

5

Toxicité à doses répétées

Les principaux effets toxiques des éthers de glycol, à doses répétées, sont hématologiques, testiculaires, et tératogènes : ils sont décrits dans les chapitres suivants. Ce sont les autres effets systémiques (hépatiques, rénaux, neurologiques) qui sont rapportés ci-dessous.

Toxicité hépatique : données expérimentales

L'administration répétée d'éthers de glycol produit parfois des altérations fonctionnelles et/ou histologiques hépatiques. Elles sont toujours bénignes (modulation d'activités enzymatiques, gonflement des hépatocytes, augmentation du poids du foie) et traduiraient plutôt une réponse métabolique adaptative qu'un effet toxique hépatique. Elles sont décrites ci-dessous, successivement pour chacun des composés avec lesquels elles ont été rapportées.

EGME

Les effets hépatiques rapportés avec l'EGME ont été observés pour des doses supérieures à celles susceptibles d'induire des atteintes hématologiques ou testiculaires. Heinonen et Vainio (1981) ont exposé des rats Wistar 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines, à 0, 50, 100 ou 400 ppm d'EGME ; ils ont observé une augmentation dose dépendante de la concentration en glutathion réduit des hépatocytes et de l'activité de l'UDP-glucuronyltransférase hépatique avec une diminution parallèle de l'activité de la NADPH-cytochrome c réductase. Dans une série d'expériences, Kawamoto et coll. ont montré, chez des rats Wistar recevant 0, 100 ou 300 mg/kg/j d'EGME, *per os*, pendant 20 jours, une augmentation de l'activité de la gamma-glutamyltranspeptidase hépatique, dès 100 mg/kg/j (Kawamoto et coll., 1991, 1992) ; une augmentation de l'activité de l'alcool-déshydrogénase cytosolique était également observée à 300 mg/kg (Kawamoto et coll., 1990a et b) ; il n'y avait pas d'effet notable sur le cytochrome P450, le cytochrome b5 et la NADPH-cytochrome c réductase (Kawamoto et coll., 1990a et b). Miller et coll. (1983 et 1984a) ont exposé des rats et des lapins à 0, 30, 100 ou 300 ppm d'EGME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 13 semaines ; ils ont observé une diminution du poids du foie des animaux exposés à

300 ppm ; cette anomalie est liée à la diminution globale du poids des rats et des lapins observée dès 100 ppm ; elle ne traduit pas un effet toxique hépatique spécifique.

EGnPE et EGnPEA

Des dépôts d'hémosidérine ont été observés au niveau du parenchyme hépatique de rats traités par 1 560 mg/kg/j d'EGnPE, *per os*, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines. Ces dépôts sont la conséquence de l'effet hémolysant de l'EGnPE (Katz et coll., 1984). Ils n'ont pas été constatés aux doses inférieures (≤ 780 mg/kg/j). Le même effet a été observé chez les rats exposés à 400 ou 800 ppm (mais pas à 200 et 100 ppm), 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 11 jours (Katz et coll., 1984).

Des dépôts d'hémosidérine ont été observés au niveau du parenchyme hépatique de rats exposés à 800 ppm d'EGnPEA, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 11 jours. Cet effet est la conséquence de l'hémolyse induite par l'EGnPEA ; il n'a pas été observé à 400 ppm et en deçà (Katz et coll., 1984). Chez des rats qui avaient reçu 4 386 mg/kg/j d'EGnPEA pendant 2 ou 3 jours, une hypertrophie hépatocytaire a été observée (Katz et coll., 1984).

EGBE

Carpenter et coll. (1956) ont exposé des rats à 62, 125 ou 250 ppm d'EGBE, 7 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 30 jours ; ils ont observé une augmentation du poids relatif du foie, à partir de 125 ppm. Une augmentation du poids du foie a également été observée à partir de 200 ppm chez des souris exposées à 100, 200 ou 400 ppm, 7 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 6 semaines (Carpenter et coll., 1956). Le même effet est rapporté chez des rats recevant 500 ou 1 000 mg/kg/j, par voie orale, pendant 4 jours (Grant et coll., 1985) ou bien 222, 443 ou 885 mg/kg/j, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines (Krasavage, 1986), ou encore 300 ou 1 500 mg/kg/j, pendant 90 jours (Carpenter et coll., 1956). Des dépôts d'hémosidérine étaient présents, au niveau du parenchyme hépatique, chez des rats recevant par voie orale 443 ou 885 mg/kg/j d'EGBE, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines ; un gonflement des hépatocytes était également observé à 885 mg/kg/j ; l'activité des phosphatases alcalines était, discrètement mais significativement, augmentée aux deux doses, celle de l'alanine aminotransférase seulement à la plus forte (Krasavage, 1986). Toutes ces anomalies traduisent une adaptation à l'hémolyse induite par l'EGBE plutôt qu'un effet hépatotoxique spécifique.

EGPhE

Deux études ont montré une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines sériques chez des rats traités oralement par l'EGPhE. Dans le premier

travail, les animaux recevaient 50, 100, 200 ou 500 mg/kg/j, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines ; l'anomalie enzymatique n'a été observée que chez les mâles à la plus forte dose et elle s'accompagnait d'une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie. Dans la seconde étude, les rats recevaient 80, 400 ou 2 000 mg/kg/j, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines et l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines était observée aux deux plus fortes doses (ECETOC, 1995).

DEGME

Des rats ont reçu 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg/j de DEGME, par voie orale, pendant 20 jours (Kawamoto et coll., 1990a et b, 1992) ; à la dose la plus élevée, le poids du foie était diminué et l'activité du cytochrome P450 hépatique était augmentée ; en revanche, il n'y avait pas de modification des activités de l'alcool déshydrogénase, et de la gamma-glutamyl-transpeptidase. Hobson et coll. (1986) ont administré, par voie percutanée, 40, 200 ou 1 000 mg/kg/j de DEGME à des cobayes, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 13 semaines ; ils ont observé une discrète stéatose périportale dans tous les groupes traités et une augmentation de l'activité de la lactico-déshydrogénase à la plus forte dose.

DEGEE

Hall et coll. (1966) ont administré à des rats, dans leur alimentation, 0, 125, 500 ou 2 500 mg/kg/j de DEGEE pendant 90 jours ; ils ont observé une discrète surcharge lipidique des hépatocytes et une augmentation de l'activité de l'aspartate aminotransférase chez les animaux recevant la plus forte dose. Gaunt et coll. (1968) ont administré oralement du DEGEE à des porcs (167, 500 ou 1 000 mg/kg/j), des rats (250 ou 2 500 mg/kg/j) et des souris (300, 900, 2 800 ou 8 000 mg/kg/j), pendant 90 jours ; ils ont observé un gonflement des hépatocytes prédominant dans la zone centrolobulaire aux deux plus fortes doses chez le porc et chez la souris.

DEGBE

Plusieurs études montrent une augmentation du poids du foie chez des rats traités par le DEGBE. Cet effet s'observe toujours à des doses où le DEGBE est responsable d'une hémolyse et n'est, probablement, que la conséquence de cette dernière (ECETOC, 1995).

DEGDME

Valentine et coll. (1999) ont exposé des rats à 110, 370 ou 1 100 ppm de DEGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines ; ils

ont observé une diminution des activités de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et des phosphatases alcalines. Le prétraitement de rats par le DEGDME (684 mg/kg/j \times 22 j, *per os*) diminue le sommeil induit par l'hexobarbital et augmente la biotransformation du DEGDME en acide méthoxyacétique, ce qui traduit probablement une induction du cytochrome P450 (Cheever et coll., 1989).

TEGME

L'administration de TEGME dans l'eau de boisson de rats CD, pendant 90 jours à la dose de 400, 1 300 ou 4 200 mg/kg/j a produit une augmentation du poids du foie, une hyperplasie et une vacuolisation des hépatocytes dans tous les groupes, mais surtout à la plus forte dose (Gill et coll., 1998).

2PG1ME et 2PG1MEA

Plusieurs études ont montré une augmentation du poids du foie d'animaux traités par le 2PG1ME. Chez des rats exposés à 300, 1 000 ou 3 000 ppm 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 9 jours (Miller coll., 1981) ou 13 semaines (Landry et coll., 1983), cet effet a été observé à la plus forte dose. Il a été également noté chez des souris exposées à 3 000 ppm pendant 9 jours (Miller et coll., 1981) ; il s'accompagnait d'un gonflement des hépatocytes et d'une augmentation de l'activité de l'ortho-déméthylase (Bus et coll., 1992). Chez des souris exposées à 3 000 ppm pendant 2 ans, Corley et coll. (1996) ont montré une induction du cytochrome P450 et plus particulièrement du CYP2B et à un moindre degré du CYP1A.

Comme le 2PG1ME qui est son premier métabolite, le 2PG1MEA a provoqué une augmentation du poids du foie, sans produire d'anomalie histologique, chez des souris exposées à 3 000 ppm, 6 heures par jour, pendant 9 jours (Miller et coll., 1984b).

2PG1EE

L'exposition 6 heures par jour, au 2PG1EE (8 900 mg/m³ \times 9 j ou 2 000 ppm \times 5 j/sem \times 13 semaines) a également induit une discrète augmentation du poids du foie (ECETOC, 1995).

2PG1BE

Une augmentation du poids du foie, sans lésion histologique, a été observée chez des rats traités oralement par 1 000 mg/kg/j de 2PG1BE pendant 13 semaines ou exposés à 700 ppm, 6 heures par jour, pendant 9 jours (Verschuuren, 1996 ; ECETOC, 1995).

2PG1tBE

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats exposés à 250 ou 750 ppm de 2PG1tBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 4 ou 13 semaines (Dossier n° 90-03-0103-00). Cet effet n'était plus décelable à 80 ppm.

PGDME

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats traités recevant 400 ou 1 000 mg/kg/j de PGDME, par voie orale, pendant 28 jours (Dossier n° 90-04-0250-00). Cet effet n'a pas été noté à 100 mg/kg/j. L'exposition de rats à 1,6, 5 ou 16 g/m³ de PGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 14 jours a entraîné une augmentation du poids du foie avec une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires aux deux plus fortes doses et une diminution de l'activité des phosphatases alcalines à 16 g/m³ (Dossier n° 90-04-0250-00).

PGDEE

Une augmentation du poids du foie avec une hypertrophie des hépatocytes a été observée chez des rats traités recevant 1 000 mg/kg/j de PGDEE par voie orale, pendant 28 jours (Dossier n° 93-06-0504-00). Cet effet n'a pas été noté à 100 mg/kg/j.

DPGMEA

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats traités recevant 1 000 mg/kg/j de DPGMEA par voie orale, pendant 28 jours (Dossier n° 91-06-0322-00). Cet effet n'a pas été noté à 250 mg/kg/j.

DPGEE

Une augmentation du poids du foie, sans lésion histologique, a été observée chez des rats recevant 1 000 mg/kg/j de DPGEE, par voie orale, pendant 28 jours ; cet effet n'existait pas à 500 mg/kg/j (ECETOC, 1995).

DPGBE

Une augmentation du poids du foie, avec une hypertrophie de hépatocytes centrolobulaires, a été observée chez des rats exposés à 810 ou 2 010 mg/m³ de DPGBE, 6 heures par jour, pendant 9 jours (NOAEL : 200 mg/m³). Une augmentation du poids du foie et une discrète élévation des transaminases, sans lésion histologique, ont été obtenues par application cutanée, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines, de 1 mL/kg (NOAEL : 0,3 mL/kg) et par

administration orale, pendant 13 semaines de 1 000 mg/kg (NOAEL : 450 mg/kg) (Dowanol[®] DPnB, 1997).

DPGDME

Une augmentation du poids du foie a été observée chez des rats recevant 100, 400 ou 1 000 mg/kg/j de DPGDME, par voie orale, pendant 28 jours ; cet effet n'existait pas à 500 mg/kg/j (Dossier n° 90-04-0251-00). Des rats ont été exposés à 300, 700 ou 4 700 mg/m³ de DPGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 90 jours. Une augmentation du poids du foie avec une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires a été observée aux deux plus fortes doses (Dossier n° 90-04-0251-00).

TPGME

Une augmentation du poids du foie, sans lésion histologique, a été induite chez des rats exposés à 150, 360 ou 1 010 mg/m³ de TPGME, 6 heures par jour, pendant 9 jours (ECETOC, 1995).

TPGBE

Une augmentation du poids du foie, avec une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, a été induite chez des rats exposés à 350 ou 1 000 mg/kg/j de TPGBE, pendant 28 jours (NOAEL : 100 mg/kg/j) (Dowanol[®] TPnB).

Toxicité rénale : données expérimentales

Une atteinte rénale a été observée dans de nombreuses études de la toxicité d'éthers de glycol. Il s'agit constamment d'une atteinte tubulaire mais elle n'a pas toujours la même signification. À fortes doses, les dérivés de l'éthylène glycol, du diéthylène glycol et du triéthylène glycol peuvent être responsables de lésions tubulaires par un mécanisme toxique direct. Par ailleurs, tous les éthers de glycol hémolysants (EGnPE, EGnPEA, EG_iPE, EGBE, EGBEA, EGPhE, DEGBE, DEGBEA) induisent des lésions rénales par précipitation tubulaire de l'hémoglobine. Enfin, avec certains dérivés du propylène glycol (2PG1MEA, PGDME), du dipropylèneglycol (DPGEE, DPGDME) et du tripropylène glycol (TPGBE), des lésions rénales particulières ont été observées chez le rat mâle : il s'agit de lésions proximales dues à l'accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires ; elles sont spécifiques de l'espèce et du sexe des animaux et ne sont donc pas prédictives d'une éventuelle toxicité pour l'espèce humaine. Les données disponibles concernant la toxicité rénale de chacun des éthers de glycol sont résumées ci-dessous.

EGME

Après avoir exposé des rats à 0, 50, 100 ou 400 ppm d'EGME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, Heinonen et Vainio (1981) ont observé, au niveau des reins une augmentation dosedépendante du cytochrome P450, du glutathion réduit et de l'activité de l'UDP-glucuronyltransférase.

EGEEA

De discrètes lésions tubulaires rénales ont été observées chez des rats et des lapins mâles exposés à 200 ppm d'EGEEA, 4 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 10 mois (Truhaut et coll., 1979).

EGnPE et EGnPEA

Une atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats recevant 1 560 mg/kg/j d'EGnPE, par voie orale, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines ; cette atteinte était la conséquence de l'hémolyse induite par le solvant (Katz et coll., 1984) ; des dépôts tubulaires d'hémossidérine ont également été observés à 780, 390 et 195 mg/kg/j.

Une discrète atteinte tubulaire rénale a été induite, chez le rat, par l'exposition à 800 ppm d'EGnPEA, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 11 jours (Katz et coll., 1984).

EGBE et EGBEA

Des rats et des cobayes ont été exposés à 62, 125 ou 250 ppm d'EGBE, 7 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 6 semaines ; une augmentation du poids des reins a été observée chez les cobayes à la plus forte dose et dès 125 ppm, chez les rats (Carpenter et coll., 1956). Le même effet a été rapporté chez des rats recevant oralement l'EGBE à la dose de 1 500 mg/kg/j (mais pas à 300 mg/kg/j) pendant 90 jours (Carpenter et coll., 1956), ainsi que chez des souris traitées par 1 300 mg/kg/j, pendant la même période (ECETOC, 1995).

L'exposition de rats et de lapins à 100 ppm d'EGBEA, 4 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 10 mois, a induit de discrètes lésions tubulaires rénales (Truhaut et coll., 1979).

EGPhE

Des rats ont été traités par 80, 400 ou 2 000 mg/kg/j d'EGPhE, par voie orale, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines ; une atteinte tubulaire rénale a été observée aux deux plus fortes doses (Anonymous, 1990). Le même effet a été noté chez des lapins recevant le même traitement à des doses de 100, 300, 600

et 1 000 mg/kg/j ; la tubulopathie, décelable à partir de 300 mg/kg/j, résultait de l'hémolyse, évidente dès 100 mg/kg/j (Breslin et coll., 1991).

DEGME

Une atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats ayant consommé une eau additionnée de 3 à 5 % de DEGME pendant 11 à 64 jours (Kesten et coll., 1939).

DEGEE

Une atteinte tubulaire rénale a été constatée chez des rats dont l'eau de boisson avait été additionnée de 5 % de DEGEE pendant 1 à 15 jours (Kesten et coll., 1939). L'administration de 125, 500 ou 2 500 mg/kg/j de DEGEE à des rats, dans leur alimentation, a induit une atteinte tubulaire rénale chez les animaux recevant la plus forte dose (Hall et coll., 1966). Le même type de lésion a été observé après administration orale de DEGEE, pendant 90 jours, à des porcs (167, 500 ou 1 000 mg/kg/j), des rats (250 ou 2 500 mg/kg/j) et des souris (300, 900, 2 800 ou 8 000 mg/kg/j) : à la plus forte dose chez les rats, aux deux plus fortes chez les porcs et dans tous les groupes traités, chez les souris (Gaunt et coll., 1968).

DEGBE

Une atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats qui avaient consommé une eau contenant 3 à 5 % de DEGBE pendant 5 à 35 jours (Kesten et coll., 1939). Chez des rats recevant 50, 290 ou 1 450 mg/kg/j de DEGBE pendant 90 jours, une élévation de l'azotémie a été observée aux deux plus fortes doses, mais l'examen histologique des reins des animaux, en fin d'étude, était normal (Gingell et coll., 1996).

2PG1MEA

Des rats et des souris ont été exposés à 300, 1 000 ou 3 000 ppm de 2PG1MEA, 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant un total de 9 jours. Une accumulation de gouttelettes hyalines a été observée dans les cellules tubulaires des rats mâles aux deux plus fortes concentrations. Ces lésions, qui n'existaient pas chez les rats femelles et chez les souris des deux sexes, traduisaient une pathologie spécifique du rat mâle induite par de nombreux solvants organiques (Miller et coll., 1984b).

2PG1BE

Une augmentation du poids des reins, sans anomalie histologique, a été observée chez des rats femelles recevant 1 000 mg/kg/j de 2PG1BE, par voie

orale, pendant 13 semaines ; cet effet n'a été noté ni chez les mâles, ni aux doses plus faibles (< 350 mg/kg/j), dans les deux sexes (Verschuuren, 1996).

2PG1tBE

Une augmentation du poids des reins a été observée chez des rats exposés à 80, 250 ou 750 ppm de 2PG1tBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 4 ou 13 semaines (Dossier n° 90-03-0103-00).

PGDME

L'exposition de rats à 1 600, 5 000 ou 16 000 mg/m³ de PGDME a entraîné une augmentation du poids des reins, chez les animaux des deux sexes, à la plus forte dose et une néphropathie tubulaire résultant de l'accumulation de gouttelettes hyalines chez les mâles, à toutes les concentrations testées (Dossier n° 90-04-0250-00). Cette dernière pathologie est spécifique du rat mâle et inductible par de nombreux solvants organiques.

DPGEE

Des rats ont reçu 50, 225 ou 1 000 mg/kg/j de DPGEE, par voie orale, pendant 28 jours ; une néphropathie produite par l'accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires a été observée chez les mâles (ECETOC, 1995). C'est une pathologie spécifique du rat mâle, inductible par de nombreux solvants organiques.

DPGDME

L'exposition de rats à 300, 700 ou 4 700 mg/m³ de DPGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 90 jours a entraîné une accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires rénales des mâles exposés aux deux plus fortes concentrations (Dossier n° 90-04-0251-00). C'est une pathologie spécifique du rat mâle, inductible par de nombreux solvants organiques.

TPGBE

L'administration à des rats, de 1 000 mg/kg/j de TPGBE, pendant 13 semaines a entraîné une accumulation de gouttelettes hyalines dans les cellules tubulaires rénales des mâles exposés (NOAEL : 350 mg/kg/j). C'est une pathologie spécifique du rat mâle, inductible par de nombreux solvants organiques (Dowanol[®] TPnB, 1997).

Toxicité neurologique : données expérimentales

Si l'on écarte les signes de dépression du système nerveux central observés dans les études où des éthers de glycol sont administrés à fortes doses¹, très peu de publications rapportent des effets neurotoxiques de ces solvants. En fait, trois études seulement étudient spécifiquement la neurotoxicité d'éthers de glycol.

Goldberg et coll. (1962) ont montré une inhibition dose dépendante du réflexe d'évitement chez des rats exposés à 125, 250, 500, 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm d'EGME, 4 heures par jour, pendant 7 ou 14 jours. C'est un effet qui ne semble pas très spécifique et qui pourrait probablement être induit par n'importe quel solvant organique.

Savolainen (1980) a exposé des rats à 0, 50, 100 ou 400 ppm d'EGME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines. Il a observé une altération de l'activité de plusieurs enzymes des cellules gliales dans tous les groupes exposés et une paralysie du train arrière des animaux au cours de la 2^e semaine d'exposition à la plus forte concentration.

Musshoff et coll. (1999) ont examiné, *in vitro*, les effets des 17 éthers de glycol (EGME, EGEE, EG_iPE, EGBE, EGPhE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGEE, DEGBE, DEGHE, DEGDME, DEGDEE, DEGDBE, TEGDME, 2PG1ME et DPGME) sur les récepteurs du NMDA (N-méthylaspartate) un sous-type de récepteur de l'acide glutamique. Le seul qui ait un effet notable est l'EGPhE, qui entraîne une importante diminution dose-dépendante des courants membranaires induits par le NMDA, décelable lorsque la concentration d'EGPhE dans le milieu est inférieure à 10 µmol/l. La concentration entraînant une inhibition de 50 % (IC₅₀) est d'environ 360 µmol/l. Cette observation est en faveur d'une neurotoxicité importante de l'EGPhE, compatible avec les données cliniques (voir plus bas).

La pauvreté des données expérimentales est regrettable, car au moins deux éthers de glycol (l'EGME et l'EGPhE) ont été responsables de troubles mentaux organiques et, pour l'un d'entre eux (EGME), d'encéphalopathies sévères chez l'homme.

Autres effets toxiques : données expérimentales

EGEE

Des rats et des souris ont reçu 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg/j d'EGEE, par gavage, 5 jours par semaine, pendant 103 semaines. En raison d'une forte

78 1. Ce type d'effet s'observe avec tous les solvants organiques à forte dose.

mortalité à la dose la plus élevée, les animaux survivants de ce groupe ont été sacrifiés à la 18^e semaine, et l'on a observé chez eux une grande fréquence d'ulcères gastriques, probablement responsable de la mortalité (Melnick, 1984). En fin d'étude, on a constaté une hyperplasie surrénalienne chez les animaux traités par 500 ou 1 000 mg/kg/j.

EGBE

Une augmentation dose-dépendante de la fréquence des ulcères gastriques a été observée chez des souris exposées à 62,5, 125 ou 250 ppm d'EGBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 105 semaines (NTP, 1998).

PGDME

Une augmentation du poids des surrénales a été observée chez des rats exposés à 16 000 mg/m³ de PGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 14 jours. Cet effet n'a été observé ni à 5 000, ni à 1 600 mg/m³ (Dossier n° 90-04-0250-00).

DPGDME

Une vacuolisation du cortex surrénalien a été observée chez des rats mâles exposés à 4 700 mg/m³ de DPGDME, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 90 jours. Cet effet n'a été constaté ni chez les femelles exposées à la même concentration, ni chez les animaux des deux sexes exposés à 700 mg/m³ (Dossier n° 90-04-0251-00).

Neurotoxicité chez l'homme

Plusieurs publications rapportent des effets neurotoxiques de deux éthers de l'éthylène glycol, l'EGME et l'EGPhE, chez des individus exposés.

EGME

Sept articles rapportent 32 cas de troubles mentaux organiques imputables à l'EGME. Ils sont décrits dans le tableau 5.I.

EGPhE

Deux publications décrivent des troubles mentaux organiques chez des personnes exposées à l'EGPhE. La première rapporte succinctement que des étudiants en médecine disséquant des pièces anatomiques conservées dans une solution à 1 % d'EGPhE se plaignaient de céphalées, d'asthénie et de

Tableau 5.1 : Troubles mentaux organiques induits par l'EGME : données cliniques

Référence	Sexe/Âge	Exposition	Effets observés
Donley (1936)	F, 45 a	Fabrication de faux-cols Mélange EGME + isopropanol + phtalate de diméthyle Contacts cutanés Formage à chaud entraînant la production de vapeurs et d'aérosols Durée de l'exposition : 6 mois	Céphalées, somnolence, hypersomnie, troubles mnésiques, difficultés de concentration, puis confusion, dysarthrie, ataxie Anémie Amélioration à l'arrêt de l'exposition
Parsons et Parsons (1938)	H, 22 a H, 20 a	Fabrication de faux-cols Mélange EGME + éthanol EGME = 25-76 ppm Ethanol = 70-215 ppm Contacts cutanés Formage à chaud entraînant la production de vapeurs et d'aérosols Durée de l'exposition : 1 an	Irritation oculaire, asthénie, nausées, vomissements, sensations vertigineuses Amaigrissement Ataxie Anémie, leucopénie Amélioration à l'arrêt de l'exposition
Greenburg et coll. (1938)	19 hommes 16 - 26 a	Fabrication de faux-cols Mélange EGME + éthanol EGME = 25 - 76 ppm Ethanol = 70 - 215 ppm Contacts cutanés Formage à chaud entraînant la production de vapeurs et d'aérosols Durée de l'exposition : 1 an	Asthénie (7/19), léthargie (7/19), tremblements (11/19)
Groetschel et Schürmann (1959)	H H H H	Atelier d'imprimerie EGME : solvant des encres Idem Antécédent de syphilis Idem Idem	Hypersomnie, vision floue, hypoacousie, palpitations Guérison à l'arrêt de l'exposition Confusion, hallucinations Anémie, lymphopénie Guérison à l'arrêt de l'exposition Insomnie, hyperémotivité, anorexie, difficultés de concentration Guérison à l'arrêt de l'exposition Céphalées, nausées, sensations vertigineuses Guérison à l'arrêt de l'exposition
Zavon (1963)	H, 22 a H, 45 a H, 29 a H, 52 a Alcoolisme H, 40 a	Impression sur matière plastique EGME : seul solvant employé Idem Idem Idem Idem	Asthénie, hypersomnie, anorexie Céphalées, difficultés mnésiques et de concentration, vision floue, dysarthrie, troubles de l'équilibre, tremblements, somnolence Anémie Hypersomnie, difficultés de concentration, tremblements, amaigrissement Difficultés mnésiques et de concentration, troubles de l'équilibre Anémie, hypoplasie médullaire Amélioration à l'arrêt de l'exposition Somnolence, anxiété, ataxie, hypoacousie, impuissance
Ohl et Wegman (1978)	H, 48 a Alcoolisme H, 45 a	EGME : solvant de nettoyage Contacts cutanés fréquents Idem	Hypersomnie, anorexie, amaigrissement Confusion Anémie, leuconéutropénie, thrombopénie, hypoplasie médullaire Guérison à l'arrêt de l'exposition Léthargie, dysarthrie, troubles de l'équilibre, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, difficultés mnésiques, confusion, énurésie Anémie, neutropénie, hypoplasie médullaire Amélioration à l'arrêt de l'exposition
Cohen (1984)	H, 32 a	Production de microfilms EGME solvant Contacts cutanés fréquents EGME air : 18,2 - 57,8 ppm	Hypersomnie, asthénie, anorexie, prise de poids ↓ leucocytes, lymphocytes, polynucléaires, plaquettes et hémoglobine, ↑ VGM Guérison à l'arrêt de l'exposition

F = femme ; H = homme.

sensations vertigineuses (Froelich et coll., 1984). La seconde rapporte trois cas de troubles mentaux organiques chez des femmes travaillant dans un élevage piscicole et employant l'EGPhE comme anesthésique pour manipuler les saumons. À chaque utilisation, ces femmes se plaignaient de céphalées et d'un syndrome ébrieux. Après un an d'exposition sont apparues une asthénie, une irritabilité, des difficultés mnésiques et de concentration, des idées dépressives. Des tests psychométriques ont confirmé les troubles cognitifs, qui persistaient trois ans après l'arrêt de l'exposition (Morton, 1990).

Autres effets chez l'homme

Laitinen et coll. (1998) ont rapporté une augmentation de l'excrétion urinaire de N-actétylglucosaminidase dans une cohorte de 52 sérigraphistes exposés à des éthers de glycol, principalement à l'EGEE et à l'EGBE. Il est difficile d'imputer ce dysfonctionnement tubulaire rénal aux seuls éthers de glycol en raison d'une coexposition actuelle et passée à d'autres solvants organiques. La même équipe a observé une augmentation de la calciurie parallèle à l'excrétion urinaire des acides alcoxyacétiques, métabolites des éthers de glycol (Laitinen et coll., 1996).

Une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide glucarique a été observée chez 17 peintres exposés à de faibles concentrations d'EGBE (< 7,5 ppm). La liaison avec l'exposition est, ici encore, incertaine en raison d'une coexposition à d'autres nuisances chimiques (Collinot et coll., 1996).

Sept employés de bureau ont été exposés brièvement à l'EGBE qui avait été utilisé pour décaper le sol de leur local, pendant la nuit et en leur absence. Le lendemain matin, une forte odeur de solvant persistait et tous les employés se sont plaints d'une sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures, de nausées et d'asthénie. Quatre mois plus tard, des angiomes nodulaires (taches rubis) auraient commencé d'apparaître sur les membres et le tronc de six des sept personnes exposées (Raymond et coll., 1998). Le rapport de cause à effet est difficile à affirmer en raison de la banalité de ces angiomes qui sont un signe de vieillissement sans signification pathologique particulière.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. Final report on the safety assessment of phenoxyethanol. *J Am Coll Toxicol* 1990, 9 : 259-277

BRESLIN WJ, PHILIPPS JE, LOMAX LG, BARTELS MJ, DITTENBER DA et coll. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1991, 17 : 466-481

BUS JS, CRISSMAN JW, FOX TR, REDMOND J, CIESZLAK FS et coll. Rat and mouse liver and kidney response to inhaled propylene glycol monomethyl ether (PGME). *Toxicologist* 1992, 12 : 234

CARPENTER CP, POZZANI UC, WEIL CS, NAIR JH, KECK GA, SMYTH HF. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 1956, **14** : 114-131

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, BEGLEY KB. The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* 1989, **5** : 601-607

COHEN R. Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production : a case report. *Am J Ind Med* 1984, **6** : 441-446

COLLINOT JP, COLLINOT JC, DESCHAMPS F, DECOLIN D, SIEST G, GALTEAU MM. Evaluation of urinary D-glucaric acid excretion in workers exposed to butyl glycol. *J Toxicol Environ Health* 1996, **48** : 349-358

CORLEY RA, CRISSMAN JW, REDMOND JM, MCGUIRK RJ, CIESZLAK FS, STOTT WT. Adaptive metabolic and pathologic changes following chronic inhalation of propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Occup Hyg* 1996, **2** : 319-329

DONLEY DE. Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. Report of a case. *J Ind Hyg Toxicol* 1936, **18** : 571-577

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-03-0103-00. 1-(1,1-diméthyléthoxy)-propan-2-ol. ARCO CHEMIE Nederland, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0250-00. 1,2-diméthoxypropane. DOW Stade GmbH 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 93-06-0504-00. 1,2-diéthoxypropane. SYNTHETIC CHEMICALS Ltd 1993

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 91-06-0322-00. Acétate d'éther monométhylique du dipropylène glycol. 3 M, 1990

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 96-01-0386-00. Ethoxypropoxypropanol. BP CHEMICALS SNC, 1996

DOSSIER DE NOTIFICATION CEE N° 90-04-0251-00. Ether diméthylique du dipropylène glycol. DOW Stade GmbH 1990

DOWANOL® DPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

DOWANOL® TPnB. Tox/Ecotox Summary. Dox Chemical Company, 1997

ECETOC WORKING GROUP. Technical Report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals* 1995, **64** : 1-348

FROELICH KW, ANDERSEN LM, KNUTSEN A, FLOOD PR. Phenoxyethanol as a nontoxic substitute for formaldehyde in the long-term preservation of human anatomical specimens for dissection and demonstration purposes. *Anat Rec* 1984, **208** : 271-278

GAUNT IF, COLLEY J, GRASSO P, LANSDOWN ABG, GANGOLLI SD. Short-term toxicity of diethylene glycol monoethyl ether in the rat, mouse and pig. *Food Cosmet Toxicol* 1968, **6** : 689-705

GILL MW, FOWLER EH, GINGELL R, LOMAX LG, CORLEY RA. Subchronic dermal toxicity and sial neurotoxicity of triethylene glycol monomethyl ether in CD rats. *Int J Toxicol* 1998, **17** : 1-22.

GINGELL R, BOATMAN RJ, CORLEY RA, KNAAK JB, ROSICA KA, WISE RC. Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 293-303

GOLDBERG ME, HAUN C, SMYTH HF JR. Toxicologic implication of altered behavior induced by an industrial vapor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962, **4** : 184-164

GRANT D, SULSH S, JONES HB, GANGOLLI SD, BUTLER WH. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 187-200

GREENBURG L, MAYERS MR, GOLDWATER LJ, BURKE WJ, MOSKOWITZ S. Health hazards in the manufacture of « fused collars ». I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *J Ind Hyg Toxicol* 1938, **20** : 134-147

GROETSCHEL H, SCHERMANN D. Gruppenerkrankung bei der Anwendung von Äthylenglykol-monomethyläther als Lösemittel in einer Druckerei. *Archiv für Toxikologie* 1959, **17** : 243-251

HALL DE, LEE FS, AUSTIN P, FAIRWEATHER FA. Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1966, **4** : 263-268

HEINONEN T, VAINIO H. Dose-dependent toxicity of ethylene glycol monomethyl ether vapour in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981, **6** : 275-280

HOBSON DW, D'ADDARIO AP, BRUNER RH, UDDIN DE. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 339-348

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-175

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology* 1990a, **62** : 265-274

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990b, **44** : 602-608

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Induction of r-GTP by ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Ind Health* 1991, **7** : 473-478

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, ARASHIDANI K, YOSHIKAWA M, KODAMA Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic gamma-glutamyl transpeptidase. *Toxicology* 1992, **76** : 49-57

KESTEN HD, MULINOS MG, POMERANTZ L. Pathologic effects of certain glycols and related compounds. *Arch Pathol* 1939, **27** : 447-465

KRASAVAGE WJ. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 349-355

LAITINEN J, LIESIVUORI J, SAVOLAINEN H. Urinary alkoxyacetic acids and renal effects of exposure to ethylene glycol ethers. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 595-600

LAITINEN J, LIESIVUORI J, SAVOLAINEN H. Urinary NAG and GAG as biomarkers of renal effects in exposure to 2-alkoxyalcohols and their acetates. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 595-600

LANDRY TD, GUSHOW TS, YANO BL. Propylene glycol monomethyl ether : a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 627-630

MELNICK RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 147-155

MILLER RR, AYRES JA, CALHOUN LL, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981, **61** : 368-377

MILLER RR, AYRES JA, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 49-54

MILLER RR, HERMAN EA, YOUNG JT, LANDRY TD, CALHOUN LL. Ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether : metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies. *Environ Health Perspect* 1984a, **57** : 233-239

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, CALHOUN LL, KASTL PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984b, **75** : 521-530

MORTON WE. Occupational phenoxyethanol neurotoxicity : a report of three cases. *J Occup Med* 1990, **32** 42-45

NTP. Technical Report - Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS n° 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) - NTP - TR 484 - US Dep. *Health Hum Serv* 1998

OHI G, WEGMAN DH. Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. *J Occup Med* 1978, **20** : 675-676

PARSONS CE, PARSONS MEM. Toxic encephalopathy and « granulopenic anemia » due to volatile solvents in industry : report of two cases. *J Ind Hyg Toxicol* 1938, **20** : 124-133

RAYMOND LW, WILLIFORD LS, BURKE WA. Eruptive cherry angiomas and irritant symptoms after one acute exposure to the glycol ether solvent 2-butoxyethanol. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 1059-1064

SAVOLAINEN H. Glial cell toxicity of ethyleneglycol monomethylether vapor. *Environ Res* 1980, **22** : 423-430

TRUHAUT R, DUTERTRE-CATELLA H, PHU-LICH N, HUYEN VN. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 117-127

VALENTINE R, O'NEILL AJ, LEE KP, KENNEDY GL JR. Subchronic inhalation toxicity of diglyme. *Food Chem Toxicol* 1999, **37** : 75-86

VERSCHUUREN HG. Toxicological studies with propylene glycol n-butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 311-318

ZAVON MR. Methyl cellosolve intoxication. *Am J Ind Hyg* 1963, **24** : 36-41