

FICHE DEMETER

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

N° DEM 010

2-Ethoxyéthanol (EGEE)

Formule

C₄H₁₀O₂

Numéro CAS

110-80-5

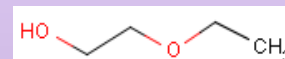
Famille chimique

Glycol et dérivés
(éthers de glycol)

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Oligospermie suspectée	Baisse de la fertilité (atrophie testiculaire)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Diminution de la fertilité dans 1 étude (à confirmer)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale et tératogène (exencéphalies, fentes palatines, malformations du squelette)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids des fœtus, retard de croissance
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : mortalité, anomalies au niveau des résultats des tests neurologiques et neuropsychologiques
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Formule éclatée



Synonymes

Ethyl glycol ;
Ether monoéthylique de l'éthylène glycol

Names / Synonyms

2-Ethoxyethanol ;
Ethylene glycol monoethyl ether

Légende

Pas d'effet

Pas d'évaluation possible

Preuves limitées d'un effet

Preuves suffisantes d'un effet

FT INRS

N° 58

www.inrs.fr/fichetox

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP septembre 1993).
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP septembre 1993). IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R60 : peut altérer la fertilité) et 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) (ATP septembre 1993) (cat 1 B et phrase de risque H 360 – CLP).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 5 ppm (19 mg/m ³) (valeur française).

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, stable en conditions normales de température et pression.
	Solubilité : dans l'eau et les solvants. 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 = 3,745 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : rapidement absorbé chez l'homme par voies respiratoire, cutanée et digestive. La rétention respiratoire est d'environ 64 % chez l'homme au repos. Chez le rat, 60 à 80 % du 2-éthoxyéthanol administré par voie orale ou par inhalation est excrété dans les urines. <i>In vitro</i> , la pénétration transcutanée est plus efficace chez le rat (22 %) que chez l'homme (8 %). L'EGEE est métabolisé principalement en acide éthoxyacétique (EAA) et éthylène glycol. Chez le rat, et contrairement à l'homme, une partie de l'EAA peut être éliminée sous forme conjuguée à la glycine. L'élimination des métabolites se fait principalement par les urines et secondairement sous forme de CO ₂ ou dans les fèces. L'EAA serait le métabolite responsable de la toxicité du 2-éthoxyéthanol. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination de l'EAA se situe entre 21 heures (conditions expérimentales) et 57 heures (conditions de travail), mais n'est que de 7 à 12,5 heures chez le rat. Malgré l'absence de donnée spécifique concernant l'EGEE, il est admis que les éthers de glycol passent la barrière fœto-placentaire.
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

<p>Principales données humaines</p> <p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment. 2-Ethoxyethanol. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2007 : 222 p.</p>	<p>Conclusion :</p> <p>Chez l'humain, plusieurs études épidémiologiques mentionnent une association entre l'exposition au 2-éthoxyéthanol et son acétate et une atteinte de la reproduction chez l'homme et la femme. En milieu professionnel, les études se focalisent le plus souvent sur des effets spermatotoxiques, où il a pu être établi une influence négative de l'exposition professionnelle sur la numération et la morphologie des spermatozoïdes. Les résultats similaires observés à partir de nombreuses études chez l'animal viennent renforcer ceux obtenus à partir des études épidémiologiques.</p>
--	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment. 2-Ethoxyethanol. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2007 : 222 p.</p>	<p>Conclusion :</p> <p>Les données expérimentales obtenues à partir des études réalisées chez la souris ont permis de démontrer que le 2-éthoxyéthanol entraîne aussi bien des effets sur l'appareil reproducteur des mâles (atrophie testiculaire), que sur les paramètres et la morphologie du sperme. Le 2-éthoxyéthanol est de plus capable d'entraîner des effets sur la capacité et la capacité de reproduction des animaux des deux sexes sur au moins une génération.</p> <p>Une étude sur la fertilité a permis de déterminer une valeur de NOAEL approximative de 800 mg/kg/j chez la souris pour une exposition continue au 2-éthoxyéthanol administré dans l'eau de boisson (Lamb et al., 1985).</p> <p>Les effets spécifiques du 2-éthoxyéthanol sur l'appareil reproducteur des mâles (atrophie testiculaire) ont été également démontrés dans de nombreuses autres études sur plusieurs espèces et par différentes voies d'exposition. La toxicité spermatique a clairement été identifiée à de plus faibles niveaux de doses/concentrations que les autres paramètres étudiés.</p> <p>Concernant la toxicité de l'appareil reproducteur mâle/spermatotoxicité, une NOAEC de 100 ppm a été déterminée à partir d'une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines par inhalation chez le lapin (Bio/dynamics Inc 1983; Barbee et al., 1984), et une NOAEL de 93 mg/kg/j à partir d'une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines par gavage chez le rat (Stenger et al., 1971).</p> <p>Une étude de toxicité à doses répétées dans l'eau de boisson de 13 semaines chez le rat a permis d'établir une NOAEL (effets sur la reproduction des mâles) de 1 250 ppm (NTP 1993).</p> <p>En plus des études par inhalation réalisées sur le lapin, le rat et la souris, des études réalisées par les deux autres voies d'exposition, à savoir orale et cutanée, ont également pu démontrer que le 2-éthoxyéthanol entraînait une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal : mortalité embryonnaire et fœtale, retard de croissance, variations et malformations des viscères et du squelette avec une relation de type dose-dépendante. Les augmentations significatives de l'incidence de ces effets sur le développement sont observés à des doses sans effet apparent ou à la limite de présenter un effet sur la toxicité maternelle. Des résultats similaires ont pu être observés au cours d'études réalisées par voie cutanée. En ce qui concerne les effets tératogènes, les malformations cardiovasculaires et du squelette sont parmi celles les plus fréquemment rencontrées chez le rat et le lapin, alors que les exencéphalies et fentes palatines sont plus fréquentes chez la souris.</p> <p>Une étude par inhalation chez le rat a permis de définir une NOAEC (toxicité sur le développement) de 10 ppm (Doe 1984, Tinston et al., 1983). Par voie orale, la NOAEL (toxicité sur le développement) est de 23 mg/kg/j chez le rat (Strenger et al., 1971). L'étude de Hardin et al. (1984) a permis de déterminer une LOAEL (toxicité sur le développement) de 930 à 1 255 mg/kg/j pour une exposition par voie cutanée.</p> <p>L'examen des études réalisées chez l'animal a permis de confirmer la classification du 2-éthoxyéthanol parmi les substances toxiques pour la reproduction de catégorie 2, R60/R61.</p>

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i>.</p> <p>Chez l'homme, la présence d'acide éthoxyacétique (EAA) dans les urines est positivement corrélée à l'exposition professionnelle au 2-éthoxyéthanol chez l'homme (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>
--	---

- Les effets toxiques du 2-éthoxyéthanol sur le développement semblent dépendre de la formation d'acide éthoxyacétique (EAA), son principal métabolite, fortement embryotoxique et tératogène (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Plusieurs études existent chez l'Homme mentionnant une atteinte de la fertilité dans les deux sexes suite à une exposition à l'EGEE. Cette substance a été testée de manière adéquate chez l'animal en ce qui concerne la fertilité masculine, aboutissant à des résultats concordants (effet spermatotoxique).

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 Rfc publiée par l'US EPA et basée sur des effets testiculaires, soit 0,02 mg/m³, ajustée à la durée d'exposition professionnelle, soit 0,084 mg/m³ (0,02 ppm). Cette valeur est proposée en attente de valeur française ou européenne. 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 durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. 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

L'EGEE 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 (léthalité, embryo et fœtotoxicité, tératogénicité).

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B CLP), l'exposition professionnelle à l'EGEE est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. 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 durant la grossesse 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. La biométrie pourra utilement éclairer la discussion sur le niveau d'exposition, notamment la possession de résultats de biométrie effectuée avant la grossesse. 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, on peut penser qu'une atteinte du développement neuropsychologique est envisageable. Il sera nécessaire d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique en signalant ce risque. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité et 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^{er} 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 2) EGEE (Ethylène Glycol Ethyl Ether) (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Etiquetage	Aucun
ECB	
Risk assessment	Draft oct 2007
Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	09/1984
INRS	1999
CSST	PMSD (Aucune info sur repro)
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
TOXNET	
HSDB	11/08/2002
CCRIS	10/02/1996
GENE-TOX	Aucun
IRIS	04/01/1997
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
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.