

4

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë des éthers de glycol a fait l'objet de nombreuses études expérimentales. La plupart d'entre elles ont été conduites pour des évaluations quantitatives de la toxicité (doses toxiques et surtout doses létales) et les données qualitatives concernant les effets produits (cliniques, biologiques ou histologiques) sont généralement très succinctes.

Données expérimentales

Dans les études expérimentales, les éthers de glycol ont été administrés par voies digestive, percutanée, respiratoire et parentérale. En raison de la faible volatilité de ces solvants, les intoxications systémiques produites par inhalation sont rarement sévères et aux concentrations de vapeur saturantes, les animaux exposés présentent principalement des signes d'irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes. À doses égales, les intoxications produites par administration digestive sont plus sévères que celles résultant de l'application cutanée des éthers de glycol. Cependant, ces derniers sont bien absorbés à travers la peau et peuvent être responsables d'intoxications systémiques massives, lorsqu'ils sont administrés par voie percutanée.

La toxicité aiguë des éthers de l'éthylène glycol est plus élevée que celle des éthers correspondants du diéthylène glycol ou du triéthylène glycol qui est elle-même plus importante que celles des éthers du propylène glycol, du dipropylène glycol ou du tripropylène glycol. Dans chacune des séries de l'éthylène glycol et du diéthylène glycol, la toxicité aiguë systémique après administration orale est d'autant plus marquée que le poids moléculaire du composé est plus élevé. En cas d'application cutanée de la substance testée, la situation est plus complexe car, dans la série de l'éthylène glycol, l'absorption est d'autant plus importante que la chaîne alcoylée est plus courte ; par ailleurs les dérivés de l'éthylène glycol sont mieux absorbés que les éthers correspondants du diéthylène glycol. Quelle que soit la série considérée, la toxicité des acétates est équivalente, mole pour mole, à celle des éthers de glycol correspondants, car la liaison ester est très rapidement hydrolysée après l'absorption (et même dès le tube digestif en cas d'administration orale).

Les effets observés chez les animaux intoxiqués sont toujours très succincte-

Ces études ne permettent donc pas véritablement d'évaluation de la toxicité aiguë des éthers de glycol pour l'homme. Elles montrent, cependant, que tous, à l'instar de n'importe quel solvant organique, induisent une dépression du système nerveux central et qu'en cas de surdosage massif une atteinte rénale, principalement tubulaire, est produite. Elles mettent aussi en évidence, l'effet hémolysant de l'EGnPE, de l'EGiPE, de l'EGBE et de leurs acétates. L'EGME est l'un des éthers de glycol dont la toxicité aiguë est la mieux étudiée ; les données disponibles montrent que des effets toxiques testiculaires sont également observables après administration unique. En revanche, pour de nombreux autres composés dont la toxicité hématologique et/ou testiculaire est démontrée à doses répétées (EGMEA, EGEE, EGEEA, EGPhE, EGDME, DEGME, DEGBE, DEGDME, TEGDME), les données disponibles ne permettent pas de véritable évaluation du risque en cas d'intoxication aiguë. Le texte et les tableaux ci-dessous présentent les données disponibles sur la toxicité aiguë expérimentale de chacun des éthers de glycol.

EGME et EGMEA

L'intoxication aiguë systémique par l'EGME se traduit par une dépression du système nerveux central et une atteinte tubulaire rénale (Smyth et coll., 1941 ; Karel et coll., 1947 ; Carpenter et coll., 1956) (tableau 4.I). Après l'administration intra-péritonéale de 200 mg/kg d'EGME, Lazewska et coll. (1993) ont observé, chez le rat, une diminution transitoire des activités de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et de l'acide delta-aminolévulinique déshydratase plasmatique (Lazewska et coll., 1993). Dans la même espèce, au décours de l'intoxication, une atteinte testiculaire a été mise en évidence après une administration orale unique de 50 mg/kg d'EGME (Holloway et coll., 1990) ou une exposition de 4 heures à une concentration atmosphérique de 625 ppm (Doe, 1984).

La toxicité aiguë de l'EGMEA est semblable à celle de l'EGME qui est son premier métabolite. Elle n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études. La dose létale 50 par voie orale est de 3,93 g/kg chez le rat, 1,25 g/kg chez le cobaye (Smyth et coll., 1941) et 3,1 g/kg chez la souris (RTECS, 1999). Elle est de 5,25 ml/kg, par voie percutanée, chez le lapin (RTECS, 1999). Les effets rapportés chez les animaux intoxiqués sont une dépression du système nerveux central et une atteinte tubulaire rénale (Carpenter et coll., 1956).

EGEE et EGEEA

Les données quantitatives publiées concernant les voies digestive, cutanée et respiratoire sont résumées dans le tableau 4.I. Les effets rapportés au cours de ces intoxications aiguës expérimentales par l'EGEE sont seulement cliniques : ataxie, troubles de conscience et dépression respiratoire. À l'autopsie des animaux, des lésions rénales sont généralement présentes. Les atteintes hématologiques et testiculaires qui sont observées après administrations répétées

Tableau 4.1 : Toxicité aiguë des éthers de glycol : données expérimentales

Espèce	Voie	Effet	Dose	Références
EGME				
Cobaye	orale	DL 50	0,95 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	0,89 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Rat	orale	DL 50	2,46 g/kg	Smyth et coll., 1941
Rat	orale	DL 50	3,25 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Souris	orale	DL 50	2,15 g/kg	Karel et coll., 1947
Souris	orale	DL 50	3,4 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Lapin	cutanée	DL 50	1,34 ml/kg	Carpenter et coll., 1956
Rat	respiratoire	CL 50	1 500 ppm x 7 h	RTECS, 1999
Souris	respiratoire	CL 50	1 480 ppm x 7 h	RTECS, 1999
EGEE				
Cobaye	orale	DL 50	1,4 - 2,595 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; ECETOC, 1995
Lapin	orale	DL 50	1,275 - 3,1 g/kg	Carpenter et coll., 1956 ; RTECS, 1999
Rat	orale	DL 50	2,125 - 5,487 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Carpenter et coll., 1956 ; ECETOC, 1995
Souris	orale	DL 50	2,451 - 4,831 g/kg	ECETOC, 1995
Lapin	cutanée	DL 50	3,311 - 3,9 g/kg	Carpenter et coll., 1956 ; Daughtrey et coll., 1984
Rat	respiratoire	CL 50	2 000 ppm x 7 h	RTECS, 1999
			4 300 ppm x 4 h	Carpenter et coll., 1956
Souris	respiratoire	CL 50	1 820 ppm x 7 h	RTECS, 1999
EGEEA				
Cobaye	orale	DL 50	1,91 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	1,95 g/kg	Carpenter, 1947
Rat	orale	DL 50	2,9 - 5,1 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Truhaut et coll., 1979
Lapin	cutanée	DL 50	10,3 - 10,5 g/kg	Carpenter, 1947 ; Truhaut et coll., 1979
Cobaye	cutanée	DL 50	18,8 g/kg	Carpenter, 1947
Rat	respiratoire	CL 50	2 200 ppm x 8 h	Pozzani et coll., 1959
EGBE				
Cobaye	orale	DL 50	1,2 - 1,4 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Gingell et coll., 1998
Lapin	orale	DL 50	0,32 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Rat	orale	DL 50	0,53 - 2,8 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Carpenter et coll., 1956
Souris	orale	DL 50	1,23 g/kg	Carpenter et coll., 1956
Cobaye	cutanée	DL 50	0,207 - 4,80 g/kg	Roudabush et coll., 1965 ; Wahlberg et Boman, 1979
Lapin	cutanée	DL 50	0,100 - 0,612 g/kg	Carpenter et coll., 1956 ; Roudabush et coll., 1965 ; Duprat et Gradiski, 1979
Rat	respiratoire	CL 50	450 - 486 ppm x 4 h	Dodd et coll., 1983
DEGEE				
Cobaye	orale	DL 50	3,67 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	3,62 g/kg	RTECS, 1999
Rat	orale	DL 50	5,5 - 8,69 g/kg	Laug et coll., 1939 ; Smyth et coll., 1941
Souris	orale	DL 50	6,6 - 7,835 g/kg	Laug et coll., 1939 ; Berte et coll., 1986
Lapin	cutanée	DL 50	4,1 - 8,4 g/kg	Hanzlik et coll., 1947 ; RTECS, 1999
Rat	cutanée	DL 50	6 g/kg	RTECS, 1999
DEGBE				
Cobaye	orale	DL 50	2 g/kg	Smyth et coll., 1941
Lapin	orale	DL 50	2,2 - 2,7 g/kg	Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996
Rat	orale	DL 50	6,56 - 11,9 g/kg	Smyth et coll., 1941 ; Draize et coll., 1948
Souris	orale	DL 50	2,4 - 6,5 g/kg	Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996
Lapin	cutanée	DL 50	2,76 - 5,4 g/kg	Draize et coll., 1948 ; Gingell et coll., 1996
Rat	respiratoire	CL 50	8 693 ppm x 4 h	ECETOC, 1995
2PG1ME				
Chien	orale	DL 50	5 - 9,2 g/kg	ECETOC, 1995 ; RTECS, 1999
Lapin	orale	DL 50	5,7 g/kg	RTECS, 1999

n'ont pas été recherchées (Waite et coll., 1930 ; Smyth et coll., 1941 ; Karel et coll., 1947 ; Carpenter et coll., 1956).

La toxicité de l'EGEEA est semblable à celle de l'EGEE qui est son principal métabolite. Les effets rapportés chez les animaux intoxiqués sont une dépression du système nerveux central et à l'autopsie, une atteinte rénale. Les effets hématologiques et testiculaires caractéristiques de l'intoxication à doses répétées n'ont pas été recherchés (Smyth et coll., 1941 ; Carpenter, 1947 ; Pozzani et coll., 1959 ; Truhaut et coll., 1979).

EGnPE et EGNPEA

La toxicité aiguë de l'EGnPE n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études. La DL 50 par voie orale est de 3,09 g/kg chez le rat (Katz et coll., 1984) et de 1,774 g/kg chez la souris (RTECS, 1999) ; elle est de 1 à 5 ml/kg, par voie percutanée, chez le rat (Katz et coll., 1984). La CL 50 n'a pu être établie car elle est supérieure à la concentration de vapeur saturante. Quelle que soit la voie d'administration, les signes d'intoxication observés sont une dépression du système nerveux central et une hémolyse (Katz et coll., 1984).

La toxicité aiguë de l'EGnPEA est semblable à celle de l'EGnPE qui est son premier métabolite. Chez le rat, la DL 50 par voie orale est de 9,456 g/kg ; elle est supérieure à 20 ml/kg, par voie percutanée. Quelle que soit la voie d'administration, les effets rapportés sont une dépression du système nerveux central et une hémolyse (Katz et coll., 1984).

EGiPE

La DL 50 de l'EGiPE administré par voie orale est de 5,6 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1969) et de 2,3 g/kg chez la souris (ECETOC, 1995). Elle est de 1,6 g/kg, par voie percutanée, chez le lapin (Smyth et coll., 1969). La CL 50 chez le rat est de 4 000 ppm × 4 h ; elle est de 1 930 ppm × 7 h, chez la souris (Smyth et coll., 1969). Quelle que soit la voie d'administration, les signes d'intoxication rapportés sont une dépression du système nerveux central et une hémolyse. Un effet hémolysant est décelable, chez le rat, après une exposition de 4 heures à 62 ppm ; il ne l'est plus à 32 ppm (Carpenter et coll., 1956).

EGBE et EGBEA

Les données quantitatives publiées, concernant la toxicité aiguë de l'EGBE sont résumées dans le tableau 4.I. Quelle que soit la voie d'administration, les signes d'intoxication aiguë rapportés sont une dépression du système nerveux central, une hémolyse et une atteinte tubulaire rénale. Aux plus fortes doses, une atteinte hépatique modérée est parfois observée (Smyth et coll., 1941 ;

Werner et coll., 1943 ; Carpenter et coll., 1956 ; Roudabush et coll., 1965 ; Duprat et Gradiski, 1979 ; Wahlberg et Boman, 1979 ; Dodd et coll., 1983 ; Gingell et coll., 1998).

La toxicité aiguë de l'EGBEA est semblable à celle de l'EGBE qui est son premier métabolite. Chez le rat la DL 50 par voie orale est de 2,4-3,0 g/kg (Truhaut et coll., 1979). Elle est de 3,2 g/kg chez la souris (RTECS, 1999). Chez le lapin, la DL 50 par voie percutanée est de 1,5 g/kg (Truhaut et coll., 1979). Quelle que soit la voie d'administration, les effets rapportés sont une dépression du système nerveux central, une hémolyse et une atteinte tubulaire rénale (Truhaut et coll., 1979). L'exposition de rats à la concentration de

DEGME

La DL 50 du DEGME administré par voie orale est de 4,16 g/kg chez le cobaye, 7,19 g/kg chez le lapin, 9,21 g/kg chez le rat et 2,61 g/kg chez la souris (Smyth et coll., 1941 ; RTECS, 1999). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central, mais les effets hématologiques et testiculaires observés à doses répétées ne semblent pas avoir été recherchés.

DEGDME

La toxicité aiguë du DEGDME n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études. La DL 50 par voie orale est comprise entre 5 et 5,4 g/kg chez le rat (ECETOC, 1995 ; RTECS, 1999), entre 2,98 et 6 g/kg chez la souris (Plasterer et coll., 1985 ; RTECS, 1999). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central, mais les atteintes hématologiques et testiculaires caractéristiques de l'intoxication à doses répétées ne semblent pas avoir été recherchées.

DEGDDE

Les seules données publiées concernant la toxicité aiguë du DEGDDE sont des DL 50 par voie orale chez le cobaye, le rat et la souris (Smyth et coll., 1941 ; Plasterer et coll., 1985). Elles sont respectivement de 1,85, 4,97 et 3,67 g/kg. Les effets toxiques induits ne sont pas décrits.

TEGME

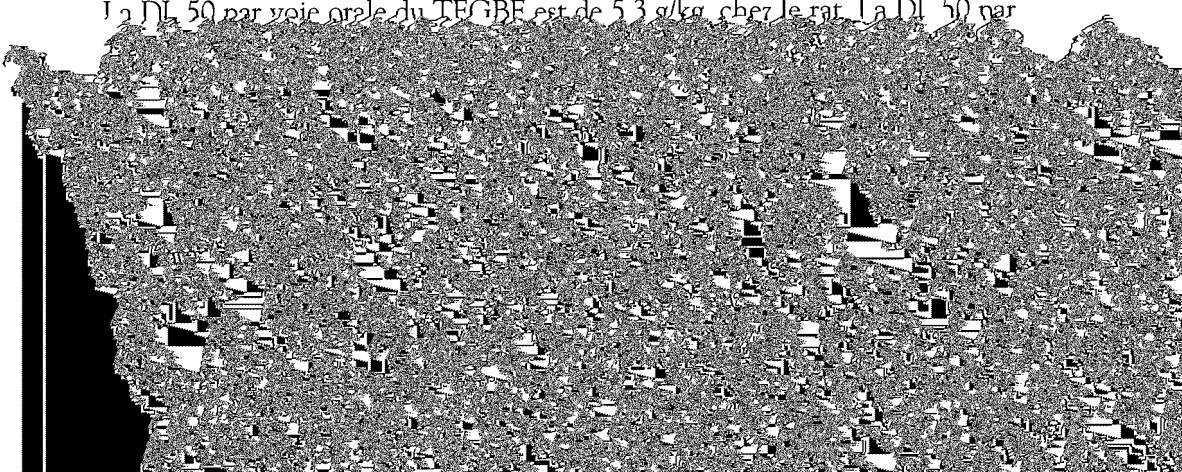
Une seule étude de la toxicité aiguë du TEGME est publiée (Smyth et coll., 1962). Elle établit des DL 50 de 11,8 g/kg par voie orale chez le rat et de 7,4 g/kg par voie percutanée chez le lapin. Les effets toxiques ne sont pas rapportés. L'exposition de rats à une concentration de vapeur saturante pendant 8 heures n'a pas produit de signe d'intoxication (Smyth et coll., 1962).

TEGEE

Les données publiées concernant la toxicité aiguë du TEGEE sont seulement quantitatives. La DL 50 par voie orale est de 7,75-10,61 g/kg chez le rat, 5,80 g/kg chez la souris, 3,07 g/kg chez le cobaye (Smyth et Carpenter, 1948 ; RTECS, 1999). La DL 50 par voie percutanée est de 8,2 g/kg chez le lapin.

TEGBE

La DL 50 par voie orale du TEGBE est de 5,3 g/kg chez le rat. La DL 50 par



2PG1ME et 2PG1MEA

Les données quantitatives publiées concernant la toxicité aiguë du 2PG1ME sont résumées dans le tableau 4.I. Quelle que soit la voie d'administration, les effets toxiques observés sont : une dépression du système nerveux central et à fortes doses (> 3 g/kg, par voie orale, chez le rat) de discrètes atteintes hépatique et rénale (Rowe et coll., 1954 ; Smyth et coll., 1962).

La toxicité aiguë du 2PG1MEA est semblable à celle du 2PG1ME qui est son premier métabolite. Sa DL 50 par voie orale est de 8,532 g/kg, chez le rat (RTECS, 1999). La DL 50 par voie percutanée est supérieure à 5 g/kg, chez le lapin (RTECS, 1999). L'exposition de rats à une concentration atmosphérique de 4 345 ppm pendant 6 heures n'a pas produit d'effet toxique cliniquement décelable (RTECS, 1999).

2PG1EE et 2PG1EEA

La DL 50 par voie orale du 2PG1EE est de 7,11 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1941). La DL 50 par voie percutanée est de 8,1 g/kg, chez le lapin (Draize et coll., 1944). Quelle que soit la voie d'administration, les effets observés sont une dépression du système nerveux central et une atteinte rénale modérée. Quand les animaux sont exposés à des concentrations élevées de vapeurs du solvant, il s'y ajoute des signes d'irritation des voies aériennes (ECETOC, 1995).

La toxicité aiguë du 2PG1EEA est semblable à celle du 2PG1EE qui est son premier métabolite. Sa DL 50 par voie orale chez le rat est supérieure à 5 ml/kg. Le seul effet rapporté chez les animaux intoxiqués est une dépression du système nerveux central (ECETOC, 1995).

2PG1BE

La DL 50 par voie orale du 2PG1BE chez le rat est de 2,83-3,3 g/kg (Verschuuren, 1996). La DL 50 par voie percutanée chez le lapin est de 1,4-3,56 g/kg (Smyth et coll., 1969 ; Verschuuren, 1996). Le seul effet toxique systémique est une dépression du système nerveux central. Aucun effet toxique systémique n'a été observé chez des rats exposés pendant 8 heures à des vapeurs à la concentration saturante (Smyth et coll., 1969).

2PG1tBE

La DL 50 par voie orale du 2PG1tBE est de 3,77 g/kg (Dossier 90-03-0103-00) chez le rat. La DL 50 par voie percutanée, chez le lapin, est supérieure à 2 g/kg (Dossier 90-03-0103-00). Les seuls signes d'intoxication systémique observés traduisent une dépression du système nerveux central (Dossier 90-03-0103-00).

2PG1PhE

La toxicité aiguë du 2PG1PhE a été très peu étudiée. La DL 50 par voie orale chez le rat est de 2,83 g/kg chez les mâles et 3,73 g/kg, chez les femelles (ECETOC, 1995). Chez le lapin, la DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg. Les effets toxiques observés ne sont pas rapportés.

1PG2ME et 1PG2MEA

Le 1PG2ME n'est pas commercialisé en tant que tel. C'est une impureté des préparations commerciales de 2PG1ME. Sa toxicité aiguë est très mal connue. Sa DL 50 par voie orale chez le rat est de 5,71 g/kg (Smyth et coll., 1941).

La DL 50 du 1PG2MEA est supérieure à 5 g/kg par voie orale chez le rat et supérieure à 2 g/kg par voie percutanée chez le lapin. Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central mais les effets testiculaires observés à doses répétées n'ont pas été recherchés (ECETOC, 1995).

PGDME

La DL 50 du PGDME par voie orale est de 3,60 g/kg chez le rat (Dossier n° 90-04-0250-00). La CL 50 est comprise entre 37 et 108 g/m³ pendant 4 heures, dans la même espèce (Dossier n° 90-04-0250-00). La DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg, chez le lapin (Dossier n° 90-04-0250-00). Quelle que soit la voie d'administration, le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

PGDEE

Les DL 50 du PGDEE par voie orale et par voie percutanée sont supérieures à 2 g/kg, chez le rat (Dossier n° 93-06-0504-00). Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

DPGME et DPGMEA

La DL 50 du DPGME par voie orale est de 5,20 g/kg chez le rat (Rowe et coll., 1954) et 7,1 g/kg chez le chien (Shideman et Procita, 1951). La DL 50 par voie percutanée est de 10-14 g/kg chez le lapin (ECETOC, 1995). Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

Les DL 50 du DPGMEA par voie orale et par voie percutanée sont supérieures à 5 g/kg, chez le rat (Dossier n° 91-06-0322-00). Le seul effet toxique systémique rapporté est une dépression du système nerveux central.

DPGEE

La DL 50 du DPGEE par voie orale est de 3,71-9,10 g/kg chez le rat (Smyth et coll., 1941 ; ECETOC, 1995). Dans la même espèce, par voie percutanée, elle est supérieure à 2 g/kg (Dossier n°96-01-0386-00). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central.

DPGBE

Les DL 50 du DPGBE par voie orale, chez le rat et la souris, sont respectivement de 4,4 g/kg et 2,16 g/kg. Les seuls effets toxiques systémiques observés sont des signes de dépression du système nerveux central. La DL 50 par voie percutanée est supérieure à 2 g/kg, chez le rat. L'exposition de rats des deux sexes à 42,1 ppm de vapeurs de DPGBE (concentration maximale de vapeurs atteinte dans les conditions de l'exposition), pendant 4 heures, n'a produit aucun effet. Dans la même espèce, l'exposition à une concentration de 7 040 mg/m³ d'un aérosol de DPGBE pendant 4 heures n'a pas eu d'autres

Intoxications aiguës humaines

Les cas publiés d'intoxication aiguë humaine par des éthers de glycol sont très peu nombreux.

Young et Woolner (1946) ont rapporté un cas d'intoxication aiguë mortelle par l'EGME. Un homme de 40 ans a été hospitalisé plusieurs heures après avoir ingéré environ 250 ml du solvant. A l'arrivée en milieu hospitalier, il était comateux et on notait une hyperventilation. Il est décédé 5 heures plus tard, sans avoir repris connaissance. L'autopsie a montré une gastrite et une pancréatite hémorragiques, une stéatose hépatique et une atteinte tubulaire rénale.

Nitter-Hauge (1970) a publié deux autres cas d'intoxication aiguë par l'EGME. Ces deux hommes de 41 et 23 ans avaient ingéré chacun 100 ml d'EGME. Tous deux ont été hospitalisés pour une agitation et une confusion et le bilan biologique a révélé une acidose métabolique. Le premier avait, en outre, une discrète insuffisance rénale, une protéinurie et une oxalaturie élevée. Ces deux sujets intoxiqués ont été traités symptomatiquement et ont reçu de l'éthanol. Ils ont tous deux guéri sans séquelle.

Bonitenko et coll. (1990) ont rapporté trois cas d'intoxication aiguë par l'EGME et dix cas d'intoxication aiguë par l'EGEE. Les sujets intoxiqués étaient des hommes de 18 à 58 ans et au moins quatre d'entre eux étaient des alcooliques connus. Les doses ingérées étaient comprises entre 50 et 100 ml pour l'EGME, 50 et 200 ml pour l'EGEE. Les premiers signes d'intoxication sont survenus 3 à 18 heures après la prise ($m = 6,9 \pm 1,3$) ; il s'agissait de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques, de diarrhée et d'un syndrome ébrié, puis d'un coma et d'une acidose métabolique, parfois associée à une hypokaliémie. Trois malades ont développé un œdème aigu pulmonaire et deux d'entre eux un collapsus cardio-vasculaire ; ces derniers sont décédés. Un troisième sujet intoxiqué est mort d'une pancréatite nécrotique. Les trois décès sont survenus 46 à 70 heures après la prise. Chez les malades ayant guéri, au décours de l'intoxication, on a observé des atteintes hépatique (cytolytique) et rénale bénignes, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie.

Fucik (1969) a rapporté l'intoxication d'une femme de 44 ans qui avait accidentellement ingéré 40 ml d'EGEE. Elle s'était rapidement plainte de sensations vertigineuses et de douleurs thoraciques et avait perdu connaissance. À son arrivée en milieu hospitalier, elle était dans un coma agité, polypnéique, avec une odeur cétonique de l'haleine et elle a présenté une

Six cas d'intoxication aiguë par l'EGBE ont été publiés. Ils sont présentés dans le tableau 4.II. Dean et Krenzelok (1992) ont rapporté une série de 24 cas d'intoxication d'enfants qui avaient ingéré des préparations nettoyantes contenant 0,5 à 9,9 % d'EGBE. Aucun de ces jeunes enfants (7 mois-9 ans) n'a eu de signe d'intoxication systémique, probablement parce que les quantités ingérées étaient très faibles (Buckley et coll., 1993 ; Dean et Krenzelok, 1993). Carpenter et coll. (1956) ont exposé des volontaires à 98 ppm ($\times 8$ h), 113 ppm ($\times 4$ h) ou 196 ppm ($\times 4$ ou 8 h) d'EGBE. Les seules manifestations rapportées sont des signes d'irritation modérée des yeux et des voies aériennes supérieures, des céphalées et des vomissements.

Un homme qui avait ingéré 300 ml de DEGEE a été hospitalisé avec des troubles de conscience, une polypnée, une acidose et une protéinurie. Il a été traité symptomatiquement et a guéri (Browning, 1965).

Pour la plupart des éthers de glycol, il n'y a donc pas d'information publiée concernant la toxicité aiguë pour l'espèce humaine. En revanche, les données cliniques et expérimentales sont suffisantes pour dresser un tableau des intoxications aiguës par l'EGME, l'EGEE, l'EGBE et leurs acétates et pour en proposer un traitement.

L'intoxication aiguë systémique par ces solvants fait généralement suite à leur ingestion. Elle pourrait également résulter d'une contamination cutanée étendue, mais il n'a été rapporté aucun cas où cette voie était en cause.

L'intoxication aiguë par l'EGME, l'EGEE ou leurs acétates se traduit par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique avec augmentation des indosés anioniques et une néphropathie tubulaire. En revanche, il n'y a pas d'hyperosmolalité car, aux doses toxiques, les concentrations plasmatiques des éthers de glycol sont insuffisantes pour augmenter significa-

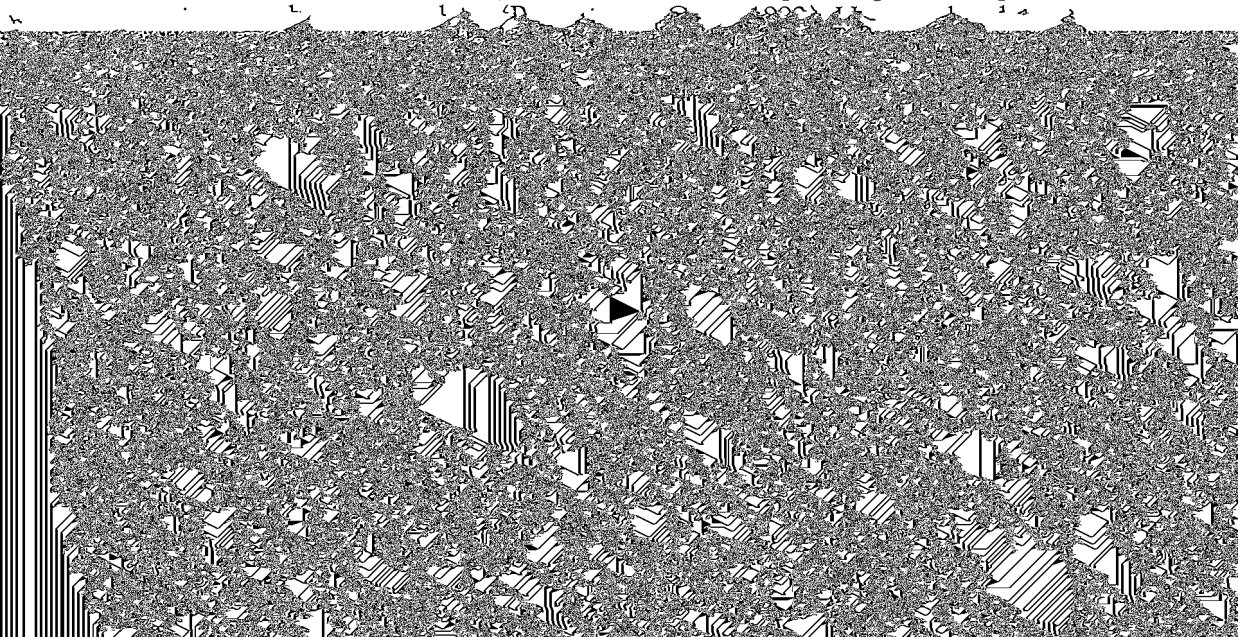


Tableau 4.II : Intoxications aiguës humaines par l'EGBE

Référence	Age/Sexe	Quantité ingérée	Effets
Rambourg Scheppens et coll. (1987 et 1988)	50a/F	30 - 60 ml	H12 : coma, acidose métabolique, insuffisance rénale à diurèse conservée, hypokaliémie, oxalaturie Probable hémolyse (hémoglobinurie et anémie) Traitement symptomatique Guérison
Gijzenbergh et coll. (1989)	23 a/F	25 à 30 g + éthanol (5 - 6,5 g)	H1 : coma Lavage gastrique H4 : réveil, acidose métabolique Traitement symptomatique ; hémodialyse Probable hémolyse (hémoglobinurie et chute du taux d'hémoglobine) Guérison - EGBE plasma : concentration maximale à H1 (432 mg/l) - Ethanol plasma : concentration maximale à H1 (35,6 mg/l) - Acide butoxyacétique urinaire : concentration maximale à H24 (8 g/g créatinine)
Bauer et coll. (1992)	53 a/M	45,5 g + éthanol (10 g)	H10 : coma, acidose métabolique, trou anionique, hypokaliémie, protéinurie, discrète élévation de la créatinine plasmatique, OAP lésionnel Traitement symptomatique Guérison
Gualtieri et coll. (1995)	18 a/M	79 - 106 g 106 g	Acidose métabolique Traitement par hémodialyse et éthanol Discrète élévation des transaminases Guérison en 3 jours Réintoxication, 12 jours après la première prise Ethanol et hémodialyse d'emblée Pas de signe clinique ou biologique d'intoxication
Burkhart et Donovan (1998)	19 a/M Débilité mentale	140 - 300 g + propylène glycol + potasse + éthanolamine	H1 : vomissements, hypotension artérielle Lavage gastrique + charbon activé H 3,5 : coma, convulsions, CIVD, pneumopathie d'inhalation, acidose mixte Traitement symptomatique et hémodialyse Hémolyse probable (hémoglobinurie et chute de l'hématocrite) Amélioration progressive, mais persistance de séquelles neurologiques (mutité et mouvements anormaux)
Mc Kinney et coll. (1998)	51a/F	non précisé + isopropanol	H 1,5 : vomissements, somnolence. Intubation, lavage gastrique, charbon activé. H 2,5 : hypotension, acidose métabolique et hyperchlorémie ; isopropanolémie : 30 mg/l. Persistance des troubles métaboliques pendant 44 heures malgré un traitement symptomatique et l'administration d'éthanol. Guérison.

avec augmentation des indosés anioniques (mais sans trou osmolaire : Browning et Curry, 1992), une hémolyse habituellement modérée, une néphropathie aiguë tubulaire. Une hypokaliémie est parfois notée. Le traitement proposé est le même que celui indiqué, ci-dessus, pour l'EGME et l'EGEE.

BIBLIOGRAPHIE

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

BALLANTYNE B, MYERS RC. The comparative acute toxicity and primary irritancy of the monohexyl ethers of ethylene and diethylene glycol. *Vet Hum Toxicol* 1987, **29** : 361-366

BAUER P, WEBER M, MUR JM, PROTOIS JC, BOLLAERT PE et coll. Transient non-cardiogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether. *Intensive Care Med* 1992, **18** : 250-251

BERTE F, BIANCHI A, GREGOTTI C, BIANCHI L, TATEO F. In vivo and in vitro toxicity of carbitol. *Boll Chim Farm* 1986, **125** : 401-403

BONITENKO I, KUTSENKO SA, KOPOSOV ES, BONITENKO E. Acute poisoning with ethylene glycol esters. *Klin Med* 1990, **68** : 126-130

BROWNING E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. *Elsevier Amsterdam* 1965, 632-634

BROWNING RG, CURRY SC. Effect of glycol ethers on plasma osmolality. *Hum Exp Toxicol* 1992, **11** : 488-490

BUCKLEY N, WHYTE IM, DAWSON AH. Poison center data misleading. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993, **31** : 499-500

BURKHART KK, DONOVAN JW. Hemodialysis following butoxyethanol ingestion. *Clin Toxicol* 1998, **36** : 723-725

CARPENTER CP. « Cellosolve ». *JAMA* 1947, **29** : 880

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

DAUGHTREY WC, WARD DP, LEWIS SC, PETERSON DR. Acute toxicity of dermally applied 2-ethoxyethanol. *Toxicologist* 1984, **4** : 180

DEAN BS, KRENZELOK EP. Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992, **30** : 557-563

DEAN BS, KRENZELOK EP. Replies to the editor : EGBE 10 mL of 10 % solution is not 'significant'. *Clin Toxicol* 1993, **31** : 503-504

DODD DE, SNELLINGS WM, MARONPOT RR, BALLANTYNE B. Ethylene glycol monobutyl ether : acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **68** : 405-414

DOE JE. Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 199-206

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 monométhylque 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 diméthylque 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

DRAIZE JH, WOODARD G, CALVERY HO. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharmacol Exp Therap* 1944, **82** : 377-390

DRAIZE JH, ALVAREZ E, WHITESELL MF, WOODARD G, HAGAN EC, NELSON AA. Toxicological investigations of compounds proposed for use as insect repellents. A. Local and systemic effects following topical skin application - B. Acute oral toxicity - C. Pathological examination. *J Pharmacol Exp Therap* 1948, **93** : 26-39

DUPRAT P, GRADISKI D. Percutaneous toxicity of butylcellosolve (EGBE). *IRCS Medical Science* 1979, **7** : 26

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

FUCIK J. Otrava etylenglykolmonoetyleterem. *Pracovni Lekarstvi* 1969, **21** : 116-118

GIJSENBERGH FP, JENCO M, VEULEMANS H, GROESENEKEN D, VERBERCKMOES R, DELOOZ HH. Acute butylglycol intoxication : a case report. *Hum Toxicol* 1989, **8** : 243-245

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

GINGELL R, BOATMAN RJ, LEWIS S. Acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in the guinea pig. *Food Chem Toxicol* 1998, **36** : 825-829

GUALTIERI J, HANIS C, ROY R, CORLEY R, MANDERFIELD C. Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient : clinical findings, pharmacokinetics and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995, **33** : 550-551

HANZLIK PJ, LAWRENCE WS, FELLOWS JK, LUDUENA FP, LAQUEUR GL. Epidermal application of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some other glycols. Absorption, toxicity and visceral damage. *J Ind Hyg Toxicol* 1947, **29** : 325-341

HOLLOWAY AJ, MOORE HDM, FOSTER PMD. The use of rat in vitro fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1990, **4** : 21-27

KAREL L, LANDING BH, HARVEY TS. The intraperitoneal toxicity of some glycols, glycol ethers, glycol esters, and phthalates in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1947, **90** : 338-347

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

LAUG EP, CALVERY HO, MORRIS HJ, WOODARD G. The toxicology of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1939, **21** : 173-201

LAZEWSKA M, TABAROWSKI Z, DABROWSKI Z. Effect of small doses of ethylene glycol monomethyl ether on the acetylcholinesterase and delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes, blood and bone marrow of rats. *Toxicol Ind Health* 1993, **9** : 617-622

Mc KINNEY P, KUTZ S, BENSON B. Ethylene glycol monobutylether ingestion with prolonged hyperchloremic metabolic acidosis treated with ethanol therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998, **36** : 17

NITTER-HAUGE S. Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. Report of two cases. *Acta Med Scand* 1970, **188** : 277-280

PLASTERER MR, BRADSHAW WS, BOOTH GM, CARTER MW, SCHULER RL, HARDIN BD. Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse. Naphtalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phtalate, ethylene thiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health* 1985, **15** : 25-38

POZZANI UC, WEIL CS, CARPENTER CP. The toxicological basis of threshold limit values. 5 - The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Am Ind Hyg Assoc J* 1959, **20** : 364-369

RAMBOURG-SCHEPENS M, BUFFET M, BERTAULT R, JAUSSAUD M, JOURNE B et coll. Aspects métaboliques de l'intoxication aiguë par ingestion de butylglycol. *Arch Mal Prof* 1987, **48** : 121-122

RAMBOURG-SCHEPENS MO, BUFFET M, BERTAULT R, JAUSSAUD M, JOURNE B et coll. Severe ethylene glycol butyl ether poisoning. Kinetics and metabolic pattern. *Hum Toxicol* 1988, **7** : 187-189

ROUDABUSH RL, TERHAAR CJ, FASSETT DW, DZINBA SP. Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965, **7** : 559-565

ROWE VK, MC COLLISTER DD, SPENCER HC, OYEN F, HOLLINGSWORTH RL, DRILL VA. Toxicology of mono-, di- and tripropylene glycol methyl ethers. *Am Assoc Arch Ind Hyg Occup Med* 1954, **9** : 509-525

RTECS (Registry of toxic effects of chemical substances). NIOSH Ed. CDROM edition, Issue 99-1, CCOHS, Hamilton, 1999

SHIDEMAN FE, PROCITA L. The pharmacology of the monomethyl ethers of mono-, di-, and tripropylene glycol in the dog with observations on the auricular fibrillation produced by these compounds. *J Pharmacol Exp Therap* 1951, **102** : 79-87

SMYTH HF JR, SEATON J, FISCHER L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1941, **23** : 259-268

- SMYTH HF, CARPENTER CP. Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 1948, **30** : 63-68
- SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, STRIEGEL JA. Range-finding toxicity data - List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962, **23** : 95-107
- SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS, POZZANI UC, STRIEGEL SA, NYCUM JS. Range-finding toxicity data - List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969, **30** : 470-476
- 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
- VERSCHUUREN HG. Toxicological studies with propylene glycol n-butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 311-318
- WAHLBERG JE, BOMAN A. Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea-pigs. *Scand J Work Environ Health* 1979, **5** : 343-351
- WAITE CP, PATTY FA, YANT WP. Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. III. « Cellosolve » (mono-ethyl ether of ethylene glycol). *Public Health Rep* 1930, **45** : 1459-1466
- WERNER HW, MITCHELL JL, MILLER JW, VON OETTINGEN WF. The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol* 1943, **25** : 157-163
- YOUNG GE, WOOLNER LB. A case of fatal poisoning from 2-methoxy-ethanol. *J Ind Hyg Toxicol* 1946, **28** : 267-268