

Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

relatif aux recommandations de recherche à formuler sur la toxicité des éthers de glycol

Saisine Afsset n° 2003/016

A la suite des recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France émises le 7 novembre 2002, le gouvernement a mis au point un plan d'action sur les éthers de glycol, visant à améliorer les connaissances, renforcer la réglementation, et informer la population. Dans ce contexte, l'Afsset a été saisie le 14 octobre 2003, par les ministères chargés de la santé et de l'environnement, d'une demande relative à la mise en œuvre de certaines mesures de ce plan d'actions.

Les ministères chargés de la santé et de l'environnement demandaient en particulier à l'Agence de :

- Réaliser des études permettant d'évaluer les expositions du public aux éthers de glycol majoritairement utilisés ;
- Réaliser un état de l'art des connaissances scientifiques mettant en évidence les lacunes existantes, notamment sur les données toxicologiques nouvelles obtenues depuis la publication de l'expertise collective Inserm de 1999, et l'exposition de la population générale.

L'instruction de la deuxième partie de la saisine, concernant l'état de l'art des connaissances toxicologiques sur les éthers de glycol, a été confiée par l'Agence à l'Inserm qui, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, a constitué un groupe d'experts réuni à l'occasion de 6 séances de travail entre octobre 2004 et juillet 2005. La nouvelle expertise collective : « Ethers de glycol : nouvelles données toxicologiques », a été publiée en juin 2006 et présentée au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « évaluation des risques liés aux substances chimiques » le 6 juillet 2006.

Le 29 septembre 2006, lors de sa séance plénière, le CES a rendu l'avis suivant :

« Considérant les différentes saisines transmises à l'AFSSET, depuis le 16 octobre 2003, par les ministères chargés de la santé, de l'environnement et du travail, faisant suite en particulier à la mise en place du plan d'actions interministériel sur les éthers de glycol ;

Considérant la classification intervenue au cours des dernières années, conformément au contexte réglementaire, comme « CMR reprotoxique » de l'EGEE, l'EGEEA, l'EGME, l'EGMEA, l'EGDME, le DEGDME, le TEGDME, le 1PG2ME (impureté), le 1PG2MEA (impureté) en catégorie 2 ainsi que du DEGME en catégorie 3 ;

Considérant les décisions d'interdiction par le Directeur Général de l'AFSSaPS du 24 août 1999 et du 5 mai 2003, relatives à la présence d'EGEE, d'EGEEA, d'EGME, d'EGMEA, et d'EGDME, de DEGDME et de TEGDME dans les produits cosmétiques ;

Considérant la décision du 23 novembre 2005 visant à limiter les concentrations d'EGBE dans les teintures capillaires prêtes à l'emploi ou à diluer extemporanément au demi, de DEGBE dans les teintures capillaires prêtes à l'emploi, et de DEGEE dans tous les produits cosmétiques, à l'exception des produits d'hygiène buccale ;

Considérant la substitution progressive, ces dernières années, de certains éthers de glycol de la série éthylénique (en particulier ceux classés CMR de catégorie 2) vers la série propylénique, qui contribue à une plus large utilisation de ces derniers ;

Considérant le rapport d'expertise collective relatif aux nouvelles données toxicologiques des éthers de glycol publié par l'INSERM en juin 2006 ;

Considérant les discussions intervenues sur la base de ce rapport présenté au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » lors des séances du 06 juillet 2006 et du 29 septembre 2006 ;

Et sur le fond :

Considérant la prise en compte des données toxicologiques relatives aux éthers de glycol disponibles à ce jour, et dans l'attente de données complètes et actualisées sur les produits (compositions et usages) et les expositions qui ne seront disponibles qu'à l'issue des travaux de collecte et d'expertise en cours ;

Considérant que les mécanismes des effets toxiques des éthers de glycol, et en particulier ceux des effets testiculaires et sur le développement embryonnaire et fœtal, sont imparfaitement connus ;

Considérant que la toxicocinétique et le métabolisme des éthers de glycol de la série propylénique restent partiellement connus ;

Considérant que l'évaluation de la toxicité des métabolites devrait permettre de mieux caractériser la toxicité des éthers du diéthylène et du triéthylène glycol ;

Considérant le manque de données toxicologiques de certains métabolites découverts récemment (exemple des acides alkoxyalkoxyacétiques, dérivés des di- et triéthers des di- et triéthylènes glycol) ;

Considérant que les isomères majoritaires (dits alpha, parce que la liaison éther est portée par le premier carbone) des éthers du monopropylène glycol sont considérés actuellement comme

peu toxiques, mais que leur synthèse produit également en quantité moindre d'autres isomères (dits bêta, parce que la liaison éther est portée par le deuxième carbone) ;

Considérant que l'isomère bêta de l'éther monométhyle du propylène glycol (1PG2ME) est classé en catégorie 2 des substances reprotoxiques ;

Considérant que l'on ne dispose pas d'information sur la toxicité (et en particulier, sur les effets sur la reproduction) des isomères bêta des autres éthers du monopropylène glycol (PGEE, PGBE...) et que les concentrations de ces isomères bêta dans les préparations commerciales sont généralement inconnues et probablement variables ;

Considérant que les préparations commerciales des différents éthers du dipropylène glycol et du tripropylène glycol sont des mélanges complexes de nombreux isomères dont les compositions quantitatives sont généralement inconnues et variables ;

Considérant que la toxicité intrinsèque de chacun de ces isomères n'a pas fait l'objet d'études spécifiques et que les données toxicologiques disponibles sur les éthers du dipropylène glycol et du tripropylène glycol concernent des mélanges d'isomères de compositions centésimales souvent inconnues ;

Considérant que les effets d'aneuploïdie, d'inhibition des communications intercellulaires et d'échanges de chromatides sœurs observés avec les éthers méthyliques et éthyliques de l'éthylène glycol et certains de leurs métabolites ont été peu étudiés avec les éthers de glycol de la série propylénique ;

Considérant que des études de cancérogénicité chez l'animal ne sont disponibles que pour un petit nombre d'éthers de glycol ;

Considérant le faible nombre de publications disponibles rapportant les résultats d'études cliniques ou épidémiologiques des effets toxiques des éthers de glycol chez l'homme ;

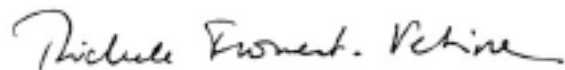
Le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » recommande :

- De compléter les études de toxicocinétique et de métabolisme des éthers de glycol, en particulier pour les acides alcoxyalcoxyacétiques des di- et triéthers ;
- De cibler les recherches futures sur les éthers de la série propylénique, les plus largement employés actuellement, en particulier sur :
 - Les isomères bêta des éthers du monopropylène glycol, plus spécifiquement sur leurs effets sur la reproduction et le développement, tout en poursuivant les études de leurs mécanismes d'action ;
 - Les impuretés de synthèse de tous les dérivés propyléniques utilisés, par leur identification, leur dosage, l'étude de leur métabolisme et de leur toxicité ;
 - Les éthers du dipropylène glycol et du tripropylène glycol, en s'assurant que les études toxicologiques sont réalisées sur des mélanges de compositions connues (composés majoritaires et impuretés) ;

- De compléter l'étude des effets génotoxiques des éthers de la série propylénique, en particulier des effets d'aneuploïdie, d'induction d'échanges de chromatides-sœurs et d'inhibition des communications intercellulaires ;
- D'encourager la mise en œuvre d'études de cancérogénicité des éthers de glycol les plus utilisés, quand ces données ne sont pas disponibles ;
- De développer des études épidémiologiques et de toxicovigilance, permettant d'évaluer la toxicité des éthers de glycol, en particulier celles susceptibles de renseigner leurs effets sur la reproduction et le développement ;
- De valoriser et diffuser les résultats des travaux français d'identification des effets toxiques des éthers de glycol et d'évaluation de l'exposition de la population française à ces agents chimiques, réalisés à l'instigation des pouvoirs publics et des agences sanitaires, depuis 1999, en vue d'orienter les études futures sur les substances les plus préoccupantes. »

Avis de l'Agence :

Avis conforme de l'Afsset s'agissant des recommandations émises par son Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».



Dr Michèle FROMENT-VEDRINE

ANNEXE 1

Classification européenne¹ (Directive 67/548) et données toxicologiques nouvelles depuis 1998

Ethers de glycol	N°CAS	Classe de danger	Phrase de risque R	Effets mis en évidence ou confirmés selon INSERM 2005
Dérivés de l'éthylène glycol				
EGME	109-86-4	Repr Cat2 ; Xn	10, 60, 61, 20/21/2 2	Mécanisme apoptotique de l'atteinte des cellules souche MO (MALD) Etudes épidémiologiques : confirmation hypoplasie médullaire Effet immunotoxique du MALD Données mécanistes ++ sur la toxicité testiculaire et du développement (processus d'apoptose)
EGMEA	110-49-6	Repr Cat2 ; Xn	60, 61, 20/21/2 2	
EGEE	110-80-5	Repr Cat2 ; Xn	10, 60, 61, 20/21/2 2	Etudes épidémiologiques : confirmation hypoplasie médullaire
EGEEA	111-15-9	Repr Cat2 ; Xn	60, 61, 20/21/2 2	Etudes épidémiologiques : confirmation hypoplasie médullaire
EGDME	110-71-4	Repr Cat2 ; Xn	60, 61, 11, 19, 20	Génotoxicité négative
EGDEE	629-14-1	<i>En cours Repr Cat2 ; Repr Cat3 ; Xi 61, 62, 36</i>		
EGnPE	2807-30-9	Xn ; Xi	10, 21, 36	
EGiPE	109-59-1	Xn ; Xi	20/21, 36	Confirmation de l'induction de l'hémolyse
EGBE	111-76-2	Xn ; Xi	20/21/2 2, 36/38	Confirmation du caractère hémolysant chez le rat, Génotoxicité positive (micronoyaux, UDS, aneuploidie, inhibition coopération cellulaire) Cancérogénicité montrée chez la souris avec différences de sexe inexplicées. Données équivoques chez le rat. Hypothèse liée à l'hémolyse, transposition à l'homme peu probable (classement IARC 3 et non classé UE)
EGBEA	112-07-2	Xn	20/21	
EGtertBE	7580-85-0	-	-	
EGHE	112-25-4	Xn ; C	34, 21/22	
EGPhE	122-99-6	Xn ; Xi	22, 36	Confirmation de l'induction de l'hémolyse Génotoxicité négative
Dérivés du diéthylène glycol				

¹ Dernière mise à jour à la 29^e adaptation au progrès technique (ATP) - OJL (*Official journal of the european union L. series (Legislation)*) 152 du 30/04/2004, pour les données toxicologiques, mars 2005

DEGME	111-77-3	Repr Cat3	63	Génotoxicité négative
DEGMEA	629-38-9	-	-	
DEGDME	111-96-6	Repr Cat2	10, 19, 60, 61	Confirmation de l'effet hypoplasiant Toxicité sur les organes lymphoïdes Génotoxicité négative Confirmation de la toxicité testiculaire Absence d'effet sur les gonades femelles Confirmation de la toxicité sur le développement
DEGEE	111-90-0	Absence après discussion Europe	-	Génotoxicité négative Absence de toxicité testiculaire montrée Absence d'effets notoires sur le développement (retard d'ossification à doses fortes)
DEGEEA	112-15-2	Absence après discussion Europe	-	Génotoxicité négative
DEGDEE	112-36-7	-	-	Génotoxicité négative
DEGBE	112-34-5	Xi	36	Confirmation de l'induction de l'hémolyse Génotoxicité +/- Absence de toxicité testiculaire montrée Absence d'effet sur les gonades femelles
DEGBEA	127-17-4	-	-	
DEGPE	6881-94-3	-	-	
DEGHE	112-59-4	Xn ; Xi	21, 41	Génotoxicité +/-
Dérivés du triéthylène glycol				
TEGME	112-35-6	Repr proposée, non retenue UE		Génotoxicité négative Confirmation de l'effet testiculaire à forte dose (une étude) Absence d'effet sur les gonades femelles
TEGMEA	3610-27-3	-	-	
TEGDME	112-49-2	Repr Cat2 ; Repr Cat3	19, 61, 62	Hématotoxicité chez le rat Toxicité sur les organes lymphoïdes Génotoxicité négative Confirmation de la toxicité testiculaire
TEGEE	112-50-5	-	-	Génotoxicité négative
TEGEEA	71648-22-1	-	-	
TEGBE	143-22-6	Xi	41	Génotoxicité négative
TEGBEA	3610-26-2	-	-	
Dérivés du tétraéthylène glycol				
TétraGME	23783-42-8	-	-	
TétraGBE	1559-34-8	-	-	
Dérivés du propylène glycol				
PGME	mélange			Génotoxicité plutôt négative Cancérogénicité chez le rat plutôt liée à des mécanismes spécifiques d'espèces. Pas de transposition possible à l'homme en l'état actuel des connaissances Absence d'effet sur les gonades femelles Confinement de la toxicité sur le développement à l'isomère <i>bêta</i>
2PG1ME	107-98-2		10	
2PG1MEA	108-65-6	Xi	10, 36	Génotoxicité négative
1PG2ME	1589-47-5	Repr	10, 61,	Confirmation :

		Cat2 ; Xi	37/38, 41	Effet testiculaire Toxicité sur le développement
1PG2MEA	70657-70-4	Repr Cat2 ; Xi	10, 61, 37	
PGDME mélange	7778-89-0		11, 19	
PGDEE	10221-57-5		11, 19	
2PG1EE	1569-02-4		10, 67	Génotoxicité négative
2PG1EEA	54839-24-6		10, 67	Génotoxicité négative
2PG1BE (PGnBE)	5131-66-8	Xi	36/38	Génotoxicité négative
2PG1tBE	57018-52-7	Xi	10, 41	Génotoxicité plutôt négative Cancérogénicité chez le rongeur avec différences d'espèce rat/ souris et de sexes marquées. Caractéristique d'une cancérogénicité non génotoxique. Classement IARC 3 car preuves équivoques
2PG1PhE	41593-38-8	-	-	Génotoxicité micronoyau positive
1PG2PhE (<i>bêta</i>)	4169-04-4	-	-	
Dérivés du 1,3-propanediol				
1PG3ME	1589-49-7		<i>Proposition 20, 43</i>	
Dérivés du dipropylène glycol				
DPGME	34590-94-8	-	-	Génotoxicité négative
DPGMEA	88917-22-0	-	-	Génotoxicité négative
DPGDME	111109-77-4	-	-	
DPGEE	30025-38-8	-	-	
DPGBE	24083-03-2	Xn	21/22	
DPGnBE	29911-28-2	-	-	Génotoxicité négative
DPGtBE	132739-31-2	-	-	Génotoxicité négative
Dérivés du tripropylène glycol				
TPGME	25498-49-1	-	-	Génotoxicité négative
TPGnBE	55934-93-5			
TPGnPE	?		<i>Proposition Xn (R22)</i>	
Dérivés du butylène glycol				
3-méthoxy- 3-méthyl-1- butanol	56539-66-3	-	-	

Repr Cat2 et Cat3 : substances classées toxiques pour la reproduction ou le développement ; Xn : nocif ; Xi : irritant ; C : corrosif ; R10 : inflammable ; R11 : facilement inflammable ; R19 : peut former des peroxydes explosifs ; R20 : nocif par inhalation ; R21 : nocif par contact avec la peau ; R22 : nocif en cas d'ingestion ; R34 : provoque des brûlures ; R36 : irritant pour les yeux ; R37 : irritant pour les voies respiratoires ; R38 : irritant pour la peau ; R41 : risque de lésions oculaires graves ; R60 : peut altérer la fertilité ; R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R62 : risque possible d'altération de la fertilité ; R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.

ANNEXE 2

Éthers de glycol : nouvelles données toxicologiques

Une expertise collective de l'Inserm

A la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), l'Inserm a réalisé un bilan des nouvelles données toxicologiques et épidémiologiques sur les éthers de glycol produites depuis 1998 jusqu'au 1^{er} semestre 2005. La mise à jour de la première expertise collective, publiée en 1999, s'inscrit dans le plan d'action interministériel sur les éthers de glycol rendu public en 2003. Un bilan et une analyse des expositions de la population générale et professionnelle aux éthers de glycol est actuellement en cours à l'Afsset. L'ensemble de ces travaux est destiné à éclairer les pouvoirs publics sur les mesures de gestion ainsi que les études et recherches à mettre en place.

Les profils chimiques des éthers de glycol utilisés ont beaucoup évolué ces dernières années. En France depuis 1997, de nombreuses dispositions réglementaires ont été prises concernant les dérivés de la série éthylénique. Plusieurs substances de cette série ont été interdites dans les préparations à usage domestique, les cosmétiques et spécialités médicamenteuses, en raison de leur toxicité sur la reproduction.

D'une façon générale, les éthers de glycol les plus dangereux ont été progressivement remplacés par des dérivés considérés comme moins toxiques, appartenant généralement à la série propylénique. Cependant, il persiste des lacunes dans la connaissance des effets sur la santé de beaucoup des éthers de glycol actuellement sur le marché et l'usage fréquent de préparations en contenant même à dose très faible justifie une mise à jour régulière des connaissances sur leur toxicité.

Le groupe d'experts réuni par l'Inserm, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, s'est appuyé sur environ 150 documents (articles scientifiques, rapports d'évaluation, documents fournis par les représentants des industries²). L'expertise collective fait le point des nouvelles données sur l'absorption percutanée des éthers de glycol, le métabolisme des dérivés des di- et tri-éthers, et la toxicité de certaines molécules.

Les travaux analysés confirment, pour la plupart, ce qui était déjà suspecté (hématotoxicité, reprotoxicité...) de substances déjà connues et apportent des informations sur des molécules pour lesquelles aucune donnée n'était publiée avant 1999.

En résumé, l'expertise :

- Confirme l'importante pénétration cutanée de la plupart des éthers de glycol actuellement utilisés ;
- Précise la nécessité de réaliser des études pharmacocinétiques visant à déterminer les différents métabolites pouvant être utilisés comme marqueurs d'exposition chez l'homme ;
- Confirme le caractère hémolytique chez l'animal de l'EGBE, de l'EGiPE, de l'EGPhE et du DEGBE (plus faible pour ces trois derniers éthers de glycol que pour l'EGBE) ; confirme que la sensibilité des hématies des rongeurs à l'EGBE est 100 fois supérieure à celle des hématies humaines ;

² OSPA (Association des Producteurs des Solvants Oxygénés), FIPEC (Fédération des Industries des Peintures, Encres, Couleurs, colles et adhésifs) ; l'UIC (Union des Industries Chimiques).

- Confirme, par des études épidémiologiques, le caractère hypoplasiant médullaire chez l'homme pour l'ancienne génération d'éthers de glycol (EGME/A, EGEE/A), ainsi que pour le DEGDME et met en évidence une hématotoxicité pour le TEGDME chez le rat ;
- Met en évidence une toxicité pour les organes lymphoïdes du TEGDME et du DEGDME et identifie les mécanismes immunotoxiques de l'EGME ;
- Montre que la plupart des tests de génotoxicité disponibles, pour l'ensemble des éthers de glycol étudiés, sont négatifs, mais met en évidence un manque de données concernant les tests d'aneuploïdie, d'inhibition des communications intercellulaires et les échanges de chromatides sœurs ;
- Précise les classifications dans les différentes catégories d'agents cancérogènes retenues par la Commission Européenne et le CIRC, pour l'EGBE et deux dérivés de la série propylénique ;
- Confirme la toxicité testiculaire du DEGDME, du TEGME et du 1PG2ME (isomère *bêta* du PGME, minoritaire dans les préparations commerciales), montre une absence d'effet sur les gonades femelles pour le DEGBE, le DEGDME et le TEGME et une absence de toxicité testiculaire pour le DEGBE et le DEGEE ;
- Met en évidence de nouvelles données mécanistiques pour l'EGME, concernant ses effets sur la fertilité et le développement foetal ;
- Confirme la toxicité du DEGDME sur le développement foetal, montre une absence d'effet direct sur la reproduction du DEGEE, et permet de rapporter les effets du PGME sur le développement foetal à son seul isomère *bêta*, minoritaire dans les préparations commerciales.

Groupe d'experts et auteurs

Sylvaine CORDIER, Reproduction et environnement, Inserm U 625 GERHM, Université de Rennes I, Rennes

Robert GARNIER, Toxicologie, Centre antipoison, Hôpital Fernand Widal, Paris

Luc MULTIGNER, Reproduction et environnement, Inserm U 625 GERHM, Université de Rennes I, Rennes

Paule VASSEUR, Ecotoxicité, Laboratoire Ecotoxicité, santé environnementale, CNRS UMR 7146, Université de Metz, Metz

Vincent GAZIN, Toxicologie, Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, Unité de veille toxicologique et d'évaluation non clinique, Afssaps, Saint-Denis

Coordination scientifique et éditoriale

Jeanne ÉTIEMBLE, Directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm

Référence : Expertise collective « Ethers de glycol : nouvelles données toxicologiques », Edition Inserm, 2006, 147pp. 20€

Accessible à l'adresse <http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/mediatheque/expertises/>

Pour commander : editions@tolbiac.inserm.fr