

FICHE DEMETER

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

N° DEM 070

1,2-Diéthoxyéthane

Formule

C₆H₁₄O₂

Numéro CAS

629-14-1

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 disponible	Pas de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pertes post-implantatoires, tératogène (exencéphalie, fusion costale, fente palatine)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale, mort néonatale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : mortalité
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

EGDEE

Names / Synonyms

Ethylene glycol diethyl ether ;
Ethyl glyme ;
Diethyl cellosolve

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : cat. 3 : substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R62 : risque possible d'altération de la fertilité) (cat. 2 CLP, phrase de risque H 361) et cat. 2 : 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) (cat. 1B et phrase de risque H 360 – CLP) (ATP 01).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physiques	Forme : liquide incolore d'odeur douceâtre.
	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 : volatil (12,5 hPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 118,2 • Pka : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,83 mg/m ³
Toxicocinétique et métabolisme	Voies d'expositions : inhalation, cutanée et digestive.
	<p>Métabolisme : il n'existe pas de données spécifiques sur l'absorption et le métabolisme de l'EGDEE, en dehors d'une absorption cutanée démontrée <i>in vitro</i> chez l'homme. Des études avec d'autres congénères comme l'EGME ont montré que l'absorption est relativement importante par voie orale ou par inhalation.</p> <p>Il semblerait que l'EGDEE puisse subir une O-déméthylation pour former l'alcool primaire correspondant, l'EGEE. L'EGEE est ultérieurement transformé via l'alcool déshydrogénase, et l'aldéhyde déshydrogénase pour former l'acide éthoxyacétique (EAA), ultérieurement éliminé par les urines. Une partie de l'EGDEE serait éliminé dans l'air exhalé sous forme de CO₂.</p> <p>À noter que l'EAA est connu pour ses propriétés tératogènes.</p> <p>Malgré l'absence de données spécifiques concernant le 2-phénoxyéthanol, 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	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
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>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : EGDEE</p> <p><i>Doses</i> : 2 955 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j14 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le traitement a provoqué la mort de 5 femelles sur 50 traitées. Aucune autre donnée sur la toxicité maternelle n'est précisée par les auteurs.</p> <p>La viabilité des portées a fortement été affectée par le traitement à l'EGDEE (11 % versus 100 %). Les résultats indiquent également une augmentation du nombre de petits mort-nés, une baisse de la survie post-natale, ainsi qu'une baisse de poids des petits à la naissance et au cours de la croissance post-natale.</p>
Références bibliographiques	Protocole
George JD, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA et al. - The developmental toxicity of ethylene glycol diethyl ether in mice and rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1992 ; 19 (1) : 15-25.	<p><i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : EGDEE</p> <p><i>Doses</i> : 50, 150, 500 et 1 000 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Aucun signe clinique de toxicité maternelle consécutive au traitement n'a été décrit par les auteurs. La baisse de poids des femelles gravides en fin de gestation exposées à la plus forte dose, s'est révélée après correction (toxicité fœtale) non significative.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le nombre des implantations. En revanche, une augmentation significative du nombre des pertes post-implantatoires par portée, du nombre des portées ayant 1 ou plusieurs sites de pertes post-implantatoires, du nombre des portées totalement résorbées, ou encore une baisse du nombre de petits viables par portée ont été rapportées par les auteurs dans le groupe exposé à plus forte dose.</p> <p>Les auteurs ont mentionné une baisse de poids des fœtus exposés <i>in utero</i> à 500 et 1 000 mg/kg/j d'EGDEE.</p> <p>Une augmentation du nombre de petits malformés (exencéphalie, fusion costale, fente palatine) a été observée proportionnellement à la dose à partir de 500 mg/kg/j (soit respectivement 29, 50 et 100 %, versus 4 % chez les témoins).</p> <p>L'EGDEE entraîne des effets sévères sur le développement en absence de toxicité maternelle.</p> <p>Les DSENO pour le développement et la toxicité maternelle sont respectivement de 50 mg/kg/j et 500 mg/kg/j.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
George JD, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA et al. - The developmental toxicity of ethylene glycol diethyl ether in mice and rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1992 ; 19 (1) : 15-25.	<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : EGDEE	<i>Doses</i> : 25, 50 et 100 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19 <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Deux des femelles gestantes exposées à la plus forte dose n'ont pas survécu à d'importantes hémorragies vaginales. Les examens ont révélé une résorption très précoce des embryons implantés. Par ailleurs, le traitement n'a pas eu d'incidence sur la croissance pondérale des femelles gestantes, malgré des épisodes de diarrhées passagères.</p> <p>Le nombre des sites d'implantation était comparable dans les groupes traités ou non par l'EGDEE. Par contre, une augmentation du % des pertes post-implantatoires a été décrite dans le groupe exposé à la plus forte dose, ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus vivants/portée. Les auteurs ont également mis en évidence une augmentation de l'incidence des malformations (diminution de la taille de la queue, petite rate, fusion costale) proportionnellement à la dose d'exposition (67 % à la dose de 50 mg/kg/j et 86 % à la dose de 100 mg/kg/j versus 22 % chez les témoins).</p> <p>L'EGDEE entraîne des effets sévères sur le développement en absence de toxicité maternelle.</p> <p>Les DSENO pour le développement et la toxicité maternelle sont respectivement de 25 mg/kg/j et 100 mg/kg/j.</p>	

Autres données pertinentes	Pas de donnée disponible.
-----------------------------------	---------------------------

COMMENTAIRES

Les effets toxiques du 1,2-diéthoxyéthane sur le développement semblent dépendre de la formation d'acide éthoxyacétique, probablement son principal métabolite, fortement embryotoxique et tératogène (Fiche Demeter EGEE n° 010).

- **Dossier classification UE** (1,2-Diethoxyethane. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 2003 (non publié)) :

Toxicité sur la reproduction :

Les effets de l'EGDEE sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Cependant, il est probable que le métabolisme de l'EGDEE conduite à la formation d'acide éthoxyacétique (EAA). Les effets de l'EAA étant directement associés aux effets toxiques de l'EGEE (classé toxique pour la reproduction Cat. 2 ; R60-61, 1993), une classification similaire des deux éthers de glycol est justifiée : Cat. 2, R60 (proposition des rapporteurs, dossier français).

Après des discussions au sein du groupe de travail, une classification toxique pour la reproduction Cat. 3, R62 a été adoptée.

Toxicité sur le développement : les études sur le développement réalisées par voie orale chez la souris et le lapin, ont mis en évidence des effets tératogènes, embryotoxiques et fœtotoxiques à des doses de 150 mg/kg/j chez la souris et 50 mg/kg/j chez le lapin.

Proposition de classification : Reprotoxique Cat. 2 (R61).

Cette classification se justifie également vis-à-vis de l'analogie de structure avec l'EGDME, l'EGME et l'EGEE, tous classés toxiques pour la reproduction Cat. 2 ; R60-R61.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le 1,2-diéthoxyéthane (EGDEE) n'a pas été testé vis-à-vis de la fertilité, mais du fait que l'un de ses métabolites soit toxique pour la fertilité, il est considéré à risque pour la fertilité. Une recherche de substitution s'impose. En cas d'impossibilité, il est nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si la pénétration est possible, l'évaluation du niveau d'exposition selon les règles de l'art doit être réalisée. En absence d'étude de fertilité, de VTR ou de VLEP publiées, il est impossible de fixer un seuil pour interpréter les résultats.

Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

L'EGDEE 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'EGDEE 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. 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, il sera nécessaire d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique. 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 1) EGDEE (mai 2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun Aucun
IUCLID	Aucun
Etiquetage	F036 (mars 2003)
NTP CERHR Web tables CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP TER NTP RDGT NTP RACB	TER87074 CD1 Mice (25/08/1987) TER90075 Rabbits (16/10/1987) Aucun Aucun
Fiche toxicologique INRS	Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS	05/03/2003 Aucun Aucun Aucun
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Toxline Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun Aucun 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.