

# Toxicologie des Ethers de glycols

## 1. Propriétés physico-chimiques :

- co-solvants eau-huile : solubilité à la fois dans l'eau et dans les solvants organiques
- liquides incolores, modérément volatils, à odeur agréable et légèrement éthérée
- Il existe plus de 80 dérivés d'éthers de glycol dont environ 30 ont donné lieu à une exploitation industrielle.

Les éthers de glycol sont répartis en deux grandes familles :

- o **les dérivés de l'éthylène glycol** (éthers de type E) :  $R-O-(CH_2-CH_2)_n-O-R'$
- o **les dérivés du propylène glycol** (éthers de type P) :  $R-O-[CH_2-CH(CH_2)]_n-O-R'$  (isomère alpha)
- o on peut aussi trouver certains dérivés du diéthylène glycol

## 2. Etiologies :

- nombreuses applications industrielles : solvants des peintures ++
- on les retrouve également dans de nombreuses préparations telles que : les colles, encres, vernis, diluants, cosmétiques notamment les teintures pour cheveux, produits pharmaceutiques, crèmes de soins, produits d'entretien, produits de mécanique et de métallurgie...
- En France, trois arrêtés et deux décisions de 1997, 1998 et 1999 ont interdit leur utilisation dans les produits à usage domestique, dans les cosmétiques et les médicaments. Ces solvants, interdits dans les produits courants, sont encore utilisés dans certaines usines où ils sont employés pour remplacer les solvants habituels jugés trop nocifs et inflammables. Les dérivés concernés sont quatre éthers de glycol, les plus toxiques : l'éthylène glycol méthyl éther et son acétate (EGME et EGMEA), l'éthylène glycol éthyl éther et son acétate (EGEE et EGEEA).

En France, on utilise en moyenne 30 000 tonnes d'éthers de glycol par an :

- 17 000 tonnes de la série éthylénique
- 12 500 tonnes de la série propylénique
- 8 éthers de glycol de la série éthylénique et 5 de la série propylénique sont commercialisés à plus de 500 tonnes

50 % des éthers de glycol sont utilisés dans la fabrication des peintures, encres et colles. Dans ces produits, il y'a environ 40 % de dérivés éthyléniques et 60 % de dérivés propyléniques. Il y'a cinq ans, cette répartition était de 75% / 25%.

L'exposition professionnelle aux éthers de glycol concerne un très grand nombre de secteurs d'activité. Les secteurs les plus exposés sont les secteurs de l'industrie aéronautique, la peinture, le

bâtiment, l'industrie mécanique, les composants électroniques.

On estime à un million le nombre de salariés exposés à ces produits.

- Les professionnels semblent de loin les plus exposés à des contaminations aiguës ou chroniques, et ceci dans de nombreux secteurs d'activité (peinture, aéronautique, le bâtiment, mécanique, entreprises de nettoyage, industrie électronique, salons de coiffure). Environ un million de salariés y seraient ainsi directement exposés.
- Ces éthers étant peu volatiles, c'est principalement *via* la peau qu'il pénètrent les organismes animaux et humains.

### 3. Toxicocinétique :

De par leur caractères amphiphile, les éthers de glycol traversent facilement les membranes et se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques. Ils sont absorbés de manière importante qlq soit la voie de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire).

- Absorption :

- **Voie cutanée** : absorption très importante. La quantité de produit pénétrant la peau est variable selon le type d'éther ; plus le poids moléculaire est faible, mieux la molécule pénètre dans la peau et le corps, sans accumulation ni métabolisation constatée dans la peau elle-même
- **Voie pulmonaire** : absorption proportionnelle aux concentrations atmosphériques (Rmq : après exposition aux vapeurs ou aérosols d'EGBE, la pénétration cutanée peut être quantitativement plus importante que par voie pulmonaire)
- **Voie orale** : accidentellement, lors d'une tentative de suicide, ou via des aliments contaminés. Et quasiment tous les éthers pénètrent en totalité dans l'organisme par cette voie (un très faible %tage se retrouvant inchangé dans les fécès)

- Distribution :

- Les éthers accèdent à tous les compartiments dans les minutes qui suivent l'absorption (qlq soit la voie d'absorption)
- Après qlq heures, de fortes concentrations se retrouvent dans le foie, les reins et la graisse
- Les éthers de glycol passent ainsi dans le sang et se répandent dans le corps, avec contamination fœtale possible.

- Métabolisme :

- Sont tous métabolisés très rapidement
- Les esters (acétate en général) sont hydrolysés en quelques minutes dans le sang ou au niveau des muqueuses et ne sont pas détectés dans les fluides biologiques. Les transformations ultérieures impliquent des réactions d'oxydation éventuellement suivies de conjugaisons.

- La voie principale du métabolisme des éthers monosubstitués de l'éthylène glycol est une série d'**oxydations** catalysées par une **alcool déshydrogénase** puis une **aldéhyde déshydrogénase** de la fonction alcool terminale. Elle aboutit à la production d'un alcoxyacétaldéhyde, puis d'un acide alcoxyacétique qui peut être secondairement conjugué. Une voie alternative peut être impliquée en cas de saturation de la première : elle implique des monooxygénases à **cytochrome P450** qui catalysent la rupture du pont éther, libérant un alcool primaire et l'éthylène glycol.
- Pour les dérivés du diéthylène et du triéthylène glycol, la voie métabolique principale catalysée par une alcool- et une aldéhyde déshydrogénases conduit à des métabolites aldéhydiques, acides et conjugués semblables à ceux des éthers du monoéthylène glycol.
- Les éthers du propylène glycol ne suivent pas les mêmes voies métaboliques selon qu'ils sont substitués sur le premier (isomères  $\alpha$ ) ou le second (isomères  $\beta$ ) carbone du propylène glycol. Les isomères  $\alpha$  sont transformés par des monooxygénases à cytochrome P450 qui rompent la liaison éther, libérant un alcool et le propylène glycol. Les isomères  $\beta$  sont oxydés par le système alcool déshydrogénase/aldéhyde déshydrogénase qui devrait les transformer en alcoxypropionaldéhydes puis en acides alcoxy- propioniques, lesquels peuvent être secondairement conjugués.

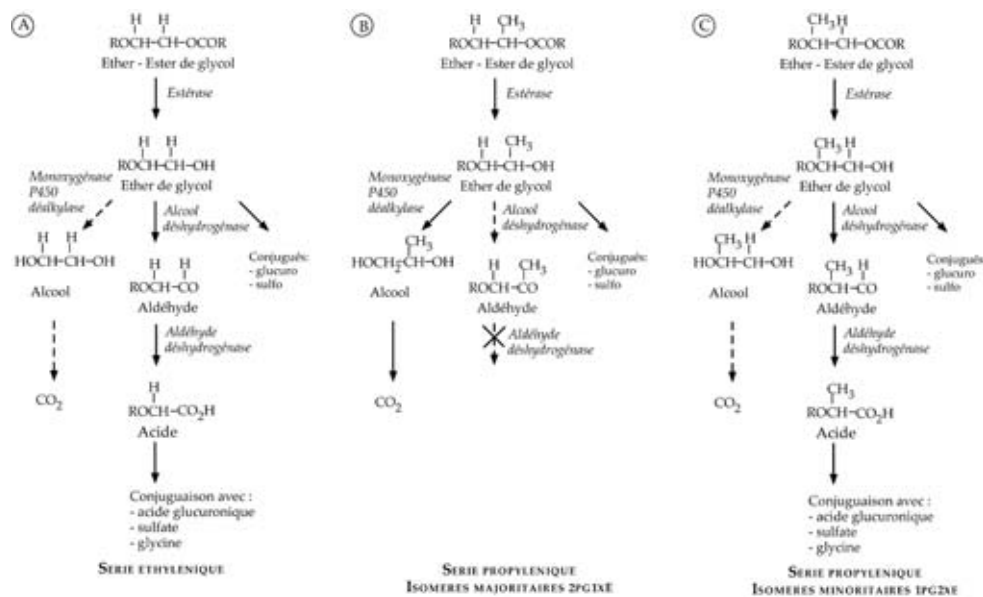


Figure 1.1 : Métabolisme des éthers de glycol

- **Élimination :**

- Rapidement métabolisés
- Demi-vie : 20-30 minutes
- Les métabolites peuvent avoir des cinétiques d'élimination bcp plus lentes

## 4. Mécanisme d'action toxique :

Leur toxicité varie selon les familles de produit, qui sont métabolisés de façon différente par les organismes.

Les éthers de la série P sont rapidement éliminés par la respiration (souvent dégradés en propylène glycol et en alcool puis finalement en gaz carbonique) tandis que les molécules de la série E provoquent l'apparition de métabolites, parfois plus toxiques que la molécule d'origine : aldéhydes puis acides. (les éthers de glycols éthyléniques sont dégradés en éthylène glycol (toxique), en aldéhydes, qui donnent eux-mêmes naissance à des acides).

Les effets des dérivés de l'éthylène glycol semblent plus toxiques que ceux des dérivés du propylène glycol.

## 5. Différentes toxicités :

### 5.1 Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë, plutôt rare, est généralement due à une ingestion accidentelle du produit. Elle peut être responsable de troubles neurologiques, hématologiques, métaboliques et rénaux sévères.

- Pas de signes précurseurs caractéristiques (ou qu'à très fortes doses)
- La toxicité aiguë existe et semble notamment liée à la métabolisation primaire en **éthylène glycol**, lequel est un toxique avéré, provoquant une intoxication dont les symptômes en cas d'ingestion sont :
  - polyurie (en raison du pouvoir osmotique de l'éthylène glycol),
  - suivie de nausée et vomissements,
  - ébriété, puis somnolence et coma.
- L'intoxication aiguë peut donc être grave en cas de forte exposition et d'ingestion accidentelle. Elle se traduit dans l'organisme par
  - des troubles neurologiques, maux de tête, vertiges pouvant aller jusqu'au coma
  - hématologiques,
  - métaboliques
  - et rénaux sévères
  - en particulier une **acidose métabolique** provoque une élévation du « trou anionique » suite à la formation d'acide glycolique produit par une enzyme (l'alcool déshydrogénase, ou *ADH*)
  - Des cristaux d'oxalate de calcium (terme final de la métabolisation de l'éthylène glycol) précipitent alors dans les tissus, entraînant dans les cas graves une insuffisance rénale aiguë, un coma, un œdème pulmonaire, accompagnés d'un état de choc, avec insuffisance cardiaque et défaillance multiviscérale.
- Une hyperglycémie, hyperleucocytose et hypocalcémie peuvent induire des myoclonies, crises de tétanie et convulsions, avant l'insuffisance rénale. S'il y a guérison, des séquelles rénales et neurologiques peuvent exister.

- Cependant les éthers de glycol ne sont pas considérés comme irritants aux concentrations utilisées en entreprise.
- Chaque éther de glycol possède des caractéristiques toxicologiques propres ; les composés potentiellement dangereux sont de plus en plus substitués et les mesures réglementaires ont permis de réduire leur utilisation.

## **5.2 Toxicité chronique à de faibles doses :**

- Deux éthers de glycol ont une toxicité avérée : éthylène glycol éthyléther (EGEE) et DEGME. Ils ne sont autorisés que pour certains usages industriels.
- L'Afsset signale trois éthers de glycol très utilisés en France pour lesquels des incertitudes demeurent ; le propylène glycol monométhyl éther (PGME) parce qu'il contient une impureté difficilement séparable du produit car de structure chimique très proche.
- Des dosages urinaires faits en France montrent que la population est réellement exposée à ces produits

- **Toxicité sanguine :**

→ cytopénies sanguines a priori d'origine centrale, médullaire, qui touchent en particulier la lignée des polynucléaires neutrophiles. Ceci entraîne un impact sur l'immunité. Ce phénomène est réversible : la cytopénie disparaît après arrêt de l'exposition aux éthers de glycols.

- **Infertilité – Reproduction :**

Des études épidémiologiques ont révélé un lien entre l'infertilité masculine et l'exposition professionnelle aux éthers de glycol (EGME, EGEE et leurs acétates) → diminution de la concentration du sperme, oligospermie

Une diminution de la fertilité a été également rapportée chez les femmes travaillant dans des secteurs exposés aux éthers de glycol : anomalies de la durée ou de la régularité des cycles menstruels, difficultés à concevoir, embryotoxicité, avortements spontanés, malformations congénitales.

- **Génotoxie à l'origine de malformations:**

Certains éthers de glycol sont capables de pénétrer dans les noyaux des cellules et d'altérer la structure du génome et son fonctionnement ce qui peut avoir de graves conséquences sur la croissance et le développement cellulaires.

- **Cancérogénicité :**

Elle est discutée et semble possible en raison de l'effet génotoxique avéré d'une partie des éthers de glycol, mais les études épidémiologiques n'apportent actuellement pas de résultats convaincants sur un effet cancérigène potentiel de ces solvants (conclusion de l'expertise collective de l'Inserm).

## 6. Traitement

### Cf EG

- Les effets de l'éthylène glycol sont combattus par :
  - un apport hydrique,
  - des bicarbonates en perfusion,
  - inhibition du métabolisme de l'éthylène glycol par l'alcool éthylique (utilisation délicate en raison des effets secondaires, dont l'ébriété)
  - et élimination des métabolites toxiques par hémodialyse.
  - Des dérivés pyrazolés sont utilisés comme antidote : 4-méthylpyrazote (4-MP) ou Formépizole qui inhibent l'ADH, sans effet secondaire connu