

---

# Éthers de glycol

---

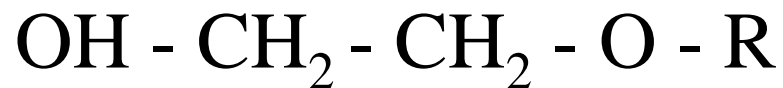
Robert Garnier

# Éthers de glycol

- Dérivés de l'éthylène glycol
- Dérivés du propylène glycol

# Dérivés de l'éthylène glycol

## ■ Ethers monoalkylés



- ❑ **Les plus utilisés** : EGME, EGEE, EGBE, EGPhE
- ❑ **Synonymes** :alkylglycols, alcoxyéthanol, Dowanols, Cellosolves

# Dérivés de l'éthylène glycol

## ■ Acétates d'éthers monoalkylés

- $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}'$
- **Les plus utilisés** : EGMEA, EGEEA, EGBEA, EGPhEA

## ■ Éthers dialkylés

- $\text{R} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}'$
- **Les plus utilisés** : EGDME (glyme), EGDEE

# Dérivés du diéthylène glycol

# Dérivés du triéthylène glycol

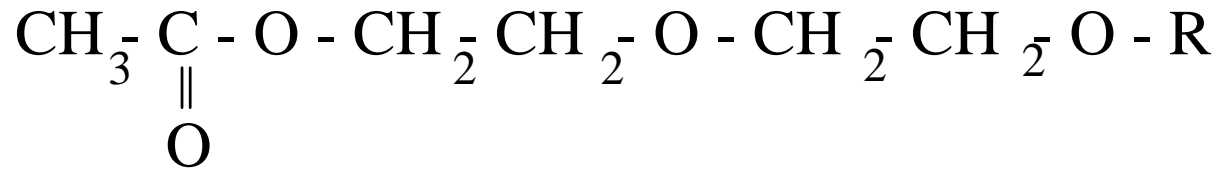
## ■ Éthers monoalkylés

- R - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - OH
  - Les plus utilisés : DEGME, DEGEE, DEGBE
  
- R - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - OH
  - Les plus utilisés : TEGME, TEGEE

# Dérivés du diéthylène glycol

# Dérivés du triéthylène glycol

## ■ Acétates d'éthers monoalkylés



- Les plus utilisés : DEGEEA, DEGBEA

# Dérivés du diéthylène glycol

# Dérivés du triéthylène glycol

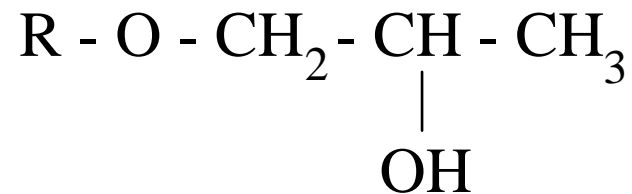
## ■ Ethers dialkylés

- $R - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - R'$ 
  - **Les plus utilisés** : DEGDME (diglyme), DEGDEE
  
- $R - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - R'$ 
  - **Le plus utilisé** : TEGDME

# Dérivés du propylène glycol

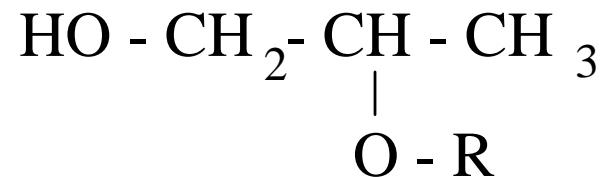
## ■ Éthers monoalkylés

### □ isomères $\alpha$



- Les plus utilisés : 2PG1ME, 2PG1EE, 2PG1BE, 2PG1PhE

### □ isomères $\beta$

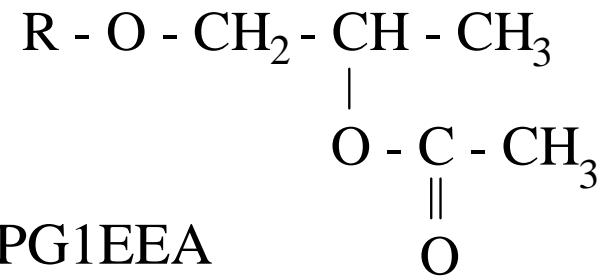


- En principe, pas utilisés, mais impuretés

# Dérivés du propylène glycol

## ■ Acétates d'éthers monoalkylés

- isomères  $\alpha$  : les seuls utilisés



- Les plus utilisés : 2PG1MEA, 2PG1EEA

## ■ Éthers dialkylés

- Très peu utilisés (PGDME)

# Éthers du dipropylène glycol

## Éthers du tripropylène glycol

- Nombreux isomères et énantiomères
- Produits commerciaux :
  - mélanges
  - composition pas définie
- $\Rightarrow$  Toxicité ?

# 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

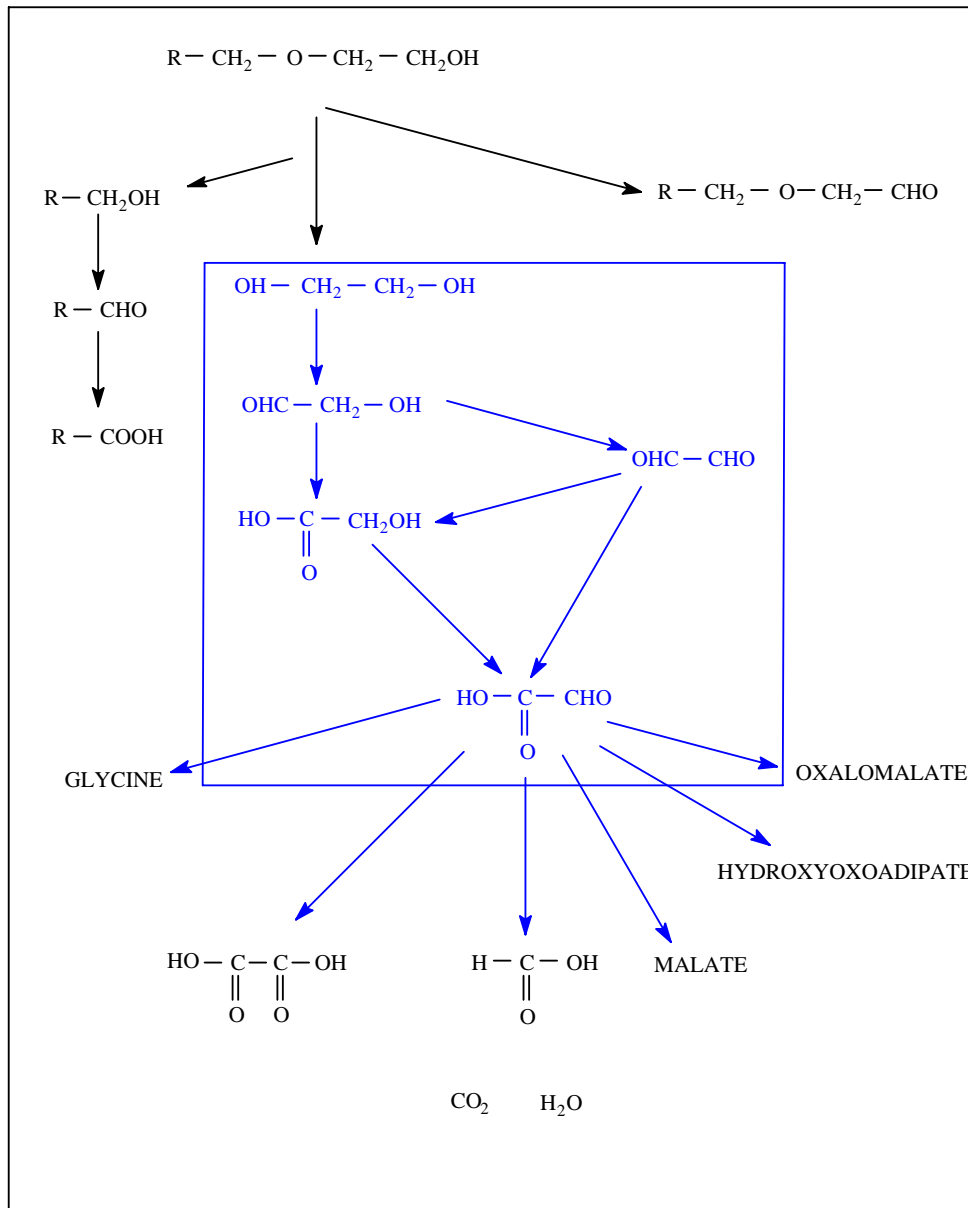
## ■ Absorption

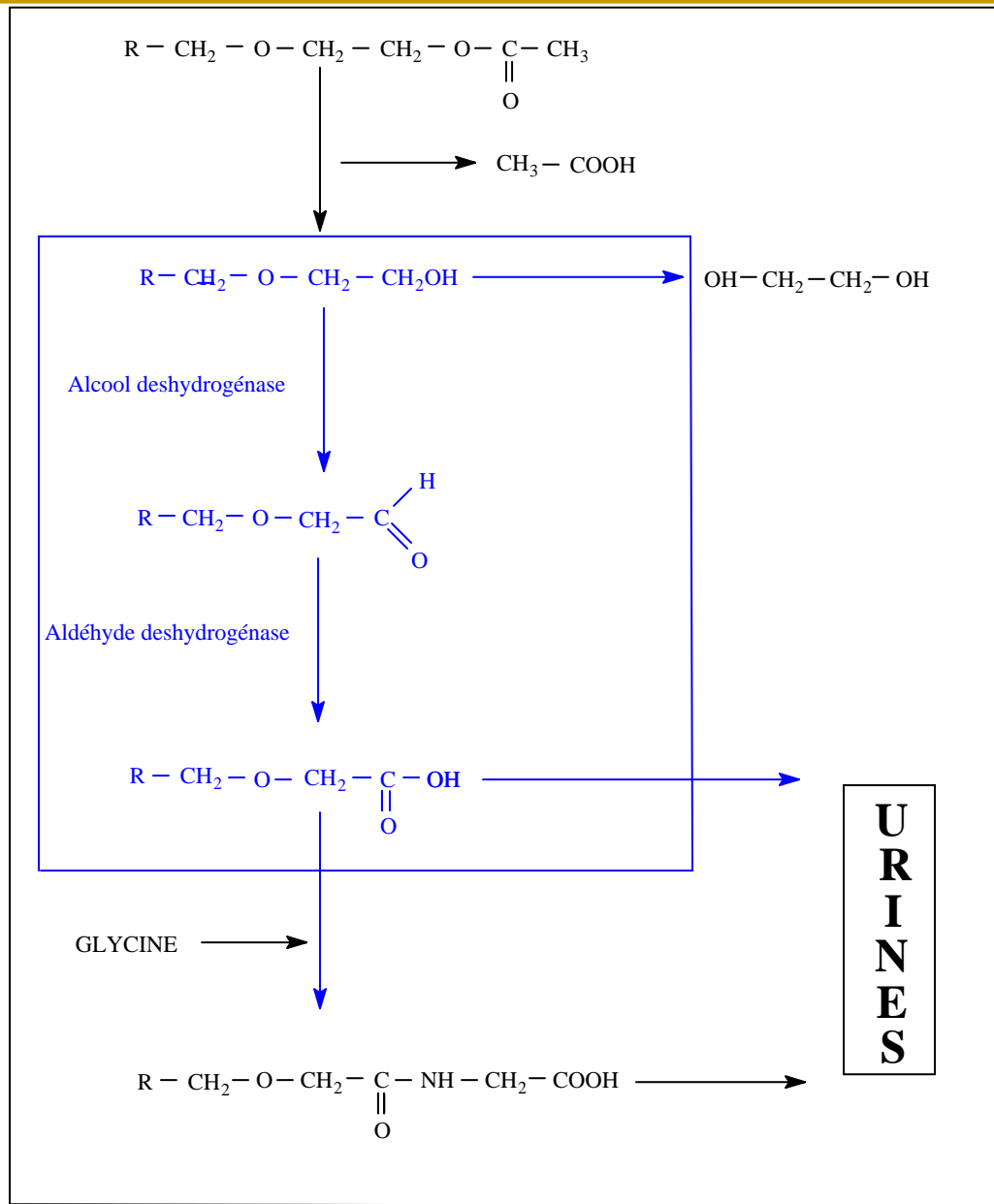
- Respiratoire, percutanée et digestive
- Importante et rapide pour la plupart d'entre eux
  - EGME > 2PG1ME > EGEE > EGEEA > EGnPE > DEGME > DEGEE > DEGBE
- Attention : adjonction d'eau peut augmenter absorption
  - - Ex : Passage percutanée  
EGBE (40 - 80 %) > EGBE (100 %) = EGBE (5 - 20 %)

# Toxicocinétique

## ■ Diffusion

- $V_d = 0,5 - 1 \text{ l/kg}$
- Organes richement vascularisés
- Pas de concentration plus élevée au niveau des organes cibles
- Passage placentaire







# Éthers du diéthylène et du triéthylène glycol

- Mêmes voies métaboliques que les éthers de l'éthylène glycol
  - Production d'alcoxyéthoxyacétaldéhyde et d'acide alcoxyéthoxyacétique
  - Puis d'alcoxyacétaldéhyde et d'acide alcoxyacétique

- ❑ Désalkylation d'un des groupements méthoxy ou éthoxy
- ❑ Puis formation d'alcoxyacétaldéhyde et d'acide alcoxyacétique

## ■ 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

## ■ 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, EG<sub>n</sub>PE, EG<sub>n</sub>PEA, EGDEE, DEGME, DEGEE, 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

- **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)

## ■ Traitement

- Décontamination
- Traitement symptomatique
- Inhibition alcool deshydrogénase
  - éthanol ou
  - 4 MP
- Hémodialyse ( $\pm$ )

# 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, EG<sub>n</sub>PE, EG<sub>n</sub>PEA, 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, EG<sub>n</sub>PE, EG<sub>n</sub>PEA, 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 hématologique

### □ Dépression médullaire

### □ Données nouvelles

#### ■ Une seule nouvelle étude expérimentale

- Confirmant que MALD et/ou MAA sont effecteurs des effets sur moelle osseuse
- Possiblement en induisant apoptose
  - Activation capsase-3

# 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 :
    - 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
      - Ou inversement corrélés à indicateurs d'exposition
  - Une étude longitudinale avec correction des anomalies à l'arrêt de l'exposition

# 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 hématologique

### □ EGBE, EGBEA

### □ Données expérimentales

- Hémolysse précédée par sphérocytose et augmentation VGM

- Due à BAA, pas à EGME

### □ Précédée par

- Déplétion érythrocytaire en ATP
- Augmentation de la natricytie

### □ Mais mécanisme précis inconnu

- Effets hémolysants chez petits rongeurs d'autres éthers de glycol

### □ DEGBE, EGnPE, EGiPE, EGPhE

# Effet procoagulant

- 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, EG<sub>n</sub>PE, 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

---

# 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 fœtal

## ■ Données humaines

- Avortements spontanés

- 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

## ■ 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

## ■ Études épidémiologiques

### □ Cordier et al (1997)

- Etude cas témoins : 984 cas de malformations, 1134 témoins
- Interrogatoire des mères sur profession pendant la grossesse
- Evaluation 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

## ■ Études épidémiologiques

### □ Shaw et coll. (1998)

#### ■ Etude 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]

- **Études épidémiologiques**
  - Lorente et coll. (2000)
    - 100 cas de fente palatine
    - 751 témoins
    - Evaluation 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)

- **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)

## ■ 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)

- **Études épidémiologiques**
  - Chevrier et coll (2006)
    - France
    - 240 cas de fente oro-faciale
    - 236 témoins
    - Evaluation 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)

- ❑ Etude 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)**
  - ❑ Etude rétrospective
  - ❑ Entreprise fabriquant des microcomposants électroniques
  - ❑ Taiwan
  - ❑ 842 femmes
  - ❑ 720 participent 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	-	-	-	-	+	+

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

## ■ 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

## ■ **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

## ■ 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

## ■ **EGBE**

- ❑ CIRC : groupe 3
- ❑ UE : NC

## ■ 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

## ■ 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

## ■ 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) ?

## ■ 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

# Prévention technique

- Utiliser les dérivés les moins nocifs
- Éviter contact
- Protections collectives (si adaptées)
- Protections individuelles :
  - gants ++ (ex PVC les seuls efficaces contre AEG)
- Information des travailleurs
- Étiquetage

# Prévention médicale

## ■ **Ecarter :**

- ❑ dermatoses parties découvertes
- ❑ maladies hématologiques (pour dérivés hématotoxiques)
- ❑ maladies neurologiques chroniques
- ❑ femmes enceintes... selon dérivé

## ■ **Hémogramme avant exposition aux dérivés hématotoxiques**

## ■ **Surveillance**

- ❑ hématologique (s'il y a lieu)
- ❑ difficulté à concevoir (s'il y a lieu)

# BIOMETROLOGIE

## ■ EGEE - EGEEA

- ❑ BEI : 100 mg/g créat, fin de semaine, fin de poste
- ❑ BAT : 50 mg/L, fin de semaine, fin de poste

## ■ EGBE, EGBEA

- ❑ BAT : 100 mg/L, fin de semaine, fin de poste

# BIOMETROLOGIE

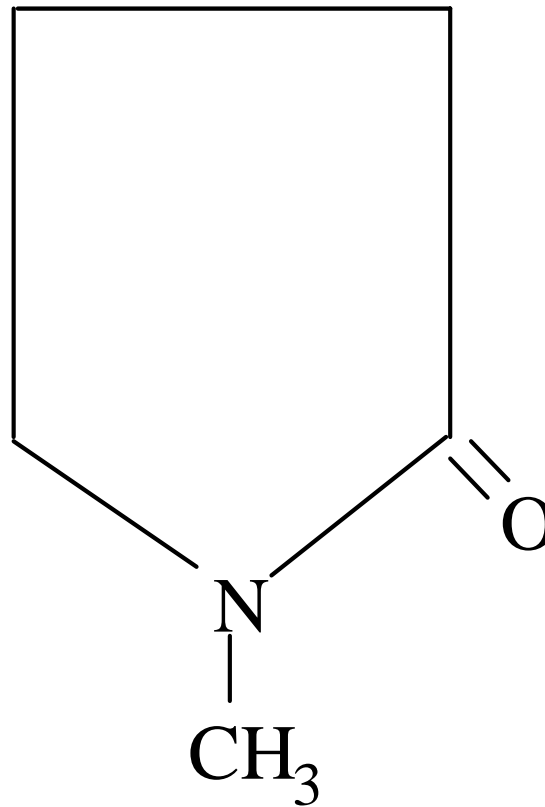
## ■ METHOXYPROPANOL

- ❑ Produit inchangé
- ❑ Acide 2-méthoxypropionique

## ■ ETHOXYPROPANOL

- ❑ Produit inchangé
- ❑ Acide éthoxypropionique

# N-Méthylpyrrolidone



# N-Méthylpyrrolidone

- Liquide incolore, discrète odeur aminée
- Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
- Dissout un grand nombre de substances minérales et organiques
- Faiblement volatile
- Vapeurs plus lourdes que l'air

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Utilisations

- ❑ Décapant peintures et vernis
- ❑ Solvant d'extraction
- ❑ Solvant peintures, vernis, encres, pesticides
- ❑ Détachants
- ❑ Intermédiaire de synthèse

# N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicocinétique**

- **Absorption**

- percutanée +++ (> 70 %)
    - bonne aussi par les autres voies

- **Distribution**

- Vd élevé
    - passage placentaire

- **Métabolisme**

- extensif
    - hydroxylation en C5
    - ouverture du cycle
    - principaux métabolites : 5-OH-NMP, N-méthylsuccinimide (NMSI), 2-OH-NMSI

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Toxicocinétique

### □ Excrétion

- demi-vies plasmatiques (homme) :
  - 4 h (NMP)
  - 6 h (5-OH-NMP)
  - 8 h (NMSI)
  - 16 h (2-OH-NMSI)
- élimination urinaire
- 90 % en 24 heures
- NMSI : bon indicateur d'exposition

# N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicité aiguë**
  - Irritation
  - Dépression du SNC

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Toxicité à terme

- ❑ Irritation
- ❑ Atteintes hépatique et rénale (rat)
- ❑ Dépression médullaire (fortes doses, rat)
- ❑ Atteinte organes lymphoïdes (fortes doses, rat)
- ❑ Atteintes testiculaires (fortes doses, rat)

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Mutagénicité

- ❑ Pas de mutation dans cultures *S. typhimurium*
- ❑ **Induction d'aneuploïdies** dans *S. cerevisiae*
- ❑ Pas d'aberration chromosomique dans cellules de mammifères en cultures
- ❑ Pas d'induction de micronoyaux, in vivo

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Cancérogénicité

### □ Rat, inhalation

- 40 ou 400 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/j, 5j/sem, 2ans
- Pas de tumeur induite

### □ Rat, per os

- 1600, 5000 ou 15 000 ppm dans nourriture, 2 ans
- Pas de tumeur induite

### □ Souris, per os

- 600, 1200 ou 7200 ppm dans nourriture, 18 mois
- ↑ adénomes et adénocarcinomes hépatocellulaires chez mâles

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Effets sur la reproduction

### □ Souris (2 études)

- ↑ résorptions
- hypotrophie et retards d'ossification chez NN
- ↑ fentes palatines dans une étude

### □ Lapins (2 études)

- effets foetotoxiques
- ↑ malformations (osseuses et viscérales)

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Effets sur la reproduction

### □ Rats (7 études)

- ↑ résorptions
- ↑ morts nés
- ↑ retards ossification
- ↑ hypotrophie
- ↑ troubles du comportement
- ↑ malformations (anasarque, atrésie anale, absence de queue)

# N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicité pour l'espèce humaine**
  - Peu d'effets rapportés
  - Irritation

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Effets sur la reproduction

- F., âge NP
- Exposée pendant les 20 premières semaines
- Contamination cutanée à la 16e semaine
- Mort foetale à la 31e semaine
  - hypotrophie
  - pas de malformation
  - pas d'anomalie génétique

---

# N-Méthylpyrrolidone

- **Effets sur la reproduction**
  - UE, 31ème ATP : catégorie 2

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Prévention

### □ Eviter d'exposer

- dermatoses des parties découvertes
- maladies neurologiques ou psychiatriques chroniques
- maladies rénales chroniques,
- maladies hématologiques
- femmes enceintes

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Prévention

### □ Informer

- les femmes de la nécessité d'une éviction précoce en cas de grossesse

### □ Avant la prise de poste

- examen clinique
- hémogramme
- ALT, AST, GGT
- créatininémie

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Prévention

- Protéger la peau
  - gants caoutchouc butyle
- Surveillance médicale
  - clinique
    - rechercher difficulté à concevoir
    - rechercher signes d'irritation ou d'intoxication
  - hémogramme
  - biométrie

# N-Méthylpyrrolidone

## ■ Prévention

### □ Biométrie

- pas d'indicateur validé
- bonne corrélation entre exposition et concentrations urinaires en fin de poste de NMP, 5-OH-NMP et de NMSI
  - NMSI probablement préférable, en raison de sa demi-vie

### □ VME

- 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>)

---

D5

---

Décaméthylcyclopentasiloxane

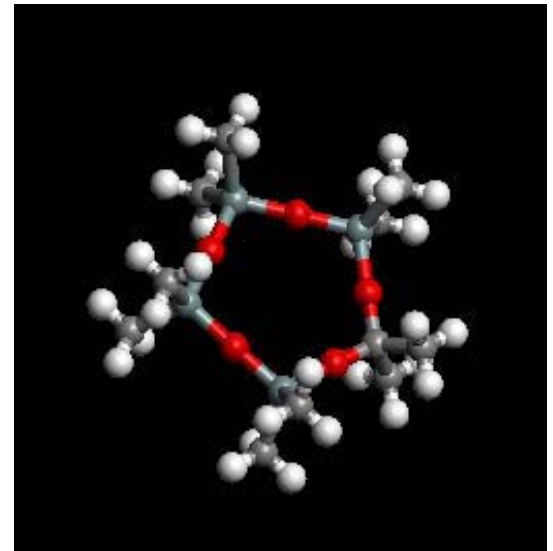
---

# Principales applications

- Alternative au perchloréthylène pour le nettoyage à sec
- Solvant de nettoyage (mécanique, métallurgie...)
- Solvant de support
  - Cosmétiques : produits capillaires, antiperspirants, crèmes, écrans solaires, lubrifiants..

# Propriétés

- Liquide clair, inodore
- Tension de vapeur : 0,148 kPa à 23°C
  - Perchloréthylène : 2,47 à 25°C
- P ébullition : 211°C
  - Perchloréthylène : 121°C
- Pratiquement non miscible à l'eau
- Pureté préparations commerciales : 97-99 %
- 1 ppm : 15,2 mg/m<sup>3</sup>



# Toxicocinétique

- Absorption
  - Respiratoire
    - Médiocre : 5-10 % (rat)
  - Percutanée
    - Très faible : 0,05 % (rat et homme)
  - Digestive
    - Médiocre : environ 20 %
- Distribution
  - Mal caractérisée
- Métabolisme
  - Hépatique
    - 9 métabolites identifiés chez le rat
      - Diméthylsilanediol et méthylsilanetriol sont les principaux
- Élimination
  - Principalement respiratoire (45-72 %)
  - Fécale (16 %)
  - Urinaire (12 %)
  - Produit inchangé et métabolites

---

# Tolérance locale

## ■ Non irritant

- Pas d'effet décelable ou discrète injection conjonctivale après instillation intra-oculaire chez le lapin
- Pas d'irritation cutanée après application répétée chez l'homme

## ■ Non sensibilisant

- Après application cutanée répétée chez le cobaye et chez l'homme

---

# Toxicité aiguë

## ■ Orale

- Pas de signe d'intoxication systémique après administration de 4800 mg/kg chez le rat

## ■ Par inhalation

### □ Dans une étude

- Hyperhémie du parenchyme pulmonaire à 434 ppm x 4 heures et au-delà, chez le rat
- CL50 : 560 ppm dans une étude

### □ Dans une autre étude

- Aucun signe de toxicité à 545 ppm x 4 heures

# Toxicité subaiguë

- Par voie orale
  - Augmentation du poids du foie dès 25 mg/kg/j x 2 semaines, chez le rat
  - Idem, sans autre anomalie macroscopique à 1500 mg/kg/j x 5j/sem x 4 sem, chez le rat
  
- Par inhalation (rat)
  - Augmentation du poids du foie, hyperplasie cellules à mucus nasales, signes mineurs d'inflammation pulmonaire à 197 ppm x 6h/j x 5j/sem x 4 sem
  - Discrète augmentation VGM, leucocytes et lymphocytes dès 96 ppm
  - Prolifération des cellules à mucus nasales dès 10 ppm et augmentation du poids du foie à 160 ppm dans une autre étude de même durée
    - Pas d'anomalie histologique systémique observée
    - Anomalies nasales et hépatiques régressives à l'arrêt de l'exposition
  - Augmentation du poids du foie dès 28 ppm dans une troisième étude
    - NOAEL : 5 ppm
  
- Par voie cutanée
  - RAS à 1600 mg/kg/j x 6h/j x 7j/sem X 4 sem chez le rat
  - RAS à 960 mg/kg/j x5 j/sem x 3 sem, chez le lapin

# Toxicité subchronique

- Par voie orale
  - Rat : 100-1000 mg/kg/j x 13 sem
    - Augmentation du poids du foie dès 100 mg/kg/j
    - Pas d'anomalie histologique
    - Pas d'autre anomalie, clinique, biologique, macroscopique ou histologique
- Par inhalation
  - Rat : 28,6-233 ppm x 6h/j x 5j/sem X 13 sem
    - Pas de modification comportement
    - Augmentation du poids du foie, à partir de 49,2 ppm
    - Élévation activité GGT dose-dépendante chez les femelles
    - Hyperplasie interstitielle ovarienne à 233 ppm
    - Discrète diminution (NS) des poids des testicules et des ovaires

# Génotoxicité

- In vitro
  - Pas d'induction de mutations
    - S typhimurium et E coli
    - Cellules de lymphome de souris
    - Avec ou sans activation métabolique
  - Pas d'induction d'aberrations chromosomiques
    - Cellules pulmonaires V79 de hamster chinois
    - Avec ou sans activation métabolique
- In vivo
  - Pas d'induction de synthèse non-programmée de l'ADN au niveau des hépatocytes, chez le rat
  - Pas d'induction de micronoyaux au niveau des cellules moelle osseuse, chez le rat

# Cancérogénicité

- Rat : 10, 40 ou 160 ppm x 6 h/j x 5 j/sem x 24 mois
  - Inclusions hyalines de l'épithélium nasal à 160 ppm
  - Aucune anomalie macro ou microscopique à M12
  - Polypes adénomateux et adénocarcinomes utérins chez rattes exposées 12 mois et suivies 24
  - Adénocarcinomes utérins et polypes adénomateux de l'utérus chez femelles exposées 24 mois
    - Augmentation dose-dépendante

---

# Effets sur la reproduction

- Pas d'effet sur la fertilité (M et F) chez le rat
  - 26-160 ppm
- Pas d'effet foetotoxique, embryotoxique ou tératogène
  - NOAEL 160 ppm

# Études spéciales

- Hépatotoxicité et induction enzymatique
  - Augmentation réversible du poids du foie chez le rat
  - Induction de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450
- Effet œstrogène-like
  - Pas d'effet détecté in vivo et in vitro
- Effet dopaminergique
  - D5 bloque la sécrétion de prolactine induite par la réserpine
  - Cet effet est prévenu par un prétraitement par un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (sulpiride)
  - ⇒ D5 est un agoniste des récepteurs dopaminergiques

# Au total

- D5 moins volatil que le perchloréthylène
- Absorptions respiratoire et transcutanée très faibles
- Métabolites urinaires qui devraient permettre un biomonitoring
- Moins irritant que le perchloréthylène
- Toxicité aiguë plus faible que celle du perchloréthylène
- Toxicité chronique faible
  - Augmentation du poids du foie
    - Traduit probablement l'effet inducteur
    - Pas d'hépatotoxicité démontrée
  - Lésions épithélium nasal et parenchyme pulmonaire
    - Traduisent un effet irritant à forte concentration

# Au total

- Pas d'effet génotoxique identifié, in vitro et in vivo
- Pas d'effet sur la fertilité
- Pas d'effet sur le développement foetal à des doses sans effet toxique pour les mères
- Cancérogénicité : adénocarcinomes utérins chez la ratte
  - Probablement pas extrapolables à l'homme

# Adénocarcinomes utérins

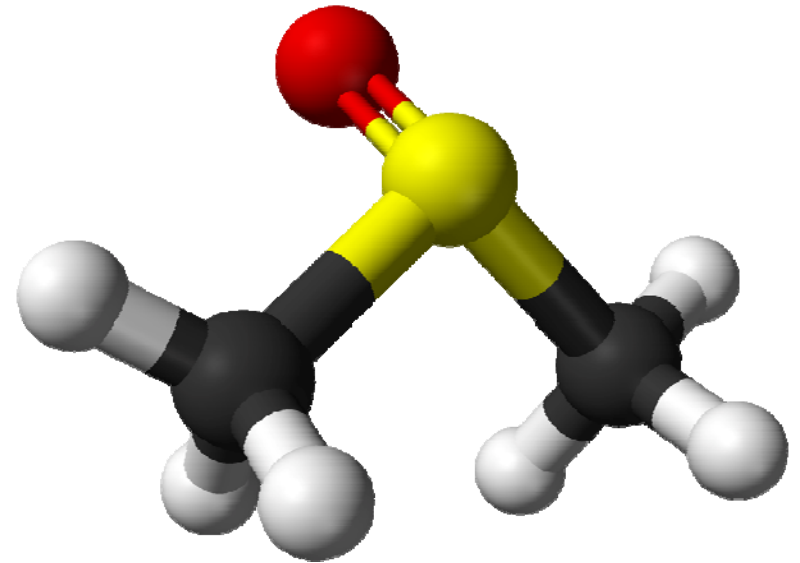
- Vieillessement chez la ratte
  - A partir de l'âge de 12 mois
  - Diminution de l'inhibition par la dopamine de la sécrétion de prolactine
    - Augmentation de la sécrétion de prolactine
      - Maintient la synthèse de progestérone
      - Diminution du ratio œstrogènes/progestérone
  - Exposition à D5
    - Stimule récepteurs de la dopamine
    - Diminue la sécrétion de prolactine
      - Augmente le ratio œstrogène/progestérone
      - Entraînant une stimulation endométriale
    - Tous les agonistes des récepteurs à la dopamine induisent des tumeurs utérines chez la ratte vieillissante

# Adénocarcinomes utérins

- Ménopause chez la femme
  - Pas d'altération de la fonction hypothalamique
  - Plus de follicules ovariens
    - Déplétion en oestrogènes et en progestérone
    - Pas de modification du ratio œstrogènes/progestérone
    - Diminution de la sécrétion de prolactine
  - Exposition à D5
    - Stimule récepteurs de la dopamine
    - Diminue (probablement) la sécrétion de prolactine
      - Mais pas d'effet sur la balance oestrogènes/progestérone
    - Les agonistes des récepteurs à la dopamine n'induisent pas de tumeurs utérines chez la femme

# Diméthylsulfoxyde

- Propriétés physico-chimiques
  - Liquide incolore
  - Odeur légèrement soufrée
  - Peu volatil aux températures habituelles
  - Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
  - Bon solvant de la plupart des matières organiques

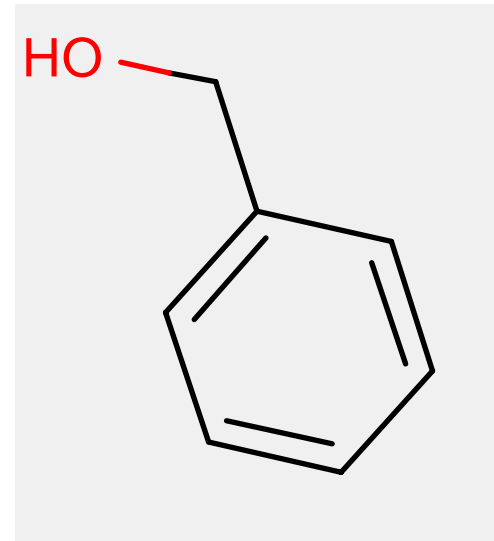


# Diméthylsulfoxyde

- Très bien absorbé
  - Passage cutané ++
- Irritant
  - Solutions > 10 %
- Urticaire de contact
  - Histaminolibérateur
- Dépression du SNC
- Odeur alliacée de l'haleine
- Hyperéosinophilie
- Troubles mentaux organiques
- Expérimentalement
  - Anémie hémolytique
  - Stéatose hépatique
  - Atteinte tubulaire rénale
  - Atteintes cristalliniennes (cataracte et myopie)
- Pas d'effet génotoxique significatif
- Pas de donnée sur cancérogénicité
- Pas d'effet significatif sur la fertilité et le développement foetal

# Alcool benzylique

- Liquide incolore
- Odeur aromatique
- Modérément volatil
- Miscible à de nombreux solvants organiques
- Faiblement miscible à l'eau
- Bon solvant de nombreuses matières organiques

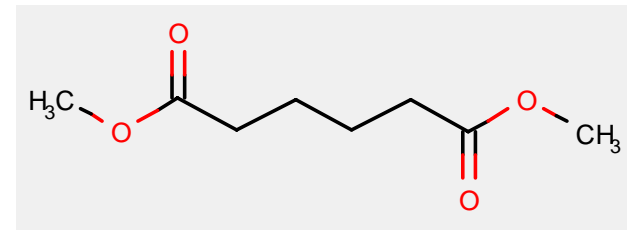
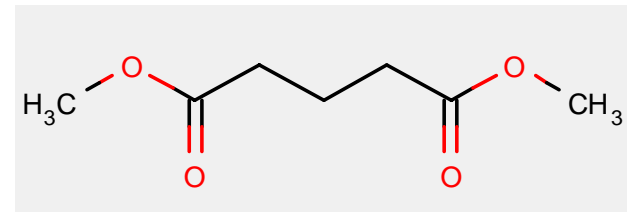
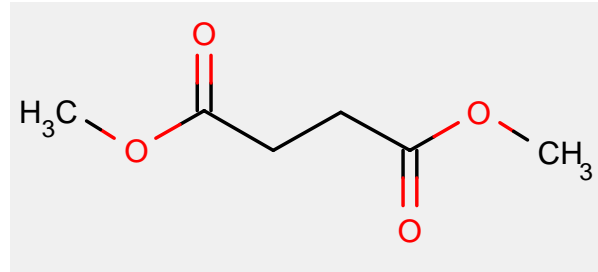


# Alcool benzylique

- Premier métabolite du toluène
- Passage percutané
- Toxicité aiguë
  - Dépression SNC
  - Acidose métabolique
  - Convulsions
- Irritation
  - En cas de contact direct
  - En cas d'exposition à des aérosols
- Toxicité chronique
  - *Troubles mentaux organiques*
  - *Aggravation pathologie rénale préexistante*
  - *Sclérodermie systémique*
  - *Avortement/ accouchement prématuré*
  - Pas d'effet cancérogène observé
    - Chez le rat et la souris (voie orale)
  - Pas d'effet sur le développement foetal
    - Aux doses sans effet toxique pour les mères

# Esters dibasiques

- Succinate de diméthyle
- Glutarate de diméthyle
- Adipate de diméthyle

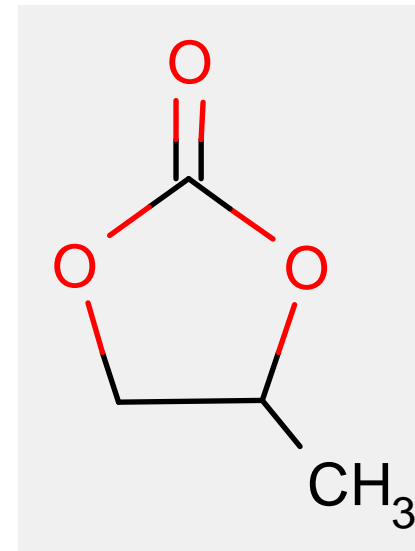


# Esters dibasiques

- Liquide incolore
- Faiblement odorant
  - Odeur agréable
- Modérément à faiblement volatil
- Passage percutané non évalué
- Faiblement à modérément irritants
  - Expérimentalement exposition répétée aux vapeurs a produit atteintes épithélium olfactif
- Toxicité aiguë
  - Dépression SNC
- Toxicité chronique
  - Probablement celle de tous les solvants organiques
  - Pas d'effet sur le développement foetal
    - À des doses sans effet toxique pour les mères

# Carbonate de propylène

- Liquide incolore et inodore
- Peu volatil
- Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
- Passage transcutané pas évalué
  - Probablement important
  - Même si une étude in vitro indique un faible passage



# Carbonate de propylène

- Modérément irritant
- Pas d'étude de la toxicité aiguë
  - Dépression SNC attendue
  - Acidose attendue
    - Probable métabolisme en propylène glycol (puis acide lactique) et CO<sub>2</sub>
- Toxicité chronique
  - Mal connue
  - Pas d'effet neurotoxique observé après exposition répétée (90 j) chez le rat
  - Pas d'effet cancérogène local après application cutanée répétée, chez la souris
  - Pas d'effet sur le développement fœtal observé, après administration répétée chez la ratte gestante