

FICHE DEMETER

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

N° DEM 120

Acétate de 2-(2-Éthoxyéthoxy)éthyle

Formule

C₈H₁₆O₄

Numéro CAS

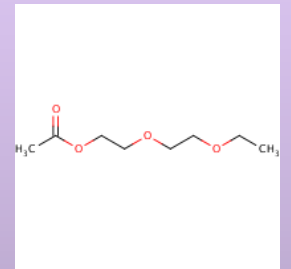
112-15-2

Famille chimique

Glycol et dérivés
(éther de glycol)

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


Formule éclatée





	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de la mobilité des spermatozoïdes*
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet*
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	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 disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet (à confirmer par une étude standardisée sur le développement)*
	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


*en absence de donnée sur le DEGEAA, les études présentées dans ce tableau ont été réalisées avec le DEGEE.

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé
Classification Cancérogène	UE : non classé IARC : non classé EPA : non classé
Classification Reproduction	UE : non classé
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

Synonymes

DEGEAA, Acétate du diéthylène glycol éthyl éther, Acétate d'éther monoéthylrique du diéthylène-glycol,

Names / Synonyms

DEGEAA, Diethylene glycol monoethylether acetate, 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol acetate, carbitol acetate

FT INRS

N° 255

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

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 (13 Pa à 20°C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 176,21 • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : -0,123
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 7,21 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 données spécifiques sur son absorption, mais on peut supposer qu'il est vraisemblablement bien absorbé par les différentes voies d'exposition. Il est également probable qu'après absorption, la fonction acétate soit rapidement et quasi complètement hydrolysée par les estérases présentes dans le sang ou les muqueuses pour former du DEGEE. Dans cette logique, on considèrera que les données métaboliques connues pour le DEGEE sont transposables au DEGEEA (se référer à la fiche DEM 100).</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 h.</p> <p>Malgré l'absence de données spécifiques concernant le DEGEEA, 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	
Références bibliographiques	Protocole
	Résultats
	Pas de donnée.
Synthèse des données humaines	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée pour l'acétate de 2-(2-éthoxyéthoxy) éthyle (DEGEEA) ou 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</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, 2600 et 5400 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 (Cotation Klimisch : 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 %). A noter, que les animaux de la génération parentale F0 n'ont pas été examinés post-mortem. De ce fait, aucune recherche sur la qualité du sperme ou sur les organes de la reproduction (poids et analyse histologique) n'a été réalisée.</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	
Les effets de DEGEEA sur la fertilité n'ont pas été testés. La baisse de mobilité des spermatozoïdes consécutive à l'exposition au DEGEE est sans conséquence sur la capacité de reproduction chez la souris. L'EGEE ne semble pas induire d'atteinte significative de 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) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i>: DEGEE</p> <p><i>Doses</i> : 5500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j13 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd (cotation Klimisch : 3)</p>
	Description des principaux effets observés
	Le traitement 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.
Références bibliographiques	Protocole
Nelson BK; Setzer JV; Brightwell WS; Mathinos PR et al. - 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 (pureté 98-99,5%)</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 (Cotation Klimisch : 3)</p>
	Description des principaux effets observés
	En raison de la faible pression de vapeur, les animaux ont dû être exposés à une faible concentration de DEGEE. Aucune différence significative entre les animaux témoins ou traités n'a été observée aussi bien chez les mères que chez les petits. L'exposition au DEGEE n'a pas entraîné d'effet tératogène. La DSENO pour la toxicité maternelle, embryonnaire et fœtale est de 102 ppm.
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 4x0,35 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 (Cotation Klimisch : 3)</p>
	Description des principaux effets observés
	Aucune toxicité maternelle n'a été observée en dehors de la baisse de gain de poids extra-gestationnel. Aucune toxicité embryonnaire ou fœtale n'a été observée par les auteurs.
Synthèse des données animales	
Les effets du DEGEEA sur le développement n'ont pas été testés chez l'animal. Dans les conditions expérimentales testées (dose unique), l'exposition au DEGEE n'a pas d'effet sur l'embryon ou le fœtus.	

Autres données pertinentes	Des résultats négatifs avec le DEGEE 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).
-----------------------------------	---

COMMENTAIRES

- Les effets de l'acétate de 2-(2-éthoxyéthoxy) éthyle (DEGEEA) sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain, et n'ont pas été testés chez l'animal.
- Cependant, l'acétate de 2-(2-éthoxyéthoxy) éthyle (DEGEEA) est, dans le sang ou au niveau des muqueuses, très rapidement transformé par saponification de la fonction acétate en 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol (DEGEE), lui-même oxydé en acide éthoxyéthoxyacétique (EEAA).

Par conséquent, les conclusions relatives à la toxicité du 2-(2-éthoxyéthoxy)éthanol sur la reproduction ou le développement s'appliquent également à l'acétate de 2-(2-éthoxyéthoxy) éthyle (se référer à la fiche DEM 100).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Pour les raisons mentionnées précédemment, les recommandations sont les mêmes que celles concernant l'exposition au 2-(2-éthoxyéthoxy) éthyle (DEGEE) (fiche DEM 100).

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.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Acétate de 2-(2-éthoxyéthoxy)éthyle (2010)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	Aucun
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
INRS	FT 255 (2005)
INERIS	Aucun
CSST	20/08/2009
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
OEHHA	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	1997
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS LactMed	18/12/2009 Aucun Aucun Aucun Aucun
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	> = 2000 5 références 1 référence 0 référence 0 référence 03/2010 Aucun
INCHEM ICSC EHC CICADS HSG PIM SIDS	Aucun Aucun Aucun Aucun Aucun 10/2005 (Draft)
NIOSH HEALTH GUIDELINES POCKET GUIDE RTECS (par pocket guide)	Aucun Aucun Aucun
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun Aucun Aucun
Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology Lauwerys SAX'S	2001 Aucun 2004
Classification cancérogène IARC CE EPA	Aucun