats positifs de génotoxicité, ces substances peuvent être considérées comme des cancérogènes non génotoxiques et promoteurs de tumeurs chez l'animal.

Mutagénicité, génotoxicité et cancérogénicité expérimentales

- Les données scientifiques concernant **les effets de l'EGBE** conduisent à l'adoption de positions nuancées par les trois grandes agences d'évaluation (US-EPA, CIRC et UE).
- **Selon l'US-EPA**, la cancérogénicité de l'EGBE pour l'homme ne peut être déterminée actuellement.
- **Pour le CIRC**, l'EGBE est dans le groupe 3 (ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme sur la base de preuves limitées chez l'animal et insuffisantes chez l'homme).
- Quant à **l'Union européenne**, elle a conclu que les données disponibles ne justifiaient pas d'inscrire l'EGBE dans l'une des trois catégories de cancérogènes de l'UE.

Atteintes Reproduction

- Pour un certain nombre d'éthers de glycol, **une toxicité testiculaire** est définitivement établie chez l'animal : **EGME, EGEE et acétates, DEGDME, EGDME, TEGDME, TEGME.**
- En revanche l'examen d'études relativement complètes a permis de conclure à **l'absence d'effets préoccupants : DEGBE, EGnPE, EGBE, DEGEE,, et 2PG1EE.**
- Concernant le DEGHE et l'EGHE, des essais complémentaires seraient nécessaires afin de confirmer l'absence d'effets préoccupants sur la fertilité.
- Pour le TEGBE, malgré l'absence de données sur la fertilité, par analogie de structure avec l'EGBE et le DEGBE on peut conclure à l'absence de préoccupations.

Tableau 4.1 : Synthèse des données sur la reproduction disponibles en 1999

Effets sur les gonades mâles chez l'animal

- Éthers de glycol pour lesquels un effet sur les gonades mâles est démontré et ayant un effet sur la fertilité : EGME, EGEE
- Éthers de glycol ayant probablement un effet sur les gonades mâles : EGnPE, EGPhE, EGDME, DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGDME, TEGDME
- Éthers de glycol n'ayant probablement pas d'effet sur les gonades mâles : EGBE, 2PG1ME

Effets sur les gonades femelles chez l'animal

- Éthers de glycol ayant probablement un effet sur les gonades femelles : EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME
-

Atteintes Reproduction

- Pour un certain nombre d'éthers de glycol, il a été montré **une atteinte du développement, foetotoxicité et tératogénicité** : EGME, EGEE et leurs acétates, EGDME, DEGME, DEGDME et TEGDME.
- Des effets de ce type ont également été rapportés avec le **1PG2ME et son acétate**.
- **Les malformations** décrites dans différentes études touchent de **nombreux organes** : anomalies digitales, exencéphalie, fente palatine, dysplasie caudale, malformations cranio faciales, anomalies squelettiques axiales. Il est parfois observé une mort foetale.

Atteintes Reproduction

- Pour l'EGnPE, l'EGBE, l'EGHE, le DEGEE et son acétate, le TEGEE, le TEGME et le 2PG1EE et son acétate, les essais disponibles sont généralement suffisants pour conclure à **l'absence d'effets préoccupants**.
- La majorité des **dérivés du propylène glycol** récemment mis sur le marché n'a pas fait l'objet d'études de reprotoxicité.

Tableau 4.II : Synthèse des données sur le développement disponibles en 1999

Effets sur le développement chez l'animal

- Éthers de glycol pour lesquels un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) est démontré : EGME, EGEE
 - Éthers de glycol pour lequel un effet foetotoxique sans effet tératogène est démontré : EGBE
 - Éthers de glycol pour lesquels il existe une forte suspicion d'un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) : DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME
 - Éthers de glycol pour lesquels il existe une forte suspicion d'un effet foetotoxique sans effet tératogène : TEGME
 - Éthers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénicité) : EGDME, DEGDEE, EGnPE
 - Éthers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent une innocuité : 2PG1ME, DPGME
-

Données humaines : effets sur la reproduction masculine

Activité	Exposition EG	Effets
Fabrication EGME	EGME	↓ poids testiculaire
Peintres en chantier naval	EGME, EGEE, EGEEA	Oligoazoospermie
Ouvriers fondeurs	EGEE	Oligoazoospermie
Hommes stériles/Hommes non stériles	EGEE/EGEEA (AEA dans urine 39 cas/6 témoins)	↓ Concentration du sperme OR = 3,11 (p= 0,004)
Industrie des semi-conducteurs	EGME, EGEE, EGEEA	Hypofertilité RR= 1,79 (1,09–2,94)
Industrie des semi-conducteurs	EGME, EGEE, EGEEA	Hypofertilité RR= 1,7 (0,7–4,3)
Ouvriers Ville de Paris/RATP	EGEE/EGEEA	↓ Qualité du sperme persistant cinq ans après cessation de l'exposition

Tableau 5.1 : Études épidémiologiques sur la reproduction (résultats des études publiées depuis 1999)

Référence Pays Type d'étude	Population (secteur, effectifs)	Exposition prédominante (Période d'exposition) Mesure	Résultats
Shih et coll., 2000 Taïwan Transversale	Fabrication de stratifiés plaqués de cuivre 47 hommes directement exposés 93 indirectement exposés	EGME (année 1999) Conc. atmosphérique : 3,98 ppm Conc. urinaire MAA : 19,95 mg/g créat Conc. atmosphérique : < 0,28 ppm Conc. urinaire MAA : 1,26 mg/g créat	Analyse de sperme chez 14 sujets volontaires exposés et 13 indirectement exposés Aucune différence sur le volume de l'éjaculat, le nombre de spermatozoïdes ou leur morphologie. pH plus bas (7,06) chez les exposés par rapport au groupe de comparaison (7,51 p < 0,005)
Chen et coll., 2002 Taïwan Cohorte rétrospective	Semi-conducteurs 88 femmes secteur fabrication (188 grossesses exposées) 85 femmes hors-fabrication (104 grossesses non exposées)	Évaluation qualitative Exposition aux éthers de l'éthylène glycol présents dans cette industrie (période : 1990-1997) Autres produits renseignés : arsenic, fluorure d'hydrogène, isopropanol, composés phosphorés, radiofréquences	Secteur de travail RF* IC 95 % Hors-fabrication 1,00 Photolithographie 0,77 0,45-1,32 Exposition aux EG 0,59 0,37-0,94 Aucun autre secteur ou produit n'est associé à une fécondabilité réduite NB : 4 femmes qui avaient déclaré fumer ou consommer de l'alcool ont été exclues
Hsieh et coll., 2005 Taïwan Transversale	Semi-conducteurs 473 femmes secteur fabrication 133 femmes hors-fabrication	Évaluation qualitative Exposition aux éthers de l'éthylène glycol présents dans cette industrie (période : 1990-1997) Autres produits renseignés : arsenic, fluorure d'hydrogène, isopropanol, composés phosphorés, radiofréquences	Les caractéristiques des cycles menstruels ont été recueillies par questionnaire Risque augmenté de cycles longs (> 35 jours) dans les secteurs photolithographie et diffusion Risque augmenté de cycles longs (> 35 jours) chez les femmes exposées aux EG et à l'isopropanol (OR = 5,0 [1,7-14]) et chez celles exposées au fluorure d'hydrogène, à l'isopropanol et aux composés phosphorés (OR = 3,5 [1,1-11]) Ajustement sur âge, niveau d'études, consommation de tabac, horaires et années de travail, contraception, gravidité, score de stress, indice de masse corporelle, histoire obstétricale

Données humaines : effets sur la reproduction féminine

Activité	Exposition EG	Effets
Sérigraphie USA	EGEEA	Avortements spontanés (OR = 5,3)
Fabrication cristaux liquides Singapour	EGEEA	Pas d'effet sur le cycle menstruel
Fabrication semi-conducteurs USA	EGME, EGEE, EGEEA	Avortements spontanés (OR = 2,2)
Fabrication semi-conducteurs USA	EGME, EGEE, EGEEA	Avortements spontanés (OR = 5,6 après emploi ; OR = 0,9 avant emploi)
Fabrication semi-conducteurs USA	EGME, EGEE, EGEEA	Avortements spontanés (OR = 2,7 Exposition forte)
Fabrication semi-conducteurs USA	EGME, EGEE, EGEEA	Avortements spontanés (OR = 2,8 Exposition forte) + Hypofertilité
Fabrication semi-conducteurs Ecosse	Série E	Pas d'avortements spontanés
Fabrication semi-conducteurs Taiwan	Série E	Hypofertilité
Fabrication semi-conducteurs Taiwan	Série E	↑ Durée du cycle menstruel

Données humaines : effets sur le développement embryo-fœtal

Activité	Exposition	Effets
Allemagne	EGMEA	2 enfants nés de la même mère Hypospadias, Micropénis, scrotum bifide
Mexique Fabrication de condensateurs Ouvrières	EGME/ Ethylène glycol	44 cas malformés : anomalies faciales, oculaires, ORL, osseuses, neurologiques « syndrome de Saavedra »
Mexique Fabrication de Condensateurs 28 ouvrières	EGME/ Ethylène glycol	41 enfants dont 12 malformations 6 exposés in utero avec anomalies ; sur 35 non exposés in utero, 6 avec anomalies, principalement génitales (cryptorchidie, organes génitaux de petite taille, pieds palmés), jusqu'à 12 ans après exposition Atteinte cytogénétique persistente chez l'enfant 6 exposés in utero : fréquence élevée de polyploïdie et endoreduplication ; perturbations cytogénétiques stables (enfants âgés de 10 à 28 ans)
984 cas/1134 témoins Union Européenne Expo Professionnelle 3 premiers mois de grossesse	Tous EG	Tube neural OR : 1,94 (1,16-3,24) Anomalies multiples OR : 2 (1,24-3,23) Lèvre OR 2,03 (1,11-3,73)
538 cas/539 témoins USA Californie Tous EG + expo domestique		Tube neural OR : 0,93 (0,7-1,3)
Union Européenne 100 cas/751 témoins	Tous EG	Fentes orales OR : 1,7 (0,9-3,3)
Slovaquie 107cas/131 Témoins (exposition professionnelle 3 premiers mois)	Tous EG	Malformations congénitales OR : 2,3 (0,7-7)
Turquie	DGME et/ou EGME	Turquie
Usine textile Un cas (exposition maternelle)		1 cas / Exposition maternelle Urètre rétrocaval, anomalies cardiovasculaires et osseuses

Tableau 5.II : Études épidémiologiques sur le développement (résultats des études publiées depuis 1999)

Référence Pays Type d'étude	Population (secteur, effectifs)	Exposition prédominante (Période d'exposition) Mesure	Résultats
Elliott et coll., 1999 Grande-Bretagne Cas-témoins nichée dans une cohorte	Semi-conducteurs 36 cas (1 avortement spontané) et 80 témoins (1 naissance) parmi 326 femmes éligibles (antécédents d'avortements spontanés exclus)	Évaluation qualitative par un hygiéniste industriel (période 1987-1993) Exposition aux éthers de l'éthylène glycol pour 2 cas et 10 témoins (12,5 %)	OR _{Fab/Nfab} = 0,64 ; IC 95 % [0,27-1,51] OR _{EGE} = 0,46 ; IC 95 % [0,10-2,11] Appariement cas-témoins sur compagnie et âge à la conception Ajustement sur tabac, alcool, charge de travail, stress
Lorente et coll., 2000 Europe Cas-témoins	100 cas (fentes orales) 751 témoins (même population que Cordier et coll., 1997)	Interview de la mère, puis évaluation des expositions par hygiénistes industriels (période 1989-1992)	OR = 1,7 ; IC 95 % [0,9-3,3] pour les fentes labio-palatines Ajustement sur âge maternel, centre, catégorie socio-professionnelle, résidence rurale, origine géographique, autres expositions professionnelles
Cordier et coll., 2001 République Slovaque Cas-témoins	196 cas (malformations) 196 témoins (naissances vivantes)	Interview de la mère, puis évaluation des expositions par hygiénistes industriels (période 1995-1996) 15 femmes potentiellement exposées (essentiellement EGEE et EGBE)	OR = 2,3 ; IC 95 % [0,7-7,0] (toutes malformations) Excès non significatif pour tous les sous-groupes sauf digestifs et musculo-squelettiques Ajustement sur âge maternel, résidence rurale, catégorie socio-professionnelle
Brender et coll., 2002 États-Unis/Mexique Cas-témoins	184 cas (anomalies de fermeture du tube neural) 225 témoins (naissances vivantes)	Interview, puis évaluation des expositions par l'investigateur principal (période 1995-2000) 7 mères de cas exposées aux EG 24 pères de cas et 38 témoins (18,5 %) Expositions surtout dans métiers de santé et de nettoyage	OR = ∞ ; IC 95 % [1,8-∞] OR = 0,7 ; IC 95 % [0,4-1,3] Ajustement sur âge, niveau d'études, indice de masse corporelle, ou revenus (père)
Chevrier et coll., 2004 France Cas-témoins	240 cas (fentes orales) 236 témoins (enfants même âge, sexe et origine)	Interview de la mère, puis évaluation des expositions par hygiénistes industriels (période 1998- 2001)	OR = 1,65 ; IC 95 % [1,1-2,6] pour les solvants oxygénés avec une indication de relation dose-réponse Exposition aux éthers de glycol indissociable de l'exposition aux alcools aliphatiques, esters, aldéhydes ou cétones Ajustement sur âge, centre et origine

EG : éthers de glycol ; EGE : éthers de l'éthylène glycol ; Fab/Nfab : secteur fabrication/secteur hors fabrication.

Les Troubles de la reproduction

- Atteinte des capacités de reproduction, notamment baisse de la qualité du sperme qui est observable après le retrait de l'exposition, et survenue de malformations.
- Notion essentielle de période sensible
- Persistance plus longue des métabolites chez l'homme / animal
- Le nombre de publications récentes provenant des pays asiatiques démontre la persistance de l'exposition à des éthers de glycol comme l'EGME dans ces pays, alors que des données d'exposition récentes en France indiquent que l'exposition y a considérablement diminué.

Les Troubles de la reproduction

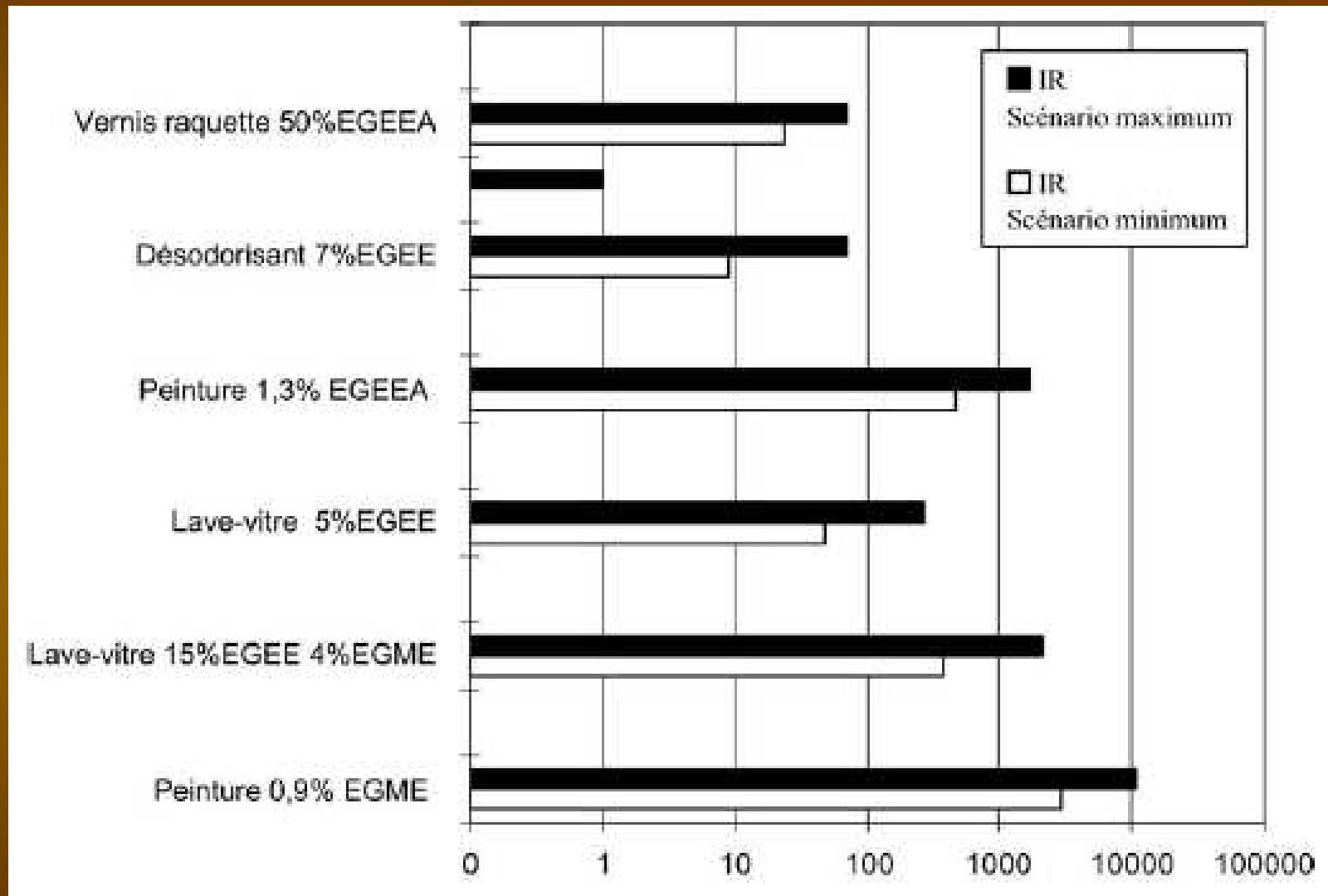
- Les études conduites en France sur la fertilité masculine mettent en évidence un effet lié à des expositions anciennes aux éthers de glycol mais aucun lien avec l'exposition récente, suggérant la persistance d'un effet toxique résiduel des éthers de glycol les plus toxiques utilisés jusque dans les années 1995.
- La publication britannique rapportant une absence d'augmentation du risque d'avortements spontanés dans l'industrie des semi-conducteurs ne remet pas en cause les observations faites précédemment aux États-Unis d'une association dose-dépendante avec l'exposition aux éthers de glycol présents
- Trois nouvelles études sur le risque de malformations congénitales, essentiellement des études cas-témoins en population générale, concluent à un accroissement de risque de fentes orales ou d'anomalies du tube neural en lien avec l'exposition aux éthers de glycol.

Qu'en est-il de la population?

- Dans le monde industriel, les expositions professionnelles ont été pendant certaines années notamment 1960-1980 du niveau de celles engendrant des effets chez l'animal.
- Ainsi , pour le EGME 1960 = 50 ppm, puis 1980 = 5 ppm (IR = 500), puis 2006 = 0,1 ppm
- Pas de limitation de concentration

Qu'en est-il de la population?

- Compte tenu de la possible exposition diffuse en EG, les scénarios qui ont été évalués montrent que les Indices de Risque pour le risque d'atteinte foetale sont élevés.



Qu'en est-il de la population?

- L'AFSSET a dans une évaluation du risque sanitaire lié à la présence de 1PG2ME ou 1PG2MEA jusqu'à 0,5% pour la femme enceinte conclu à l'absence de pertinence sanitaire.
- Recommande:
 - Contrôle ciblé des impuretés dans les peintures ou vernis contenant PGME ou PGMEA
 - Mieux décrire les expositions de la population
 - Donc avoir des mesures fiables
 - Connaître les variables d'exposition
 - Développer des modèles adaptés

Les éthers de glycol

Une problématique exemplaire?

- Composés Nombreux aux propriétés « commerciales » intéressantes et avec une faible Toxicité Aiguë
- Une similitude rassurante des voies métaboliques animal / homme mais une cinétique différente
- Des impacts toxiques d'évaluation complexe, faisant appel à une sensibilité dans le temps, des manifestations décalées et persistantes

Les éthers de glycol

Une problématique exemplaire?

- Une insuffisance de données sur chacune des substances
- Une diffusion large des substances et une absence de niveaux d'exposition fiables
- Une insuffisance d'information sur la pureté des substances et une traçabilité inexistante
- Une superposition de réglementations avec des décideurs différents

Les éthers de glycol

Une problématique exemplaire?

- Un enjeu majeur pour la communauté des toxicologues
- Nécessité de collaborations transversales