

---

# Éthers de glycol

---

Robert Garnier

---

# Propriétés physiques

- Liquides incolores, odeur fruitée
- Miscibles à l'eau et à la plupart des solvants organiques
- Assez peu volatils
- Vapeurs plus denses que l'air
- Combustibles

---

# Utilisations

- Peintures, encres, vernis, colles
- Cosmétiques, médicaments, pesticides
- Dégraissants, détachants, décapants
- Fluides de coupe
- Détergents ménagers et industriels
- Antigels...

---

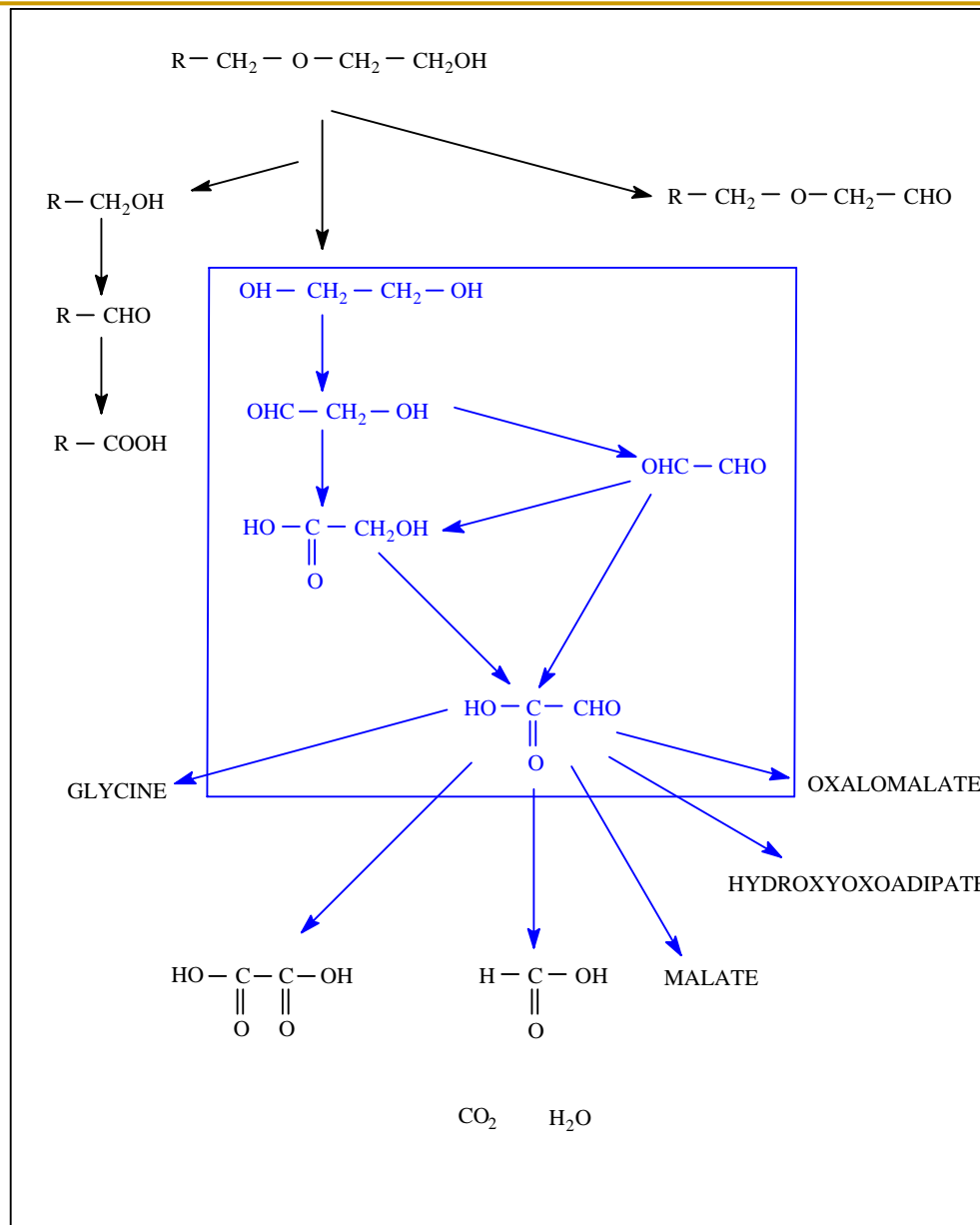
# Toxicocinétique

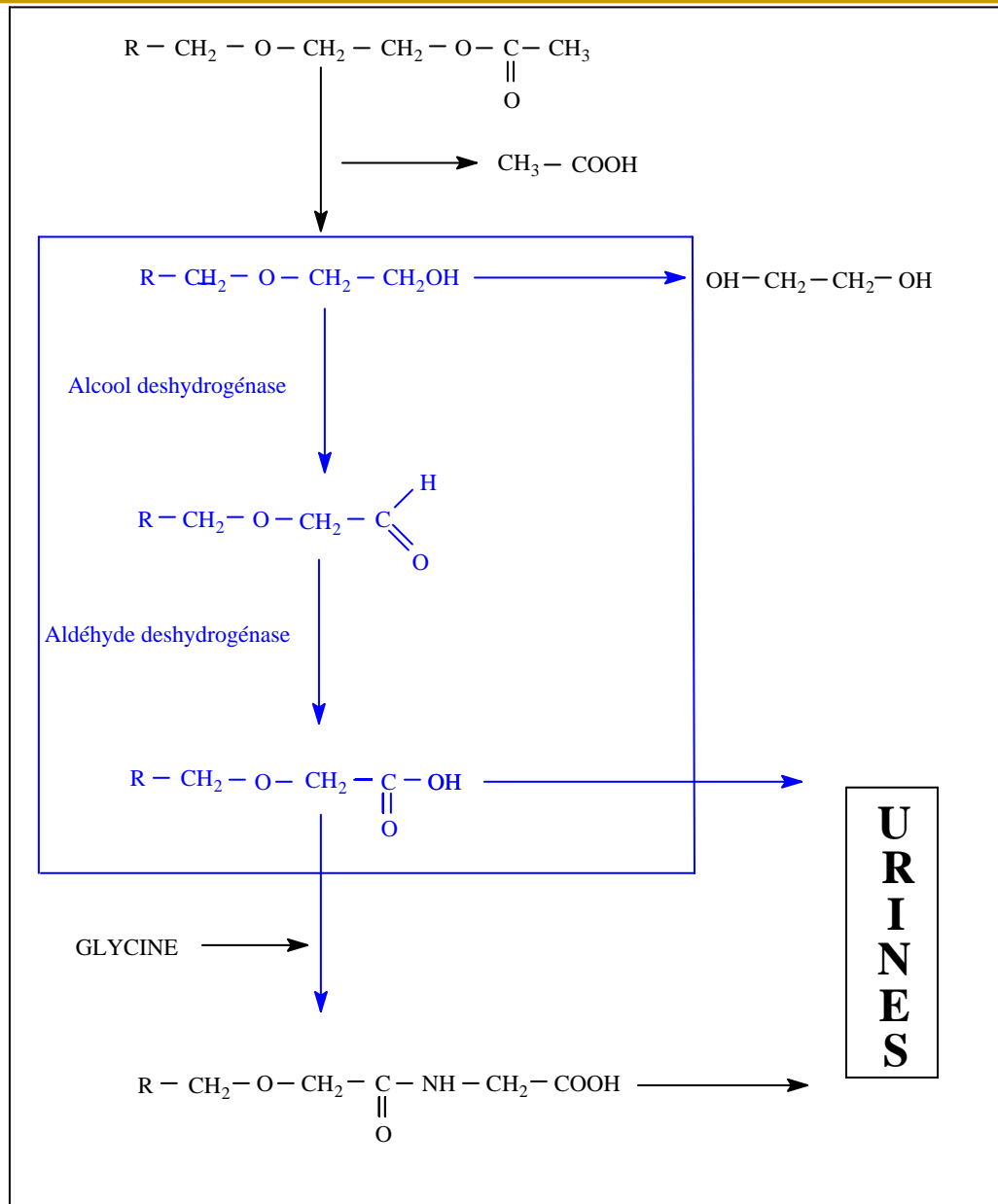
## ■ Absorption

- ❑ Respiratoire, percutanée et digestive
- ❑ Importante et rapide pour la plupart d'entre eux

## ■ Diffusion

- ❑ Organes richement vascularisés
- ❑ Pas de concentration plus élevée au niveau des organes cibles
- ❑ Passage placentaire







---

# Toxicocinétique

## ■ Élimination

### □ Éthers de l'éthylène glycol

#### ■ Rénale +++

#### ■ Acide alcoxyacétique (ou alcoxyéthoxyacétique, voire alcoxyéthoxyéthoxyacétique)

□  $t_{1/2}$  MAA (77 h) >  $t_{1/2}$  EAA (42 h) >  $t_{1/2}$  BAA (6 h)

#### ■ Éthylène glycol et ses métabolites



---

# Toxicocinétique

## ■ Élimination

### □ Éthers du propylène glycol

#### ■ isomères $\alpha$

- alcool + acide lactique → respiratoire (CO<sub>2</sub>)

#### ■ isomères $\beta$

- acide alcoxypropionique
- élimination rénale

# Irritation

- **Non irritants ou faiblement irritants**

EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA,  
EGnPE,EGnPEA, EGDEE, DEGME, DEGREE,  
DEGEEA, DEGBEA, DEGDME, TEGME,TEGEE,  
2PG1ME, 2PG1MEA, 2PG1EE, 2PG1EEA,  
2PG1tBE, 2PG1PhE, PGDME, PGDEE, DPGME,  
DPGMEA, DPGEE, DPGBE, DPGDME, TPGME,  
TPGBE

- **Modérément ou fortement irritants**

EGiPE, EGBE, EGBEA, EGHE, EGPhE, EGDEE,  
DEGBE, DEGHE, DEGDEE, TEGBE, 2PG1BE

---

# Sensibilisation

- **Expérimentalement**

- pas de pouvoir sensibilisant

- **Cas rapportés**

- quelques cas de dermatite de contact
- mécanisme allergique incertain

---

# Toxicité aiguë

- Dépression du SNC
- Acidose métabolique
- Atteinte tubulaire rénale ?
- ± Signes spécifiques

---

# Toxicité aiguë

- **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA**
  - Dépression du SNC
  - Acidose métabolique
  - Atteinte tubulaire rénale
  - Cytolyse hépatique (modérée)
  - **Dépression médullaire**
  - **Atteinte des organes lymphoïdes**
  - **Lésions testiculaires**

---

# Toxicité aiguë

- EGBE, EGBEA, EGPhE, DEGBE, DEGBEA
  - ❑ Dépression du SNC
  - ❑ Acidose métabolique
  - ❑ **Hémolyse**
  - ❑ Atteinte tubulaire rénale
  - ❑ Hypokaliémie (EGBE, EGBEA)

---

# Toxicité aiguë

## ■ Traitement

- Décontamination
- Traitement symptomatique
- Inhibition alcool deshydrogénase
  - éthanol ou
  - 4 MP
- Hémodialyse (±)

---

# Toxicité à terme

## ■ Troubles mentaux organiques

- ❑ Céphalées, asthénie, fatigabilité, idées dépressives, hyperémotivité, irritabilité, difficultés mnésiques et de concentration, altération de la dextérité et de la coordination, troubles du sommeil, idées dépressives, diminution de la libido, activation ou réactivation de traits névrotiques ou psychotiques...

- 
- ❑ Rapportés avec EGME et EGPhE



---

# Toxicité à terme

## ■ Toxicité hématologique

- EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGnPE, EGnPEA, EGDME, DEGME, DEGMEA, **DEGDME**, **TEGDME**
  - Données expérimentales
  - **Dépression médullaire**
    - Prédominant sur granulocytes
    - Dose-dépendante
    - EGME = EGMEA > EGEE = EGEEA
    - Semble réversible

---

# Toxicité à terme

## ■ Toxicité hématologique

- EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGnPE, EGnPEA, EGDME, DEGME, DEGMEA, **DEGDME**, **TEGDME**

### ■ Dépression médullaire

- Ce sont les acides et les aldéhydes méthoxyacétiques ou éthoxyacétiques qui sont responsables des effets hématologiques
- Mécanisme discuté
  - Inhibition synthèse bases puriques et pyrimidiques
  - Liaison des alcoxyacétaldéhydes avec ADN (ponts intercaténares...)

# Toxicité à terme

## ■ Toxicité hématologique

- EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, DEGME, DEGMEA, **DEGDME, TEGDME**

### ■ Données expérimentales

### ■ Atteinte des organes lymphoïdes

- Lymphopénie
  - Diminution des lymphocytes, particulièrement lymphocytes T CD4<sup>+</sup>
  - Pas d'atteinte numérique ou fonctionnelle cellules NK
- Atrophie du cortex thymique et de la rate
- Diminution des réponses aux stimuli antigéniques
- Dose-dépendante
- EGME = EGMEA > EGEE = EGEEA
- Semble réversible
- NB : Ce sont les acides et les aldéhydes méthoxyacétiques ou éthoxyacétiques qui sont responsables des effets hématologiques

---

# Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique données humaines**

- **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA**

- **Cas rapportés de :**

- leucopénie,
- anémie,
- dépression médullaire

---

# Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**
- **Données épidémiologiques**
  - Plusieurs études transversales ont montré
    - Prévalence élevée de cytopénie
    - Et/ou comptes des éléments figurés du sang, significativement diminués (par comparaison avec groupe témoin) chez travailleurs exposés à EGME, EGEE ou leurs acétates

---

# Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**
- **Données épidémiologiques**
  - **Trois études épidémiologiques**
    - Luo et al (2002) : leucopénie dans secteur photolithographie microélectronique
      - Mais éthers de glycol pas seules nuisances possiblement impliquées
    - Shih et al (2000 et 2003) : atteinte lignée rouge corrélée à exposition EGME
      - Mais pas d'atteintes autres lignées et même observations paradoxales sur lymphocytes et plaquettes
      - Tabagisme pas pris en compte
    - Loh et al (2003) : atteinte lignée rouge corrélée à exposition EGEEA

# Toxicité à terme

## ■ Toxicité hématologique

### □ EGBE, EGBEA

### □ Données expérimentales

- Hémolysé induite dans plusieurs espèces
  - Rat, souris, hamsters, lapins, babouins : très sensibles
  - Chats, chiens, porcs, cobayes, hommes : peu sensibles
  - Animaux âgés plus sensibles
  - A dose égale, diminution de l'effet après exposition répétée
- Hémolysé induite, in vitro et in vivo
  - Quelle que soit voie administration
  - NOAEL<sub>EGBE</sub> rat
    - IV : 62,5 mg/kg ; PO : 129 mg/kg ; Cutanée : 150 mg/kg

---

# Toxicité à terme

## ■ Toxicité hématologique

### □ **EGBE, EGBEA**

### □ Données expérimentales

- Hémolysse précédée par sphérocytose et augmentation VGM
- Due à BAA, pas à EGME
  - Précédée par déplétion érythrocytaire en ATP
  - Mais mécanisme précis inconnu
- Effets hémolysants chez petits rongeurs d'autres éthers de glycol
  - DEGBE, EGnPE, EGiPE, EGPhE



---

# Hémolyse – données nouvelles

- Données expérimentales
  - Précision de l'histoire naturelle de l'hémolyse induite par EGBE
    - Diminution déformabilité
    - Gonflement (stomatocytose, sphérocytose)
    - Hémolyse
  - Mécanisme de l'hémolyse
    - Toujours mal compris
    - BAA en cause
    - Déplétion en ATP érythrocytaire
    - Augmentation de la natriçytie
  - Pas d'effet hémolysant prévisible chez l'homme dans les conditions usuelles d'emploi de l'EGBE

---

# Hémolyse – données nouvelles

- Données expérimentales
  - Effet procoagulant associé à l'hémolyse
    - Responsable de thrombose disséminée
    - Et d'infarctus tissulaires
    - Résulte de la libération de substances procoagulantes et de facteurs d'adhésion par l'hémolyse
    - C'est une complication commune à toutes les maladies hémolysantes
    - Pas d'effet prévisible chez l'homme dans les conditions usuelles d'exposition
  - Intoxication par EGBE, bon modèle animal de maladies hémolysantes

---

# Toxicité à terme

- EGBE - Données cliniques et épidémiologiques
  - Plusieurs cas d'hémolyse, généralement modérée, après ingestion d'EGBE
  - Aucun cas rapporté après exposition répétée
    - Haufroid et al (1997)
      - 31 exposés ; 21 témoins
      - Diminution discrète (3,3 %), mais significative ( $p = 0,03$ ) de l'hématocrite
      - Augmentation discrète (2,1 %), mais significative du VGM

# Effets sur la reproduction

## ■ Toxicité testiculaire

- EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGnPE, EGDME, DEGME, DEGEE, DEGDME, TEGDME, **1PG2ME**
- Données expérimentales
  - Toxicité dose-dépendante
  - EGME = EGMEA > EGEE = EGEEA
  - Blocage de la spermatogenèse
    - au stade de spermatocytes I zygotènes
    - lésion initiale = mitochondriale
  - Inhibition synthèse bases puriques et pyrimidiques
    - par acide alcoxyacétique
  - Pas d'effet sur les autres cellules testiculaires

---

# Effets sur la reproduction

## ■ Toxicité testiculaire

### □ Données épidémiologiques

- Plusieurs études transversales et une étude cas témoin indiquent un risque élevé d'anomalies du spermogramme (oligospermie, asthénospermie), associé à l'exposition à l'EGME, l'EGEE ou leurs acétates
- Depuis 1999, 2 nouvelles études transversales

# Toxicité testiculaire

- ❑ Shi et al (2000)
  - 47 ouvriers exposés à EGME (laminés),
  - 93 témoins
  - Pas d'effet détectable sur le spermogramme
  
- ❑ Multigner et al (2004)
  - 240 volontaires employés par la Ville de Paris ou la RATP
  - Comptes de spermatozoïdes et de spermatozoïdes normaux plus faibles chez ceux exposés à des préparations contenant des éthers de glycol avant 1995

---

# Effets sur la reproduction

- **Pas de toxicité ovarienne démontrée**
- Mais peu d'études expérimentales et épidémiologiques publiées

---

# Effets sur la reproduction

## ■ Tératogénicité

- ❑ EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGDME, EGDEE, DEGME, **DEGDME**, TEGDME, 1PG2ME
- ❑ Données expérimentales
  - A dose unique ou répétée
  - Dans toutes les espèces testées
  - Tous types de malformations
  - C'est l'acide alcoxyacétique qui est en cause
  - Blocage synthèse bases puriques et pyrimidiques et apoptose



---

# Effets sur le développement foetal

- **Données humaines**
  - Avortements spontanés
  - Malformations

---

# Malformations

- **Cas publiés d'imputabilité douteuse**
  - **Bolt et Golka (1990)**
    - Deux frères nés à 3 ans d'intervalle
    - Avec hypospadias
    - Mère exposée à EGMEA, 4 h/j

---

# Malformations

## ■ Cas publiés d'imputabilité douteuse

### □ Saavedra et coll. (1997)

- 134 individus malformés,
- Suivis dans un centre médical mexicain
- 44 nés entre 1971 et 1977 ont même syndrome
- Implantation anormale des cheveux, fentes palpébrales, épicanthus, hypertélorisme, mâchoires proéminentes ; inconstamment, fente palatine et petites oreilles
- Caryotypes normaux
- Mères exposées à EGME et éthylène glycol pendant la grossesse

# Malformations

## ■ Études épidémiologiques

### □ Cordier et al (1997)

- Étude cas témoins : 984 cas de malformations, 1134 témoins
- Interrogatoire des mères sur profession pendant la grossesse
- Évaluation de l'exposition aux éthers de glycol par un chimiste, en aveugle
- OR = 1,44 (1,10 - 1,90)
- Surtout
  - défaut de fermeture du tube neural : RR = 1,94
  - malformations multiples : RR = 2,00
  - fente palatine : RR = 2,03

---

# Malformations

- **Études épidémiologiques**

- Shaw et coll. (1998)

- Étude cas témoin :

- 538 cas de malformation du tube neural

- 539 témoins

- En Californie

- Pas d'association avec l'exposition professionnelle ou domestique à des éthers de glycol (EdG)

- OR : 0,93 [0,7 - 1,3]

# Malformations

## ■ Études épidémiologiques

### □ Lorente et coll. (2000)

- 100 cas de fente palatine
- 751 témoins
- Évaluation de l'exposition pendant la grossesse
  - par hygiénistes
  - en aveugle
- Association exposition aux EdG et fentes orofaciales :
  - OR = 2,8 (1,1 - 7,2)
- Probablement, cas communs avec Cordier et coll (1997)

---

# Malformations

- **Études épidémiologiques**
  - Cordier et coll (2000)
    - Slovaquie
    - 107 cas de malformations
    - 131 témoins
    - Évaluation de l'exposition pendant la grossesse
      - par hygiénistes
      - en aveugle
    - Malformations plus fréquentes si exposition à EdG
      - OR = 2,3 (0,7 – 7)

---

# Malformations

- **Études épidémiologiques**

- Brender et coll (2000)

- USA-Mexique
    - 184 cas de malformations par défaut de fermeture du tube neural
    - 225 témoins
    - Évaluation de l'exposition pendant la grossesse
      - par investigateur principal
    - Malformations plus fréquentes si exposition à EdG (7/0)



---

# Malformations

- **Études épidémiologiques**

- Chevrier et coll (2006)

- France

- 240 cas de fente oro-faciale

- 236 témoins

- Évaluation de l'exposition pendant la grossesse

- par hygiénistes

- en aveugle

- Malformations plus fréquentes si exposition à solvant oxygénés

- OR : 1,65 (1,1-2,6)

# Avortements spontanés

- Pastides et coll. (1988)
  - 134 femmes (337 témoins)
  - industrie de la microélectronique
  - ↑ avortements spontanés ; RR : 2,18 (1,1 - 3,6)
- Huel et coll. (1990)
  - 90 paires exposées/non exposées (microélectronique)
  - ↑ avortements spontanés, en période d'exposition

---

# Avortements spontanés

- **Lipscomb et coll. (1991)**
  - 1038 femmes californiennes
  - Exposition aux “ solvants ” pendant 1er trimestre
    - → ↑ avortements spontanés
  - Exposition quotidienne aux “ solvants ”
    - → ↑↑ avortements spontanés
  - Travail dans l’industrie microélectronique
    - → ↑ NN hypotrophiques

# Avortements spontanés

- **Shusterman et coll. (1993)**
  - Étude cas témoin, avortements spontanés (303 paires)
  - Pas d'excès dans la microélectronique
- **Pinney et coll. (1996)**
  - 720 femmes et 454 grossesses
  - Industrie de la microélectronique
  - ↑ (NS) du risque d'avortement spontané
    - OR : 1,62 [0,8 - 3,4]

# Avortements spontanés

## ■ Swan et coll. (1995)

- Étude rétrospective
- Multicentrique : 14 entreprises de la microélectronique
- 904 grossesses chez 6088 femmes, de 1986 à 1989
- Avortement spontané : RR = 1,45 (1,32 - 1,64) pour femmes travaillant à la production de semi-conducteurs
- ↑ dose-dépendante pour femmes exposées à l'EGEE
  - RR = 1,56 (1,02 - 2,31)
  - RR = 3,38 (1,61 - 5,73) pour forte exposition

---

# Avortements spontanés

- **Correa et coll. (1996)**

- 561 grossesses chez ouvrières de la microélectronique
- ↑ dose-dépendante du risque d'avortement spontané chez femmes exposées à l'EGEE
  - RR = 2,8 (1,4 - 5,6) si forte exposition
- ↓ dose-dépendante de la fertilité
  - RR = 4,6 (1,6 - 13,3) si forte exposition

# Avortements spontanés

## ■ Elliott et coll (1999)

- Cohorte de 2207 femmes, étude rétrospective, sur 5 ans
- Industrie de la microélectronique UK
- Étude cas témoins dans la cohorte
- 36 cas d'avortement spontané
- 80 témoins
- Risque dans le secteur de fabrication
  - OR = 0,65 (0,30 – 1,40)
  - OR = 0,58 (0,26 – 1,30) après ajustement sur tabagisme
- Mais petit (++) échantillon et exclusion a priori des femmes qui avaient déjà eu avortement spontané

# Avortements spontanés

## ■ Cheng et al (2002)

- Taiwan
- Étude rétrospective
- Entreprise fabriquant des microcomposants électroniques
- 842 femmes
- 720 participant à l'étude
- 292 grossesses, chez 173 femmes
- Entre mars 1990 et juillet 1997
- Fécondabilité (fréquence des naissances exposées/non exposées) = F
- Si exposition aux éthers de glycol :  $F = 0,59 - [IC\ 95\ \% : 0,37 - 0,94]$

- Après ajustement sur facteurs de confusion



# Génotoxicité

Composé	Mut. B	Mut. CM	SCE	AC	MN	Aneupl.
EGME	-	-	±	-	+	+
MALD	+	+	+	+	+	+
MAA	-	-	+	-	+	+
EGEE	-	-	+	-	+	+
EALD	-	-	+	+	+	+
EAA	-	-	-	-	+	+
EGBE	±	-	+	-	+	+
BALD	-	-	+	+	+	+
BAA	-	-	-	-	+	+

---

# Génotoxicité

- **Ethers du diéthylène et du triéthylène glycols**
  - mal étudiés
- **Ethers du propylène glycol**
  - tous les tests sont négatifs



# Cancérogénicité

## ■ EGEE

- ❑ Rat F 344 ; souris B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>
- ❑ 500, 1000 ou 2000 mg/kg/j
- ❑ 5 j/sem x 103 sem
  
- ❑ Pas de cancer induit
- ❑ ⇒ mortalité ++ à 200 mg/kg/j ⇒ arrêt à S18  
mortalité due à ulcères gastriques
- ❑ ⇒ en fin d'étude, hypertrophie surrénalienne,  
chez les rats mâles à 500 et 1000 mg/kg/j

---

# Cancérogénicité

## ■ **EGBE**

- ❑ Rat F 344, inhalation
- ❑ 0 - 31,2 - 62,5 ou 125 ppm EGBE
- ❑ 6 h/j x 5/sem x 105 sem
- ❑ ↑ (NS) tumeurs surrenaliennes chez femelles à 125 ppm

# Cancérogénicité

## ■ EGBE

- ❑ Souris B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> inhalation
- ❑ 0 - 62,5 - 125 ou 250 ppm EGBE
- ❑ 6 h/j x 5 j/sem x 105 sem
- ❑ ↑ papillomes et épithéliomas partie antérieure de l'estomac chez les femelles à 250 ppm
- ❑ ↑ mêmes tumeurs chez mâles, dose-dépendante, mais NS
- ❑ ↑ dose-dépendante des ulcères et des hyperplasies de l'épithélium de la partie antérieure de l'estomac
- ❑ ↑ hémangiosarcomes hépatiques chez les mâles

---

# Cancérogénicité

## ■ **EGBE**

- ❑ CIRC : groupe 3
- ❑ UE : NC

# Cancérogénicité

## ■ 2PG1ME

- ❑ Rat F 344, inhalation
- ❑ 0, 300, 1000 ou 3000 ppm
- ❑ 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- ❑ Pas d'↑ significative de l'incidence des tumeurs
- ❑ Quelques tumeurs rénales (3/50 à 1000 ppm, 1/50 à 3000 ppm)
  
- ❑ Souris B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>, inhalation
- ❑ 0, 300, 1000 ou 3000 ppm
- ❑ 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- ❑ Pas d'↑ significative de l'incidence des tumeurs

# Cancérogénicité

## ■ 2PG1tBE

- ❑ Rat F 344, inhalation
- ❑ 0, 75, 300 ou 1200 ppm
- ❑ 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- ❑ ↑ incidence adénomes et adénocarcinomes tubulaires rénaux chez les mâles
- ❑ ↑ dose-dépendante adénomes hépatocellulaires chez les mâles
  
- ❑ Souris B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>, inhalation
- ❑ 0, 75, 300 ou 1200 ppm
- ❑ 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- ❑ ↑ significative de l'incidence des adénomes, des adénocarcinomes hépatiques et des hépatoblastomes



---

# Cancérogénicité

- **2PG1tBE**

- CIRC : groupe 3

# Cancérogénicité

- **Etudes épidémiologiques**

- **Hours et coll. (1996)**

- Etude cas-témoin LAM
    - 198 paires
    - Association LAM - exposition au benzène
    - Pas d'association LAM - exposition aux EdG

- **Ryder et coll. (1997)**

- Etude cas-témoin cancer du testicule
    - Royal Navy (1976-1994)
    - 110 cas ; 4 témoins par cas
    - OR = 1,90 (1,0 - 3,5) dans aviation
    - OR = 2,3 (1,2 - 4,5) chez mécaniciens
    - → rôle additifs des carburants (EGME, DEGME) ?

---

# Cancérogénicité

- **Etudes épidémiologiques**

- **Parent et coll. (1998)**

- Etude cas-témoin cancer gastrique
    - Montréal
    - 250 cas ; 2280 autres cancers ; 533 témoins population générale
    - OR : 2,3 (1,2 - 4,5) expo faible
    - OR : 2,1 (0,2 - 1,8) expo forte