



**HAL**  
open science

## ”Évaluation de l’exposition professionnelle à l’Ethylène glycol n Butyl Ether et son acétate”

Sylvaine Reiso-Maumet

► **To cite this version:**

Sylvaine Reiso-Maumet. ”Évaluation de l’exposition professionnelle à l’Ethylène glycol n Butyl Ether et son acétate”. Médecine humaine et pathologie. 2005. dumas-00859917

**HAL Id: dumas-00859917**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00859917v1>**

Submitted on 9 Sep 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 2005

N° 5044

**« Evaluation de l'exposition professionnelle à  
l'Ethylène Glycol n Butyl Ether et son acétate. »**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT  
SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE  
LE 5 JUILLET 2005

**Sylvaine REISO-MAUMET**

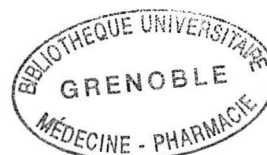
Née le 7 avril 1972 à Gap

**MEMBRES DU JURY :**

Monsieur le Professeur  
Monsieur le Professeur  
Monsieur le Professeur  
Madame le Docteur

**R. DE GAUDEMARIS**  
**A. FAVIER**  
**B. POLACK**  
**A. MAITRE**

Président du jury



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 2005

N°

« Evaluation de l'exposition professionnelle à  
l'Ethylène Glycol n Butyl Ether et son acétate. »

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT  
SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE  
LE 5 JUILLET 2005

**Sylvaine REISO-MAUMET**

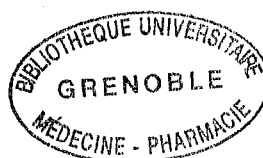
Née le 7 avril 1972 à Gap

**MEMBRES DU JURY :**

Monsieur le Professeur  
Monsieur le Professeur  
Monsieur le Professeur  
Madame le Docteur

**R. DE GAUDEMARIS**  
**A. FAVIER**  
**B. POLACK**  
**A. MAITRE**

Président du jury



1<sup>er</sup> septembre 2004

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIER

<b>AMBLARD</b>	Pierre	(Surnombre)
<b>AMBROISE-THOMAS</b>	Pierre	(Surnombre)
<b>BACONNIER</b>	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED. FACULTE
<b>BALOSSO</b>	Jacques	RADIODIAGNOSTIC CHU
<b>BARRET</b>	Luc	MEDECINE LEGALE CHU
<b>BAUDAIN</b>	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE CHU
<b>BEANI</b>	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE CHU
<b>BENABID</b>	Alim Louis	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE CHU
<b>BENHAMOU</b>	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE CHU
<b>BENSA</b>	Jean Claude	CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE
<b>BERGER</b>	François	ONCOLOGIE MEDICALE CHU
<b>BESSARD</b>	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE
<b>BLIN</b>	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC. CHU
<b>BOLLA</b>	Michel	RADIODIAGNOSTIC CHU
<b>BONAZ</b>	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE CHU
<b>BOUGEROL</b>	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES HOPITAL SUD
<b>BRAMBILLA</b>	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE CHU
<b>BRAMBILLA</b>	Christian	PNEUMOLOGIE CHU
<b>BRICHON</b>	Pierre-Yves	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE CHU
<b>CAHN</b>	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE
<b>CARPENTIER</b>	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE CHU
<b>CARPENTIER</b>	Françoise	THERAPEUTIQUE CHU
<b>CESBRON</b>	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE FACULTE
<b>CHABRE</b>	Olivier	ENDOCRINOLOGIE CHU
<b>CHIROSSSEL</b>	Jean-Paul	ANATOMIE FACULTE
<b>CINQUIN</b>	Philippe	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE INSTITUT ALBERT BONNIOT
<b>COHEN</b>	Olivier	GENETIQUE CHU
<b>COULOMB</b>	Max	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE CHU
<b>DE GAUDEMARI</b>	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL CHU
<b>DEBILLON</b>	Thierry	MEDECINE NEONATALE CHU
<b>DEBRU</b>	Jean-Luc	MEDECINE INTERNE CHU
<b>DEMONGEOT</b>	Jacques	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE FACULTE
<b>DESCOTES</b>	Jean-Luc	UROLOGIE CHU
<b>DUPRE</b>	Alain	CHIRURGIE GENERALE CHU
<b>DYON</b>	J.François	CHIRURGIE INFANTILE CHU
<b>ESTEVE</b>	François	CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE UNITE IRM CHU
<b>FAGRET</b>	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
<b>FAUCHERON</b>	Jean-Luc	CHIR GENERALE, CHIR. DIGESTIVE CHU
<b>FAVROT</b>	Marie C.	CANCEROLOGIE CHU
<b>FERRETTI</b>	Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE CHU
<b>FEUERSTEIN</b>	Claude	PHYSIOLOGIE
<b>FRANCO</b>	Alain	GERIATRIE E. CHATIN CHU
<b>FRANCOIS</b>	Patrice	EPIDEMIO ECONOMIE SANTE ET PREVENTION
<b>GARNIER</b>	Philippe	PEDIATRIE CHU
<b>GAUDIN</b>	Philippe	RHUMATOLOGIE CHU
<b>GAY</b>	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE CHU
<b>GIRARDET</b>	Pierre	ANESTHESIOLOGIE CHU
<b>GUIDICELLI</b>	Henri	CHIRURGIE VASCULAIRE CHU
<b>HADJIAN</b>	Arthur	(surnombre)
<b>HALIMI</b>	Serge	NUTRITION CHU
<b>HOMMEL</b>	Marc	NEUROLOGIE CHU



<b>JOUK</b>	Pierre-Simon	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION CHU
<b>JUVIN</b>	Robert	RHUMATOLOGIE CHU
<b>KRACK</b>	Paul	NEUROLOGIE CHU
<b>LE BAS</b>	Jean-François	UNITE IRM CHU
<b>LEBEAU</b>	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE CHU
<b>LECCIA</b>	Marie-Thérèse	DERMATOLOGIE CHU
<b>LEROUX</b>	Dominique	GENETIQUE CHU
<b>LETOUBLON</b>	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE CHU
<b>LEVERVE</b>	Xavier	THERAPEUTIQUE
<b>LEVY</b>	Patrick	PHYSIOLOGIE FACULTE
<b>LUNARDI</b>	Joël	BIOCHIMIE ADN
<b>MACHECOURT</b>	Jacques	CARDIOLOGIE CHU
<b>MAGNE</b>	Jean-Luc	CHIRURGIE VASCULAIRE CHU
<b>MALLION</b>	J. Michel	MEDECINE DU TRAVAIL ET RISQUES PROFESSIONNELS CHU
<b>MASSOT</b>	Christian	MEDECINE INTERNE D. VILLARS
<b>MAURIN</b>	Max	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE CHU
<b>MERLOZ</b>	Philippe	CHIR. ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE CHU
<b>MOREL</b>	Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE CHU
<b>MOUILLON</b>	Michel	OPHTALMOLOGIE
<b>MOUSSEAU</b>	Mireille	CANCEROLOGIE
<b>MOUTET</b>	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
<b>PASQUIER</b>	Basile	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
<b>PASSAGIA</b>	Jean-Guy	ANATOMIE
<b>PAYEN DE LA GARANDERIE</b>	Jean-François	ANESTHESIOLOGIE
<b>PELLOUX</b>	Hervé	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE
<b>PEPIN</b>	Jean-Louis	LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO-RESP.
<b>PISON</b>	Christophe	PNEUMOLOGIE
<b>PLANTAZ</b>	Dominique	PEDIATRIE CHU
<b>POLACK</b>	Benoît	HEMATOLOGIE
<b>POLLAK</b>	Pierre	NEUROLOGIE
<b>PONS</b>	Jean-Claude	GYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE
<b>RAMBEAUD</b>	J Jacques	UROLOGIE
<b>RAPHAEL</b>	Bernard	STOMATOLOGIE ET CHIR. MAXILLO FACIALE
<b>REYT</b>	Emile	O.R.L.
<b>ROMANET</b>	J. Paul	OPHTALMOLOGIE
<b>SARAGAGLIA</b>	Dominique	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
<b>SCHAAL</b>	Jean-Patrick	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED. REPROD.
<b>SEIGNEURIN</b>	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE,VIROLOGIE,HYGIENE
<b>SEIGNEURIN</b>	Daniel	HISTOLOGIE,EMBRYOLOGIE,CYTOGENETIQUE
<b>SELE</b>	Bernard	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
<b>SOTTO</b>	Jean-Jacques	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
<b>STAHL</b>	Jean-Paul	MALADIES INFECTIEUSES
<b>TIMSIT</b>	Jean-François	REANIMATION MEDICALE
<b>VANZETTO</b>	Gérald	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
<b>VIALTEL</b>	Paul	NEPHROLOGIE
<b>VUILLEZ</b>	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
<b>ZAOUI</b>	Philippe	NEPHROLOGIE CHU
<b>ZARSKI</b>	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

**A**

**Monsieur le Professeur DE GAUDEMARIS**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse

**Monsieur le Professeur FAVIER**

Avec mes sincères remerciements pour avoir accepté d'évaluer ce travail

**Monsieur le Professeur POLACK**

Avec ma reconnaissance pour votre participation

**Madame le Docteur MAITRE**

Avec ma gratitude pour m'avoir accueillie et soutenue et avec mes remerciements pour le regard critique et synthétique que vous m'avez apporté tout au long de ce travail.

**A Mme LAMALLE** qui avait initié cette étude et qui nous a quitté.

**A tous les participants de cette étude** : les médecins du travail, les responsables d'entreprises qui nous ont accueilli et les salariés.

**A Marie et Muriel** pour les nombreux kilomètres parcourus et parfois en trop.

**A Sylvette** pour sa relecture et son aide bibliographique.

**A Franck** pour ses conseils.

**A l'ensemble de l'équipe de Médecine et Santé au Travail de la Grenoble.**

**A Frédérique** pour sa relecture attentive, sa bonne humeur et son soutien au quotidien.

**Et enfin à Laurent, Rébecca, Léo et Paul et à toute ma famille** pour tellement de choses...

## ERRATUM

« Evaluation de l'exposition professionnelle à l'Ethylène Glycol n Butyl Ether et son acétate »

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en médecine diplôme d'état soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble le 5 juillet 2005 par Sylvaine REISO-MAUMET

p 16

### 2 .1.1.1 Les réactions chimiques

Un éther est formé par la condensation de deux alcools avec élimination d'une molécule d'eau.

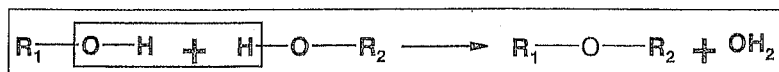


Figure 1 : Réaction de synthèse des éthers.

## Sommaire

1	Introduction .....	11
2	Bibliographie sur les éthers de glycol .....	14
2.1	Synthèse des éthers de glycol (EG) .....	15
2.1.1	Les éthers .....	16
2.1.2	Les éthers esters (3).....	18
2.1.3	Les impuretés (3).....	18
2.2	Nomenclature (3) .....	20
2.3	Propriétés physico-chimiques .....	20
2.3.1	Des composés amphiphiles (3,16) .....	21
2.3.2	Volatilité .....	21
2.4	Production et utilisations industrielles .....	23
2.4.1	Historique.....	23
2.4.2	Production.....	24
2.4.3	Utilisation des éthers de glycol (3).....	25
2.5	Etiquetage, classification et réglementation.....	29
2.5.1	L'étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses (21) .....	29
2.6	Toxicocinétique (3).....	40
2.6.1	Absorption.....	40
2.6.2	Distribution .....	41
2.6.3	Métabolisme.....	41
2.6.4	Elimination .....	43
2.7	Toxicité (3).....	46
2.7.1	Toxicité locale .....	46
2.7.2	Toxicité aiguë.....	47
2.7.3	Toxicité chronique.....	47
2.8	Evaluation de l'exposition de la population aux EG.....	61
2.8.1	Les méthodes d'évaluation des expositions professionnelles.....	61
2.8.2	Les niveaux d'exposition professionnelle .....	67
2.8.3	Les niveaux d'exposition domestique.....	70
2.9	L'EGBE et son acétate.....	73
2.9.1	Propriétés et étiquetage (7) .....	73
2.9.2	Toxicocinétique.....	75
2.9.3	Toxicité.....	79

2.9.4	Evaluation de l'exposition professionnelle à l'EGBE et à son acétate .....	82
3	Evaluation de l'exposition professionnelle à l'Ethylène Glycol n Butyl Ether (EGBE) et son acétate (EGBEA) .....	92
3.1	Les objectifs .....	93
3.2	Matériel et méthode .....	93
3.2.1	Les participants.....	93
3.2.2	Identification des entreprises et des activités utilisatrices d'EG .....	94
3.2.3	Etude de terrain .....	94
3.2.4	Evaluation de l'exposition aux éthers de glycol – stratégie de prélèvement .....	95
3.2.5	Présentation et exploitation statistique des résultats.....	96
3.3	Résultats .....	98
3.3.1	Entreprises de Haute-Savoie utilisant des produits contenant des EG.....	98
3.3.2	Produits contenant des EG de la série E.....	100
3.3.3	Descriptif des activités et des GHE utilisant de l'EGBE ou son acétate.....	102
3.3.4	Les niveaux d'exposition aux EG .....	106
3.4	Discussion.....	116
3.4.1	Recensement des activités utilisatrices EG.....	116
3.4.2	Les niveaux d'exposition aux EG .....	118
3.4.3	Propositions de recommandations techniques et surveillances médicales des salariés exposés.....	120
3.5	Conclusion.....	125
4	Conclusion .....	126
5	Bibliographie .....	150
6	Tables des illustrations .....	129
7	Annexes .....	133
7.1	Annexe 1 : Nom, formule chimique et abréviation des éthers de glycol (EG) d'après l'Expertise Collective INSERM 1999, p 4 et 5 (3). .....	134
7.2	Annexe 2 : Marché européen des éthers de glycol et principales applications d'après l'OSPA (12) .....	137
7.3	Annexe 3 : Résultats des études analysées par le groupe d'experts de l'Expertise Collective INSERM, 1999, p191 (3). .....	142
7.4	Annexe 4 : Fiche d'atelier : document utilisé pour au cours des visites d'entreprises .....	144
II	Le stockage des produits .....	145
III	Les déchets .....	146
IV	L'organisation du travail.....	147
7.5	Annexe 5: Fiche d'activité : document utilisé pour évaluer les expositions aux produits contenant de l'EGBE ou de l'EGBEA.....	148

## Liste des abréviations

AAA : Acide AlkoxyAcétique

ABA : Acide ButoxyAcétique

A.C.G.I.H : American Conference Government of Industrial Hygienists

AEA : Acide EthoxyAcétique

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMA : Acide MéthoxyAcétique

APhA : Acide PhénoxyAcétique

ATP : Adaptation au Progrès Technique

BAT : Biologischer Arbeitssstoff Toleranz Wert

C.A.S : Chemical Abstract Services

CCM : Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine

CE : Communauté Européenne

CIRC : Centre International de Recherche Contre le cancer

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CPG-FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec détection par Ionisation de Flamme

CPG-MS : Chromatographie en Phase Gazeuse avec détection par Chromatographie de Masse

CMR : Cancérogène Mutagène Toxique pour la Reproduction

COLCHIC : Collecte des données des Laboratoires de Chimie de l'INRS et de la CRAM

COV : Composés Organiques Volatils

CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie

Créat : créatinine

DEGBE : Diethylene Glycol Butyl Ether

DEGBEA : Diethylene Glycol Butyl Ether Acetate

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

DP : Début de Poste

ECETOC : Centre Européen d'Ecotoxicologie des substances Chimiques

EG : Ether de Glycol

EGBE : Ethylene Glycol n Butyl Ether  
EGBEA : Ethylene Glycol n Butyl Ether Acetate  
EGME : Ethylene Glycol Methyl Ether  
EGEE : Ethylene Glycol Ethyl Ether  
EGEEA : Ethylene Glycol Ethyl Ether Acetate  
EGPhE : Ethylene Glycol Phenyl Ether  
FC : Fiche de Composition  
FDS : Fiche de Données de Sécurité  
FT : Fiche Technique  
FID : Détection par Ionisation de Flamme  
FP : Fin de Poste  
GR : Globule Rouge  
Hb : Hémoglobine  
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance  
HSE : Health and Safety Executive  
Ht : Hématocrite  
IBE : Indice Biologique d'Exposition  
IBM : International Business Machines  
INRS : Institut National de recherche et de Sécurité  
INSERM : Institut National de Santé et de Recherche Médicale  
LD : Limite de détection  
MAK : Maximal Arbeitsplatz Konzentration  
MEK : Methyl Ethyl Ketone  
MS : Spectrométrie de Masse  
ND : Non Détecté  
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health  
NTP : National Toxicology Program  
NS : Non Significatif  
OPPBTP : organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics  
OSPA : Oxygenated Solvent Producers Association



PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

2PG1ME : 2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether

2PG1MEA : 2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether Acetate

ppm : Parties Par Million

SEPIA : Substances et Préparations Industrielles Automatisées

SHS : Semi-Conducteur Health Study

TLV : Threshold Limit Values

TMC : Teneur Corpusculaire Moyenne

UE : Union Européenne

VLB : Valeur Limite d'exposition Biologique

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelles

VLE : Valeur Limite d'Exposition

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

# 1 Introduction

---

En début d'année 2005 ont eu lieu deux procès de salariés demandant reconnaissance de troubles de la reproduction ou de malformation néonatale qu'ils imputaient à une exposition professionnelle à un éther de glycol : l'EGEEA. De nombreux salariés dans ce cas se sont regroupés au sein d'une association : l'Association des Victimes des Ethers de Glycol qui demande le retrait du marché domestique et industriel des EG de la série éthylénique reconnus pour être les plus toxiques (1,2).

Les éthers de glycol (EG) sont des solvants oxygénés présents dans de nombreux produits industriels et domestiques, principalement les peintures, encres et vernis. Ils sont connus depuis les années 1930 et leur utilisation s'est développée au cours des années 70 avec l'apparition des produits dit « à l'eau » du fait de leur caractère amphiphile mais aussi car ils sont peu volatils, peu inflammables et leur toxicité aiguë est faible par rapport aux solvants classiques (3,4).

Les EG peuvent être regroupés en 2 grandes familles de caractéristiques toxicologiques différentes : les plus toxiques, dérivés de l'éthylène glycol (série E) et les moins toxiques, dérivés du propylène glycol (série P). Depuis les années 70, les études rapportent des effets toxiques liés aux métabolites aldéhydiques et surtout acides des EG de la série E (les acides alkoxyacétiques (AAA)). Il s'agit d'effets hématologiques et sur la reproduction. Ils ont d'abord été rapportés chez l'animal puis chez l'homme dans les années 1980-1990 avec des études de reprotoxicité dans différentes industries utilisant principalement l'EGME et l'EGEE et leurs acétates (3,5,6). En ce qui concerne l'EGBE, des effets hémolytiques et cancérogènes ont été rapportés chez l'animal avec des éléments discordants ou absents chez l'homme (3,5,7). Ce qui a conduit, le CIRC à le classer comme cancérogène catégorie 3 en 2004 (8).

En France, ces différentes publications et les travaux de Cicollela (4,9) ont attiré l'attention des pouvoirs publics sur ces substances. A la demande des autorités sanitaires françaises une expertise collective a été conduite par l'INSERM et publiée en 1999 (3) et une révision de la classification de ces substances au niveau Européen a eu lieu. Actuellement 9 EG sont classés comme reprotoxiques catégorie 2 (et 1 en attente de classement au cours de l'année 2005), 1 en catégorie 3 et aucun n'est classé cancérogène ou mutagène.

Suite à ces mesures, les EG dérivés de l'éthylène glycol qui étaient les plus utilisés jusque dans les années 90, ont été progressivement remplacés par les dérivés du propylène glycol réputés moins toxiques et actuellement, les EG les plus produits et utilisés sont : l'EGBE, le 2PG1ME, leurs acétates et le DEGBE (10,11). L'EGEE et l'EGME et leurs acétates ne représentent plus que 5% du marché européen des EG avec une diminution plus importante en France par rapport aux autres pays européens (12).

Notre étude a été réalisée dans ce contexte et aussi dans le cadre d'un renforcement réglementaire avec la parution de deux décrets : le premier relatif à l'évaluation des risques à priori dans les entreprises (décret du 5 novembre 2001) (13) et le deuxième à la protection des salariés exposés aux agents classés cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (décret du 1 février 2001) (14). Elle a été programmée dans le cadre des actions coordonnées, menées en collaboration par l'Inspection du Travail, la Direction Régionale du Travail, l'Inspection Médicale du Travail, l'Equipe de

Médecine et Santé au Travail de l'UFR de Grenoble (Equipe EPSP-laboratoire TIMC), les médecins du travail de Haute Savoie et de l'OPPBT et la CRAM Rhône-Alpes.

Elle avait deux objectifs : la réalisation d'une cartographie de l'utilisation des EG de la série E en Haute-Savoie et l'évaluation des niveaux d'exposition des salariés à l'EGBE et son acétate par la surveillance biologique après mise au point du dosage urinaire de l'acide butoxyacétique (ABA) mais aussi des mesures atmosphériques pour identifier les sources d'émission

Les perspectives de ce travail étaient l'établissement de recommandations d'ordre technique et la mise en place d'une surveillance médicale des salariés exposés aux EG.

## **2 Bibliographie sur les éthers de glycol**

---

Les éléments de cette partie sont essentiellement issus de l'Expertise Collective INSERM publiée en 1999 (3) et du Patty's publié en 2001 (5) pour les données concernant les EG et pour les données plus précises sur l'EGBE du rapport ECETOC spécial report n°7 de 1994 (7) et du chapitre correspondant du Patty's (5).

Les EG constituent une famille comprenant 80 composés dont seulement une quarantaine est commercialisée et une dizaine en quantité importante. Ces composés ont des caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques différentes (4).

Leur utilisation s'est beaucoup développée depuis les années 70 du fait de certaines propriétés : solubilité dans l'eau et les solvants, stabilité chimique (peu volatil et peu inflammable) et faible toxicité aiguë.

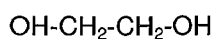
Ils entrent, de ce fait, dans la constitution de nombreux produits à usage industriel ou domestique (3,4).

En *Annexe 1*, sont reproduits deux tableaux reprenant les principaux composés appartenant à la famille des EG, ainsi que leur nom (nomenclature anglo-saxonne), leur abréviation, leur formule chimique, leur numéro CAS (3).

## 2.1 Synthèse des éthers de glycol (EG)

Les EG sont répartis dans deux familles principales :

- ◇ Les dérivés de l'éthylène glycol qui constituent la série éthylénique ou série E



- ◇ Les dérivés du propylène glycol pour la série propylénique ou série P



Les glycols notamment l'éthylène et le propylène glycol sont des composés organiques possédant deux fonctions alcools qui n'appartiennent pas à la famille des EG.

Les EG sont classés en différentes catégories : les éthers monoalkylés, les éthers dialkylés ou trialkylés (glymes) et les éthers esters.

Les éthers monoalkylés et les éthers esters sont les plus utilisés dans les formulations industrielles car se sont de meilleurs co-solvants eau-huile.

Les glymes sont utilisés comme des chélateurs des ions alcalins ou alcalinoterreux (par exemple le lithium) (3).

## 2.1.1 Les éthers

### 2.1.1.1 Les réactions chimiques (15)

Un éther est formé par condensation d'un acide avec un alcool par réaction de 2 fonctions alcools avec création d'un pont oxygène et libération d'une molécule d'eau.

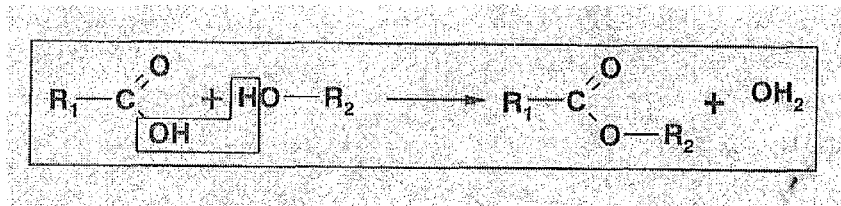


Figure 1 : Réaction de synthèse des EG

#### ◇ Les dérivés de l'éthylène glycol

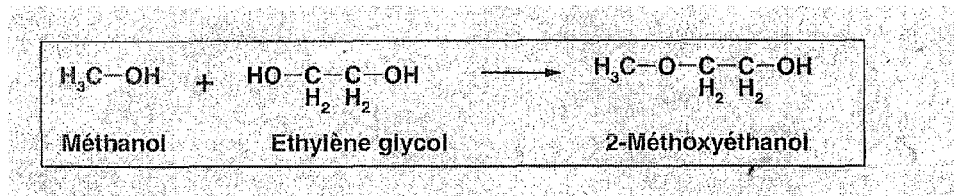


Figure 2 : Réaction de synthèse des dérivés de l'éthylène glycol

#### ◇ Les dérivés du propylène glycol

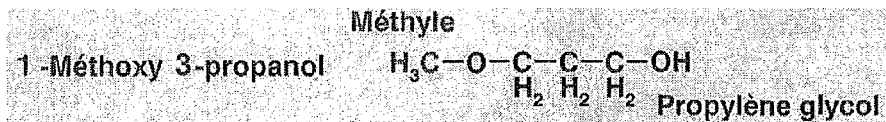


Figure 3 : Les dérivés du propylène glycol

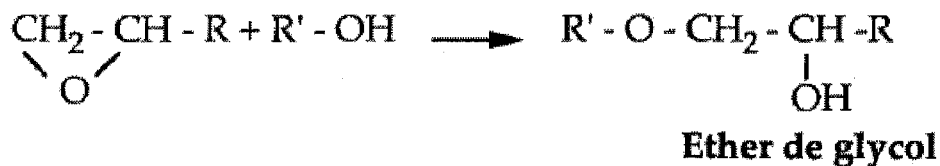
L'isopropylène peut exister sous 2 formes : l'isomère  $\alpha$  avec le méthyle sur le carbone portant la fonction alcool et l'isomère  $\beta$  le méthyle est porté sur le carbone adjacent.

Il est possible de doubler ou de tripler le glycol donnant des di EG ou des tri EG.

### 2.1.1.2 La production industrielle des EG (3)

Lors de la production industrielle les EG sont obtenus en faisant réagir un alcool sur l'oxyde d'éthylène (série E) ou l'oxyde de propylène (série P) à température et pression contrôlées. Ce procédé conduit à des réactions chimiques multiples aboutissant à la production d'une famille d'EG (mono EG, di EG et tri EG). La séparation des différents EG obtenus se fait par un procédé de distillation (5,10).

- ◇ Les dérivés de l'éthylène glycol : série E (3)



R = H : oxyde d'éthylène

R = CH<sub>3</sub> : oxyde de propylène

R' = groupement alkyl (méthyl, éthyl, butyl...)

Figure 4 : Réaction de synthèse des EG monoalkylés de la série E d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p1(3.)

- ◇ Les dérivés du propylène glycol : série P (3)

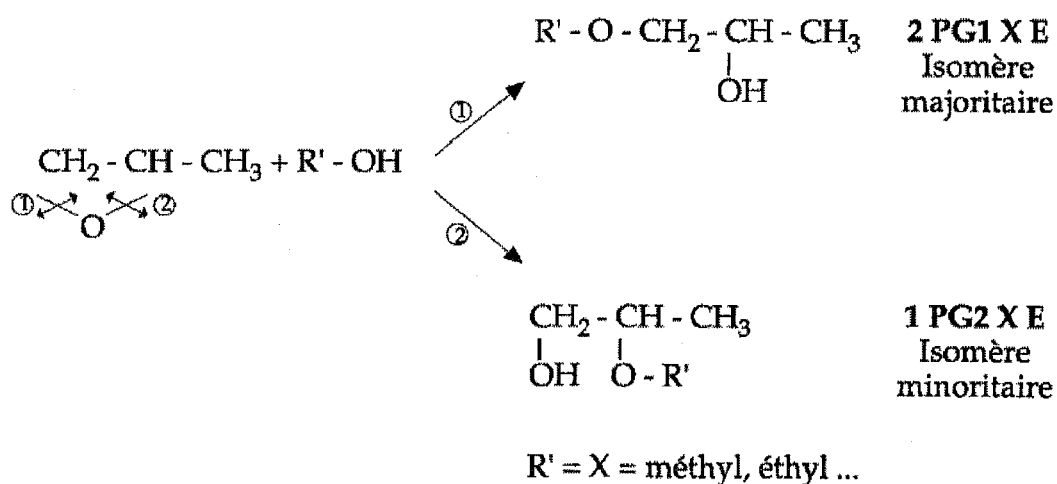


Figure 5 : Réaction de synthèse des EG monoalkylés de la série P d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 2 (3).



Lors de la production des EG de la série P la réaction sur l'oxyde de propylène aboutit à la formation de deux isomères. L'isomère majoritaire ( $\alpha$ ) est celui produit par l'ouverture du côté de la chaîne hydrocarboné le moins encombré stéréotaxiquement. L'isomère minoritaire ( $\beta$ ) qui est le plus toxique, est aussi produit (< 10%).

Dans le cas des dérivés produits à partir des dimères et des trimères de l'éthylène et du propylène glycol on ne connaît pas la nature et les proportions des différents isomères et énantiomères présents qui peuvent avoir des toxicités différentes.

### 2.1.2 Les éthers esters (3)

Ils sont obtenus en faisant réagir un acide organique sur la fonction alcool libre d'un éther monoalkylé.

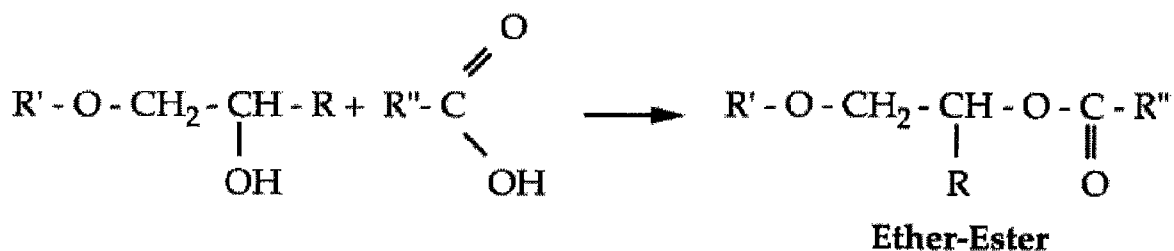


Figure 6 : Réaction de synthèse des éthers-esters. D'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 2 (3).

Le plus souvent, l'acide organique est l'acide acétique donnant naissance alors à des acétates d'éthers monoalkylés.

Par exemple la réaction de l'EGBE avec de l'acide acétique produit de l'EGBEA.

### 2.1.3 Les impuretés (3)

Différentes impuretés sont retrouvées dans les produits finaux. Elles ont leur propre toxicité et participent à la toxicité du produit final. Il peut s'agir :

- ◇ de produits initiaux (acide organique, oxyde d'éthylène ou de propylène).
- ◇ d'intermédiaires de synthèse (propylèneglycol ou éthylèneglycol, dioxane ...)
- ◇ d'isomères minoritaires de la molécule de synthèse pour les dérivés du propylène glycol (isomère  $\beta$ ). Ces isomères ont une toxicité différente de celle des isomères  $\alpha$  majoritaires. Ils peuvent constituer jusqu'à 10% du produit final et sont classés par l'Union Européenne (UE) parmi les substances toxiques pour la reproduction catégorie 2 c'est-à-dire des substances pour lesquelles il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme puisse produire ou augmenter la fréquence d'effet nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.

### **En résumé**

Les EG sont des solvants oxygénés. Ils sont regroupés en deux familles, avec des caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques différentes : les dérivés de l'éthylène glycol donnant les EG de la série E et les dérivés du propylène glycol donnant les EG de la série P. Parmi ces deux familles il existe différentes catégories dont les deux les plus fréquentes sont les éthers monoalkylés et les éthers esters qui sont le plus souvent des acétates.

Lors de la synthèse des EG de la série P, 2 isomères de toxicité différentes sont produits. Les isomères  $\beta$ , minoritaires, sont les plus toxiques et sont classés par l'UE comme des substances reprotoxiques catégorie 2.

## 2.2 Nomenclature (3)

Les EG peuvent avoir plusieurs noms selon le système de nomenclature utilisé ou les dénominations commerciales. Ceci rend difficile leur identification dans les préparations. Il est donc préférable de se référer au n° C. A. S (Chemical Abstract Services).

La nomenclature officielle des EG se fait par des noms génériques de « alkoxyéthanol » ou « alkoxypropanol », mais il existe d'autres systèmes de nomenclatures :

◇ le système utilisé en anglais se compose ainsi : éther alkylique (monoalkylique ou dialkylique selon les cas) de l'éthylène glycol (ou du propylène glycol). Par exemple pour le méthyl glycol cela donne Ethylène Glycol Monométhyl Ether ou EGME. C'est ce système qui est adopté dans ce travail.

◇ le système basé sur la forme « alkyl glycol » est aussi très utilisé, ce qui donne méthyle glycol pour une fonction alkyle en C1, éthyle glycol pour une fonction en alkyle en C2...de même pour les dérivés du diéthylène glycol ou du triéthylène glycol par exemple méthyle diglycol, éthyle diglycol...

A ces nomenclatures s'ajoutent les noms commerciaux passés dans le langage usuel en particulier de 3 grandes compagnies de production, la société Union Carbide, créatrice de cette famille de molécule dont les noms sont construits autour du mot « Cellosolve » et de la société « Dow » (produits «Dowanol ») ou Shell (produits « Carbitol » ou « Oxitol »).

## 2.3 Propriétés physico-chimiques

Les EG sont des solvants organiques oxygénés. Ils se présentent sous la forme de liquides incolores ayant une odeur très légèrement étherée. Ils sont généralement modérément volatils, peu inflammables et d'une viscosité moyenne (3,5,6).

Les principales caractéristiques des EG sont (3) :

- ◇ amphiphiles
- ◇ dissolvant la plupart des résines
- ◇ stabilité à long terme des formulations
- ◇ bonnes performances techniques : de petites quantités suffisent (peintures à l'eau par exemple)
- ◇ évaporation lente
- ◇ absence d'odeur résiduelle

### **2.3.1 Des composés amphiphiles (3,16)**

Les EG sont des composés amphiphiles, c'est-à-dire à la fois hydrophiles et lipophiles. Leur hydrophilie est cependant plus marquée.

Cette propriété est liée à leur structure chimique. Les fonctions alcool et / ou acétate confèrent aux EG, leur caractère hydrosoluble et la chaîne aliphatique leur confère leur caractère liposoluble.

Le log P, logarithme du coefficient de partage eau / octanol permet d'estimer le caractère amphiphile : plus les valeurs sont faibles plus les molécules sont hydrophiles.

D'après la synthèse INSERM (3) les valeurs de log P sont plutôt faibles ce qui traduit une prédominance du caractère hydrophile pour les EG avec une miscibilité à l'eau en toute proportion au moins pour les composés ayant une chaîne aliphatique inférieure à 4 carbones.

Les EG sont aussi miscibles avec des alcools, des esters et certains hydrocarbures aromatiques.

Ce sont d'excellents co-solvants eau / huile.

C'est aussi ce caractère amphiphile qui explique le fort pouvoir de pénétration cutanée des EG.

### **2.3.2 Volatilité**

Les EG sont modérément volatils avec des tensions de vapeur comprises entre 0,9 et 12 mmHg en fonction du type de glycol et du radical alkyl (3).

Comme tout les solvants les EG sont destinés à être évaporés. Leur vitesse d'évaporation dépend essentiellement du mode d'application et de la présence d'autres liquides dans la préparation.

Certains d'entre eux peuvent être considérés comme des composés organiques volatils (COV) et sont alors soumis à la directive européenne 1999/13 C.E (relative à la réduction des émissions de COV liées à l'utilisation de solvants organiques de certaines activités et installations) (17).

### **En résumé**

Les EG sont des composés :

- amphiphiles donc de bon co-solvants eau/huile
- dissolvant la plupart des résines
- stables à long terme
- de bonne performance technique
- d'évaporation lente et faible
- sans odeur résiduelle

## 2.4 Production et utilisations industrielles

### 2.4.1 Historique

Les EG sont utilisés depuis les années 30, en particulier l'EGME, comme solvant dans l'industrie de la nitrocellulose.

De 1960 à 1970, l'utilisation de ces solvants s'est développée avec l'apparition des peintures polyuréthanes, époxydiques et des peintures à l'eau (vinyliques et acryliques) (3,4,5).

Les EG de la série éthylénique ont pendant longtemps été les plus répandus car l'oxyde d'éthylène est un dérivé pétrolier contrairement à l'oxyde de propylène (3).

Les premiers travaux décrivant la toxicité des EG de la série E datent des années 30 mais ce sont les travaux de Nagano et coll en 1979 décrivant la toxicité chronique de l'EGME sur les testicules de souris qui sont à l'origine de la prise de conscience des dangers de ces produits alors déjà très répandus. Ils amorcent l'idée de la substitution des dérivés de la série éthylénique par des dérivés de la série propylénique, considérés comme moins toxiques (3,4,5,6).

En 1991, d'après les données de la base SEPIA de l'INRS sur 20192 produits répertoriés, 11 % contenaient des EG. 9,7% contenaient des EG de la série éthylénique et 1,4 % des dérivés du propylène glycol. Les EG de la série E représentaient 88% des produits contenant des EG et ils étaient essentiellement présents dans les colles encres et vernis. Les 3 EG les plus répandus étaient l'EGBE (29,9%), EGEEA (29,4%) et l'EGEE (20,1%). Le 2PG1ME et son acétate étaient 4 fois moins présents avec respectivement 6,1 % et 6,7 % des utilisations (3,9).

Depuis 1991, l'utilisation des EG a évolué. En 1997, la fabrication des peintures, encres et colles était toujours le secteur utilisant le plus d'EG (50% des EG) mais 60% des EG étaient de la série P alors qu'en 1992 ils représentaient seulement 25 % (3).

D'autres données sont fournies par les producteurs regroupés au sein de l'Oxygenated Solvents Producers Association (OSPA). D'après leurs données, l'usage des EG classés comme reprotoxiques catégorie 2 par l'Union Européenne (UE) en 1999 (EGME, EGEE et leurs acétates) avait régressé de 90% entre 1992 et 2001. Ces EG atteindraient actuellement moins de 5% du marché européen (10) cette décroissance était plus importante en France que pour les autres pays européens (12).

En France, d'après les données fournies par OSPA en 2001 en annexe du rapport du CSHPF de 2002 (*Annexe 2*) les ventes d'EGME et d'EGEEA ont été divisées par 2 entre 1997 et 2000 et par 2,5 pour l'EGEE. Par ailleurs il n'existe plus de fournisseur d'EGMEA (12).

D'après l'OSPA en 2002 (12) et l'INRS en 2004 (11), les EG les plus produits et utilisés sont l'EGBE, le 2PG1ME et leurs acétates et mais aussi le DEGBE. Ces données sont confirmées par deux études récentes :

◇ la première, réalisée à la Municipalité de Paris (19), semble confirmer la plus grande utilisation des dérivés de la série propylénique au dépend des dérivés de la série éthylénique. Cette étude a porté sur 758 produits utilisés à la ville de Paris. Les compositions de 700 produits ont pu être connues, 152 contenaient des EG. 35 % des EG étaient de la série éthylénique et 60% de la série propylénique. Les deux EG les plus fréquents étaient le 2PG1ME et l'EGBE. Les autres EG retrouvés par ordre décroissant étaient l'EGEE, DEGEE, DPGME, DEGBE, DEGDME et PGEE.

◇ la seconde a été conduite par des médecins d'un service de médecine du travail inter-entreprise de Franche Comté (20). Cette étude a porté sur 123 entreprises dans 4 secteurs d'activité : la coiffure, la mécanique générale, la carrosserie peinture et les produits d'entretien. Elle a concerné 1355 produits dont 448 (33%) contenaient des EG. La majorité des produits contenant des EG étaient des peintures utilisés en carrosserie peinture (235 produits), puis des produits de coiffure avec 115 produits (couleurs et shampoings), des produits d'entretien avec 92 produits (produits lave-vitres, décapants, produits d'entretien des sols) et enfin des produits de mécanique générale avec 6 produits (fluides de coupe et huiles de lubrification anti-corrosion). Les EG les plus fréquents étaient le 2PG1MEA, l'EGBE et son acétate mais aussi de l'EGPhE et son dérivé le 2-4 diaminophénoxyethanol qui étaient présents exclusivement dans les produits utilisés en coiffure (sauf un fluide de coupe contenant du EGPhE). Les autres EG retrouvés par ordre décroissant étaient le 2PG1ME, DPGME, DEGEE, 2PgnBE, 1PG2MEA, DEGBE, DEGME, DEGMEA, 2DP1GEE, PGBE, 2PG1EEA, 2PG1PhE, DEGnBE, 2PG1EE..

Dans ces activités il n'y avait donc pas d'EG reprotoxiques en dehors de la présence signalée de 1PG2MEA dans certains produits de carrosserie.

#### 2.4.2 Production

D'après les données de l'INSERM (*Tableau 1*) (3), en 1997, 900 000 tonnes d'EG étaient produits dont 40 % pour le marché européen soit 360 000 tonnes et 3,5% pour la France soit 30 000 tonnes. Parmi ces EG seulement 13 étaient commercialisés à plus de 500 tonnes :

- ◇ 8 pour la série E : EGME, EGEE, EGEEA, DEGEE, EGBE, EGBEA, DEGBEA.
- ◇ 5 pour la série P : 2PG1ME, 2PG1MEA, DPGME, 2PG1EE, 2PG1EEA

Éthers de glycol	Tonnage commercialisé (kt/an)			
	Japon	États-Unis	Union européenne	France
<b>Dérivés de l'éthylène glycol</b>				
EGME*, EGEE, EGEEA, DEGME, DEGEE	13	70	40	4,7
EGBE	} 47	130	80	6,7
DEGBE		45	30	4,5
EGBEA, DEGBEA	9	15	20	1,2
<b>Dérivés du propylène glycol</b>				
2PG1ME, DPGME	12	} 85	110	7,6
2PG1MEA	13		50	4,9
Divers	15	65	20	2,2
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>410</b>	<b>350</b>	<b>31,8</b>

\* : la production mondiale d'EGME, EGMEA, EGEE et EGEEA était en 1986 de 36 172 tonnes, 453 tonnes, 55 179 tonnes et 38 065 tonnes, respectivement.

Tableau 1 : Marché mondial des EG en 1997 d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 9 (3).

Selon les données, entre 350 000 et 500 000 tonnes d'EG étaient utilisées selon les données en Europe en 2000 (12), avec une croissance annuelle de la consommation de 5% mais avec une évolution du type d'EG utilisé depuis 30 ans (10).

En effet d'après les données de l'OSPA (10) entre 1970 et 2000 la consommation des dérivés de la famille des méthyles (EGME, DEGME et TEGME) et des éthyles (EGEE, DEGEE, TEGEE) a nettement été réduite avec pour la famille des méthyles une consommation qui est passée de 140 000 T/an à 40 000 T/an et pour la famille des éthyles de 90 000 T/an à 12 000 T/an. Ceci alors que la consommation des dérivés de la famille des butyles (EGBE, DEGBE, TEGBE) mais surtout des dérivés du propylène glycol augmentait avec respectivement une consommation entre 1970 et 2002 qui est passée de 145 000 à 175 000 T/an et de 5 000 à 195 000 T/an. Cette augmentation des EG de la série P serait essentiellement expliquée par la substitution des EG de la série E par des EG de la série P.

### 2.4.3 Utilisation des éthers de glycol (3)

Les EG sont principalement utilisés comme solvants, co-solvants, dissolvants et agents mouillants (3).

Dans ce contexte ce sont surtout les meilleurs co-solvants eau / huile, les éthers monoalkylés et les éthers esters, qui sont les plus répandus.

Les EG sont présents dans de multiples produits à usage industriel ou domestique : peintures, encres d'imprimerie, vernis, teintures, produits de nettoyage, savons liquides, cosmétiques et mêmes certaines formulations pharmaceutiques...



En 1991 d'après les données de la base SEPIA, 87 % des dérivés éthyléniques étaient présents dans 4 catégories de produits (9) :

- ◇ Les peintures, vernis, encres et colles (68%)
- ◇ Les cosmétiques (7%) : colorations capillaires, laques, crèmes de soin, shampoings, parfums et même dans certains médicaments.
- ◇ Les produits à usage métallurgiques ou mécaniques (7%) : anti-rouilles, fluides de coupe....
- ◇ Les produits d'entretien (5%) : lave-vitres, décapants pour four, produits moquettes, désinfectants, désodorisants...
- ◇ Les autres produits étaient des colles, produits phytosanitaires de traitement du bois, dégraissants textiles...

Dans le *Tableau 2* sont repris pour chacun de ces principaux produits les EG susceptibles d'être présents.

Ethers de glycol	Produits concernés	Concentrations relevées (%)
EGEE	Peintures, encres, vernis	0,1-100
EGEEA	Peintures, encres, vernis	0,1-100
DEGEE	Huiles de coupe	1-5
	Peintures hydrodiluable	1-5
EGBE	Cosmétiques	1-10
	Peintures, encres, vernis (dont peintures hydrodiluable)	0,1-100 (1-5)
	Produits d'entretien (dont nettoyants de surface)	0,2-80 (1-30)
	Huiles de coupe	3
DEGBE	Huiles de coupe	1-5
	Peintures hydrodiluable	1-5
2PG1ME	Peintures hydrodiluable	1-5
2PG1MEA	Peintures hydrodiluable	1-5

*Tableau 2 : Concentrations en EG relevées dans différents produits (SEPIA, INRS 1991) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 9 (3).*

Leur concentration était comprise entre 0,1 et 100% (*Tableau 2*). Le plus souvent, les EG n'entraient que pour une petite partie dans la composition des produits avec des concentrations comprises entre 0,1 et 5 %. Les produits contenant le plus d'EG étaient généralement des solvants ou des diluants avec des utilisations très particulières par exemple l'EGEEA utilisé comme diluant de nettoyage dans la sérigraphie.

L'EGBE était présent à des concentrations comprises entre 0,1 et 100% dans des peintures, encres, vernis, diluants, détergents, détachants, désinfectants, pesticides et autres.

Le 2PG1ME était présent à des concentrations comprises entre 1 et 5% dans des peintures, agents anti graffiti, diluants, durcisseurs, détergents, antigels, vernis et autres.

D'après la synthèse INSERM en 1999 (*Tableau 3*), les EG étaient présents dans de nombreux produits utilisés dans des secteurs très divers allant de l'agriculture à l'aéronautique.

### Secteurs d'activité concernés par l'utilisation des éthers de glycol

Secteurs d'activité/emplois	Principaux éthers de glycol
Vernissage métallique, fabrication d'emballage métallique, peintures sur matières plastiques Industrie automobile : cataphorèse, peintures de finition, peintres-carrossiers Industrie aéronautique (peintures) Industrie navale Industrie du bâtiment : peintures de charpentes métalliques, peintures en bâtiment Imprimerie : sérigraphie, offset, tampographie Industrie du meuble Fabrication de circuits imprimés Industrie textile et teinturerie Ponts et chaussées : bitumineux Bâtiment Emballage/Transformation Maroquinerie/Chaussures	EGME, EGEE(A), EGBE(A), DEGME, DEGBE(A), DEGEE, 2PG1ME(A), 2PG1EE(A), DPGME...
Entretien, lavage de voitures	EGBE, DEGBE, 2PG1ME(A), 2PG1BE, DPGME, EGEE(A), DEGME, DEGEE...
Coiffure, parfumerie	2PG1ME, EGBE, DEGEE, DEGBE, EGPhE, TPGME, DPGME...
Industries métallurgiques et mécaniques (fraisage, tournage, rabotage)	EGBE, EGEE, DEGEE, DEGBE...
Agriculture	EGME, EGBE, DEGDME...
Aéronautique ( <i>jet fuel</i> )	EGME, DEGME...
Photographie	DEGBEA...

*Tableau 3: Secteurs d'activité concernés par l'utilisation des éthers de glycol d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 198 (3).*

D'après les données de l'OSPA en 2002 (10), les EG de la famille des butyles (EGBE, DEGBE, TEGBE) sont toujours utilisés dans les encres, vernis, détergents et les fluides de coupes pour le TEGBE. Les EG de la série E de faibles poids moléculaires ont été substitués par les dérivés du propylène glycol de faibles poids moléculaires. En ce qui concerne les EG de la famille des méthyles : l'EGME n'est plus utilisé que comme solvant intermédiaire de synthèse et a été remplacé par le DEGME dans l'industrie aéronautique où il était utilisé comme anti-gel dans le carburant. Pour les EG de la famille des éthyles, l'EGEE est surtout utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme solvant d'extraction ou comme additif dans des procédés de polymérisation.

### **En résumé**

Les EG sont des solvants très répandus qui entrent dans la composition de nombreux produits à usage professionnel ou domestique. Ils sont essentiellement présents dans les produits de la catégorie des peintures, colles, encres et vernis. Le plus souvent ils n'entrent dans la composition des produits que dans de faibles proportions.

L'ensemble des données sur la production et d'utilisation des EG montre une évolution dans le type et les concentrations des EG utilisés. Cette modification va dans le sens d'une substitution des EG de la série éthylénique (plus particulièrement de l'EGEE, EGME et de leurs acétates classés reprotoxiques catégorie 2 par l'union européenne depuis 1999) par des EG de la série propylénique réputés moins toxiques.

Les deux EG les plus répandus sont actuellement l'EGBE et le 2PG1ME et leurs acétates.

## **2.5 Etiquetage, classification et réglementation.**

Comme nous venons de le voir, une modification importante du type d'EG et de leur concentration dans les préparations a eu lieu au cours des 10 dernières années. Ces modifications semblent être liées à l'évolution des connaissances sur la toxicité des EG de la série éthylénique et à l'adaptation de la réglementation au niveau de l'utilisation des substances dangereuses par le grand public et les professionnels.

Des dispositions législatives sont prises au niveau européen et français pour réduire les risques liés aux produits dangereux, dont font partis les EG.

### **2.5.1 L'étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses (21)**

#### **2.5.1.1 Cadre réglementaire**

Cet étiquetage réglementaire est prévu pour les produits à usage professionnel par l'article L. 231-6 du Code du Travail. L'article R.231-51 du Code du Travail définit ce que l'on entend par substances et préparations dangereuses et donne des définitions générales des catégories de danger. Les définitions précises et les critères étant fixés par arrêtés.

**Substances** : éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production contenant éventuellement tout additif nécessaire à la stabilité et toute impureté résultant du procédé à l'exclusion de tout solvant pouvant être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition.

**Préparations** : mélanges ou solutions composés de 2 substances ou plus.

**Les substances et préparations sont considérées comme dangereuses** lorsqu'elles appartiennent à l'une des 15 catégories de danger citées ci-dessous :

- Explosible
- Comburante
- Extrêmement inflammable
- Facilement inflammable
- Inflammable
- Très toxique
- Toxique
- Nocive
- Corrosive
- Irritante
- Sensibilisante
- Cancérogène
- Mutagène

- Toxique pour la reproduction
- Dangereuse pour l'environnement

A chaque catégorie de danger est associée un symbole de danger, des phrases de risque (phrase R) et des phrases de conseil de prudence (phrase S) dérivant des phrases R.

Les arrêtés précisant les règles de classification d'emballage et d'étiquetage des substances et préparations dangereuses découlent de directives communautaires régulièrement mises à jour.

Pour les substances, la liste des substances concernées est publiée sous la forme d'une directive d'adaptation au progrès technique (ATP) de la directive européenne de base 67/548 CE (22). Actuellement c'est la 29<sup>ème</sup> adaptation qui a cours (la 30<sup>ème</sup> devrait paraître au cours de l'année 2005). Le délai de transposition de la directive européenne dans le droit national est généralement compris entre 12 et 18 mois. Cette directive est transcrite en droit français par : l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (23) en dernier lieu par l'arrêté du 4 novembre 2004 qui transpose la 28<sup>ème</sup> adaptation de la directive 67/548 CE. La liste des substances dangereuses, ainsi que la classification en catégorie de danger, l'étiquetage et les limites de concentration à utiliser pour la classification des préparations contenant ces substances, se trouvent dans l'Annexe I. Cette liste n'est pas exhaustive, la majorité des substances mises sur le marché n'a pas été examinée au niveau européen. Pour ces substances il est de la responsabilité du fabricant, de l'importateur ou du revendeur d'étiqueter les substances en fonction de leurs propriétés intrinsèques.

Pour les préparations, l'arrêté du 9 novembre 2004 (24) est la transcription de la directive 1999/45 CE (25). Le Code du Travail prévoit, par des arrêtés spécifiquement français, le cas de certaines préparations non réglementées jusqu'alors au niveau européen.

Des dispositions réglementaires particulières imposent les mêmes règles d'étiquetage et d'emballage pour certains produits chimiques à usage « grand public ».

Il existe des produits exemptés d'étiquetage en effet la réglementation que l'on vient de décrire ne s'applique pas, selon l'article R 231-52-2 du Code du Travail, aux substances et préparations suivantes :

- Les médicaments à usage humain ou vétérinaire
- Les produits cosmétiques
- Les déchets
- Les aliments pour animaux
- Les denrées alimentaires
- Les substances radioactives

La directive 67/548 CE (22) modifiée relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses prévoit dans son Annexe VI la classification des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (équivalent dans le droit français à l'Annexe IV de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (23)).

Ce sont des substances ou des préparations qui par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée peuvent pour les cancérigènes provoquer un cancer soit produire des défauts génétiques héréditaires pour les mutagènes soit produire des effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives pour les reprotoxiques

Cette classification comprend 3 catégories pour chaque type d'effet CMR : Cancérigène, Mutagène et Toxique pour la Reproduction.

◇ **Catégorie 1** : substances ou préparations que l'on sait être responsables du risque pour l'homme

◇ **Catégorie 2** : substances ou préparations pour lesquelles il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme puisse être à l'origine du risque (classement essentiellement basé sur des études animales)

◇ **Catégorie 3** : substances ou préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effet possible mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour les classer en catégorie 2 (études sur l'animal insuffisantes).

L'évaluation du potentiel toxique des produits pour l'homme prend en compte les données fournies par différents types d'études :

- ◇ études épidémiologiques,
- ◇ études chez l'animal
- ◇ Autres études toxicologiques in vitro

Le classement dans l'une des 3 catégories s'effectue selon les principes suivants :

- Introduction d'une substance dans la catégorie 1 repose sur des données épidémiologiques
- Introduction d'une substance dans les catégories 2 ou 3 s'effectue essentiellement à partir de résultats expérimentaux sur les animaux.

Classement	Symbole	Phrases de risque	Seuil (1)	Seuil (2)
Cancérogène catégorie 1	T (toxique)	R 45 ou R 49	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Cancérogène catégorie 2	T (toxique)	R 45 ou R 49	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Cancérogène catégorie 3	Xn (nocif)	R 40	≥ 1%	≥ 1%
Mutagène catégorie 1	T (toxique)	R 46	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Mutagène catégorie 2	T (toxique)	R 46	≥ 0,1%	≥ 0,1%
Mutagène catégorie 3	Xn (nocif)	R 68	≥ 1%	≥ 1%
Toxique pour la reproduction catégorie 1	T (toxique)	R 60 et/ou R 61	≥ 0,5%	≥ 0,2%
Toxique pour la reproduction catégorie 2	T (toxique)	R 60 et/ou R 61	≥ 0,5%	≥ 0,2%
Toxique pour la reproduction catégorie 3	Xn (nocif)	R 62 et/ou R 63	≥ 5%	≥ 1%

(\*) Selon la directive 1999/45/CEE du 31 mai 1999.

(1) Préparations autres que gazeuses.

(2) Préparations gazeuses.

**R 40** : Effet cancérogène suspecté – preuves insuffisantes.

**R 45** : Peut causer le cancer.

**R 46** : Peut causer des altérations génétiques héréditaires.

**R 49** : Peut causer le cancer par inhalation.

**R 60** : Peut altérer la fertilité.

**R 61** : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

**R 62** : Risque possible d'altération de la fertilité.

**R 63** : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

**R 68** : Possibilité d'effets irréversibles.

Tableau 4 : Symbole, phrase(s) de risque, seuil de concentration déterminant la classification d'une préparation selon la directive européenne 1999/45 C.E du 31 mai 1999 d'après la ND 2168 (26).

Le Tableau 4 (26) reprend pour chaque catégorie et chaque type d'effet, le symbole, la ou les phrases de risque ainsi que le seuil de concentration déterminant la classification d'une préparation selon la directive européenne 1999/45 CE du 31 mai 1999 (25).

La classification de l'UE est la seule réglementaire pour les produits classés CMR. Elle est à distinguer de la classification du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) qui est une classification réalisée par des experts scientifiques réalisant une évaluation de substances et de procédés industriels en ce qui concerne uniquement leur cancérogénicité. La classification du CIRC comporte 5 catégories qui sont les suivantes :

- ◇ **Groupe 1** : L'agent (ou le mélange) est cancérogène pour l'homme.
- ◇ **Groupe 2A** : L'agent (ou le mélange) est probablement cancérogène pour l'homme.
- ◇ **Groupe 2B** : L'agent (ou le mélange) est un cancérogène possible pour l'homme.
- ◇ **Groupe 3** : L'agent (ou le mélange) ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme.
- ◇ **Groupe 4** : L'agent (ou le mélange) est probablement non cancérogène pour l'homme. Ce groupe ne contient qu'une seule substance.

### 2.5.1.2 Les EG

Après la 29<sup>ème</sup> adaptation de la directive 67/548 C.E (22), 28 EG ont fait l'objet d'une classification (Tableau 5) :

◇ 9 sont classés Toxiques (T) du fait d'effet sur la reproduction correspondant aux phrases R60 et R61.

- l'EGME, EGMEA, EGDME, DEGDME EGEE, EGEEA avec les phrases de risques R60 et R61.
- le 1PG2ME et le 1PG2MEA avec la phrase de risque R61.
- le TEGDME.avec les phrases de risques R61 et R62.

◇ 8 sont classés Nocifs (Xn) avec les phrases de risques R20, 21, 22 (nocif par inhalation ,par la peau et en cas d'ingestion) et le DEGME classé comme toxique pour la reproduction catégorie 3 avec la phrase de risque R63 (risque possible pendant la grossesse d'effet néfaste pour l'enfant).

◇ L'EGHE est étiqueté Corrosif (C) avec la phrase de risque R34 (provoque des brûlures) et R 21 et 22 (Nocif par contact avec la peau et nocif en cas d'ingestion).

◇ 5 sont classés Irritants (Xi) avec les phrases de risque R36, 37, 38, 41 (irritant pour le yeux, pour les voies respiratoires, pour la peau et risques de lésions oculaires graves).

◇ 2 sont étiquetés facilement Inflammables R11 (facilement inflammable).



Substances	Etiquetage	Propriétés physiques	Toxicité aiguë	Propriétés corrosives et irritantes	Effets sur le système nerveux central	Toxicité sur la reproduction	
						Catégorie 2	Catégorie 3
EGME(19 <sup>ème</sup> ATP)	T	R10	Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGMEA(19 <sup>ème</sup> ATP)	T		Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGDME(29 <sup>ème</sup> ATP)	F ; T	F ; R11-19	Xn ; R20			T ; R60/61	
DEGME(25 <sup>ème</sup> ATP)	Xn						Xn . R63
DEGDME(28 <sup>ème</sup> ATP)	T	R10-19				T ; R60/61	
TEGDME(29 <sup>ème</sup> ATP)	T	R19				T ; R61	Xn . R62
EGEE(19 <sup>ème</sup> ATP)	T	R10	Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGEEA(19 <sup>ème</sup> ATP)	T		Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGnPE(29 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R21	Xi ; R36			
EGiPE(19 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R20/21	Xi ; R36			
EGPhE(19 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R22	Xi ; R36			
EGBE(28 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R20/21/22	Xi ; R36/38			
EGBEA(19 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R20/21				
DEGBE(25 <sup>ème</sup> ATP)	Xi			Xi ; R36			
TEGBE(29 <sup>ème</sup> ATP)	Xi			Xi ; R41			
EGHE(29 <sup>ème</sup> ATP)	C		Xn ; R21/22	Xi ; R34			
DEGHE(29 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R21	Xi ; R41			
2PG1ME(19 <sup>ème</sup> ATP)		R10					
2PG1MEA(19 <sup>ème</sup> ATP)	Xi	R10		Xi ; R36			
PGDME(20 <sup>ème</sup> ATP)	F	R10-19					
1PG2ME(25 <sup>ème</sup> ATP)	T	R10		Xi ; R37/38-41		T ; R61	
1PG2MEA(25 <sup>ème</sup> ATP)	T	R10		Xi ; R37		T ; R61	
2PG1EE(29 <sup>ème</sup> ATP)		R10			R67		
2PG1EEA(29 <sup>ème</sup> ATP)		R10			R67		
PGDEE(28 <sup>ème</sup> ATP)	F	F ; R11-19					
2PG1BE(19 <sup>ème</sup> ATP)	Xi			Xi ; R37/38			
DPGBE(19 <sup>ème</sup> ATP)	Xn		Xn ; R21/22				
PGMtBE(26 <sup>ème</sup> ATP)	Xi	R10		Xi ; R41			

Tableau 5 : EG actuellement classés comme substances dangereuses par l'UE jusqu'à la 29<sup>ème</sup> ATP.

L'EGDEE, 1PG3ME et TpnPglycoether (DOWANOL®) sont en cours de classement (*Tableau 6*). Plus particulièrement l'EGDEE qui devrait être classé comme reprotoxique pour la reproduction dans la 30<sup>ème</sup> ATP attendue au cours de l'année 2005.

Substances	Etiquetage	Propriétés physiques	Toxicité aiguë	Propriétés corrosives et irritantes	Effets sur le système nerveux central	Toxicité sur la reproduction	
						Catégorie 2	Catégorie 3
EGDEE (prévu pour 30 <sup>ème</sup> ATP)	T	F ; R11-19		Xi ; R36		T ; R61	Xn ; R62
1PG3ME (pas encore discuté)	Xn		Xn ; R20	Xi ; R43			
DOWANOL®	Xn		Xn ; R22				

*Tableau 6 : EG pour lesquels une proposition de classement est faite*

Huit EG ont fait l'objet d'une étude de toxicité soit par l'INRS soit dans le cadre de la mise sur le marché de substances nouvelles et n'ont pas l'objet d'un classement par l'UE (*Tableau 7*).

Substances	N°C.A.S	Type d'étude
DEGEEA	112-15-2	INRS
DEGDEE	112-36-7	INRS
DEGBEA	124-17-4	
TEGEE	112-50-5	INRS
DPGME	34590-94-8	
DPGDME	111109-77-4	Notifications substances nouvelles
DPGEE	30025-38-8	Notifications substances nouvelles
DPGMEA	88917-22-0	Notifications substances nouvelles

*Tableau 7 : EG dont l'étude n'a pas été suivie par une classification*

Les EG les plus toxiques sont classés comme reprotoxiques catégorie 2 ou 3 d'après la classification de l'Union Européenne (*Tableau 8*). Aucun actuellement n'est classé reprotoxique catégorie 1 et aucun n'est classé cancérigène ou mutagène. Notons que l'EGBE et le 1-ter butoxy 2 propanol ou PGMtBE (n° CAS 57018-52-7) sont classés en Catégorie 3 du CIRC depuis 2004. Ce sont les deux seuls EG à ce jour ayant fait l'objet d'une classification par le CIRC (8).

Substances	Etiquetage	Propriétés physiques	Toxicité aiguë	Propriétés corrosives et irritantes	Effets sur le système nerveux central	Toxicité sur la reproduction	
						Catégorie 2	Catégorie 3
EGME(19ème ATP°)	T	R10	Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGMEA(19ème ATP°)	T		Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGDME(29ème ATP°)	F ; T	F ; R11-19	Xn ; R20			T ; R60/61	
DEGDME(28ème ATP)	T	R10-19				T ; R60/61	
TEGDME(29ème ATP)	T	R19				T ; R61	Xn . R62
EGEE(19ème ATP)	T	R10	Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
EGEEA(19ème ATP)	T		Xn ; R20/21/22			T ; R60/61	
1PG2ME(25ème ATP)	T	R10		Xi ; R37/38-41		T ; R61	
1PG2MEA(25ème ATP)	T	R10		Xi ; R37		T ; R61	
EGDEE(prévu pour 30ème ATP)	T	F ; R11-19		Xi ; R36		T ; R61	
DEGME(25ème ATP))	Xn						Xn . R63

*Tableau 8 : EG actuellement classés comme reprotoxiques par l'UE jusqu'à la 30 ème ATP.*

### 2.5.1.3 Réglementation pour l'usage professionnel

Les directives européennes 97/42 C.E (27) et 99/38 C.E (28) relatives aux prescriptions concernant la prévention des risques liés aux agents cancérigènes pour les salariés ont été transposées en droit français par le décret n°2001-97 du 1 février 2001 (14) qui établit non seulement les règles particulières de prévention des risques pour les agents cancérigènes mais les étend aux agents mutagènes et toxiques pour la reproduction. Il prévoit pour tous les salariés exposés à des agents classés comme cancérigènes mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1 et 2, les mesures suivantes :

- Evaluation des risques
- Substitution obligatoire de la substance dangereuse par un autre produit lorsque c'est techniquement possible
- Travail en système clos lorsque la substitution n'est pas réalisable
- Captage des polluants à la source quant la mise en place d'un système clos n'est pas possible
- Limitation du nombre de salariés exposés ou susceptibles de l'être
- Mise en place des mesures de détections précoces, d'hygiène et de dispositif en cas d'urgence

- Délimitation et balisage des zones à risques, étiquetage des récipients
- Formation et information des travailleurs
- Suivi médical

Les femmes enceintes et allaitantes ne peuvent être affectées ni maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction catégorie 1 et 2. Pour assurer l'effectivité de cette mesure, un système de reclassement provisoire ou à défaut, de suspension du contrat de travail, assorti de garanties de rémunération, est organisé par l'ordonnance du 22 février 2001 (29) et le décret du 23 octobre 2002 (30).

#### **2.5.1.4 Réglementation pour l'usage domestique : interdiction de mise à disposition du grand public**

La directive européenne 76/769 CE (27) relative à la limitation de la mise sur le marché et l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses, a été transcrite en droit français par l'arrêté du 7 août 1997 modifié du Code de la Santé Publique (31).

Cet arrêté interdit la mise sur le marché et l'importation à destination du public des produits « cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction » des catégories 1 et 2 (pour les préparations contenant une ou plusieurs substances à concentration égale ou supérieure au seuil de classement).

Les produits concernés sont étiquetés comme Toxiques ou Très Toxiques avec pour :

- les produits cancérogènes les phrases de risques R45 « peut causer le cancer » ou R49 « peut provoquer le cancer par inhalation »
- les produits mutagènes R46 « peut causer des altérations génétiques héréditaires »
- les produits toxiques pour la reproduction R60 « peut altérer la fertilité » et R61 « risque pendant la grossesse d'effet néfaste pour l'enfant ».

Il y a une liste de produits ayant une dérogation :

- les médicaments à usage humain ou vétérinaire
- les produits cosmétiques
- les produits dérivés des huiles minérales prévues pour être utilisées comme combustibles ou carburants
  - combustibles vendus en système fermé
  - couleurs d'artiste

Cet arrêté ne s'applique pas à l'usage professionnel.

Les EG interdits à plus de 0,5% dans les produits de consommation destinés au grand public sont ceux classés « Toxiques pour la reproduction en catégorie 2 » de la classification européenne des produits chimiques dangereux soient actuellement 9 EG : EGME, EGEE et leurs acétates, l'EGDME, le DEGDME, le TEGME et 1PG2ME et son acétate. Cette interdiction est transcrite en droit français par l'arrêté du 13 octobre 1998 pour EGME, EGEE et leurs acétates et par l'arrêté du 28 octobre 2004

pour l'EGDME et le TEGDME. Ces arrêtés modifient l'arrêté du 7 août 1997 (31) relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi de certains produits contenant des substances dangereuses. Les mesures réglementaires concernant les EG classés reprotoxiques ont également été prises pour les produits cosmétiques par des décisions successives de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui a émis des décisions visant à interdire l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, l'utilisation de certains produits destinés à l'homme médicaments et cosmétiques contenant l'EGME, l'EGEE et leurs acétates (arrêtés du 22/01/1998 et du 27/01/1998 pérennisés par les décisions AFSSAPS du 24/08/1999 (32)). Ces décisions ont été complétées par la décision du 5 mai 2003 (33), faisant suite à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 7 novembre 2002 (34), qui interdit l'utilisation de EDGME, DEGDME et du TEDGME pour les cosmétiques uniquement et la décision du 17 septembre 2004 (35) pour l'EGDME, DEGDME, TEGME et 1PGME et son acétate. La Direction Générale de la Santé annonce aussi la parution prochaine d'un texte relatif à l'interdiction dans les médicaments de ces EG même si ils ne sont pas habituellement présents dans les médicaments (36).

## **En résumé**

Vingt huit EG font l'objet d'un étiquetage au titre des substances et préparations dangereuses selon la réglementation européenne (*tableau 6*) :

Neufs sont étiquetés toxiques du fait d'effet sur la reproduction correspondant aux phrases R60, R61 (*tableau 8*):

- l'EGME, EGMEA, EGDME, DEGDME EGEE, EGEEA avec les phrases de risques R60 et R61.
- le 1PG2ME et le 1PG2MEA avec la phrase de risque R61.
- le TEGDME avec les phrases de risques R61 et R62.

La classification de l'EDGEE comme reprotoxique catégorie 2 avec les phrases R61 et R62 est attendue pour l'année 2005.

Les EG classées reprotoxiques catégorie 2 par l'UE sont soumis à réglementations pour leur usage professionnel et domestique :

- pour l'usage professionnel : il s'agit du décret n° 2001-97 du 1 février 2001 (14) qui préconise une évaluation des risques, la substitution obligatoire de la substance dangereuse par un autre produit lorsque c'est techniquement possible, le travail en système clos lorsque la substitution n'est pas réalisable, le captage des polluants à la source quant la mise en place d'un système clos n'est pas possible, la limitation du nombre de salariés exposés ou susceptibles de l'être, la mise en place des mesures de détections précoces, d'hygiène et de dispositif en cas d'urgence, la délimitation et le balisage des zones à risques, l'étiquetage des récipients, la formation et l'information des travailleurs, le suivi médical. Les femmes enceintes et allaitantes ne peuvent être affectées ni maintenues à des postes de travail les exposant à ces EG avérés toxiques pour la reproduction catégorie 2.
- pour l'usage domestique : il s'agit de l'arrêté du 7 août 1997 (31) modifié qui interdit la mise sur le marché et l'importation à destination du public des produits « cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction » des catégories 1 et 2. Ce qui concerne les 9 EG classés reprotoxiques catégorie 2 et les préparations contenant un ou plusieurs de ces EG à des concentrations égales ou supérieures à 0,5% pour les EG reprotoxique catégorie 2 et 5% pour l'EDGME classé reprotoxique catégorie 3. Cet arrêté a été étendu par des décisions de l'AFSSAPS pour les EG aux produits cosmétiques et pharmaceutiques qui, habituellement, ne sont pas concernés.

## 2.6 Toxicocinétique (3)

Les EG pénètrent facilement dans l'organisme et se distribuent dans la plupart des tissus y compris fœtaux. Le métabolisme des EG joue un rôle important dans leur action toxique : les acides alkoxyacétiques (AAA) et les aldéhydes, formés lors du métabolisme oxydatif de certains EG, sont à l'origine de leur toxicité. Ces effets toxiques dépendent du taux et de la vitesse de formation et d'élimination des métabolites réactifs, variables selon la nature de l'EG. Les données de toxicocinétique ont été essentiellement obtenues pour l'EGME.

### 2.6.1 Absorption

L'absorption des EG se fait par les 3 voies classiques : pulmonaire, cutanée et digestive.

Lors des expositions professionnelles, les voies de pénétration sont essentiellement la voie respiratoire et la voie cutanée. La voie de pénétration prépondérante dépend du type d'EG, des conditions d'utilisation (produit chauffé, pulvérisé...) et des moyens de protection mis en œuvre.

La voie digestive est peu étudiée chez l'homme, elle survient surtout lors d'autolyse par ingestion de produits d'entretien. Cette voie de pénétration est exceptionnelle en milieu professionnel en dehors de circonstances accidentelles ou de mauvaises conditions d'hygiène sur les lieux de travail.

- **La voie respiratoire**

- ◊ Chez l'animal (3)

La pénétration par inhalation est proportionnelle aux concentrations atmosphériques de composés avec une relation linéaire lors des concentrations les plus faibles (inférieures à 50 ppm).

Elle diminue en fonction de la tension de vapeur du composé et lorsque la taille de la molécule augmente.

- ◊ Chez l'homme

L'absorption respiratoire est la plus importante lorsque le produit utilisé est chauffé ou pulvérisé.

En dehors de ces conditions d'utilisation les EG sont peu volatils mais ils ont un coefficient de partage liquide/air faible donc une solubilité très forte dans le sang alvéolaire (4).

Chez des volontaires exposés, l'absorption par voie respiratoire a une variabilité de 50 à 80% pour l'EGME, l'EGEE et l'EGBE (3,6). L'hyperventilation en lien avec des efforts physiques ou des températures élevées augmente l'absorption respiratoire (4). Lorsque que le produit a pénétré au niveau des voies respiratoires, le taux de rétention est très élevé avec une fraction expirée quasi nulle (3,4,6).

- **La voie cutanée (3)**

C'est la voie d'absorption privilégiée des EG.

◇ Chez l'animal

L'absorption par voie cutanée est très efficace pour la plupart des EG.

Elle varie de manière inversement proportionnelle au poids moléculaire des composés.

Pour l'EGME et l'EGBE de nombreuses études mettent en évidence l'augmentation de l'absorption cutanée lorsqu'ils sont en solution aqueuse ou alcoolique.

Pour l'EGBE, la voie d'absorption cutanée peut être quantitativement plus importante que la voie respiratoire selon le type d'exposition (7).

◇ Chez l'homme

L'absorption par voie cutanée varie essentiellement en fonction de 2 critères :

- du poids moléculaire du composé avec une relation inversement proportionnelle
- de l'ambiance de travail en particulier pour l'EGBE où la pénétration cutanée est favorisée par les ambiances chaudes et humides.

## 2.6.2 Distribution

Les EG quelque soit leur voie de pénétration ont une diffusion très rapide (quelques minutes) : ils se distribuent dans tous les tissus et ont un passage placentaire. L'EGME est stocké au niveau du placenta, de l'embryon et du sac vitellin (4).

## 2.6.3 Métabolisme

### 2.6.3.1 Les voies métaboliques

Les EG subissent un métabolisme très rapide. Les esters, acétates 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 profils métaboliques des EG et de leurs acétates sont donc très semblables.

Le métabolisme a lieu majoritairement au niveau hépatique mais les systèmes enzymatiques sont présents dans différents tissus, il est donc vraisemblable que les transformations puissent se produire dans différents sites.

Pour tous les EG il existe 3 voies métaboliques principales :

1. Voie de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénases qui produit des métabolites aldéhydiques et acides.
2. Voie de la désalkylation par des monooxygénases de type P 450 qui aboutit à la production de CO<sub>2</sub>.
3. Glucurono ou sulfoconjugaison.

Les voies majoritaires dépendent du type d'EG et des structures stéréotaxiques des molécules.



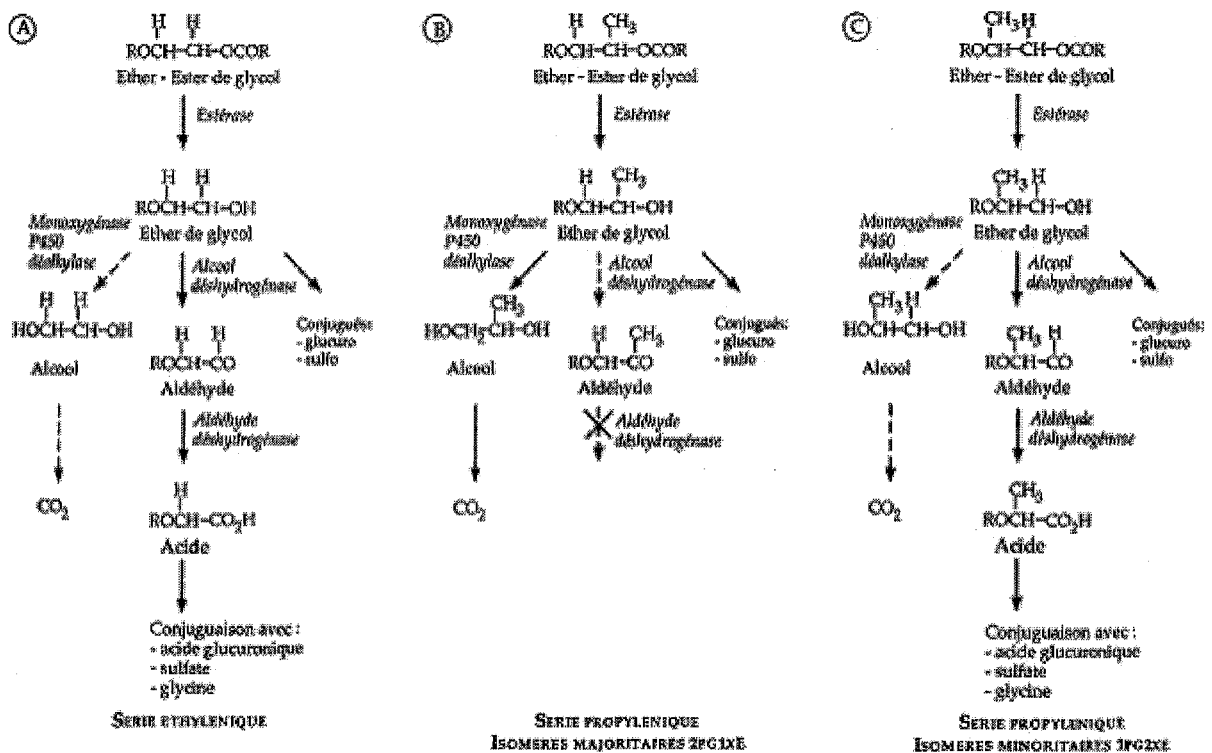


Figure 7 : Métabolisme des éthers de glycol d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 26 (3).

- **Dérivés de la série éthylénique (Figure 7(A))**

Ils sont majoritairement et rapidement transformés en aldéhydes et en acides par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases, produisant des alkoxy acétaldéhydes (AALD) et des acides alkoxyacétiques (AAA).

- **Dérivés de la série propylénique (figure 7(B) et (C))**

- ◊ Les dérivés propyléniques commerciaux (isomères  $\alpha$ ) (Figure 7(B))

Ils subissent majoritairement une désalkylation par les mono-oxygénases de type P450 conduisant à la libération et à l'élimination de propylène glycol, de l'alcool correspondant et de gaz carbonique.

- ◊ Les isomères  $\beta$  (Figure 7(C))

Ils peuvent être métabolisés, selon la même voie que les dérivés éthyléniques par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases et donner des aldéhydes et des acides alkoxypropioniques. Selon la nature de leur radical alkyl ils subiront avant une désalkylation.

### 2.6.3.2 La cinétique et facteurs de variation

La  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique des EG est très courte (20 à 40 min) en comparaison avec la  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique de leurs métabolites. Les vitesses et les proportions de formation des métabolites sont variables. Ces variations peuvent s'expliquer par une saturation des systèmes enzymatiques soit par des

concentrations trop importantes en EG soit par la présence de substrat de ces enzymes par exemple des alcools.

Les quantités circulantes et les vitesses d'élimination dépendent directement et proportionnellement de la longueur de la chaîne alkyl. L'acide butoxyacétique (ABA) métabolite actif de l'EGBE, a une vitesse d'élimination plus élevée que l'acide métoxyacétique (AMA) et l'acide éthoxyacétique (AEA) (métabolites actifs respectivement de l'EGME et l'EGEE).

Les systèmes enzymatiques impliqués dans la voie de l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénase, de désalkylation ou de conjugaison sont inductibles. Leur activité est donc augmentée lors d'expositions répétées aux EG.

Le métabolisme des EG peut être perturbé chez les personnes consommant de l'alcool ou des composés modifiant les taux de cytochrome P 450.

Des expositions répétées n'entraînent pas ou peu de perturbations des marqueurs enzymatiques hépatiques (ASAT, ALAT, PA et  $\gamma$ GT)

Pour certaines enzymes (aldéhyde et alcool déshydrogénases, cytochrome P450), il existe un polymorphisme génétique qui peut être à l'origine d'importantes variations inter-individuelles dans la production de métabolites.

Il existe aussi des variations intra-individuelles dans l'excrétion des AAA qui peuvent être expliquées par le degré de conjugaison des AAA. Ceci a été décrit pour l'EGBE et son acétate éliminés dans les urines sous forme d'ABA libre ou conjugué à la glutamine (37,38).

#### 2.6.4 Elimination

Il n'y a pas d'accumulation des EG dans l'organisme sur le long terme (4).

La voie urinaire est la voie d'élimination majoritaire pour les dérivés de la série E alors que pour les dérivés de la série P, l'élimination se fait majoritairement par voie respiratoire sous forme de CO<sub>2</sub>.

Elther	Métabolite acide (%)	Métabolite conjugué (%)	Glycol (%)	CO <sub>2</sub> (%)
EGME	20-40		21	10-30
EGEE	25-40	+	18	30
EGBE	50-60	15	10	8-10
DEGME (E,FB)	80-90	++	+	5
PEGME	+			0,2 à 3
2PGME	< 10	+		60
1PGME	70	+		15
2PGEEA			20	60

Tableau 9 : Données sur le métabolisme des EG d'après Expertise Collective INSERM, 1999, p 29.

- **Voie urinaire (3)**

Il y a peu ou pas d'élimination urinaire sous forme d'EG inchangé (moins de 10 %) à l'exception des polyéthylènes glycols administrés par voie orale.

Le temps de  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination urinaire des métabolites est compris entre 4 à plus de 70 heures chez l'homme.

La vitesse d'élimination urinaire des métabolites acides dépend de la longueur de la chaîne de la fonction éther. Les EG à chaînes longues (butyle) sont plus rapidement éliminés que les dérivés méthylés ou éthylés. Cette vitesse d'élimination plus rapide conduit à des concentrations plasmatiques plus faibles des intermédiaires toxiques aldéhydes ou acides.

Seuls les métabolites acides peuvent être détectés dans l'urine sous forme libre ou conjuguée à un sulfate, un sucre ou un acide aminé (glutamine). Il existe des variations intra-individuelles assez importantes chez l'homme dans l'excrétion des AAA qui peuvent être expliquées par le degré de conjugaison des AAA.

Les aldéhydes formés ne peuvent pas être mis en évidence directement.

Les AAA peuvent être dosés dans les urines des individus exposés et servent d'indicateurs biologiques d'exposition (IBE). Les différences de cinétique entre les EG sont importantes à connaître pour déterminer les moments de prélèvements des urines pour réaliser les dosages d'IBE.

### **En résumé**

La voie d'absorption majoritaire des EG est la voie cutanée. La voie d'absorption respiratoire est moindre du fait de leurs faibles volatilités mais elle peut devenir majoritaire lors d'expositions à des produits pulvérisés, chauffés ou lors d'un effort physique important. Le coefficient d'absorption respiratoire des EG est variable, il est compris entre 50 et 80%. Une fois absorbé le taux de rétention pulmonaire est très élevé. La voie d'absorption digestive est peu importante surtout en milieu professionnel, les cas rapportés sont en lien avec des ingestions volontaires.

Les EG ont une diffusion tissulaire rapide avec un passage placentaire.

Leur  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique est inférieure à 1 heure. Ils sont métabolisés selon 3 voies principales :

1. Voie de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénases qui produit des métabolites aldéhydiques et acides. C' est la voie majoritaire pour les EG dérivés de l'éthylène glycol et les isomères  $\alpha$  des dérivés du propylène glycol.
2. Voie de la désalkylation par des monooxygénases de type P 450 qui aboutit à la production de  $\text{CO}_2$ . C'est la voie majoritaire pour les EG isomères  $\beta$  des dérivés du propylène glycol.
3. Glucurono ou sulfoconjugaison.

Les quantités circulantes et les vitesses d'élimination des métabolites aldéhydiques et acides dépendent directement et proportionnellement de la longueur de la chaîne alkyl. La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination urinaire des AAA est comprise entre 7 et 20 heures. Il n'existe donc pas d'accumulation des EG dans l'organisme sur le long terme.

Il existe des variations inter et intra individuelles du métabolisme des EG, qui sont en lien avec des phénomènes de saturation, de compétition des systèmes enzymatiques mais aussi avec un polymorphisme génétique de certaines enzymes. Pour l'EGBE, la variabilité de la conjugaison à la glutamine serait à l'origine de variations intra-individuelles importantes.

## 2.7 Toxicité (3)

Chaque composé a une toxicité particulière mais il faut retenir que, la toxicité aiguë de ces composés est faible et que les principaux effets toxiques, chez l'homme sont liés à leurs métabolites (AAA). Ce sont essentiellement :

- ◇ Toxicité sur la reproduction
- ◇ Toxicité hématologique

### 2.7.1 Toxicité locale

Les études expérimentales sont nombreuses chez l'animal pour les EG commercialisés mais il existe très peu d'études chez l'homme.

#### 2.7.1.1 L'irritation

- Cutanée

Après contact cutané bref, les EG ne provoquent pas ou peu d'irritation cutanée.

Mais lors de contacts répétés ou prolongés, tous les EG peuvent provoquer des dermatites d'irritation qui sont majeures pour certains composés lors d'application prolongée.

- Oculaire

Les EG ont un pouvoir irritant supérieur à leurs acétates.

Chez le lapin, le pouvoir irritant oculaire des EG est supérieur à leur pouvoir irritant cutané, une instillation unique est à l'origine d'une irritation oculaire faible (hyperhémie, œdème conjonctival) à modérée (œdème de cornée).

Certains composés sont potentiellement à l'origine de lésions plus sévères (EGnPE, EGiPE, EGBE, EGPhE, EGDEE, DEGBE, DEGHE, TEGBE, 2PG1BE).

- Respiratoire

Expérimentalement, à fortes concentrations, les vapeurs et les aérosols d'EG sont irritants pour les voies respiratoires.

#### 2.7.1.2 La sensibilisation

Les études expérimentales publiées ne montrent pas de pouvoir sensibilisant des EG. Cependant, beaucoup d'EG n'ont pas été évalués.

Chez l'homme, des cas sont rapportés pour différents EG surtout le EGPhE, mais le nombre de cas reste faible compte tenu de la large diffusion de ce solvant.

## 2.7.2 Toxicité aiguë

- **Chez l'animal**

La toxicité aiguë des EG de glycol est faible. Les dérivés de l'éthylène glycol sont les plus toxiques devant les dérivés du di et du triéthylène glycol, puis du propylène glycol, du dipropylène glycol et du tripropylène glycol. La toxicité aiguë systémique par voie orale dans les séries de l'éthylène glycol et du diéthylène glycol est d'autant plus importante que son poids moléculaire est élevé.

Il n'existe pas d'intoxication aiguë par inhalation compte tenu de la faible volatilité de ces solvants. Pour les expositions à de fortes concentrations, les effets décrits sont irritatifs pour les yeux et les voies respiratoires.

Pour des doses équivalentes, les intoxications par voie digestive sont plus graves que par voie cutanée.

- **Chez l'homme**

Les cas publiés d'intoxication aiguë sont peu nombreux et sont généralement liés à l'ingestion d'EGME, EGEE et l'EGBE et leurs acétates.

- ◇ Pour l'EGME et l'EGEE et leurs acétates, le tableau clinique est le suivant : dépression du système nerveux central, acidose métabolique avec augmentation du trou anionique (sans augmentation de l'osmolarité), néphropathie tubulaire, cytolysse hépatique modérée

- ◇ Pour l'EGBE, le tableau clinique est le même que celui de l'EGME et EGEE complété par une hypotension artérielle, une hémolyse modérée, une néphropathie tubulaire aiguë +/- hypokaliémie.

Ces tableaux cliniques se constituent après quelques heures, les effets étant liés aux métabolites des EG.

Le traitement proposé est un traitement symptomatique et administration d'un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase (éthanol ou 4-méthylpyrazole) qui va bloquer la bio-transformation et prévenir les effets toxiques des EG. En cas d'acidose réfractaire ou d'insuffisance rénale, une hémodialyse est préconisée.

## 2.7.3 Toxicité chronique

La toxicité chronique des EG est liée à leur métabolisme et plus particulièrement à la toxicité des métabolites acides : les acides alkoxyacétiques (AAA).

Les principaux effets toxiques chroniques des EG sont :

- ◇ Hématotoxicité
- ◇ Toxicité sur les organes reproducteurs en particulier au niveau testiculaire

- ◇ Tératogénicité

Les effets sont variables selon le type d'EG.

### 2.7.3.1 Hématotoxicité

La toxicité sanguine a été largement étudiée chez l'animal avec 3 types d'effets :

- ◇ Hémolyse
- ◇ Déplétion lymphocytaire responsable d'immuno-suppression
- ◇ Toxicité sur la moelle osseuse

- **Hémolyse**

- ◇ Chez l'animal

L'EGBE est le plus hémolysant, en effet les dérivés avec les chaînes les plus longues sont les plus hémolytiques (DEGBE, EgnPE, EgiPE, EGPhE).

L'hémolyse est intravasculaire, quelque soit la voie de pénétration du toxique, avec le tableau clinique suivant :

- Anémie arégénérative avec élévation des réticulocytes +/- érythroblastose
- Chute de l'haptoglobine sanguine
- Hémoglobinurie

Elle peut être précédée par une élévation du Volume Glomérulaire Moyen (VGM) et une déformation des globules rouges.

En fonction de l'importance de l'hémolyse, il peut y avoir un retentissement tissulaire : nécrose tubulaire, nécrose hépatique.

Le mécanisme n'est pas connu de manière précise mais ce sont les AAA qui sont responsables de l'hémolyse car in vitro les EG ne sont pas directement responsables d'hémolyse.

Les effets hémolytiques des dérivés de l'éthylène glycol et plus particulièrement de l'EGBE, dépendent de :

- la dose de produit
- l'espèce
- l'âge avec une sensibilité plus grande pour les animaux âgés

- ◇ Chez l'homme

Quelques rares cas d'hémolyse intravasculaire sont décrits après des ingestions accidentelles de produits. Ces hémolyses sont réversibles.

Lors d'exposition chronique en milieu professionnel, la littérature ne décrit pas de risque d'hémolyse chez les sujets exposés même pour les individus les plus âgés ou ayant des pathologies hémolytiques constitutionnelles.

- **Toxicité médullaire**

- ◊ Chez l'animal

Les dérivés des EG peuvent être responsables d'hypoplasie médullaire. Ce sont principalement les EG avec une chaîne alkyl courte avec par ordre de toxicité décroissante : EGME, EGEE, DEGDME, EgnPE. Cela se traduit par une hypocellularité médullaire, une leucopénie prédominante sur la lignée neutrophile et une anémie arégénérative. Le DEGME et le DEGDME auraient aussi une toxicité médullaire.

L'EGBE n'a pratiquement pas d'effet médullaire.

Les mécanismes impliqués ne sont pas connus.

- ◊ Chez l'homme

D'après l'Expertise Collective INSERM (3), une dizaine d'études rapportent des cytopénies sanguines, à priori d'origine centrale, prédominant sur la lignée des polynucléaires neutrophiles.

Ces résultats sont à prendre avec précaution car dans certaines études les salariés étaient exposés à d'autres toxiques (principalement des solvants) qui peuvent avoir un effet hypoplasiant. Cet effet est à prendre en considération, compte-tenu du nombre important d'études.

Les produits en cause, les doses et les susceptibilités individuelles restent mal connus. Les composés les plus souvent en cause sont l'EGME, EGEE et leurs acétates.

- **Déplétion lymphocytaire/immunosuppression**

- ◊ Chez l'animal

Ces effets sont essentiellement liés à une déplétion lymphocytaire et de façon moins importante à des modifications fonctionnelles des lymphocytes.

Cet effet est principalement décrit pour l'EGME et il existe peu ou pas avec les EG à chaînes plus longues.

L'EGME agit après transformation en AMA. Ce métabolite chez l'animal est responsable d'une déplétion en thymocytes matures.

- ◊ Chez l'homme

La toxicité des EG sur les lignées lymphocytaires semble nettement moins importante que sur la lignée granuleuse. Dans ce domaine des études complémentaires sont nécessaires pour étudier de manière plus précise les effets sur les différentes sous populations lymphocytaires, la production et la réceptivité aux différentes cytokines...



- **Effets leucémogènes**

- ◊ Chez l'animal

Les effets des expositions à long terme n'ont pas été étudiés chez l'animal. En particulier on ne sait pas s'il existe des effets leucémogènes.

- ◊ Chez l'homme

Les effets leucémogènes des EG restent discutés et des études complémentaires sont nécessaires sur ce point car les études déjà publiées sont contradictoires.

D'après l'Expertise Collective INSERM (3), une thèse de médecine suggère le rôle leucémogène possible des EG en rapportant 2 cas de leucémies aiguës chez des salariés ayant été exposés à l'EGBE et l'EGEEA sur le même poste de travail.

Cependant ces résultats n'ont pas toujours été confirmés, notamment par l'étude cas témoins réalisée par Hours et coll (39) entre 1991 et 1993 sur 198 cas de LAM (Leucémie Aiguë Myéloïde) comparés à 198 témoins hospitalisés dans le même hôpital et appareillés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Les expositions professionnelles à différents toxiques dont les EG ont été évaluées au cours d'un entretien avec un expert. Peu de résultats étaient significatifs du fait d'un manque de puissance statistique de l'étude. Seule une relation entre exposition au benzène et LAM a pu être montrée et rien n'a pu être montré pour les EG.

### **2.7.3.2 Toxicité sur la fonction de la reproduction (3)**

La toxicité peut s'exprimer sur les organes reproducteurs masculins ou féminin : la fonction endocrine régulatrice ou sur le développement embryonnaire et foetal.

#### Toxicité sur les organes reproducteurs

- **Gonades masculins**

- ◊ Chez l'animal

Depuis Nagano et coll en 1979, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence les effets délétères de certains EG sur le fonctionnement testiculaire.

Ces effets sont avérés et très bien documentés pour l'EGME et l'EGEE et leurs acétates. Pour l'EGnPE, EGPhE, EDGME, DEGME, DEGEE, DEGDME, TEGDME, la toxicité testiculaire est suspectée. Il ne semble pas y avoir d'effet toxique avec l'EGBE et le 2PG1ME. Ces données témoignent d'une sensibilité variable des tissus testiculaires aux différents EG.

Cette toxicité testiculaire est dose dépendante et existe quelque soit la voie de pénétration des EG. Elle s'observe dans toutes les espèces animales et des tests in vitro ont confirmé la toxicité sur les tissus testiculaires humains.

Les études in vivo démontrent que pour l'EGME, l'EGEE et leurs acétates, leur toxicité testiculaire est liée aux métabolites aldéhydiques et acides. L'ABA, principal métabolite de l'EGBE et de son acétate, n'induirait aucun effet testiculaire mais d'autres études chez le rat et la souris décrivent des effets sur la fonction testiculaire. Ces résultats discordants ne permettent pas de conclure quant à la toxicité de l'EGBE et de son acétate sur la fonction testiculaire.

Le mécanisme est hautement spécifique par atteinte des cellules de la lignée germinale et plus particulièrement des spermatoocytes au stade pachytène. Cette atteinte induit une oligospermie qui peut aboutir à une stérilité. Par ailleurs le stade pachytène est caractérisé par la survenue des échanges de chromatides sœurs et la toxicité des EG à ce stade peut être à l'origine de mutations géniques ou chromosomiques pouvant être transmises à la descendance.

Pour des faibles doses ou des expositions de courtes durées, les lésions sont réversibles. Pour les expositions chroniques ou à fortes doses les lésions peuvent être irréversibles par atteinte des cellules souches et aboutir à une atrophie testiculaire.

◇ Chez l'homme (*Tableau 10*).

Référence	Type d'étude	Population	Exposition prédominante/Mesure	Résultats
Weich et col. (1988)	Transversale	Chantier naval 73 peintres (exposés) 40 non exposés	EGEE (TWA Max 21,5 ppm, TWA moyenne : 2,6 ppm) EGME (TWA Max 5,6 ppm, TWA moyenne : 0,8 ppm) Confirmation par métabolites urinaires	% concentration sperme : 66.10 <sup>6</sup> /cc vs 79.10 <sup>6</sup> /cc (p = 0,10) 13,5 % < 20.10 <sup>6</sup> /cc vs 6 % (p = 0,12) Ajustement sur âge, tabac et abstinence Nombreuses expositions présentes
Patchillo et col. (1989)	Transversale	Fonderie 37 exposés 30 non exposés	EGEE (0-24 ppm ; moy = 8,6 ppm). Confirmation par métabolites urinaires	% nombre de spermatozoïdes par éjaculat 113.10 <sup>6</sup> vs 154.10 <sup>6</sup> (p = 0,05) Pas de différence significative sur la concentration : 44.10 <sup>6</sup> /cc vs 53.10 <sup>6</sup> /cc (ns) Quelques formes anormales plus fréquentes chez les exposés Faible taux de participation
Samuels et col. (1995)	Transversale	SHS <sup>1</sup> Study 241 hommes (185 naissances) dans la fabrication de semi-conducteurs 447 hommes (300 naissances) même industrie, hors fabrication	Cf tableau 11.II	Difficulté à concevoir (≥ 1 an) : RR = 1,20 (IC 95 % [0,83-1,74]) Pas de différence dans le taux de naissance
Carrea et col. (1996)	Transversale	IBM Study 2 entreprises semi-conducteurs 375 employés de fabrication + épouses (588 grossesses)	Cf tableau 11.II	Exposition paternelle Diff. à concevoir RR (IC 95 %) Nulle 1,0 Faible 1,2 (0,8-2,7) Moyenne 1,6 (0,8-3,5) Élevée 1,7 (0,7-4,3) Avortements spont. OR (IC 95 %) 1,0 0,8 (0,4-1,5) 1,1 (0,8-2,0) 0,7 (0,3-1,6) Ajustement sur année de conception, niveau d'éducation, antécédents d'avortements, entées
Veulemans et col. (1993)	Cas-Témoins	1 019 cas diagnostiqués pour infertilité ou sub-fertilité 475 témoins normaux	Mesure des métabolites urinaires EAA et MAA EAA + surtout pour les métiers relatifs à l'utilisation de peintures	EAA + : 39 cas (in/sub)fertilité, 6 témoins OR = 3,11 p = 0,004 MAA + : 1 cas, 2 témoins

<sup>1</sup> : Semi-conductor Health Study ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; TWA : time-weighted average.

*Tableau 10 : Etudes épidémiologiques sur les fonctions testiculaires et la fertilité masculine d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 172 (3).*

Un certain nombre d'études mettent en évidence un lien possible entre infertilité masculine avec oligospermie, hypofertilité et exposition professionnelle à l'EGME, EGEE et leurs acétates. Cependant les résultats sont à prendre avec précaution car :

- ce ne sont que des tendances, les différences rapportées ne sont pas statistiquement significatives. Par exemple, dans l'étude réalisée chez IBM (40), il existait une tendance non significative d'augmentation des difficultés de conception avec l'augmentation du niveau exposition paternelle aux EG.

- les effets observés sont difficilement attribuables à ces seuls EG en raison de co-expositions avec d'autres toxiques comme d'autres EG (PGMEA, DEGDME), des solvants (xylène, toluène, n-butyl acétate) mais aussi des acides.

• **Gonades féminins**

◇ Chez l'animal

Il existe très peu d'études dans ce domaine. Les travaux existants rapportent des troubles du cycle menstruel et une diminution de la fertilité des femelles.

◇ Chez l'humain

Les données sont moins évidentes que pour les effets sur la fonction testiculaire chez l'homme.

Dans les *Tableaux 11 et 12* (3) sont repris les résultats de cinq études épidémiologiques (40,41,42,43,44) se rapportant aux effets de l'EGME, EGEE et son acétate, DEGDME et 2PG1MEA sur le cycle menstruel et la fertilité chez la femme

Référence	Type d'étude	Population/méthodes	Exposition	Résultats	Commentaires	
Gold et coll. (1995)	Prospective	SHS study (7 usines) Fab. semi-conducteurs 182 salariées 18-44 ans secteur fab (65 % digitales) 200 salariées « non fab »	Voir tableau 11.8	Longueur moyenne du cycle (j)	Cycle court (< 24 j)	irrégularités des cycles dans le groupe photolitho ajustement sur âge, groupe ethnique, niv. d'éducation, revenus, indice de masse corporelle, consommation de café
			Fabrication	32,5	RR (IC 95 %)	
			Photolithographie	30,9	1,41 (0,9-2,1)	
			Décapage	30,6	1,48 (0,7-2,7)	
			Diffusion	31,5	1,06 (0,4-2,3)	
			TFI*	34,8	0,79 (0,3-2,0)	
			Superviseurs	33,4	2,46 (1,2-5,6)	
Non fabrication	32,5	1,0				
Estévez et coll. (1995)	Prospective	SHS study pendant 6 mois : enregistrement quotidien des saignements, contraception, rappels sexuels  Dosage quotidien d'HCG  Suivi des grossesses	Voir tableau 11.8	Ratio de fécondabilité		ajustement sur « risque » de grossesse, utilisation récente de contraceptifs oraux, âge maternel
			Secteur de fabrication	Toutes grossesses	Grossesses cliniques	
			Photolitho + décapage	1,62	0,67	
			Diffusion + TFI*	0,61	0,22**	
			Superviseurs	0,66	0,64	
			Non fabrication	1,0	1,0	
			Expo à Ethers de glycol Fluorure Aucune	RR (IC 95 %) 0,97 (0,1-1,2) 0,93 (0,5-1,6) 1,0		

\* : TFI : thin film and ion implantation ; \*\* : p < 0,05 ; FFI : rapport de fécondabilité.

Tableau 11 : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 176.

Référence	Type d'étude	Population/méthodes	Exposition	Résultats	Commentaires
Cornu et coll. (1986)	Transversale	IBM study - 2 entreprises 378 employées > 6 mois depuis 1980 présentes en 1989 Grossesses depuis 1980 (N = 581) et difficulté à concevoir (> 1 an)	CI tableau 11.II Évaluation des exposi- tions au cours de la période critique à partir des postes	Exposition possible aux éthers de glycol Faible Moyenne Élevée OR (IC 95 %) 1,0 1,5 (0,7-3,1) 1,8 (0,8-4,3) 4,6 (1,6-13,3)	Ajustement sur âge mater- nel, année de conception, niveau d'éducation, antécé- dents de fausses couches, entreprise
Gray et coll. (1986)	Prospective	IBM study 148 femmes Dosage quotidien d'HCG (875 cycles)	CI tableau 11.II Fabrication Exposition Pas d'exposition Hors fabrication	Taux de conception (pour 100 cycles) 13,6 11,6 15,9 OR (IC 95 %) 0,9 (0,2-3,2) 0,5 (0,2-1,0) 1,0	
Chia et coll. (1997)	Transversale	Fab écrans à cristaux liquides 52 employées sale blanche 55 employées de fabrication non exposées aux schants	EGEEA TWA 0,51 ppm (0,15-3,0) Excrétion urinaire : 0,16 mg/g de créatinine r (air, urine) = 0,01 (p < 0,001)	Aucune différence significative sur moyenne de : - durée des cycles - durée des menstruations	Pas (?) de contact cutané Ajustement sur âge, niveau d'éducation, utilisation de contraceptifs, âge à la puberté, gravité, groupe ethnique Manque de puissance et analyse sommaire

\* : p < 0,05 ; TWA : time-weighted average.

Tableau 12 : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme (suite) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 177 (3).

La majorité de ces études a été réalisée dans des entreprises de semi-conducteur.

Deux d'entre elles (40,42), concluent à une hypofertilité (taux de fécondabilité abaissé ou difficulté à concevoir supérieure à 1 an) significative des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux EG avec une tendance à l'irrégularité des cycles menstruels.

### Foetotoxicité et tératogénicité

Les effets des EG sur le développement sont de 2 types :

- Foetotoxicité lors d'exposition avant le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse à l'origine d'avortements spontanés.
- Tératogénicité lors d'exposition après le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse à l'origine de malformations

◇ Chez l'animal

De nombreuses études ont été réalisées pour les EG commercialisés.

Les effets tératogènes et foetotoxiques sont décrits pour tous les EG de la série éthylénique et le 1PG2ME et son acétate dont le métabolisme conduit à la production de dérivés aldéhydiques et acides comme pour les EG de la série éthylénique.

Des effets tératogènes et foetotoxiques ont été démontrés, pour l'EGME et EGEE et sont fortement suspectés pour le DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME. Pour l'EDGME, DEGDEE, EGnPE ces effets sont suspectés et des études complémentaires sont nécessaires.

Des effets foetotoxiques sans effets tératogènes sont démontrés pour l'EGBE et sont fortement suspectés pour le TEGME.

Pour le 2PG1ME, DPGME, les données expérimentales suggèrent une absence d'effets tératogènes et foetotoxiques.

L'embryotoxicité est variable selon l'espèce et la dose du produit.

La dose administrée d'EGME pendant toute l'organogenèse qui entraîne la mort fœtale est de 1000 mg/kg/j chez la souris et de seulement 35,7mg/kg/j chez le singe, ce qui doit amener à être prudent chez l'homme (3).

Des malformations touchant de nombreux organes (anomalies digitales, exencéphalies, fentes palatines, dysplasies caudales, malformations craniofaciales, anomalies squelettiques) sont variables selon le toxique en cause sont décrits pour des expositions à l'EGME, EGEE, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME, et 1PG2ME.

◇ Chez l'homme

- Les effets foetotoxiques

L'étude de Pastide en 1988 (45), rapportait dans des entreprises de semi-conducteurs où la main d'œuvre féminine était importante une élévation du risque d'avortement spontané dans deux départements. Parmi les toxiques utilisés, les EG ont été retenus compte tenu des données expérimentales.

Cette étude a donné lieu à de nombreuses autres études dans des entreprises de semi-conducteurs. Nous parlerons ici des 2 principales que nous avons déjà citées plus haut, réalisées par le NIOSH aux Etats Unis : SHS study (46) et IBM study (40,43). Ces études avaient comme objectif principal de tester l'hypothèse d'une augmentation des risques d'avortements spontanés chez les femmes travaillant dans l'industrie des semi conducteurs. Elles comportaient 2 parties :

- Rétrospective
- Prospective

Référence	Type d'étude	Population issue de grossesses étudiées	Groupes de comparaison	Résultats	Commentaires	
Schorler et coll. (1995)	Rétrospective	SHS, 14 entreprises de semi-conducteurs (USA) (29 % des effectifs US) Employées ayant eu une grossesse entre 86 et 89 % Évaluation exposition par secteur et visite de sites (1 <sup>re</sup> trimestre de grossesse) Avortements spontanés (85 % vérifiés)	6 088 femmes 904 grossesses 1 grossesse par femme) Fabrication vs non fabrication Non	Secteurs d'activité Hors fabrication Fabrication Masking Photolitho Etching Dopefilm Supervision  Niveau d'exposition Éthers de PEG 0 1 2 3  Éthers de PG 0 1 2	RR (IC 95 %) 1,0 (1,0-2,1) 1,45 (1,2-2,4) 1,69 (1,2-2,3) 1,53 (1,4-3,3) 2,15 (0,8-2,0) 1,29 (0,5-2,7) 1,21  1,0 1,50 (1,0-2,3) (p=0,004) 1,25 (0,4-3,7) (tendance) 2,67 (1,3-5,4)  1,0 1,63 (0,8-2,0) (p=0,18) 1,16 (0,3-4,3)	Ajustement sur âge, tabac et antécédent d'avortement spontané  Tendances significatives également avec expositions : xylène, méthylacétate, fluo-auré, acétone, alcool isopropyli et stress
	Prospective	Employées suivies dans 7 grossesses entreprises Dosage quotidien des HCG Avortements spontanés précoces	2 638 femmes dont 704 déclarant vouloir concevoir 403 suivies plus d'1 mois	Fabrication Masking Dopefilm Supervision	RR (IC 95 %) 1,39 (0,8-2,2) 1,47 (0,9-2,5) 1,57 (0,9-2,0) 1,47 (0,5-3,6)	
Correa et coll. (1996)	Rétrospective	IBM study - 2 entreprises Employées > 6 mois depuis 1980, présentes début 1988 Avortements spontanés	370 femmes rapportant 561 grossesses	Exposition possible Nulle Faible Moyenne Forte	RR (IC 95 %) 1,0 1,0 (0,5-1,7) 1,4 (0,8-2,8) 2,8 (1,4-5,8)	Ajustement sur l'année de conception, l'âge de la mère, antécédents d'avortement spontané, nombre d'années de scolarité, entreprise
Gray et coll. (1996)	Prospective	IBM study Dosage quotidien HCG Avortements spontanés précoces	148 femmes (875 cycles)	Exposition Fabrication Sans exposition Hors fabrication	OR (IC 95 %) 2,5 (0,6-8,6) 1,7 (0,7-4,3) 1,0	

EG : éthylène glycol ; PG : propylène glycol.

Tableau 13 : Etudes dans l'industrie des semi-conducteurs et avortements spontanés (Indice d'exposition aux EG) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 183 (3).

## 1. SHS study (46) (Tableau 13)

Elle s'est déroulée entre 1986 et 1989. Six mille femmes ont été interrogées par questionnaires sur leurs grossesses et leurs expositions professionnelles au cours de leurs grossesses.

Cette étude a mis en évidence un risque accru d'avortements spontanés dans deux ateliers où étaient utilisés des EG et une tendance à l'augmentation du risque d'avortement avec les niveaux d'exposition aux EG de la série éthylénique. Cependant cette tendance a également été retrouvée pour d'autres substances utilisées dans ces ateliers (résines photosensibles, solvants) ou le stress.

Dans la partie prospective, 403 femmes ont été suivies quotidiennement avec un dosage urinaire de  $\beta$  HCG pour déterminer les avortements précoces non cliniquement décelés. Toutes les femmes exposées (production) avaient un risque d'avortement spontané plus élevé que les témoins (ateliers hors production) et ce risque était encore plus élevé si on prenait en compte uniquement les avortements cliniquement décelables.

## 2. IBM study (40,43) (Tableau 13)

Dans cette étude, les taux d'avortements spontanés des épouses d'hommes exposés, n'étaient pas significativement différents selon le niveau d'exposition des époux.

Pour les femmes exposées, dans la partie rétrospective et prospective, il existait une tendance à l'élévation des risques d'avortements spontanés chez les femmes les plus exposées aux EG.

- Les effets tératogènes

Un syndrome malformatif proche du syndrome foeto-alcoolique a été décrit au Mexique chez des femmes ayant été fortement exposées au cours de leur grossesse à un mélange d'EGME et d'éthylène glycol entre 1970 et 1977 (3).

Ce syndrome associe :

- Malformations faciales : implantation anormale des cheveux, épicanthus, hypertélorisme, mâchoire proéminente, nez large +/- fente palatine et petites oreilles
- Réduction des membres
- Retard mental

Par ailleurs, une étude cas témoin multicentrique de Cordier et col (47) a été conduite entre 1989 et 1992 à partir de 6 registres de malformations dans 4 pays européens : 984 cas ont été comparés à 1134 témoins nés dans les mêmes maternités. Des experts ont évalué la possibilité d'exposition aux EG au cours de la grossesse. Le risque global de malformation associé à l'exposition aux EG était de 1.44 [IC95%1.1-1.9]. Le risque était significativement augmenté pour 3 types de malformations : les anomalies du tube neural, les fentes orales et les anomalies multiples. Les experts ont attribué les expositions aux EG essentiellement à l'EGBE et DEGBE présents dans les produits de nettoyage et les cosmétiques utilisés principalement dans les métiers de services (femmes de ménage, serveuses, coiffeuses...).

Ces résultats sur les malformations du tube neural n'ont pas été retrouvés dans l'étude de Shaw et coll en 1999 (48), réalisée dans des conditions similaires sur 508 cas identifiés de malformation du tube neural comparés à 539 témoins tirés au sort dans la même région. Alors que l'exposition aux EG chez les femmes est identique à celle de l'étude Cordier et coll (47), elle n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation du tube neural (OR = 0.93 IC 95%[0.7-1.3]).

### **2.7.3.3 Mutagénicité, génotoxicité et cancérogénicité (3)**

◇ Chez l'animal

- Mutagénicité et génotoxicité

Les EG dérivés de l'éthylène glycol ne sont pas directement mutagènes. Leur toxicité est là encore, liée à leurs métabolites aldéhydiques et acides. Ils induisent des aneuploïdies, la formation de micronoyaux et des échanges de chromatides sœurs et interfèrent avec les systèmes de polymérisation de la tubuline. Leur caractère génotoxique peut expliquer leur toxicité sur la reproduction.

Peu d'études ont été réalisées pour les dérivés du propylène glycol, aucun caractère génotoxique n'a été retrouvé pour le 2PG1ME, 2PG1BE et le DPG1BE.

Cependant les nombreuses études réalisées ont mis en évidence le problème des impuretés présentes dans les préparations d'EG et des interactions possibles entre les EG avec des effets potentialisateurs d'autres substances toxiques ou génotoxiques.

- Cancérogénicité

On dispose de peu d'études expérimentales sur la cancérogénicité, seul l'EGBE et l'EGEE ont été testés. L'EGEE n'a pas révélé de potentiel cancérogène. L'EGBE chez la souris mâle induit des lésions cancéreuses de l'estomac et des hémangiosarcomes hépatiques. L'incidence de ces lésions augmente avec la dose mais aucun effet cancérogène n'apparaît chez le rat Fischer 344/N, ce qui fait penser que cet effet est lié à l'espèce.

◇ Chez l'homme

Trois études épidémiologiques ont étudié l'imputabilité des EG dans la survenue de 3 types de cancers : Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), cancer du testicule et cancer de l'estomac.

Nous ne reviendrons pas sur l'étude de Hours et coll 1996 (39) que nous avons détaillés dans le chapitre hématotoxicité dans les effets leucémogènes.

Ryder et coll 1997 (49) ont conduit une étude cas-témoin sur les facteurs de risques professionnels du cancer du testicule : 110 cas ont été appariés, sur la date de naissance et la durée du service, avec 4 témoins pour chaque cas. Le risque de cancer du testicule était plus élevé pour les mécaniciens d'aviation (OR = 2.3 IC95%[1.2-4.5]). Les auteurs présentent l'exposition à l'EGME et au DEGME utilisés comme antigels des carburants, comme une cause possible de ce sur-risque. Ce risque a de nouveau été évoqué suite à la survenue de plusieurs cas de cancer du testicules chez des employés d'IBM (50). Mais pour l'instant aucune donnée n'a été publiée à notre connaissance.

La 3<sup>ème</sup> étude sur les relations entre les expositions professionnelles et les cancers de l'estomac n'était pas informative car elle ne présentait qu'un seul cas exposé de manière élevée aux EG (51).

#### 2.7.3.4 Autres effets toxiques

Expérimentalement, des perturbations hépatiques, rénales et neurologiques sont décrites. Des études chez l'homme rapportent des effets concordants avec ces données expérimentales.

- **Les atteintes hépatiques**

Ce sont des altérations fonctionnelles et/ou histologiques décrites lors d'administration de doses répétées d'EG. Ces perturbations semblent le fait de phénomènes adaptatifs plus que d'une réelle toxicité hépatique.

- **Les atteintes rénales**

Des atteintes tubulaires rénales sont décrites dans de nombreuses études expérimentales et sont de 3 types :

toxicité directe pour les expositions à de fortes doses de dérivés de l'éthylène, diéthylène et triéthylène glycol.

nécrose tubulaire aiguë induite par la précipitation tubulaire de l'hémoglobine libérée par hémolyse pour les EG hémolysants (EgnPE, EGnPEA, EgiPE, EGBE, EGBEA, EGPhE, DEGBE, DEGBEA).



lésions tubulaires proximales liées à l'accumulation de cristaux hyalins pour certains dérivés du propylène, dipropylène et tripropylène glycol.

Chez l'homme 3 études (52,53,54) rapportent des dysfonctionnements tubulaires en lien avec des expositions à des solvants dont des EG mais la relation entre exposition aux EG et atteinte tubulaire ne peut être établit du fait de co-exposition avec des néphrotoxiques.

- **Toxicité neurologique (3)**

On dispose de peu d'études expérimentales en dehors des études relevant les signes de dépression du système nerveux central pour l'administration d'EG à fortes doses.

Chez l'homme des effets neurotoxiques sont décrits dans plusieurs études pour :

- l'EGME : 32 cas de psychosyndrome organique dans 7 publications
- l'EGPhE dans 2 publications

## **En résumé**

La toxicité des EG a surtout été étudiée chez l'animal et les données chez l'homme sont partielles. Les différentes données sur la toxicité des EG sont récapitulées dans un tableau issu de l'Expertise Collective INSERM (3) en Annexe 3.

Chaque composé a une toxicité particulière. Il faut retenir que, la toxicité locale et aiguë de ces composés est faible et que les principaux effets toxiques, chez l'homme sont liés à leurs métabolites (AAA). Ce sont essentiellement des effets toxiques hématologiques et sur la reproduction.

### **1. Hématotoxicité**

- **Effets hémolysant**

- Chez l'animal

L'EGBE est le plus hémolysant, en effet les dérivés avec les chaînes les plus longues sont les plus hémolytiques (DEGBE, EgnPE, EgiPE, EGPhE).

- Chez l'homme

Quelques rares cas d'hémolyse intravasculaire sont décrits après des ingestions accidentelles de produits. Ces hémolyses sont réversibles. Aucune hémolyse n'est décrite ors d'exposition chronique en milieu professionnel.

- **Effets sur la lignée lymphoïde**

Ces effets ont surtout été établi chez l'animal pour l'EGME, le EGEE et le DEGME avec une déplétion en thymocytes. Chez l'homme cet effet est moins important que les effets sur la lignée myéloïde et nécessite des études complémentaires sur les mécanismes.

- **Effets sur la lignée myéloïde**

- Chez l'animal, ce sont principalement les EG avec une chaîne alkyl courte (EGME, EGEE, DEGDME, EgnPE) qui sont responsables d'hypoplasie médullaire. prédominante sur la lignée neutrophile et une anémie arégénérative. Les mécanismes impliqués ne sont pas connus.

- Chez l'homme, une dizaine d'études rapportent des cytopénies sanguines, à priori d'origine centrale, prédominant sur la lignée des polynucléaires neutrophiles. Les composés les plus souvent en cause sont l'EGME, EGEE et leurs acétates.

## 2. Toxicité sur la reproduction.

Ces effets sont de 3 types : les effets sur les gonades mâles, sur l'appareil reproducteur féminin et sur la gestation et de développement.

- **Effets sur les gonades mâles**

- Chez l'animal, l'EGME et l'EGEE ont des effets démontrés, très spécifiques sur le stade pachytène de la spermatogenèse.

- Chez l'homme, un certain nombre d'études mettent en évidence un lien possible entre infertilité masculine avec oligospermie, hypofertilité et exposition professionnelle à l'EGME, EGEE et leurs acétates (*Tableau 10*).

- **Les effets sur l'appareil reproducteur féminin**

- Chez l'animal, il y a peu de données.

- Chez l'homme, les études épidémiologiques (*Tableaux 11 et 12*) (3) se rapportent aux effets de l'EGME, EGEE et son acétate, DEGDME et 2PG1MEA sur le cycle menstruel et la fertilité chez la femme. Deux d'entre elles (40,42), concluent à une hypofertilité significative des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux EG avec une tendance à l'irrégularité des cycles menstruels.

- **Effets sur la gestation et le développement**

- Chez l'animal, des effets tératogènes et foetotoxiques ont été démontrés, pour l'EGME et EGEE et sont fortement suspectés pour le DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME. Pour l'EDGME, DEGDEE, EGnPE ces effets sont suspectés et des études complémentaires sont nécessaires. Des effets foetotoxiques sans effets tératogènes sont démontrés pour l'EGBE et sont fortement suspectés pour le TEGME.

- Chez l'homme,

En ce qui concerne la foetotoxicité, il existe des données concordantes d'études réalisées aux Etats unis qui montrent un effet de l'exposition aux EG de la série E avec une augmentation des avortements spontanés (*Tableau 13*).

En ce qui concerne la tératogénicité, les données sont peu nombreuses et contradictoires, un syndrome malformatif proche du syndrome foeto-alcoolique a été décrit au Mexique dans une population exposée à l'EGME. Les autres malformations suspectées car décrites dans une étude multicentrique (47) mais qui n'ont pas été confirmés sont les anomalies du tube neural, les fentes palatines et syndrome polymalformatif en lien avec une exposition à l'EGBE et au DEGBE..

## **2.8 Evaluation de l'exposition de la population aux EG**

L'exposition aux EG peut être professionnelle ou domestique du fait de leur présence dans de multiples produits.

Il existe deux types de mesure permettant d'évaluer les niveaux d'exposition professionnelle :

### **1. Surveillance des atmosphères de travail**

Elle se fait par la mesure des toxiques dans l'air ambiant. Cette méthode permet de détecter les pics d'exposition mais elle évalue uniquement la voie d'absorption pulmonaire négligeant les autres voies de pénétration.

### **2. Surveillance biologique des salariés**

Cette surveillance consiste à la mesure dans les liquides biologiques ou l'air expiré des toxiques ou de leurs métabolites. Cette surveillance permet de prendre en compte toutes les voies d'absorption des toxiques.

## **2.8.1 Les méthodes d'évaluation des expositions professionnelles.**

### **2.8.1.1 Surveillance des atmosphères de travail**

Les valeurs mesurées sont comparées aux concentrations admissibles dans l'air, les VLEP (Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle) qui peuvent être réglementaires, recommandées par la CRAM ou simplement indicatives dans la plupart des cas. Pour les EG, les VLEP sont des valeurs indicatives. Les VLEP comprennent 2 types de mesures (55) :

1. La Valeur Moyenne d'Exposition (VME) calculée pour une durée d'exposition de 8 heures. La VME peut être dépassée sur de courtes périodes à condition de ne pas dépasser la VLE. Elle est destinée à la protection des salariés des effets à long terme.
2. La Valeur Limite d'Exposition (VLE) calculée pour une durée d'exposition au maximum de 15 min est la valeur à ne jamais dépasser. Elle permet d'éviter le risque d'effet toxique à court terme.

En dehors de ces valeurs françaises il existe d'autres systèmes de valeurs limites :

◇ Les valeurs de l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist) pour les Etats Unis : TLV-TWA, TLV-STEL, TLV-C

◇ Les valeurs de la DFG (Deutsche ForschungsGemeinschaft) pour l'Allemagne

A la suite de ces mesures, les actions à mettre en œuvre dépendent des niveaux mesurés :

- Niveau atmosphérique <30% de la VME : en absence de problèmes particuliers (comme absorption par voie cutanée) aucune action spécifique n'est à prendre en dehors des contrôles réglementaires des installations de ventilation si toutes les possibilités raisonnables de prévention sont appliquées et si la situation n'évolue pas.

- Niveau atmosphérique compris entre 30 et 70% de la VME : examen des actions de prévention à prendre ; visite détaillée pour identifier les lieux de plus forte exposition et examen des résultats des contrôles de ventilation ; mise en place d'une campagne périodique de prélèvements tous les ans.
- Niveau atmosphérique >70% de la VME : examens détaillés des lieux et mise en place d'actions correctives ; ces actions peuvent concerner notamment les installations de ventilation. Une seconde visite et des résultats complémentaires objectiveront l'amélioration de la situation.
- Niveau atmosphérique >VME : mise en place d'actions correctives. Nouvel examen de la situation, nouveaux mesurages jusqu'à obtention de résultats acceptables pour la prévention.

En ce qui concerne les EG, le système de piégeage des EG gazeux est constitué d'une cartouche de charbon actif portée à hauteur des voies respiratoires et reliée à une pompe autonome dont le débit est connu.

L'identification des EG est réalisée par chromatographie en phase gazeuse avec détection de masse et la quantification se fait en général par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (CPG-FID).

Les concentrations d'EG mesurées dans l'air inhalé sont comparées à la VME +/- la VLE. Ces valeurs sont récapitulées dans le *Tableau 14*.

<b>Substance</b>	<b>N°C.A.S</b>	<b>VME (ppm)</b>	<b>VME (mg/m<sup>3</sup>)</b>	<b>VLE (ppm)</b>	<b>VLE (mg/m<sup>3</sup>)</b>
<b>EGME</b>	109-86-4	5	16		
<b>EGMEA</b>	110-49-6	5	24		
<b>EGEE</b>	110-80-5	5	19		
<b>EGEEA</b>	111-15-9	5	27		
<b>EGBE</b>	111-76-2	2	9,8	30	147,6
<b>EGBEA</b>	112-07-2	2	13,3	30	199,8
<b>2PG1ME</b>	107-98-2	100	375	150	568
<b>2PG1MEA</b>	108-65-6	50	275	100	550
<b>DPGME</b>	34590-94-8	50	308		

*Tableau 14 : Valeurs limites d'exposition professionnelle françaises des EG d'après les données publiées au journal officiel du 11/07/2004 (56).*

Cette surveillance, ne prend en compte que la pénétration des toxiques par voie pulmonaire. Dans le cas des EG, elle n'évalue qu'une partie de l'exposition en raison de leur faible volatilité et de leur l'importante pénétration cutanée.

### **2.8.1.2 Surveillance biologique des salariés**

Les prélèvements doivent, pour refléter l'exposition des individus, respecter des conditions de prélèvements et de conservation particulière pour chaque type de toxique. Les résultats reflètent



l'exposition des salariés sur une période dépendant de la cinétique de la transformation ou de l'élimination du toxique.

Les conditions d'acceptabilité d'un prélèvement urinaire dépendent de la dilution des urines. En effet si les urines sont trop concentrées ou trop diluées l'indicateur biologique n'est pas utilisable. On utilise la créatinine pour connaître la dilution de l'urine. En général, un échantillon urinaire doit avoir une créatininurie comprise entre 0.3 et 3 g/l pour être pris en compte.

Les résultats sont comparés aux Valeurs Limites Biologiques (VLB). Comme pour les prélèvements atmosphériques, Il existe plusieurs sources de données pour ces valeurs indicatives :

- ◇ Les valeurs françaises : les IBE (Indices Biologiques d'Exposition) qui sont le plus souvent la retranscription des valeurs de l'ACGIH.

- ◇ Les valeurs de l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist) pour les Etats Unis : BEI, elles correspondent à des valeurs établies pour des salariés en bonne santé , exposés, par inhalation seulement, à des concentrations atmosphériques égales à la VME sur une durée de 8 heures par jour et 40 heures par semaine.

- ◇ Les valeurs de la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) pour l'Allemagne : BAT

Ces valeurs reflètent les niveaux auxquels ces paramètres se situent chez des individus en bonne santé et exposés aux valeurs moyennes d'exposition atmosphériques définies pour le composé. Elles indiquent généralement une concentration en dessous de laquelle aucun effet toxique pour la santé ne devrait se manifester pour la plupart des travailleurs.

Dans le cas des EG (57;58), la surveillance biologique est la meilleure méthode de surveillance de l'exposition professionnelle, car elle permet de prendre en compte toutes les voies de pénétration. En effet, la voie cutanée est dans de nombreuses situations de travail la voie de pénétration majoritaire des EG.

Les marqueurs biologiques ou IBE des EG sont principalement (*tableau 15*) :

- ◇ Dosage plasmatique de l'EG.

Ce dosage est possible pour EGME, EGEE ; EGBE et 2PG1ME avec des prélèvements en fin de poste de travail. Mais il n'existe pas de valeur de référence et ces indicateurs sont en pratique peu mesurés. Le dosage des métabolites urinaires des EG sera préféré.

Pour le 2PG1ME, isomère majoritaire  $\alpha$ , il est proposé de doser le composé natif soit dans le sang soit dans les urines en fin de poste. Ce dosage serait un bon reflet de l'exposition de la journée de travail.

- ◇ Dosage urinaire des métabolites acides des EG.

Les métabolites urinaires des EG sont les acides alkoxyacétiques (AAA). Ils sont éliminés dans les urines à des taux compris entre 35 à 85% de la dose absorbée selon le type d'EG.

Les principaux métabolites urinaires dosés sont (*Tableau 15*) :

3. Pour les EG de la série E

- acide méthoxyacétique (AMA) pour l'EGME et l'EGMEA
- acide éthoxyacétique (AEA) pour l'EGEE et l'EGEEA
- acide butoxyacétique (ABA) pour l'EGBE et l'EGBEA
- acide phénoxyacétique (APhA) pour l'EGPhE

4. Pour les EG de la série P

- Acide 2 méthoxypropionique (2-MPA) pour les isomères  $\beta$ , minoritaires : 1PG2ME et le 1PG2MEA
- Acide éthoxypropionique (EPA) pour les mélanges d'isomères  $\alpha$  et  $\beta$  de 2PG1EE.

Ether de glycol	N°CAS	Dosage biologique	Moment du prélèvement	Reflet de période exposition
EGME(A)	109-86-4 110-49-6	EGME plasmatique	Fin de poste	Journée
		AMA urinaire	Fin de semaine /Fin de poste	Semaine
EGEE(A)	110-80-5 111-15-9	EGEE plasmatique	Fin de poste	Journée
		AEA urinaire	Fin de semaine /Fin de poste	Semaine
EGBE(A)	111-76-2 112-07-2	EGBE plasmatique	Fin de poste	Journée
		BAA urinaire	Fin de semaine /Fin de poste	Journée
EGPhE	122-99-6	APhA	Fin de semaine /Fin de poste	Journée
2PG1ME	107-98-2	2PG1ME plasmatique	Fin de poste	Journée
		2PG1ME urinaire	Fin de semaine /Fin de poste	Journée
		1,2 propanediol urinaire	Fin de poste	Journée
1PG2ME	1589-47-5	2-MPA		Journée
		Propylène glycol urinaire		Journée
1PG2EE	1569-02-4	EPA	Fin de poste / fin de semaine de travail	Journée

Tableau 15: Les principaux marqueurs biologiques d'expositions aux EG.

Il est important de connaître les cinétiques des différents AAA afin de savoir quand réaliser le prélèvement urinaire et qu'elle est la période d'exposition qu'ils reflètent.

Les différents paramètres sont repris dans le *Tableau 16*. Il faut noter l'absence de VLB française pour la majorité des EG. Une valeur indicative existe uniquement pour l'AEA urinaire, métabolite de l'EGEE et de son acétate. Ceci rend difficile l'interprétation des résultats difficile et l'on doit s'aider de VLB étrangères (NIOSH, ACGIH, HSE, BAT .....).

Le dosage de ces différents composés est réalisé après extraction acide des métabolites dérivés, en présence d'un étalon interne, par chromatographie en phase gazeuse avec détection par FID ou spectrométrie de masse (MS).

Afin de corriger les variations de dilution des urines, les dosages du métabolite sont rapportés à la créatininurie. Les résultats sont exprimés en mg d'AAA par g de créatinine ou en mmol d'AAA par mol de créatinine.



<b>Ether de Glycol</b>	<b>EGME(A)</b>	<b>EGEE(A)</b>	<b>EGBE(A)</b>	<b>EGPhE</b>	<b>2PG1ME</b>	<b>1PG2ME</b>	<b>1PG2EE</b>
<b>N°CAS</b>	109-86-4 110-49-6	110-80-5 111-15-9	111-76-2 112-07-2	122-99-6	107-98-2	1589-47-5	52125-53-8
<b>Taux d'absorption cutanée</b>	55%	42%	51%		Absorption pulmonaire majoritaire	Absorption cutanée et pulmonaire	
<b>% d'excrétion par rapport à la dose absorbée</b>	85%	35%	41%		12 % sous forme inchangée 40 à 60 % sous forme conjuguée	70% sous forme libre et conjuguée	
<b>Prélèvement recommandé</b>	Fin de poste / Fin de semaine	Fin de poste / Fin de semaine	Fin de poste / Fin de semaine	Fin de poste / Fin de semaine	Fin de semaine / Fin de poste	Fin de semaine / Fin de poste	Fin de semaine / fin de poste
<b>Indicateur biologique</b>	AMA urinaire	AEA urinaire	ABA urinaire	APhA urinaire	2PG1ME urinaire	2-MPA urinaire	EPA urinaire
<b>France : IBE (mg/g créatinine)</b>	ND	100 mg/g de créatinine	ND	ND	ND	ND	ND
<b>USA : BEI (mg/g créatinine)</b>	ND	100 mg/g de créatinine	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Allemagne : BAT (mg/l)</b>	ND	50 mg/g de créatinine	100 mg/L	ND	ND	ND	ND
<b>½ vie d'élimination</b>	77 heures	22 heures	5,8 heures		4 heures	7 à 20 heures	
<b>Evaluation exposition</b>	De la semaine	De la semaine	De la journée	De la journée	De la journée	De la journée	
<b>Niveaux chez les personnes exposées professionnellement</b>	Exposition 5ppm correspond à 30mg/g de créatinine	NIOSH Exposition respiratoire exclusive 0,5ppm correspond 5 mg/g de créatinine	NIOSH exposition 5ppm correspond à 60 mg/g de créatinine HSE 240 mmol/mol de créatinine en fin de poste		Exposition 100ppm correspond à 10 à 31 mg/l Exposition 50ppm correspond à 6 mg/l		
<b>Niveaux chez les personnes non exposées</b>	Dosage Spécifique car AMA non détectés chez les sujets non exposés	Dosage Spécifique car AMA non détectés chez les sujets non exposés	Dosage Spécifique car ABA non détectés chez les sujets non exposés				

ND : Non Détecté

Tableau 16 : Caractéristiques des principaux dosages des métabolites urinaires des EG.

## 2.8.2 Les niveaux d'exposition professionnelle

D'après Ciccollela (4), 1 salarié sur 10 était exposé en 2000 aux EG soit environ 1 million de personnes en France.

D'après la matrice emploi-exposition réalisée entre 1988 et 1993 par l'INRS (18) (Tableaux 17 et 18), les principaux EG de la série éthylénique utilisés étaient l'EGEEA, EGEE et EGBE.

Secteurs d'activité	Ethers de glycol	Concentration atmosphérique (ppm)		Surveillance biologique (mg/g de créatinine)	
		VME	Niveaux relevés	VLP	Niveaux relevés
Aéronautique	EGEEA	5	14,8 [5,4-27,6]	150/100	109 [2-237,4] (EAA)
Laveurs de voitures	EGBE	25	0,1-7,2	80	96,5 [7,4-371] (BAA)
Fab. de circuits imprimés	EGME	5	2,3 [0,1-18,1]	-	39,2 [2-121,4] (MAA)
Traitement par cataphorèse	EGBE	25	0,8 [0,1-6,2]	80	17,9 [nd-210] (BAA)
Sérigraphie	EGEEA	5	2,6 [0,1-20,6]	150/100	20,2 [2-126,8] (EAA)
Coil coating	EGEE(A)				10,0 (EAA)
Charpentes métalliques	EGEE(A)				9,6 (EAA)
Fab. de peintures	EGEE(A), EGBE(A), EGME				10,1 (MAA + EAA + BAA)
Fab. de meubles	EGEE(A), EGBE(A), EGME				9,1 (MAA + EAA + BAA)
Emballages métalliques	EGBE(A), EGEE(A)				7,5 (EAA + BAA)
Peintures automobile	EGEE(A)				7,1 (EAA)
Prod. de mat. plastique	EGEE(A)				6,9 (EAA)
Tampographie	EGEE(A), EGBE(A)				4,8 (EAA + BAA)
Utilisation de fluides de coupe	EGBE		-		3,2 [ < 2-8,3] (BAA)
Offset	EGBE(A)				2,2 (BAA)
Peinture en bâtiment	EGBE(A)		-		< 2,0 [ < 2-13,2] (BAA)
Entretien	EGBE	25	< 0,1-0,4	80	< 2,0 [ < 2-3,3] (BAA)

nd : non détecté : aucune valeur supérieure au seuil de détection ; VME : valeur limite de moyenne d'exposition ; VLP : valeur limite proposée

Tableau 17 : Niveaux d'exposition professionnelle (source INRS données de 1988-1993) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 203 (3).

Concentration totale moyenne en acides alkoxyacétiques (mg/g créatinine)				
Activité	MAA + EAA + BAA	MAA	EAA	BAA
Peinture aéronautique	109,1	nd	109,9	nd
Laveurs de voitures	96,5	nd	nd	96,5
Fab. circuits imprimés	58,0	39,2	14,2	4,6
Cataphorèse	21,1	nd	3,3	17,9
Sérigraphie	20,2	nd	20,2	nd
Coil coating	13,3	nd	11,0	3,3
Charpentes métalliques	12,0	nd	9,6	2,4
Ind. peintures	10,1	2,3	3,9	3,9
Ind. meuble	9,1	2,3	3,9	2,9
Emballages métalliques	7,5	nd	2,5	5,0
Peinture automobile	7,1	nd	7,1	nd
Ind. matières plastiques	6,9	nd	6,9	nd
Tampographie	4,8	nd	2,6	2,2
Usinage mécanique	3,2	nd	nd	3,2
Offset	2,2	nd	nd	2,2
Peinture en bâtiment	<2,0	nd	nd	<2,0
Femmes de ménage	<2,0	nd	nd	<2,0
Réparation automobile	nd	nd	nd	nd
Salons de coiffure	nd	nd	nd	nd

MAA: acide méthoxyacétique; EM: acide éthoxyacétique; BM: acide butoxyacétique; nd: aucune concentration supérieure à la limite de détection (LD) de 2 mg/g de créatinine n'a été détectée dans le lot d'échantillons d'urine; < 2,0: dans les séries comprenant des mesures < LD (nd) et des mesures > LD, les concentrations nd ont été remplacées par la valeur LD/2 (soit 1 mg/g) pour le calcul de la moyenne arithmétique.

*Tableau 18 : Classement des expositions professionnelles par secteur d'activité, en fonction de la concentration totale moyenne en acides alkoxyacétiques (mg/g de créat) mesurée dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste de travail d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 246 (3).*

L'exposition professionnelle était mesurée par métrologie atmosphérique et surveillance biologique (AEA, AMA, ABA). L'exposition aux EG de la série éthylénique était prédominante dans les secteurs utilisant des peintures, encres et vernis (Tableau 17) :

- Les niveaux d'AEA étaient compris entre 2 et 237 mg/g de créatinine avec les valeurs les plus élevées retrouvées dans le secteur de la peinture en aéronautique.
- Les niveaux d'ABA étaient compris entre la limite de détection et 371 mg/g de créatinine avec les niveaux les plus élevés dans le domaine de l'entretien de automobile et du traitement des métaux par cataphorèse.
- Les niveaux d'AMA étaient les plus élevés dans le secteur de la fabrication des circuits imprimés, seul secteur à utiliser l'EGME, présent dans une résine photosensible. Les niveaux étaient compris entre 2 et 121,4 mg/g de créatinine.

Depuis les expositions ont évolué du fait de la connaissance de la toxicité des EG de la série E et plus récemment des nouvelles réglementations.

En 1999, lors de la préparation de l'Expertise Collective INSERM, une communication portait sur l'évolution des niveaux d'exposition enregistrées entre 1987 et 1998, par la base COLCHIC (3). Cette base, créée en 1987 regroupe l'ensemble des résultats de mesures d'exposition aux agents chimiques et d'analyse de produits industriels réalisés par les 8 Laboratoires inter régionaux de Chimie des Caisses Régionales d'Assurance Maladie de la Sécurité Sociale et des laboratoires spécialisés de l'INRS. Les EG les plus fréquemment détectés dans les atmosphères de travail étaient l'EGEEA, 2PG1ME, 2PG1MEA, EGEE, EGBE et l'EGBEA. (tableau 19). Parmi les dosages, on observait 2 tendances avec jusqu'en 1993 des dosages essentiellement de dérivés éthyléniques alors qu'à partir de 1994 les mesures concernaient majoritairement les dérivés propyléniques. La comparaison était faite entre ces deux périodes pour toutes les branches d'activité (tableau 20). Elle montrait une diminution significative des niveaux moyen d'exposition entre les deux périodes pour l'EGEEA et EGBE ( $p < 0.01$ ) mais cette différence n'était pas significative pour les niveaux d'exposition à l'EGEE ( $p = 0.097$ ). Pour les dérivés du propylène glycol, l'étude a été réalisée pour le 2PG1ME et son acétate : il existait une différence significative de la répartition des niveaux d'exposition du fait de l'apparition de valeurs maximales plus élevées sans différence significative entre les niveaux moyens d'exposition (Tableaux 19 et 20).

Ether de glycol	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Etendue
<b>EGEEA</b>					
1987-1992	477	12,5	6	19	0,1-183
1993-1998	384	4,8	1,4	10,5	0,1-139
<b>EGBE</b>					
1987-1992	147	5,5	3	8	0,1-53,6
1993-1998	178	1,4	0,5	2,4	0,1-19
<b>EGEE</b>					
1987-1992	230	22,7	6,6	53,5	0,1-495
1993-1998	157	13,6	1,3	52,3	0,1-561
<b>2PG1ME</b>					
1987-1992	150	25,7	6	56,6	0,2-411
1993-1988	730	35	5,7	77,3	0,1-841
<b>2PG1MEA</b>					
1987-1992	212	8,1	4	14,2	0,1-140
1993-1998	406	13,3	2,4	55,7	0,1-550

Tableau 19 : mesures individuelles d'expositions (mg/m<sup>3</sup>) réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 260 (3).

Ether de glycol	Test de Kolmogorov-Smirnov	Test de Student
EGEEA	significatif (p < 0,01)	significatif (p < 0,01)
EGBE	significatif (p < 0,01)	significatif (p < 0,01)
EGEE	significatif (p < 0,01)	non significatif (p = 0,097)
2PG1ME	significatif (p = 0,014)	non significatif (p = 0,17)
2PG1MEA	significatif (p < 0,01)	non significatif (p = 0,19)

Tableau 20 : Comparaison des distributions et des moyennes des résultats de mesures d'exposition réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 260 (3).

Ces résultats sont confirmés par une étude récente (19) réalisée entre 2000 et 2001 chez des hommes (n=109) travaillant à la Ville de Paris. Dans cette étude, la population exposée professionnellement (n=54) a été comparée à une population considérée comme non exposée professionnellement. L'exposition était déterminée par deux dosages urinaires réalisés en fin de semaine et fin de journée de travail à un mois d'intervalle. Les métabolites dosés dans les urines étaient : AMA, AEA, APhA, ABA, 2 MPA, PAA (métabolite du EGnPE). Le 2-MPA était le seul métabolite détecté sur tous les prélèvements urinaires, avec les concentrations les plus élevées (5 mmol/mol de créatinine). Il témoigne donc d'une exposition aussi bien professionnelle que domestique au 1 PG2ME qui n'est qu'une impureté de synthèse du 2PG1ME. Cette étude met donc en avant une exposition significative de la population masculine à un dérivé classé reprotoxique catégorie 2. Les autres composés retrouvés le plus fréquemment sont l'APhA dans 40% des échantillons avec un taux maximum de 2 mmol/mol de créatinine et l'ABA présent dans environ 1/3 des échantillons avec une concentration maximum inférieure à 1 mmol/mol de créatinine. Il existe une différence significative entre la population exposée professionnellement et la population générale uniquement pour les niveaux urinaires d'ABA.

### 2.8.3 Les niveaux d'exposition domestique

D'après l'expertise INSERM (3) et le rapport de la CSHP (34), il existe peu d'études de l'exposition des consommateurs aux EG. Les produits d'usage domestique contenant des EG sont :

- Les peintures
- Les produits d'entretien : EGBE, DEGBE
- Les cosmétiques : EGBE, DEGBE, 2PG1ME, EGPhE
- Les spécialités pharmaceutiques : EGPhE, EGBE, DEGEE

Dans une étude de Que Choisir réalisée en 2001 à l'aide de prélèvements atmosphériques passifs, ils ont recherché et dosé l'EGEE et son acétate, l'EGBE, le DEGBE, le 2PG1ME, le 1PG2ME, le 2PG1EE, le 2PG1BE, le DPGME, dans l'air ambiant de 850 foyers (12). Seul 1% des foyers ne présentaient pas d'EG et 6% des foyers avaient des niveaux d'expositions atmosphériques de 50 µg/m<sup>3</sup> à distance de l'application de peinture. Ce que les auteurs expliquaient par un effet de stockage, /relargage par le mobilier.

Les niveaux d'EG dans l'air ambiant en dehors du milieu professionnel sont de l'ordre du  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3) mais avec des pics d'exposition en particulier lors d'application de peinture ou de vernis (12). En effet le Comité Scientifique et Technique du Bâtiment, a mesuré des pics atmosphériques d'EGBE de 10 000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  4 heures après le début de l'application de peinture et il restait de l'ordre de 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pendant 24 heures.

Le groupe d'experts du CSHPF de 2002 (12) conclue que les marges de sécurité pour l'utilisation des EG classés catégorie 2 ou 3 par l'UE étaient trop faibles si l'on tient compte tenu des valeurs limites actuelles dans les produits des produits à usages domestiques (0,5% pour les reprotoxiques catégorie 2 et 5 % pour les reprotoxiques catégorie 3) et ceci surtout pour les peintures et vernis. Ces conclusions étaient données après l'étude de plusieurs scénari d'exposition de la femme enceinte et de l'homme en âge de procréer selon les produits utilisés (peinture, vernis, cosmétiques, produits pharmaceutiques...)et compte-tenu des effets étudiés qui sont des effets sur la reproduction, pour lesquels une exposition unique à des niveaux élevés peut produire le risque.

Suite à ces constatations, dans un avis du CSHPF relatif aux EG (34) ils recommandent que :

- les EG classés reprotoxiques catégorie 2 par l'UE soient interdits dans les produits de consommation dont l'usage occasionne des expositions importantes (peintures et vernis)
- le seuil de concentration imposant l'étiquetage pour l'information du consommateur soit fixé à 0,1 % pour le DEGME dans l'attente d'une réflexion approfondie sur les substances classées reprotoxiques catégorie 3.
- La composition en isomères et énantiomères des préparations commerciales contenant du des éthers du di propylène et du tri propylène glycol soit connue et stable
- Les teneurs en isomères  $\beta$  des préparations commerciales d'éthers du mono propylène glycol soient réduites autant que techniquement possible en particulier celle du 1PG2ME
- Les FDS des préparations contenant des EG mentionnent leur présence , la nature des dérivés impliqués ainsi que leur fourchette de concentrations, sous une forme facilement accessible au public (site Internet, ...).

Le dosage des AAA urinaires a été proposé dans une étude de 2001, réalisée en milieu professionnel (19). Dans cette étude les niveaux biologiques d'exposition les plus élevés étaient ceux de l'APhA (métabolite de l'EGPhE) détecté sur 40% des prélèvements et du 2-MPA ( métabolite du 1PG2ME et de son acétate) présent sur tous les prélèvements. Ces niveaux étaient au maximum de 2mmol/mol et d'après les auteurs, ils étaient le reflet de l'exposition professionnelle mais aussi domestique car il n'y existait pas de différence significative entre les niveaux urinaires d'APhA et de 2-MPA des exposés et des témoins. Les auteurs proposaient donc d'utiliser ces marqueurs biologiques très sensibles pour évaluer l'exposition professionnelle mais aussi domestique.

## **En résumé**

### **L'évaluation des niveaux d'exposition professionnelle aux EG**

Du fait de l'absorption cutanée préférentielle des EG, l'évaluation des niveaux d'exposition doit se faire préférentiellement par le dosage d'IBE, qui sont pour les dérivés de la série éthyléniques, les AAA urinaires. Selon le type d'AAA les cinétiques d'éliminations sont très variables ce qui modifie le moment de prélèvement au cours de la semaine de travail (*Tableau 16*). Ils sont dosés par CPG-FID ou CPG-MS. Pour ces IBE, il existe pas de VLB françaises sauf pour l'AEA urinaire.

La métrologie atmosphérique des EG peut être réalisée pour détecter les sources ou en cas de situation d'utilisation particulière (pulvérisation, chauffage des produits...). Le prélèvement est réalisée sur un tube de charbon actif et la dosage se fait par CPG-FID. Il existe en France des VLEP pour les EG les plus utilisés (*Tableau 14*).

Les niveaux d'expositions depuis 10 ans ont été réduits de manière significative pour l'EGBE et l'EGEEA. Pour les dérivés du propylène glycol les niveaux moyens n'ont pas été modifiés.

### **L'évaluation des niveaux d'exposition domestiques aux EG**

Les niveaux d'exposition sont faibles de l'ordre du  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , en dehors des cas particuliers d'application de vernis et peintures. Dans ces utilisations, les marges de sécurité ne sont pas suffisantes, compte tenue des concentrations maximales admises pour les substances classées reprotoxiques catégorie 2 et 3. Dans un avis du CSHPF relatif aux EG (34), il a donc été recommandé que les EG classés reprotoxiques catégorie 2 par l'UE soient interdits dans les produits de consommation dont l'usage occasionne des expositions importantes (peintures et vernis) et que le seuil de concentration imposant l'étiquetage pour l'information du consommateur soit fixé à 0,1 % pour le DEGME dans l'attente d'une réflexion approfondie sur les substances classées reprotoxiques catégorie 3. Pour les dérivés du propylène glycol il est recommandé que les teneurs en isomères des préparations commerciales d'éthers du monopropylène glycol soient réduites autant que techniquement possible en particulier celle du 1PG2ME.

Le dosage des AAA utilisé pour évaluer les expositions professionnelles de différents EG peut être utilisée pour évaluer l'exposition domestique. Les niveaux d'exposition sont faibles la population concernée est très importante.

## 2.9 L'EGBE et son acétate

Ce chapitre est consacré particulièrement aux deux EG de la série éthylénique les plus utilisés actuellement : l'EGBE et son acétate (5,7;59;60).

En 2000, ils représentaient, environ 25% du marché européen des EG, d'après les chiffres donnés par l'OSPA. L'EGBE était plus utilisé que son acétate avec respectivement environ 20 % et 3% du marché des EG (*Annexe 2*)(12).

Entre 1995 et 2000 la croissance de leur marché était parallèle à celle du marché des EG en Europe soit environ 20% d'augmentation.

Ces 2 substances sont présentes dans de nombreux produits d'utilisation professionnelle et domestique à des concentrations comprises entre 1 et 100%.

L'EGBE et son acétate sont utilisés comme solvant ou agent tensioactif dans l'industrie des peintures encre et vernis mais aussi dans l'industrie des produits d'entretien et désinfection (laves vitres, dégraissants textiles, produits décapants fours, désinfectants matériels...), des cosmétiques (colorations capillaires...), de la métallurgie (fluides de coupe, anti-rouilles...), des produits phytosanitaires et de traitement du bois (5,59,60).

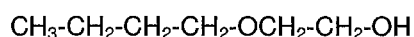
### 2.9.1 Propriétés et étiquetage (7)

Ce sont des liquides incolores, l'EGBE est soluble dans l'eau et les solvants.

#### 2.9.1.1 L'EGBE

L'EGBE est l'EG le plus produit et le plus utilisé des EG et avec 39% de sa production utilisée dans les produits à usage domestique il est l'EG le plus utilisé en dehors du milieu professionnel (5).

C'est un EG monoalkylé, dérivé de l'éthylène glycol dont la structure chimique est la suivante :



Il est synthétisé par réaction de l'oxyde d'éthylène avec du butanol. Cette réaction produit de l'EGBE mais aussi du DEGBE et du TEGBE dans des proportions dépendantes de la température et de la pression.



- Nomenclature.

NOM CHIMIQUE	SYNONYMES	NUMEROS	NOMS COMMERCIAUX
2-butoxyéthanol	2-butoxyéthanol Butylglycol (BG) Éthylène glycol n-butyl éther (EGBE) Ether monobutylique de l'éthylène glycol	CAS 111-76-2 EINECS 203-905-0 Index 603-014-00-0	Butyl Ethoxol Dowanol EB Butyl Cellosolve Ektasolve Jeffersol EB Butyl Oxitol

Tableau 21 : Les différentes nomenclatures de l'EGBE

- Etiquetage


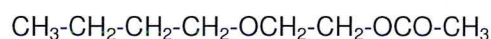
NOM CHIMIQUE	PHRASES R	PHRASES S	ETIQUETAGE
2-butoxyéthanol N°CAS 111-76-2	<b>R 20/21/22</b> <b>Nocif</b> par inhalation par contact avec la peau par ingestion <b>R36/38</b> <b>Irritant</b> pour les yeux pour la peau	<b>S 2</b> Tenir hors de portée des enfants <b>S36/37</b> Porter des vêtements de protection appropriés Porter des gants appropriés <b>S46</b> En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.	 Xn - Nocif

Tableau 22 : L'étiquetage de l'EGBE

### 2.9.1.2 L'EGBEA

C'est un éther ester de glycol, dérivé de l'éthylène glycol dont la structure chimique est la suivante :



Il est synthétisé par réaction de l'EGBE avec de l'acide acétique.

- **Nomenclature.**

NOM CHIMIQUE	SYNONYMES	NUMEROS	NOMS COMMERCIAUX
Acétate de 2-butoxyéthyle	Acétate de butylglycol (ABG) Éthylène Glycol n-Butyl Ether Acetate (EGBEA) Acétate d'éther monobutylique de l'éthylène glycol	CAS 112-07-2 EINECS 203-933-3 Index 607-038-00-2	Butyl Cellosolve Acetate Embkanol AEG Butyl Ethoxol acetate

Tableau 23 : Les différentes nomenclatures de l'EGBEA

- **Étiquetage**


NOM CHIMIQUE	PHRASES R	PHRASES S	ETIQUETAGE
Acétate de 2-butoxyéthanol N°CAS 112-07-2	<b>R 20/21</b> <b>Nocif</b> par inhalation par contact avec la peau	<b>S 2</b> Tenir hors de portée des enfants <b>S24</b> Eviter le contact avec la peau	 Xn - Nocif

Tableau 24 : L'étiquetage de l'EGBEA.

### 2.9.2 Toxicocinétique

Les données existantes ont été obtenues pour l'EGBE, il existe très peu de données relatives à l'absorption de l'EGBEA. L'absorption cutanée est supposée du fait de la constatation d'effets aigus chez l'animal lors d'application cutanée d'EGBEA (60).

La toxicité de ces deux composés est similaire du fait d'une hydrolyse rapide de l'EGBEA par des estérases en EGBE. La durée de vie plasmatique de l'EGBEA in vitro pour le rat est de 1 min (60).

- **L'absorption (7)**

- ◊ Voie cutanée

L'absorption cutanée de l'EGBE a été très étudiée in vitro pour différentes espèces. Les études montrent l'existence de variations de l'absorption cutanée selon les espèces et de l'épaisseur de l'épiderme. Les taux de pénétration sont moins importants chez l'homme que chez le rat et le cobaye.

Des études in vitro et chez des volontaires sains ont montré que chez l'homme l'absorption cutanée de l'EGBE pur était comprise entre 20 et 28 mmol/min/cm<sup>2</sup>.

Lors d'une exposition à une concentration atmosphérique d'EGBE de 50 ppm de 4 volontaires sains, habillés en short et équipés de masques pour limiter l'absorption respiratoire, l'absorption cutanée était estimée par des dosages dans le sang capillaire à 75 % de la dose interne avec une tendance à l'augmentation de l'absorption cutanée avec la température et le taux d'humidité. Cette proportion de la dose absorbée par voie dermique était supérieure à celle prédite dans les modèles PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) de Corley 1994 et 1997 qui estimaient la participation dermique à 25 %. Une explication est la réalisation des dosages sur du sang capillaire, reflet du sang veineux, comme indicateur de la concentration du compartiment sanguin central (7).

- ◊ Voie respiratoire

Les taux d'EGBE absorbés par voie respiratoire sont de 57% et qu'ils augmentent au cours d'efforts physiques.

- **La toxicocinétique (7)**

La toxicocinétique de l'EGBE a surtout été étudiée chez l'animal en particulier le rat mâle F344, les données chez l'homme sont plus limitées.

- ◊ Chez l'animal

La voie métabolique majoritaire est la voie de l'aldéhyde et alcool déshydrogénase avec production d'acide butoxyacétique (ABA). L'ABA est éliminé de manière rapide dans les urines. Cette voie est majoritaire pour les plus faibles doses, avec une relation linéaire entre les niveaux d'exposition et l'élimination d'ABA. Pour des niveaux plus élevés d'exposition, la voie de l'alcool déshydrogénase est saturée et dans ce cas la glucuronoconjugaison devient prépondérante même si l'ABA reste le métabolite urinaire majoritaire. Par ailleurs une petite partie de l'EGBE est totalement dégradée et éliminée par voie respiratoire sous forme de CO<sub>2</sub>. Cette voie est aussi saturable pour les fortes expositions.

Des différences de métabolisme de l'EGBE en fonction de l'âge ont été décrites chez les rats F344. Les jeunes rats éliminaient plus rapidement l'EGBE grâce à une dégradation plus importante de l'ABA avec augmentation du CO<sub>2</sub> éliminé et une clearance urinaire du ABA plus élevée.

Il existe une compétition entre le métabolisme de l'éthanol et de l'EGBE.

Pour des expositions de longues durées à l'EGBE, il semble exister des variations de la cinétique d'élimination de l'EGBE et de l'ABA selon l'espèce, le sexe, l'âge, la durée et la dose d'exposition (3).

◇ Chez l'homme

Le métabolisme de l'EGBE est qualitativement identique à celui chez l'animal avec production majoritaire de ABA.

Le métabolisme conduit à la formation d'ABA excrété dans les urines avec une demi vie de 5,8 heures avec des variations intra et inter-individuelles de l'excrétion de l'ABA compris entre 17 et 55% de la dose d'EGBE absorbée par voie respiratoire (3).

Les auteurs du rapport de l'ECETOC 1994, proposent comme explication la présence d'ABA conjugué à la glutamine : N Butoxyacetylglutamine décrit par plusieurs auteurs (37, 38). D'après l'étude de Retteinmeir (37)(Tableau 21), réalisée chez 7 salariés exposés à l'EGBE de manière professionnelle. le rapport ABA conjugué sur ABA total (libre + conjugué) mesuré sur des urines en fin de poste était compris entre 0,16 et 0,64%. Ces résultats conduisaient les auteurs à proposer le dosage de l'ABA libre et conjugué pour déterminer l'exposition à l'EGBE afin d'éviter de sous estimer l'exposition.

La corrélation entre les niveaux d'exposition atmosphérique d'EGBE et de l'excrétion urinaire d'ABA sont variables selon les études du fait de la pénétration cutanée possible de l'EGBE.

- **Les modèles PBPK (3,7)**

Il existe plusieurs modèles PBPK développés pour l'EGBE qui simulent les facteurs physiologiques et biochimiques qui influencent le métabolisme. Ces modèles permettent d'extrapoler les résultats entre espèces (par exemple l'animal pour l'homme) ou des faibles doses pour des doses plus élevées et inversement. Ils permettent d'extrapoler des niveaux d'exposition acceptables pour l'homme, en utilisant des facteurs de précaution, qui tiennent compte notamment d'une sensibilité différente des globules rouges au ABA en fonction des espèces.

Il existe différents types de modèles, nous évoquerons uniquement le modèle de Corley 1994. Ce modèle permet de prédire les niveaux sanguin et urinaire de ABA selon la voie d'exposition du rat à l'EGBE (Figure 8)

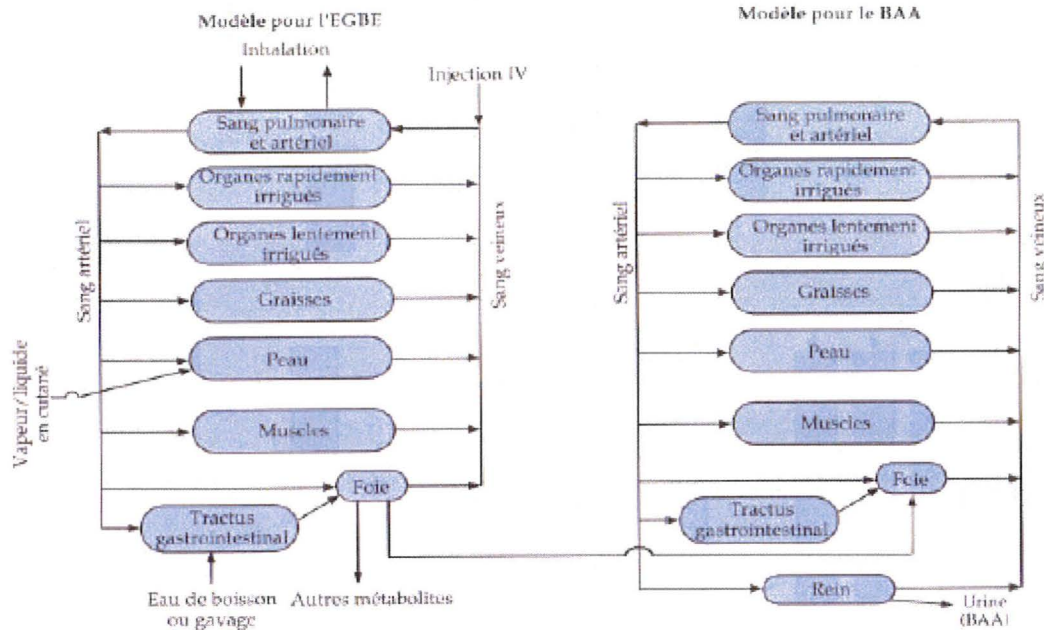


Figure 8 : Modèle physiologique de distribution de l'EGBE et de ses métabolites proposé par Corley et coll. (1994). Une soixantaine de paramètres sont utilisés. D'après l'Expertise Collective INSERM 1999, p 297 (3).

Ce modèle a essentiellement été utilisé pour extrapoler les seuils d'effet hémolytique chez l'homme par rapport aux données existantes chez l'animal (Figure 9).

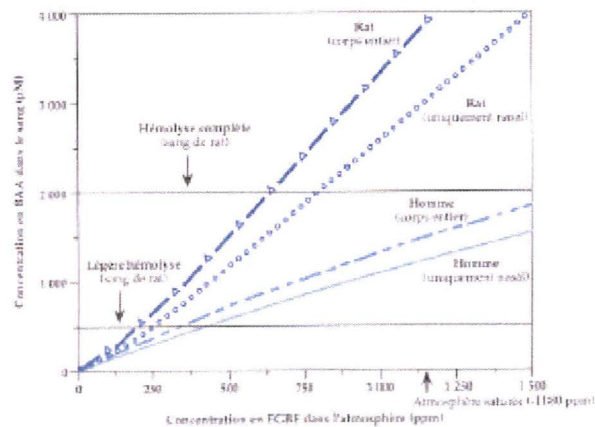


Figure 9 : Prédiction des relations entre la concentration de l'EGBE dans l'air inhalé (durant 6 heures) et le pic de concentration sanguine d'acide butoxyacétique (Corley et coll. , 1994). A exposition égale, le rat subit un pic plus élevé que l'humain. Le pic après exposition totale (surface entière du corps exposé) est plus élevé que dans le cas d'une exposition purement par inhalation, du fait d'une contribution importante de la pénétration percutanée. D'après l'Expertise Collective INSERM 1999, p 299 (3).

Il montre que pour des expositions identiques à l'EGBE les niveaux plasmatiques d'ABA sont plus faibles chez l'homme que chez le rat et l'homme est moins sensible à l'effet hémolytique de l'EGBE si l'on considère que les hématies de rat et humaines ont la même sensibilité à l'ABA.

Un nouveau modèle PBPK a été établi par Corley en 2005 (61) qui prend en compte les données issues de l'étude du National Toxicology Programm de 2000 sur l'exposition de souris et de rats à l'EGBE par inhalation pendant 2 ans (62). Cette étude met en évidence des variations de métabolisme de l'EGBE selon le sexe, l'âge et l'espèce avec des variations de la fraction d'ABA lié aux protéines et de l'excrétion rénale de l'ABA. Des effets cancérogènes sont décrits avec des tumeurs différentes selon le sexe et le genre de l'animal exposé. Le nouveau modèle PBPK incluant ces modifications a été validé et peut servir à extrapoler les niveaux d'ABA plasmatiques de l'animal à l'homme toujours dans le but d'étudier les effets hémolytiques. Les auteurs souhaitent développer un modèle adapté aux pathologies cancéreuses décrites lors d'exposition de longue durée chez l'animal.

### **2.9.3 Toxicité**

Nous ne reviendrons pas sur les toxicités aiguës, locales et systémiques qui sont décrites dans les chapitres correspondants. Seuls les effets sub chroniques et chroniques sont développés et plus particulièrement les deux principaux effets toxiques avérés ou discutés de l'EGBE et de son acétate :

5. L'hémolyse
6. La cancérogénicité

#### **2.9.3.1 L'hémolyse**

Rappelons que l'EGBE ne présente pas d'effet toxique médullaire, ni immunosuppresseur. Les effets hématologiques sont des phénomènes d'hémolyse intravasculaire décrite pour de nombreuses espèces quelque soit la voie d'exposition et chez l'homme lors d'intoxications aiguës par ingestion.

##### *Chez l'animal (3)*

In vitro l'EGBE ne présente pas d'effet hémolytique. Chez l'animal son caractère hémolytique est inhibé par les inhibiteurs de l'alcool deshydrogénase qui empêchent la formation d'ABA. On peut en déduire que sa toxicité hématologique est liée à son principal métabolite l'ABA.

De nombreuses études ont étudié les mécanismes de l'hémolyse chez l'animal permettant d'évoquer, plusieurs hypothèses :

- ◇ des perturbations enzymatiques : déplétion en ATP des globules rouges, inhibition des deshydrogénases de la voie d'Embden Meyerhorff, de l'acétylcholine estérase et de l'ATPase membranaire.
- ◇ des anomalies des protéines membranaires : ces perturbations ont été évoquées devant les modifications morphologiques des globules rouges avant l'hémolyse (sphérocytose,

schysocytes...). Les anomalies décrites sont des anomalies de la protéine band 3, anomalies du squelette membranaire en IRM.

L'effet hémolytique de l'EGBE dépend de la durée d'exposition, de l'espèce animale et au sein d'une même espèce de l'âge des individus.

◇ selon les espèces : les rongeurs sont plus sensibles à l'hémolyse alors que les primates, carnivores et marsupiaux, sont moins sensibles.

◇ selon l'âge : chez le rat, les animaux âgés sont plus sensibles à l'effet hémolytique, ceci est expliqué par les différences de métabolisme du ABA avec l'âge (diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire du ABA chez les individus les plus âgés).

◇ De plus lors d'expositions prolongées à l'EGBE, après quelques jours, une diminution de l'intensité de l'hémolyse est constatée. Ce phénomène peut être expliqué par une susceptibilité plus importante des hématies les plus âgées qui après quelques jours d'exposition sont toutes détruites et remplacées par des hématies plus jeunes.

#### Chez l'homme

Des travaux in vitro ont montré la faible sensibilité des globules rouges humains à l'EGBE, des fortes doses d'EGBE étant nécessaires pour observer des modifications des hématies.

En dehors des quelques cas d'hémolyse intra vasculaire secondaires à des ingestions accidentelles, il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'études rapportant des cas d'hémolyse y compris dans des populations sensibles aux effets hémolytiques (individus âgés ou porteur de pathologies hémolytiques constitutionnelles).

Cependant, Haufroid et coll (63) (*tableau 20*) ont étudié différents indicateurs de la lignée érythropoïétique chez des salariés exposés à l'EGBE et à la MEK (Methyl Ethyl Ketone) travaillant dans une entreprise de fabrication d'emballage de boissons depuis 1 à 6 ans. Cette population exposée de 21 salariés était comparée à une population témoin de 31 individus. Les marqueurs hématologiques dosés sur des échantillons de sang veineux prélevés en fin de poste étaient le nombre de GR, l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Ht), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCM), l'haptoglobulinémie, les réticulocytes et la résistance des GR à l'hémolyse. Les seuls éléments significativement différents entre les 2 populations étaient la diminution de l'hématocrite et l'élévation de la CCM dans la population exposée par rapport à la population témoin : la diminution de l'Ht était de 1,6% ( $p=0,03$ ) et l'augmentation de la CCM était de 0,7 g/dl ( $p=0,02$ ). D'après les auteurs il existait une seule étude de ce type réalisée en 1956 chez des salariés exposés à des niveaux d'EG très élevés qui n'avait pas mis en évidence de variations des différents paramètres et à notre connaissance il n'y pas eu de nouvelles études depuis.

### 2.9.3.2 La mutagénicité et cancérogénicité

#### Mutagénicité

L'EGBE est le seul EG à donner des résultats positifs de mutagénicité :

- ◇ Test d'Ames positif à des doses très élevées et uniquement sur la souche *Salmonella typhimurium* his-TA97 a, ce qui laisse supposer que le risque mutagène est faible
- ◇ Il n'entraîne pas la formation d'adduits

L'EGBE apparaît être la substance la plus active comparée à l'EGME, l'EGEE, avec apparition des effets mutagènes, pour des concentrations de 10 mmol/l alors que la fourchette est de 10 à 100 mmol/l pour les autres EG.

Mais comme pour tous les phénomènes toxiques des EG de la série éthylénique ce sont les métabolites qui semblent être les plus toxiques avec des seuils d'activité plus faibles.

La présence de peroxydes comme impureté a été évoquée pour expliquer ce caractère mutagène de l'EGBE

#### Cancérogénicité

Le CIRC, en 2004, a classé l'EGBE en catégorie 3 (8) de sa classification, qui comporte 5 catégories.

Il ne semble donc pas y avoir assez d'éléments à l'heure actuelle pour infirmer ou affirmer l'hypothèse de cancérogénicité de l'EGBE chez l'homme. Cette classification est évoquée sur des données expérimentales :

- ◇ le caractère mutagène de l'EGBE
- ◇ les résultats d'une étude du National Institute of Health en 2000 (62) qui décrivait lors d'une exposition par inhalation pendant 2 ans :
  - une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes hépatiques chez la souris mâle B6C3F1
  - une augmentation de l'incidence, dose dépendante des papillomes et carcinomes stomacaux chez la souris femelle B6C3F1

Dans la même étude il n'était pas constaté d'effet cancérogène chez les rats Fischer 344/N. Ces différences laissent supposer un effet d'espèce pour les cancers digestifs et nécessite des études complémentaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action.

Ces tumeurs semblent être liées à des mécanismes différents (61,64,65):

- ◇ les tumeurs hépatiques pourraient être le résultat d'un stress oxydatif par une accumulation de fer au niveau des cellules de Küppfer en lien avec l'hémolyse chronique qui est plus prononcée chez les souris que chez les rats (64)



◇ les tumeurs stomacales résulteraient d'un phénomène de cytotoxicité par irritation du fait d'un contact prolongé des cellules épithéliales avec l'EGBE ou l'ABA qui sont excrétés et stockés au niveau salivaire (65).

### **2.9.3.3 Les autres effets constatés chez l'homme**

Trois études (53,54,66) décrivent des perturbations biologiques ou cliniques chez les individus exposés professionnellement à l'EGBE sans qu'elles puissent être formellement rapportées à ce toxique compte tenu de co-expositions possibles.

Pour Laitinen (53) et Collinot (54) il s'agissait respectivement de sérigraphistes et de peintres présentant des perturbations rénales avec augmentation de l'excrétion urinaire de la N-acétylglucosaminidase (marqueur de dysfonctionnement tubulaire) pour les premiers et d'acide glucarique pour les seconds.

Raymond et coll (66) rapportaient le cas de 7 salariés qui ont présenté des symptômes irritatifs ORL et oculaires avec un asthénie et des nausées, en lien avec une forte odeur résiduelle après l'utilisation, d'un produit décapant pour les sols dans leur bureau. Quatre mois après leur exposition sont apparus des angiomes nodulaires sur les bras et le tronc pour 6 d'entre eux sans que le lien puisse être clairement établi entre ces manifestations et leur exposition compte tenu de la banalité de ces lésions.

## **2.9.4 Evaluation de l'exposition professionnelle à l'EGBE et à son acétate**

### **2.9.4.1 Les méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'évaluation de l'exposition à l'EGBE et de son acétate ne sont pas différentes de celles décrites pour les autres EG (chap 2.8). Il est donc nécessaire de privilégier une évaluation de la dose interne à l'aide d'un marqueur biologique d'exposition qui prend en compte toutes les voies d'exposition : la voie respiratoire et ses variations qui peuvent être importantes selon la charge physique de travail mais aussi la voie de pénétration cutanée qui peut être prépondérante selon les conditions de travail et ceci malgré le port de vêtement de protection dans le cas d'exposition à des vapeurs dans des atmosphères humides et chaudes (7).

Plusieurs types de marqueurs biologiques d'exposition ont été étudiés : le dosage de l'EGBE dans l'air expiré, le dosage de l'EGBE sanguin et le dosage de l'ABA urinaire. Il semble que le dosage de l'ABA urinaire de fin de poste soit un bon indicateur de l'exposition de la journée. Le développement de nouvelles méthodes de dosage, en particulier celle de Sakai (67), permettent des dosages suffisamment simples, sensibles et spécifiques (l'ABA est normalement absent des urines des individus non exposés) pour permettre d'évaluer des niveaux d'exposition même faibles comme ils sont le plus souvent décrits dans la littérature. De plus le prélèvement a l'avantage d'être matériellement simple à réaliser et non invasif.

Cependant ce dosage présente certaines limites avec des variations intra-individuelles (selon l'hydratation, la consommation d'alcool) et inter-individuelles non négligeables. Mais ces dernières semblent pouvoir être réduites par le dosage de l'ABA total c'est à dire de l'ABA libre + conjugué à la glutamine (37,38). Cette diminution de la variabilité s'expliquerait par des variations individuelles du taux de conjugaison de l'ABA à la glutamine. Le taux de conjugaison augmenterait avec la durée d'exposition à l'EGBE ou à son acétate (68).

Les VLEP (VME et VLE) indicatives pour l'EGBE et son acétate sont de 2 ppm pour les VME et de 30 ppm pour les VLE (*Tableau 14*). Mais actuellement il n'y a pas de VLB française pour l'ABA urinaire. Les valeurs utilisables sont des valeurs étrangères qui sont toutes établies pour des prélèvements de FP avec en Allemagne une BAT de 100 mg/l et en Angleterre une valeur de 240 mmol/mol de créat proposée par le HSE. Le NIOSH propose pour une exposition exclusivement respiratoire de 8 heures à 5ppm un niveau d'ABA urinaire de FP de 60 mg/g de créat (51,4mmol/mol). Cette valeur peut transposée à la VME française de 2ppm qui donne un niveau d'ABA urinaire de FP de 24 mg/g de créat ( 20,5mmol/mol).

#### **2.9.4.2 Les niveaux d'exposition professionnelle à l'EGBE et à son acétate**

D'après l'ECETOC les personnes travaillant à la production de l'EGBE et de son acétate sont faiblement exposées (7).

Le NIOSH (69) estime qu'entre 1981 et 1983 aux Etats Unis environ 1,7 million de travailleurs étaient exposés à l'EGBE et 124 000 à l'EGBEA.

Les niveaux d'exposition atmosphériques étaient toujours inférieurs à 7ppm. Les niveaux les plus élevés étaient retrouvés dans la sérigraphie avec des concentrations atmosphériques comprises pour l'EGBE entre 1,1 et 5,4 ppm (moyenne à 3,5 ppm) pour une étude et une moyenne de 6,8 pour une seconde étude et pour l'EGBEA les niveaux étaient compris entre 0,8 et 3,9 (moyenne à 2,5 ppm). Les auteurs comparaient ces valeurs à une étude réalisée par Veulemans (70) en 1987 en Belgique évaluant les niveaux atmosphériques de l'EGBE et de son acétate dans différentes activités (l'imprimerie, la peinture, la réparation de véhicule et autres). Les niveaux d'EGBE étaient compris entre 0,04 et 367,2 ppm et entre 0,07 et 4,04 ppm pour l'EGBEA.

Il n'existe pas à notre connaissance, d'étude similaire à celle de Vincent 1996 (71) qui a servi à construire la matrice emploi exposition réalisée par l'INRS (18). Le plus souvent les études publiées ont pour but de décrire ou de valider une méthode de dosages des AAA et de corrélérer les niveaux d'exposition avec les niveaux d'exposition atmosphérique ou avec d'autres marqueurs de toxicité ou d'exposition.

Les *tableaux 25* reprend les différentes études et seuls les niveaux atmosphériques d'EGBE et de son acétate et les valeurs d'ABA urinaires sont indiqués.

Référence	Période	Population	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate					
			Méthode	LD	Nombre	Résultats	Remarques	Méthode	LD	Nombre	Résultats ABA urinaire	Remarques	
Veulemans 1987 (70)	1983- 1986	336 usines dans tous les secteurs principalement imprimerie, peinture, réparation de véhicules	90% prélèvements sur des tubes de charbon actif 10% prélèvements sur tubes passifs (Dräger ou 3M) Analyse par méthode du NIOSH par CPG- FID	0,1 à 0,2 mg/m <sup>3</sup>	2654 prélèvements  EGBE dans 53 prélèvements  EGBEA dans 7 prélèvements	262 prélèvement contenaient au moins 1 EG.  EGBE entre 0,2 à 1775 mg/m <sup>3</sup>  EGBEA entre 4,6 à 26,5 mg/m <sup>3</sup>	Les plus fréquents EGEE, EGEEA EGBE souvent associés à d'autres solvants						
Johanson 1989(72)		4 sérigraphies 19 salariés	Prélèvements sur des tubes de charbon actif durant 8 heures Dosage par CPG-FID	0,1 mg/m <sup>3</sup>	EGBEA sur 19 prélèvements 5 supérieurs à la limite de détection (LD)	EGBEA Moyenne 2,9 mg/m <sup>3</sup> [0,1-10]	EGEEA le plus souvent détecté	2 à 3 prélèvements urinaires au cours de la journée de travail analysé par méthode de Johanson 1989 par GC	4µmol/l	12 >LD	moyenne 8 µmol/l [4 - 29]		
Angerers 1990(73)		1 usine de fabrication de vernis 17 salariés dont 12 à la production des vernis, 3 au magasin et 2 au laboratoire	Prélèvements sur badge passifs portés pendant toute la journée de travail Analyse par GC- FID	0,1 ppm		moyenne 1,1 ppm (<0,1-8,1)	EGBE détecté uniquement dans l'atelier de production	Prélèvements urinaires DP et FP Analyse par CPG-FID, méthode de Begerow 1988 Dosage de l'EGBE sanguin FP selon méthode de Johanson 1986		17 salariés	ABA - DP 1,9 mg/l [0,1-14,3]  ABA - FD 6,4 mg/l [0,6-30,3]  EGBE plasmatique 56,9 µg/l [<5-570]	Pas de corrélation entre niveaux atmosphériques EGBE et ABA urinaire car pénétration cutanée Mais aussi avec l'EGBE plasmatique car cinétique rapide d'élimination.	

Tableau 25-A: Les niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate

Référence	Période	Population	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate				
			Méthode	LD	Nombre	Résultats	Remarques	Méthode	LD	Nombre	Résultats ABA urinaire	Remarques
Sakai 1993(63)		70 salariés utilisant solvants : l'imprimerie et l'assemblage électrique 40 témoins	Prélèvements sur tubes de charbon actif Analyse par CPG-FID			9 salariés exposés aux niveaux atmosphériques d'EGBE les plus élevés 0,64 ppm pendant 8 heures de travail		Prélèvements urinaires FP Analyse de l'ABA une nouvelle méthode décrite par CPG-FID			Tous les exposés moyenne 1,06mg/g [0-9,9]  Salariés exposés niveaux d'EGBE max 3,9 mg/g  Témoins Moyenne 0,08 mg/g [0,0-0,6]	Validation méthode de dosage sensibilité suffisante pour détecter des faibles niveaux d'exposition
Söhnlein 1993(74)		19 salariés travaillant en usines de fabrication de vernis à la production ou au contrôle qualité.	Prélèvements sur des tubes de charbon actif pendant la durée de la journée de travail 2 jours consécutifs. Analyse par méthode du NIOSH 1984 CPG-FID	0,2 ppm	12 à la production des vernis	A la production des vernis Moyenne 0,5 ppm [ $<0,1-1,4$ ]		Prélèvements urinaires DP le lundi matin Et en FP le mardi soir Analyse ABA urinaire par méthode de Begerow 1988 CPG-FID		12 à la production des vernis	Production moyennes DP 0,2 mg/l [ $<0,02-1,3$ ] FP 16,4 mg/l [0,8-60,6]	
					7 autres sites (magasin, laboratoire et bureau)	Dans les autres sites $<0,1$ ppm				7 dans d'autres sites (magasin, laboratoire et bureau)	Autres sites moyennes DP 0,05 mg/l [ $<0,02-0,12$ ] FP 1,13 mg/l [0,1-5,1]	

Tableau 25-B : Les niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate (suite)

Référence	Période	Population	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate				
			Méthode	LD	Nombre	Résultats	Remarques	Méthode	LD	Nombre	Résultats ABA urinaire	Remarques
Rettenmeier 1993(37)		6 peintres en construction automobile utilisant produit d'entretien avec EGBE								6 peintres	FP ABA moyenne 1,47 mmol/l [0,13-5,91]  FP ABA-GLN moyenne 0,82 mmol/l [0,12-2,45]	Intérêt dosage ABA total (libre et lié à la glutamine) 'estimer au mieux niveaux d'exposition Taux d'excrétion urinaire ABE-GLN en moyenne de 48%[16-64%]
Sakai 1994(38)		6 salariés en usine de fabrication de semi conducteur, à la polymérisation de résines dissolues dans de l'EGBE 2 témoins	Prélèvements sur des badge de diffusion passive 3M pendant la durée du poste de travail Analyse par CPG-FID				Pas de valeur ces mesures établissement d'une corrélation entre niveaux atmosphériques et niveaux urinaires d'ABA.	Mise au point méthode de dosage ABA total après hydrolyse acide des urines. Recueil des urines de DP et de FP pendant 9 jours consécutifs	0,05mg/l	22 prélèvements	Pas de niveaux moyens donnés une corrélation entre niveaux d'EGBE atmosphériques et niveaux urinaires d'ABA	Bonne corrélation entre ABA urinaire total rapporté à la creat et les niveaux atmosphériques retrouvés Taux d'excretion urinaire d'ABA-GLN en moyenne de 71% [44-92%] avec une diminution lors de l'exposition prolongée de la fraction conjuguée par rapport à la libre.
Laitinen 1994(75)	1993	5 salariés de sérigraphie 10 témoins	Prélèvements sur badge porté pendant toute la durée du poste de travail Analyse par CPG-FID (NIOSH 1994 ?)		5 prélèvements individuels	EGBEA 0,89 cm <sup>3</sup> /m <sup>3</sup>		Prélèvements urinaires DP et FP pour dosage de l'ABA. Analyse par méthode de Sakai, 1993 GC-FID		5 peintres          10 témoins	Exposés médiane 9,1 mmol/mol (+/- 7,2)  Témoins moyenne nd	Recherche d'autres marqueurs biologiques d'exposition aux EG (acide oxalique) et de marqueurs d'effets toxiques rénaux

Tableau 25-C : Les niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate (suite).

Référence	Période	Population	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate					
			Méthode	LD	Nombre	Résultats	Remarques	Méthode	LD	Nombre	Résultats ABA urinaire	Remarques	
Norbäck 1996(76)	1992	Application peintures à l'eau au rouleau (1 fois par pulvérisation) pour 20 peintures (7murales,3 bois, 3 salle de bain, 7 plafond)	Prélèvements sur tubes de charbon actif pendant 1 heure		20 prélèvements	Moyenne de 0,05mg/m <sup>3</sup> (<0,1-0,7)							
Haufroid 1997(63)		31 hommes fabrication d'emballage de boisson 22 témoins	Prélèvements sur des tubes de charbon actif Analyse par CPG-FID méthode du NIOSH		31 prélèvements	EGBE 2,92 mg/m <sup>3</sup> [0,75-6,14]	EGBE présent dans 1 peinture murale et 1 peinture salle de bain.	Prélèvement des urines en DP et FP Analyse de l'ABA libre par CP-FID méthode de Groeseneken 1989	0,5 mg/l	31 exposés	Exposés DP moyenne 0,45 mg/g [nd-3,4] Exposés FP moyenne 10,7mg/g [0,3-51,4] Témoins DP non testés et FP nd	Etude valide l'utilisation de l'ABA comme indicateur de faibles expositions et évaluée les effets hématologique des faibles expositions à l'EGBE (cf chap 2.9.3.1)	
Laitinen 1998(77)		8 salariés de sérigraphie de 4 entreprises différentes	Prélèvement sur des badges de diffusion pour les mesures sur le poste de travail (8heures) et mesures de courtes durées prélevées sur des tubes de charbon actif. Analyse par CPG (SFS 1978)	0,1ppm	38 prélèvements sur la durée du poste	EGBE Moyenne 0,28 ppm		Prélèvements urinaires FP durant 1 semaine et le week-end. Analyse par CPG-FID méthode de Sakai 1993		En DP 39 prélèvements	en DP Moyenne 2,7 mmol/mol	Pour des expositions atmosphériques de 20ppm les niveaux urinaires d'ABA sont de 75 mmol/mol de creat en FP	
										En FP 38 prélèvements	en FP Moyenne 5,66 mmol/mol		

Tableau n°25-D : Les niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate (suite)

Référence	Période	Population	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate					
			Méthode	LD	Nombre	Résultats	Remarques	Méthode	LD	Nombre	Résultats ABA urinaire	Remarques	
Cook 2001(78)		Imprimerie offset utilisant vernis contenant de l'EGBE	Prélèvements sur des tubes de charbons actifs. Analyse par CPG méthode du NIOSH		5 prélèvements	EGBE entre 1,2 et 1,9 mg/m <sup>3</sup>	Co-exposition avec dérivés naphta, aldéhydes, résines						
Ben-Brik 2004(19)	2000-2001	Salariés de la mairie de Paris à la maintenance, l'entretien et le transport pour les exposés et les non exposés dans service informatique et communication						2 prélèvements urinaires espacés d'un mois réalisés en FS-FP Analyse par méthode de Joahnson 1989		1 <sup>ère</sup> pour les exposés 54 prélèvements  pour les témoins 55 prélèvements  2 <sup>ème</sup> pour les exposés 53 prélèvements  pour les témoins 55 prélèvements	1 <sup>ère</sup> exposés moyenne 0,09 mmo/mol écart type 0,10  Témoins moyenne 0,06 mmol/mol Ecart type 0,05  2 <sup>ème</sup> les exposés moyenne 0,13 mmol/mol écart type 0,19  les témoins moyenne 0,07 mmol/mol Ecart type 0,11 mmol/mol	ABA est le seul des AAA pour lequel il existe une différence significative entre les exposés et les non exposés (p=0,089 et P=0,017)	

Tableau n°25-E : Les niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate (suite)

Activité	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate					
	Nb	EGBE Moyenne (min-max)		EGBEA Moyenne (min-max)		Nb		ABA urinaire DP Moyenne (min-max)		ABA urinaire FP Moyenne (min-max)	
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	DP	FP	mg/g creat	mmol/mol creat	mg/g creat	mmol/mol creat
Protection des surfaces par cataphorèse	66	0,8 (<0,1-6,2)	3,9 (<0,5-30)	nd	nd	51	51	6,3 (<2-88,3)	5,4 (<1,7-75,6)	17,9 (<2-210,0)	15,3 (<1,7-179,8)
Peinture de véhicules neufs	39	<0,1 (<0,1-0,5)	<0,5 (<0,5-2,4)	nd	nd	40	40	nd	nd	nd	nd
Réparation automobile	38	nd	nd	nd	nd	8	8	nd	nd	nd	nd
Peinture aéronautique	28	nd	nd	nd	nd	28	28	nd	nd	nd	nd
Sérigraphie	295	0,2 (<0,1-1,6)	1 (<0,5-7,7)	0,2 (<0,1-0,9)	1,3 (<0,7-5,9)	116	154	nd	nd	nd	nd
Tampographie	84	0,2 (<0,1-0,7)	1 (<0,5-3,4)	0,2 (<0,1-0,5)	1,3 (<0,7-3,3)	48	48	<2 (<2-4,1)	<1,7 (<1,7-3,5)	2,2 (<2-7,1)	1,9 (<1,7-6,1)
Imprimerie offset	39	nd	nd	nd	nd	9	11	3,2 (<2-11,0)	2,7 (<1,7-9,4)	2,2 (<2-3,8)	1,9 (<1,7-3,3)
Coil coating	261	0,1 (<0,1-1,0)	0,5 (>0,5-4,8)	0,1 (<0,1-0,5)	0,7 (<0,7-3,3)	85	213	<2 (<2-13,6)	<1,7 (<1,7-11,6)	2,3 (<2-28,4)	2 (<1,7-24,3)
Vernissage d'emballage alimentaire métallique	168	0,2 (<0,1-2,4)	1 (<0,5-11,6)	nd	nd	79	79	3,0 (<2-38,2)	2,6 (<1,7-32,7)	5,0 (<2-33,9)	4,3 (<1,7-29,0)
Fabrication de peintures et vernis	328	0,4 (>0,1-44,7)	1,9 (<0,5-215,9)	nd	nd	112	300	2,2 (<2-5,2)	1,9 (<1,7-4,5)	3,9 (<2-59,6)	3,3 (<1,7-51,0)
Peinture de structures métalliques	50	<0,1 (<0,1-0,3)	<0,5 (<0,5-1,4)	<0,1 (<0,1-0,7)	<0,7 (<0,7-4,6)	47	46	4,3 (<2-30,7)	3,7 (<1,7-26,3)	9,4 (<2-63,0)	8,0 (<1,7-53,9)
Peinture en bâtiment	63	<0,1 (<0,1-0,2)	<0,5 (<0,5-1)	<0,1 (<0,1-0,5)	<0,7 (<0,7-3,3)	63	63	<2 (<2-9,1)	<1,7 (<1,7-7,8)	<2 (<2-13,2)	<1,7 (<1,7-11,3)
Fabrication de circuits imprimés	57	0,2 (<0,1-2,8)	1 (<0,5-13,5)	0,2 (<0,1-0,4)	1,3 (<0,7-2,6)	56	56	<2 (<2-15,7)	<1,7 (<1,7-13,4)	4,6 (<2-30,4)	3,9 (<1,7-26,0)
Teinture et vernissage de meubles	48	nd	nd	nd	nd	50	50	nd	nd	2,9 (<2-31,2)	2,5 (<1,7-26,7)
Peinture sur matières plastiques	79	<0,1 (<0,1-0,8)	<0,5 (<0,5-3,9)	<0,1 (<0,1-0,6)	<0,7 (<0,7-3,9)	19	19	nd	nd	nd	nd

Tableau 26-A: Niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate dans le secteur des peintures, encres et vernis d'après l'étude de R. Vincent 1996 (71)



Activité	Métrologie atmosphérique					Biomonitoring de l'EGBE et de son acétate					
	Nb	EGBE Moyenne (min-max)		EGBEA Moyenne (min-max)		Nb		ABA urinaire DP Moyenne (min-max)		ABA urinaire FP Moyenne (min-max)	
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	DP	FP	mg/g creat	mmol/mol creat	mg/g creat	mmol/mol creat
<b>Cosmétiques</b>											
Salons de coiffure	26	nd	nd	nd	nd	81	78	nd	nd	nd	nd
<b>Produits d'entretien</b>											
Entretien des locaux	60	<0,1 (<0,1-0,4)	<0,5 (<0,5-1,9)			62	61	<2 (<2-4,6)	<1,7 (<1,7-3,9)	<2 (<2-3,3)	<1,7 (<1,7-2,8)
Entretien automobile	17	1,8 (<0,1-7,2)	8,7 (<0,5-34,8)			16	14	15,1 (<2-98,6)	12,9 (<1,7-84,4)	96,5 (7,4-371,0)	82,7 (6,3-317,6)
<b>Produits pour la mécanique et la métallurgie</b>											
Fluide de coupe	0					13	13	nd	nd	3,2 (<2-8,3)	2,7 (<1,7-7,1)

Tableau 26-B : Niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate dans les secteurs des cosmétiques, produits d'entretien et le la mécanique et la métallurgie d'après l'étude de R. Vincent 1996 (71).

## En résumé

L'EGBE est l'EG actuellement le plus produit et le plus utilisé des EG. Il est présent dans de nombreux produits à utilisation domestique.

Il est majoritairement absorbé par voie cutanée.

Il est métabolisé en AAA : l'ABA qui est éliminé soit par voie urinaire, soit conjugué à la glutamine, soit dégradé et éliminé par voie respiratoire sous forme de CO<sub>2</sub>. La conjugaison à la glutamine peut expliquer les variations inter et intra-individuelles des niveaux d'ABA urinaire. La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination urinaire de l'ABA est de 5,7 heures.

Pour l'EGBE et son acétate les principaux effets toxiques sont des effets chroniques bien établis chez l'animal et pour lesquels les données chez l'homme sont mal établies : l'hémolyse et la cancérogénicité

– L'hémolyse intravasculaire est décrite pour de nombreuses espèces quelque soit la voie d'exposition et chez l'homme lors d'intoxications aiguës par ingestion. Aucune étude n'a démontré d'effet lors d'expositions professionnelles.

– Il ne semble donc pas y avoir assez d'éléments à l'heure actuelle pour infirmer ou affirmer l'hypothèse de cancérogénicité de l'EGBE chez l'homme. Le CIRC, en 2004, a classé l'EGBE en catégorie 3 (8) de sa classification, qui comporte 5 catégories. Cette classification est évoquée sur des données expérimentales et en particulier par une étude chez la souris et le rat exposés par voie respiratoire pendant 2 ans qui retrouvait une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes hépatiques chez la souris mâle B6C3F1 et une augmentation de l'incidence, dose dépendante des papillomes et carcinomes stomacaux chez la souris femelle B6C3F1 (62)

Du fait de l'absorption cutanée préférentielle de l'EGBE, l'évaluation des niveaux d'exposition professionnelle doit se faire préférentiellement par le dosage d'IBE, qui est l'ABA urinaire, prélevé en FP de travail. L'analyse doit doser l'ABA total (libre + lié à la glutamine). Actuellement, il n'existe pas de VLB françaises pour l'ABA urinaire.

La métrologie atmosphérique des EG peut être réalisée pour détecter les sources ou en cas de situation d'utilisation particulière (pulvérisation, chauffage des produits...). Il existe en France une VME de 2ppm et de 30 ppm en VLE (*Tableau 14*).

Les études existantes sur les niveaux d'exposition professionnelle à l'EGBE concernent le secteur des peintures, encres et vernis. En 2001, les niveaux urinaires d'ABA en FP dans une population d'homme français professionnellement exposé étaient < 1 mmol/mol de créat (19). Les niveaux atmosphériques d'EGBE étaient compris entre 3,09 et 1,2 mg/m<sup>3</sup> et pour EGBEA entre 2,9 et 5,8 mg/m<sup>3</sup>.

**3 Evaluation de l'exposition  
professionnelle à l'Ethylène Glycol n  
Butyl Ether (EGBE) et son acétate  
(EGBEA)**

---

### 3.1 Les objectifs

Notre étude a été réalisée dans les suites de la publication de l'expertise collective menée par l'INSERM (3), concernant les effets des EG sur la santé mais aussi dans un contexte de renforcement réglementaire. En effet deux décrets ont été publiés en 2001 : le premier sur l'évaluation des risques à priori dans les entreprises (décret du 5 novembre 2001) (13) et le deuxième sur la protection des salariés exposés aux agents classés cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (décret du 1 février 2001) (14).

Cette étude a été programmée dans le cadre des actions coordonnées, menées en collaboration par l'Inspection du Travail, la Direction Régionale du Travail, l'Inspection Médicale du Travail, l'Equipe de Médecine et Santé au Travail de l'UFR de Grenoble (Equipe EPSP-laboratoire TIMC), les médecins du travail de Haute Savoie et de l'OPPBT et la CRAM Rhône-Alpes.

L'étude avait deux objectifs :

◇ **réaliser une cartographie de l'utilisation des EG de la série E en Haute-Savoie** par activité à partir d'un questionnaire technique et des Fiches de Données de Sécurité (FDS) des produits le but est d'identifier les EG les plus utilisés et les activités utilisatrices d'EG classés reprotoxiques afin de voir l'influence de la nouvelle réglementation.

◇ **évaluer les niveaux d'exposition des salariés aux EG les plus répandus (EGBE)** en mettant en œuvre deux approches complémentaires :

1. d'une part la métrologie atmosphérique pour identifier les sources d'émission et évaluer les niveaux d'exposition atmosphérique des salariés
2. d'autre part la surveillance biologique, reflet de la dose interne absorbée par l'ensemble des voies de pénétration.

Les perspectives de ce travail étaient l'établissement de recommandations d'ordre technique et la mise en place d'une surveillance médicale des salariés exposés aux EG.

### 3.2 Matériel et méthode

#### 3.2.1 Les participants

La DRT de Haute Savoie était à l'initiative de ce projet.

L'Inspection Médicale du Travail et l'Equipe de Médecine et Santé au Travail de Grenoble étaient responsables de la conduite scientifique du projet.

Les médecins du travail étaient représentés par un médecin coordonnateur pour chaque service inter-entreprise participant. Le rôle de ce médecin coordonnateur était de transmettre les informations vers

ses collègues et de recueillir les documents et renseignements pour les faire parvenir aux responsables scientifiques qui les centralisaient et les exploitaient.

### **3.2.2 Identification des entreprises et des activités utilisatrices d'EG**

Un questionnaire a été établi à partir des données de la littérature (9,18) pour identifier les secteurs d'activités et les activités les plus représentatifs du tissu industriel local utilisant le même type d'EG.

Les entreprises ont été classées par :

- secteurs d'activité : peintures, encres et vernis ; produits pour la mécanique et la métallurgie ; produits d'entretien et cosmétiques.
- activités utilisatrices d'EG pour chaque secteur d'activité.
- types d'EG de la série E utilisés dans chacun de ces 2 groupes.

Le questionnaire a été envoyé aux médecins du travail de Haute Savoie volontaires par l'intermédiaire des médecins coordonnateurs. Ils ont recensé parmi leurs entreprises celles qui utilisaient des EG dérivés de l'éthylène glycol à partir des FDS. Pour chacune des entreprises concernées, ils ont identifié le secteur d'activité, l'activité utilisatrice et le type d'EG utilisé à l'aide du questionnaire.

Les questionnaires remplis et les FDS ont été transmis à l'Inspection Médicale du Travail par l'intermédiaire des médecins coordonnateurs.

A l'issue de cette première partie, 2 secteurs d'activités ont été identifiés comme concernant un grand nombre d'individus ou utilisant des EG classés reprotoxiques. Il s'agissait du secteur des peintures, encres et vernis et du secteur de la mécanique et métallurgie. Dans chacun de ces secteurs, il existait une ou plusieurs activités utilisatrices de produits contenant des EG de la série E. Les médecins des entreprises de ces 2 secteurs d'activité ont été contactés par téléphone pour recueillir des informations complémentaires : le nombre de salariés exposés, la fréquence d'utilisation des produits et le mode d'application.

A l'issue de ces inventaires, seules les activités utilisant des EG de manière régulière (au moins une fois par semaine), dont le nombre de salariés exposés était supérieur ou égal à 6 et dont les entreprises étaient volontaires pour participer à l'étude, ont été retenues pour faire l'objet d'une étude de terrain.

Ces activités étaient pour le secteur des peintures, encres et vernis : la sérigraphie - tampographie, la peinture sur matières plastiques, la cataphorèse, la carrosserie peinture et pour le secteur de la mécanique et métallurgie le traitement de pièces métalliques par des produits hydrofuges.

### **3.2.3 Etude de terrain**

Pour chacune des entreprises acceptant de participer au projet des d'activités repérées, une évaluation des dangers extrinsèques a été réalisée par l'Equipe de Médecine et Santé au travail de Grenoble en collaboration avec le médecin du travail lors d'une visite de l'entreprise. Au cours de

cette visite, à l'aide des questionnaires relatifs à l'organisation de l'entreprise, des ateliers et des différents postes de travail (*Annexe 4*), nous avons réalisé l'inventaire :

- des produits et l'estimation des quantités utilisées,
- des différentes activités des salariés en identifiant les sources et les activités qui comportaient un risque d'exposition aux produits contenant des EG
- des ateliers concernés par l'utilisation des produits contenant des EG

Cette visite était l'occasion d'informer les salariés et les employeurs sur l'objectif et le déroulement de l'étude et sur la toxicité des EG.

Pour les activités comportant plus de 20 salariés, nous avons défini, des groupes homogènes d'exposition (GHE) regroupant ainsi les individus ayant des expositions similaires aux EG.

### **3.2.4 Evaluation de l'exposition aux éthers de glycol – stratégie de prélèvement**

Les niveaux d'exposition aux EG étaient mesurés par des prélèvements atmosphériques et des indicateurs biologiques d'exposition.

- **Métrologie atmosphérique**

#### *Stratégie de prélèvement*

Pour chaque activité, l'entreprise la plus représentative bénéficiait d'une campagne de métrologie atmosphérique. Cette campagne comprenait différents types de prélèvements :

- ◇ Un prélèvements au niveau de chaque source d'émission d'EG.
- ◇ Un prélèvement d'ambiance dans chaque atelier ou secteur géographique comportant une activité avec des EG.
- ◇ Un ou 2 prélèvements individuels pour les GHE les plus exposés afin de quantifier l'exposition par voie respiratoire.

#### *Méthodes de prélèvement et d'analyse*

Elles étaient conformes à la norme AFNOR NF X 43-252 (79) :

◇ Les prélèvements atmosphériques étaient réalisés à l'aide de pompes portatives autonomes à compensation automatique de perte de charge, reliées à des tubes de charbon actif par des tuyaux flexibles. Le débit des pompes était réglé en début et contrôlé en fin d'intervention, la variation devait être inférieure à 5%. La durée de prélèvement était en moyenne de 6 heures. La limite de détection était de 0,2µg/tube.

◇ Les analyses étaient conduites en chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse après désorption des tubes de charbon actif dans du dichlorométhane.

- **Surveillance biologique**

Population

◇ La population exposée était constituée d'un minimum de 6 salariés exposés à l'EGBE et/ou son acétate pour chaque type d'activité.

◇ Une population témoin comportant 77 individus issus d'administratifs non exposés aux EG a été incluse dans l'étude.

Stratégie de prélèvement

Chaque individu volontaire, participant à l'étude :

◇ remplissait, au cours de sa journée de travail, **une fiche individuelle d'activité** (*Annexe 5*), destinée à identifier pour les différentes tâches accomplies les produits manipulés et les protections utilisées.

- ◇ bénéficiait de 2 prélèvements urinaires réalisés en :
- début de poste : DP
  - fin de poste : FP

Méthode de dosage

Sur chacun des prélèvements urinaires :

- **l'acide butoxyacétique (ABA)** était dosé après extraction en milieu acide par un mélange de solvants et dérivation, par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrophotométrie de masse, selon la méthode décrite par Sakai (38). La limite de détection était de 0,1mg/l.
- **la créatininurie** était analysée par colorimétrie (méthode de Jaffé). Les mictions pour lesquelles les valeurs de la créatinine urinaire étaient inférieures à 0.3 g/l ou supérieures à 3 g/l étaient rejetées.

Les résultats étaient exprimés en mmol/mol de créatinine afin de tenir compte des variations dues à la dilution des urines.

### **3.2.5 Présentation et exploitation statistique des résultats.**

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux pour les niveaux atmosphériques et les dosages des métabolites urinaires, mais aussi sous forme de graphiques pour les dosages biologiques. La distribution des expositions est présentée sous forme de Box-Plot représentant la médiane, les 25ème et 75ème percentile (bornes de la boîte), les valeurs min et max (moustaches). Les valeurs se situant à plus de 1,5 fois la longueur de la boîte à partir des 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile ne sont pas prises en

compte dans la boîte et les valeurs situées à plus de 3 fois la longueur de la boîte figurent sous forme de points (valeurs extrêmes).

Les valeurs inférieures à la limite de détection du ABA sont considérées comme étant égales à cette limite de détection divisée par 2.

L'étude de la population et la comparaison avec la population témoin a été réalisée par test du chi 2 pour le sexe et par test paramétrique de comparaison des moyennes (Student) pour l'âge.

Les comparaisons de moyenne pour les niveaux urinaires d'ABA ont été réalisées à l'aide de tests non paramétriques : la comparaison entre le début et la fin de poste est réalisée par test de Wilcoxon sur séries appariées et la comparaison entre différents Groupes Homogènes d'Exposition a été réalisée par test de Mann Whitney sur séries non appariées.



### 3.3 Résultats

#### 3.3.1 Entreprises de Haute-Savoie utilisant des produits contenant des EG.

Au total 13 médecins du travail de 6 services interentreprises (dont 1 du BTP) ont répondu et nous ont fait parvenir 148 Fiches de Données de Sécurité (FDS), 5 Fiches de Composition (FC) et 13 Fiches Techniques (FT) issues de 35 entreprises.

Après étude de ces documents, il y avait 144 produits différents (1 produit était utilisé dans 4 entreprises et un second dans 2 ) et seuls 102 produits contenaient des EG de la série E clairement identifiés sur la FDS (sur la FC, pour 2 d'entre eux).

Les 42 autres produits n'ont pas été retenus car :

- 34 contenaient exclusivement des EG de la série P dont le composé le plus souvent présent était le PGME et son acétate avec respectivement 7 et 27 produits. A noter que 2 FDS signalait la présence d'un mélange d'isomères de 2PG1MEA avec le numéro CAS 84540-57-8
- 7 ne contenaient pas d'EG (confusion principalement entre EG et éthylène glycol) ou les données sur la FDS n'étaient pas assez précises et la FC n'a pu être obtenue
- 1 FDS mentionnait la présence d'un EG sans autre précision

Ces 102 produits étaient utilisés dans 28 entreprises de Haute-Savoie employant de 4 à 500 salariés. Le nombre de produits contenant des EG de la série E était compris entre 1 et 26 par entreprise. Quatorze activités utilisatrices ont été recensées (*Tableau 27*). Les activités où le nombre de produits était le plus élevé étaient la carrosserie peinture, la sérigraphie tampographie et la peinture sur matières plastiques. Les entreprises avait entre 1 et 3 activités utilisatrices d'EG différentes. Le nombre de salariés exposés aux EG de la série E était compris entre 1 et 100 par entreprise. Leur exposition était le plus souvent quotidienne.

	nb produits (nb entreprises)	EGBE n [C en %]	EGBEA n [C en %]	EGEE n [C en %]	EGEEA n [C en %]	EGME n [C en %]	EGHE n [C en %]	DEGBE n [C en %]	DEGBEA n [C en %]	DEGEE n [C en %]
<b>Secteur 1 :</b>	91									
Peintures, encres et vernis	(21)									
Sérigraphie tampographie	11 (3)	2 [1-10%]	4 [5-50%]	1 [25-50%]	2 [16%]	1 [10-25%]		1 [50-100%]		
Peinture matières plastiques	11 (3)	4 [1-25%]	1 [2,5-10%]	4 [0,5-10%]	2 [2,5-10%]	1 [1-2,5%]				
Cataphorèse	3 (1)	2 [2,5-100%]					1 [95-100%]			
Carrosserie peinture	51 (6)	34 [1-50%]	18 [1-50%]					1 [2,5-10%]		
Vernissage emballage plastique	2 (1)			2 [50-100%]						
Fabrication d'encres, vernis et peintures	4 (1)	1 [?]						1 [50-100%]	1 [?]	1 [98%]
Peinture en bâtiment	4 (2)	2 [2,5-10%]						3 [2,5-10%]		
Peinture, lasure et traitement du bois	4 (3)	3 [1-5%]						1 [3-5%]		
Fabrication de circuits imprimés	1 (1)					1 [5%]				
<b>Secteur 2 :</b>	7									
Produits pour mécanique/métallurgie	(8)									
Traitement hydrofuge	5 (6)	4 [1-5%]						1 [1%]		
Dégraissage	1 (1)	1 [1,9%]								
Usinage	1 (1)							1 [1-5%]		
<b>Secteur 3 :</b>	4									
Produits d'entretien	(2)									
Entretien	1 (1)	1 [1-3%]					1 [1-5%]			
Entretien automobile	3 (1)	3 [2-12%]								
TOTAL PRODUITS	102 (35)	57 [1-100%]	23 [1-50%]	7 [0,5-100%]	4 [2,5-16%]	3 [1-25%]	2 [1-100%]	9 [1-100%]	1 [?]	1 [98%]

Tableau 27: La répartition des EG de la série E par secteur et par activité.



### 3.3.2 Produits contenant des EG de la série E

Dans notre étude, les peintures, encres et vernis représentaient 89% des produits, les produits de la métallurgie 7% et les produits d'entretien 4%.

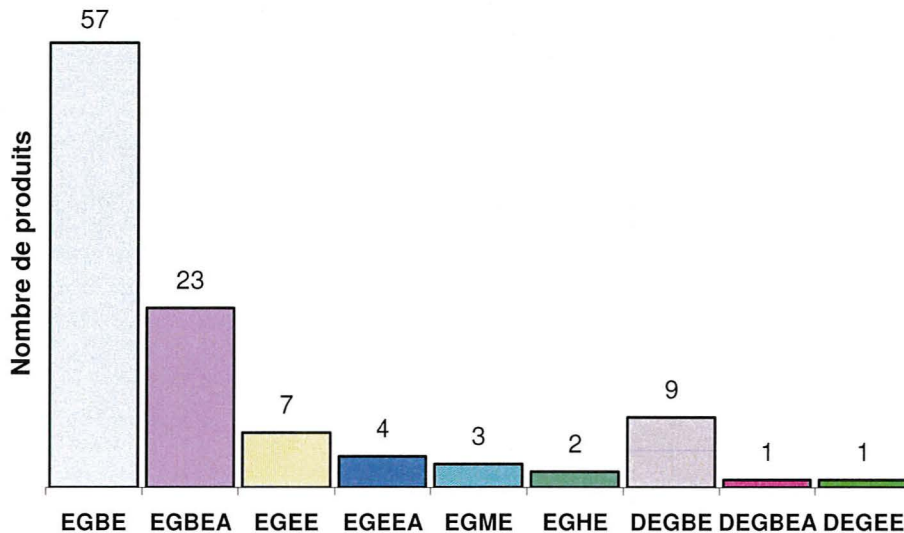


Figure 10 : EG de la série E présents dans les 102 produits étudiés.

Parmi les 102 produits étaient identifiés 9 EG de la série E par ordre décroissant de fréquence : EGBE, EGBEA, DEGBE, EGEE, EGEEA, EGME, EGHE, DEGBEA, DEGEE (Figure 10). Ces EG étaient tous présents dans au moins un produit de la catégorie des peintures, encres et vernis. Dans 72,5% des cas le produit contenait un seul EG, 13,5 % en contenait 2 et 4% 3 différents.

◇ **L'EGBE et son acétate étaient majoritaires, présents dans 70 % des produits.**

L'EGBE, avec des concentrations comprises entre 1 à 100%, était le seul EG présent dans les 3 catégories de produits et dans 80% des activités. L'EGBEA était présent exclusivement dans des peintures, encres et vernis avec des concentrations comprises entre 1 et 50%. L'EGBE et l'EGBEA étaient principalement présents dans les peintures utilisées en carrosserie peinture.

◇ **Le DEGBE**, avec des concentrations comprises entre 1 et 100%, était présent majoritairement dans des peintures en bâtiment et dans deux produits utilisés en métallurgie et mécanique.

◇ **L'EGHE**, avec des concentrations comprises entre 1 et 100%, était présent dans 2 produits : un solvant et un produit d'entretien.

◇ **L'EGEE et son acétate** avec des concentrations comprises entre 0,5 et 50% étaient présents dans 11% des produits (peintures, encres et vernis), principalement utilisés pour la peinture

sur matières plastiques mais aussi pour le vernissage d'emballage plastique et la sérigraphie tampographie.

◇ **L'EGME** avec des concentrations comprises entre 1 et 25%, était présent dans 3 produits : un promoteur d'adhérence à froid, une peinture et un durcisseur utilisés en sérigraphie tampographie et peinture sur matières plastiques.

◇ **Le DEGBEA et le DEGEE** étaient présents à des concentrations comprises entre 98 et 100% dans des solvants utilisés dans la fabrication des encres, peintures et vernis.

De plus 24 produits correspondant tous à des peintures, encres et vernis contenaient également un **EG de la série P** avec par ordre décroissant de fréquence le 2PG1MEA (2,5 à 50%), le 2PG1ME (2,5 à 25%), DPGME (50 à 70%) et le 2PG1MEEA (2,5 à 10%).

### 3.3.3 Descriptif des activités et des GHE utilisant de l'EGBE ou son acétate

Parmi les 14 différentes activités recensées, 5 comportaient un nombre suffisant d'individus (>6) exposés de manière hebdomadaire à l'EGBE et/ou à son acétate. Les activités étaient issues de 2 principaux secteurs : les peintures, encres et vernis et les produits pour la métallurgie et la mécanique. Pour chaque activité les salariés pouvaient être issus d'une ou de plusieurs entreprises. Les 5 activités ainsi définies ont fait l'objet de métrologies et de biomonitoring.

Les visites des 8 entreprises participantes (dont une entreprise avec 2 activités différentes), ont été organisées et pour 2 activités concernant plus de 20 individus (la sérigraphie tampographie et le traitement de pièces métalliques par des produits hydrofuges) ont permis de déterminer 6 GHE.

Secteurs	Entreprises utilisatrices d'EGBE étudiées	Activités	GHE
<b>Secteur 1 : Peintures encres et vernis</b>			
	3/3	Sérigraphie tampographie	Sérigraphistes Tampographistes Autres opérateurs de sérigraphie tampographie
	1/1	Peintures sur matières plastiques	
	1/1	Traitement surface par cataphorèse	
	2/6	Carrosserie peinture	
<b>Secteur 2 : Produits pour la mécanique/métallurgie</b>			
	2/6	Traitement hydrofuge	Opérateurs de trempage Opérateurs de rectification Autres postes

Tableau 28: Les différents groupes d'exposition de l'étude.

## 1. Le secteur 1 : les peintures, encres et vernis

### • Activité 1 : la sérigraphie tampographie

L'EGBE et son acétate étaient présents dans environ 50% des produits recensés pour cette activité avec des concentrations comprises entre 1 et 50%. Ils étaient essentiellement présents dans des encres et quelques durcisseurs.

Dans cette activité trois entreprises étaient utilisatrices d'EGBE et de son acétate et toutes ont participé à l'étude.

Dans ces entreprises 3 GHE ont été identifiés avec par ordre décroissant d'exposition :

- Les sérigraphistes
- Les tampographistes
- Les autres opérateurs de sérigraphie tampographie

◇ **Les sérigraphistes et les tampographistes** : ces 2 GHE étaient composés d'opératrices réalisant de la décoration de pièces en plastique, de petites tailles par application d'un mélange d'encre, de diluant et de durcisseur placé dans des encriers, soit à l'aide d'un écran (sérigraphie) soit à l'aide d'un tampon (tampographie).

Les opérations les plus contaminantes dans ces deux GHE étaient la préparation des encres et le nettoyage des écrans et des tampons.

Les sérigraphistes étaient a priori plus exposées car les quantités de produit utilisés étaient plus importantes et les opérations de nettoyage des écrans plus longues.

Les tampographistes travaillaient sur deux types de machines : les plus anciennes n'étaient pas capotées ce qui avait pour conséquence une évaporation des produits et des ajouts de diluants fréquents alors que les plus récentes étaient capotées.

Pour ces 2 GHE, l'exposition à l'EGBE et à son acétate était essentiellement cutanée avec une exposition possible par voie respiratoire lors du passage à l'étuve de certaines pièces décorées.

◇ **Les autres opérateurs de sérigraphie tampographie** : ce GHE regroupait les postes de travail dans les ateliers ayant soit un contact très ponctuel avec les produits (par exemple « préparateurs d'encres » effectuaient cette opération seulement ½ heure par poste) soit sans contact direct avec les produits contenant des EG. Il s'agissait alors d'une exposition de voisinage.

### • Activité 2 : la peinture sur matières plastiques

L'EGBE et son acétate étaient présents dans environ 50% des produits recensés pour cette activité avec des concentrations comprises entre 1 et 25%. Ils étaient présents dans des peintures, un vernis et un diluant.

Une entreprise a participé à l'étude sur les 3 recensées dans cette activité, les 2 autres n'utilisaient pas d'EGBE ou de son acétate.

Elle consistait à l'application de peintures et/ou vernis par des automates sur les pièces à décorer dans des cabines aspirées. Les peintures étaient préparées par des régleurs et des aides régleurs qui effectuaient ponctuellement le réglage des pistolets et le nettoyage des pistolet. Ces opérations étaient ponctuelles (<25% de leur temps de travail). Leur exposition pouvait être cutanée et respiratoire lors de la pulvérisation des peintures (réglage avec la porte des cabines ouvertes).

Dans l'atelier travaillaient aussi des opératrices qui étaient assises à une extrémité de la cabine et mettaient en place et retiraient les pièces en matières plastiques. Leur exposition était une exposition de voisinage par voie respiratoire.

- **Activité 3 : le traitement de surface par cataphorèse**

L'EGBE était présent dans environ 65% des produits recensés pour cette activité avec des concentrations comprises entre 2.5 et 100%. Il était présent dans un pigment et un diluant.

Une seule entreprise a été recensée et a participé à l'étude pour cette activité.

Elle consistait en un traitement de surface de pièces métalliques dans des bains d'électrolyse effectué sur des lignes de cataphorèse.

Les chefs d'ateliers et les chefs de lignes réalisaient la surveillance de la ligne de cataphorèse avec une circulation à côté des bains le long des lignes, la correction hebdomadaire du bain de cataphorèse chauffé entre 25 et 30 °C par ajout d'EGBE et de pigment coloré au dessus de la ligne de cataphorèse, le nettoyage des filtres sous la ligne dans une atmosphère chaude et le nettoyage annuel des cuves. Ils disposaient de masques et de gants adaptés pour les opérations de correction et d'entretien des filtres. La ligne de cataphorèse était équipée d'une aspiration au dessus des bains mais au dessous des bains l'ambiance était très chaude et les locaux n'avait aucune ventilation. L'exposition des opérateurs était aussi bien cutanée que respiratoire lors de la circulation au dessus des bains ou lors du nettoyage des filtres.

Des opératrices de cataphorèse étaient situées devant les deux lignes et mettaient en place sur un cadre métallique les pièces à traiter. Elles n'avaient aucun contact direct avec les produits et leur exposition correspondait à une exposition de voisinage par voie respiratoire.

- **Activité 4 : la carrosserie peinture**

L'EGBE et son acétate étaient présents dans environ 50% des produits recensés pour cette activité avec des concentrations comprises entre 1 et 50%. Ils étaient présents majoritairement dans des peintures (80% des produits contenant de l'EGBE et ou son acétate étaient des peintures) mais aussi dans des durcisseurs, des diluants et un apprêt.

Sur les 6 entreprises réalisant de la carrosserie peinture, 2 entreprises ont participé à l'étude. Pour 2 entreprises l'activité était très ponctuelle (atelier de réparation d'engins de BTP ou de transports en commun) et 2 ont refusé de participer.

Pour les peintres en carrosserie les opérations les plus contaminantes étaient à priori l'application des peintures et apprêts par pulvérisation, le nettoyage des pistolets et la préparation des teintes. Dans les entreprises visitées, les peintres disposaient d'un local pour la préparation des teintes équipé d'une aspiration et de cabines à aspiration verticale ainsi que des protections respiratoires et des gants adaptés pour l'application des peintures.

Leur exposition était ponctuelle (environ 25% du temps de travail) et elle était à la fois respiratoire lors de l'application par pulvérisation des peintures et cutanée lors de la préparation des teintes.

## **2. Le secteur 2 : les produits pour la mécanique et la métallurgie**

L'EGBE et son acétate étaient présents dans tous les produits recensés pour l'activité de traitement hydrofuge des pièces métalliques avec des concentrations comprises entre 1 et 5%. Ils étaient présents dans 4 produits hydrofuges anticorrosion.

Sur les 6 entreprises réalisant du traitement hydrofuge de pièces métalliques, seules 2 d'entre elles ont participé à l'étude.

Dans cette activité 3 GHE ont été identifiés :

◇ **Les opérateurs de « trempage »** trempaient les pièces métalliques placées dans des paniers dans les bacs de produit hydrofuge plusieurs fois par poste de travail. A priori les opérations les plus contaminantes étaient le trempage des pièces et la manipulation des pièces traitées sans protection cutanée. Leur exposition était essentiellement cutanée et probablement respiratoire par évaporation possible du produit contenu dans les bacs ouverts dans un atelier ayant une ambiance chaude et pas d'aspiration à la source.

◇ **Les opérateurs « de rectification »** manipulaient les pièces métalliques trempées dans le produit hydrofuge pour du contrôle ou de la rectification.

Leur exposition était, essentiellement cutanée. L'exposition par voie respiratoire bien que moins importante était possible par évaporation du produit contenu dans les bacs ouverts dans l'atelier (ambiance chaude).

◇ **Les autres postes** regroupaient les activités dans l'atelier sans contact direct avec les produits contenant des EG. Seule l'exposition par voie respiratoire était possible : exposition de voisinage.



### 3.3.4 Les niveaux d'exposition aux EG

#### 3.3.4.1 Les niveaux atmosphériques

Pour les 5 activités sélectionnées, 27 prélèvements atmosphériques ont été réalisés : 11 prélèvements individuels, 10 prélèvements d'ambiance et 6 prélèvements à la source.

Alors que l'EGBE a été dosé sur tous les prélèvements, l'EGBEA ne l'a été que pour les activités de sérigraphie tampographie et de peinture matières plastiques où les produits en contenaient.

Les niveaux atmosphériques d'EGBEA étaient compris entre 0,003 et 0,116 mg/m<sup>3</sup> ce qui correspond à des niveaux inférieurs à 1 % de la VME. Les niveaux d'EGBE atmosphériques étaient très variables car ils comprenaient tant des prélèvements à la source qu'au niveau des individus.

Substance	N°C.A.S	VME ppm	VME mg/m <sup>3</sup>	VLE ppm	VLE mg/m <sup>3</sup>
EGBE	111-76-2	2	9,8	30	147,6
EGBEA	112-07-2	2	13,3	30	199,8

Tableau 29: VLEP de l'EGBE et l'EGBEA

	GHE	Type prélèvements	Durée (min)	EGBE (mg/m <sup>3</sup> )	EGBEA (mg/m <sup>3</sup> )
<b>Peintures, encres et vernis</b>					
Sérigraphie tampographie	Sérigraphistes	I	372	0,40	0,116
		I	361	0,12	0,030
	Tampographistes	I	346	0,09	0,073
		I	376	0,06	0,050
Peinture matières plastiques	Régleur	I	325	0,10	0,013
	Opératrices de production	I	329	0,03	0,007
		I	200	0,02	0,003
		A	322	0,04	0,015
	A	297	0,01	0,003	
Cataphorèse	Chef d'atelier	I	396	0,85	
	Chef de ligne	I	400	0,84	
	Au dessus des lignes	S	427	1,18	
	Poste de nettoyage des filtres	S	424	9,16	
	Opératrice	A	313	0,05	
Carrosserie peinture	Peintre	I	426	0,45	
	Peintre	I	412	ND	
	Local de préparation	A	391	0,69	
	Atelier	A	396	ND	
<b>Produits pour mécanique/ métallurgie</b>					
Traitement hydrofuge	Opérateurs trempage	A	368	0,63	
		A	379	0,42	
		A	380	0,24	
		A	363	0,43	
	Opérateurs manipulant des pièces	A	347	1,19	
		A	351	0,36	
		A	356	0,20	
		A	374	0,03	
	Autres postes	A	353	0,41	
	<b>Médiane</b> (min; max)				<b>0,24</b> [ND;9,16]

S : prélèvements à la source    A : prélèvements d'ambiance    I : prélèvements individuels    ND : Non Détecté

Tableau 30: Niveaux atmosphériques d'EGBE et EGBEA

## 1. Le secteur 1 : les encres, vernis et peintures

- **La sérigraphie tampographie**

Les 4 niveaux atmosphériques individuels d'EGBE étaient tous inférieurs à 5 % de la VME. L'exposition des opératrices de sérigraphie étaient plus élevée que celle des opératrices de tampographie car elles intervenaient plus fréquemment sur des machines dont les protections collectives (aspiration, capotage) étaient moins efficaces.

- **La peinture sur matière plastique**

Les niveaux atmosphériques individuels et d'ambiance d'EGBE étaient tous inférieurs ou égal à 1 % de la VME. Ces faibles niveaux ont été constatés autant pour le régleur que pour les opératrices. Les produits étaient utilisés dans un système en circuit fermé et pulvérisé dans des cabines. Les opérations polluantes pour les régleurs étaient ponctuelles et les cabines étaient efficaces limitant la contamination ambiante.

- **Le traitement de surface par cataphorèse**

C'était l'activité pour laquelle les niveaux atmosphériques étaient les plus élevés.

Le niveau atmosphérique d'EGBE maximal (9,16 mg/m<sup>3</sup>) a été mesuré sur un prélèvement à la source au niveau du nettoyage des filtres situé géographiquement sous les lignes de cataphorèse. Cette opération était réalisée ponctuellement par le chef d'atelier avec de l'EGBE pur mais il n'existait pas de moyen de protection collective ou individuelle pour cette opération. Au dessus des bacs, les niveaux d'exposition étaient 8 fois plus faibles du fait de l'efficacité des aspirations.

Les niveaux individuels pour les chefs d'atelier ou de ligne étaient voisins de 0,8 mg/m<sup>3</sup> soit 8% de la VME du fait d'interventions ponctuelles au niveau des sources d'émission. Le prélèvement d'ambiance réalisé à côté des opératrices dans l'atelier où la majorité des salariés travaillaient était inférieur à 1 % de la VME.

- **La carrosserie peinture**

Pour cette activité, les niveaux individuels des peintres étaient inférieurs 5% de la VME. L'exposition la plus importante était retrouvée pour celui qui avait appliqué 3 fois plus de peinture.

Dans le local de préparation, le niveau atmosphérique d'EGBE était relativement faible (0,69 mg/m<sup>3</sup>) alors que le système d'aspiration était non fonctionnel le jour des mesures et qu'il existait une odeur de solvant.

## **2. Le secteur 2 : les produits pour la mécanique et la métallurgie**

- **Les produits hydrofuges**

Les 8 niveaux atmosphériques d'EGBE mesurés en ambiance variaient entre 0,03 et 0,63 mg/m<sup>3</sup> soit inférieurs à 6% de la VME. Seul un prélèvement était à 1,19 mg/m<sup>3</sup> au niveau du poste de tri alors qu'il était situé à distance des bacs de trempage. Ce niveau pourrait être expliqué par une moindre efficacité des systèmes d'aspiration.

### 3.3.4.2 Les niveaux biologiques

#### 1. Descriptif de la population

Deux cent quatre sujets ont participé à l'étude : 77 témoins et 127 exposés professionnellement à l'EGBE et/ou à son acétate, dans 8 entreprises différentes dont 1 avec 2 activités. Les sujets exposés se répartissaient de la façon suivante : 37 % en sérigraphie tampographie, 27 % dans le traitement hydrofuge de pièces métalliques, 14% dans la peinture sur matières plastiques, 13% dans le traitement de surface par cataphorèse, 9% dans la carrosserie peinture. Leur exposition était directe (70%) souvent mixte, cutanée et respiratoire mais aussi indirecte du fait d'activités de voisinage (30%).

- **Le sexe ratio**

La population était essentiellement féminine (66%) sans différence significative de répartition entre les témoins et les exposés ( $p=0,99$ ) mais une répartition significativement différente entre les activités ( $p<0,05$ ). En effet, en sérigraphie tampographie, peinture sur matières plastiques et cataphorèse la population était majoritairement féminine avec respectivement 94%, 83% et 68% de femmes. Pour ces activités, les hommes étaient tous des régisseurs ou chefs d'atelier ou de ligne et donc manipulant directement des produits. Pour l'activité de traitement de pièces métalliques par du produit hydrofuge, la population était majoritairement masculine (59%) : les hommes étaient essentiellement dans le groupe manipulant du produit (92%) alors que la répartition était majoritairement féminine dans le groupe de manipulation de pièces traitées (43% d'hommes) ou des autres postes (38% d'hommes). En carrosserie peinture, la population était exclusivement masculine.

- **L'âge**

La moyenne d'âge de la population était de 39 ans [17-61] sans différence significative ( $p=0,68$ ) entre les témoins et les exposés et sans différence entre les différentes activités, excepté en cataphorèse où les sujets étaient plus âgés qu'en carrosserie peinture.

## 2. Les niveaux urinaires d'ABA

Les niveaux urinaires d'ABA sont détaillés dans le *Tableau 31*. Ils étaient compris entre la limite inférieure de détection (ND) et 11,41 mmol/mol créat soit 55% de la valeur du NIOSH extrapolée à la VME française. En effet, Il n'existe pas en France de VLB pour l'ABA, les valeurs proposées par des organismes étrangers sont rappelés dans le *Tableau 32*. Nous avons donc utilisé comme valeur de référence la valeur du NIOSH qui est la valeur rapportée à la créatinine la plus basse. Nous l'avons extrapolée à la VME française de 2 ppm soit un niveau urinaire d'ABA de 20,5 mmol/mol en fin de poste après une exposition de 8 heures à 2 ppm d'EGBE.

ABA en mmol/mol créatinine	ABA DP Médiane(n) [min – max]	ABA FP Médiane(n) [min – max]	Comparaison FP/DP
<b>Population totale (n=204)</b>	<b>0,09(160)</b> [ND – 4,72]	<b>0,13(186)</b> [ND – 11,41]	<b>p=0,000</b>
<b>Sujets exposés (n=127)</b>	<b>0,14(110)</b> [ND – 4,72]	<b>0,40(115)</b> [ND – 11,41]	<b>p=0,000</b>
<b>Secteur 1 :</b>			
<b>Peintures, encres et vernis</b>			
Sérigraphie tampographie (n=47)	0,11(43) [ND – 2,74]	0,38(40) [ND – 3,99]	p=0,000
Sérigraphistes (n=12)	0,23(10) [ND – 2,74]	0,93(10) [0,12 – 2,66]	p=0,109
Tampographistes (n=23)	0,10(22) [ND – 0,41]	0,59(19) [0,05 – 3,99]	p=0,000
Autres opérateurs de sérigraphie tampographie (n=12)	0,07(11) [ND – 0,57]	0,23(11) [ND – 0,63]	p=0,139
Peinture matières plastiques (n=18)	0,11(16) [ND – 2,37]	0,11(17) [ND – 2,37]	p=0,753
Cataphorèse (n=16)	0,13(12) [ND – 0,69]	0,21(16) [ND – 2,23]	p=0,959
Carrosserie peinture (n=12)	0,07(9) [ND – 0,62]	0,43(12) [ND – 2,59]	p=0,093
<b>Secteur 2 :</b>			
<b>Produits pour mécanique/métallurgie</b>			
Traitement hydrofuge (n=34)	0,27(30) [0,03 – 4,72]	1,18(30) [0,05 – 11,41]	p=0,001
Opérateurs manipulant des produits (n=12)	0,40(11) [0,08 – 4,72]	1,19(11) [0,05 – 11,41]	P=0,051
Opérateurs de rectification (n=14)	0,24(12) [0,08 – 4,22]	1,17(13) [0,23 – 3,19]	p=0,041
Autres postes (n=8)	0,17(7) [0,03 – 0,93]	0,86(6) [0,18 – 2,02]	p=0,08
<b>Témoins (n=77)</b>	<b>0,04(50)</b> [ND – 0,30]	<b>0,04(71)</b> [ND – 0,57]	<b>p=0,424</b>

*Tableau 31: Niveaux urinaires d'ABA et comparaison entre les niveaux de DP et de FP*

pour une exposition respiratoire exclusive	Exposition atmosphérique	ABA urinaire FP
<b>France</b>		Pas de VLB
<b>Allemagne DFG (2000)</b>		100 mg/l
<b>Royaume Unis HSE (1999)</b>		240 mmol/mol (280mg/l)
<b>USA NIOSH 1990</b>	5 ppm	60 mg/g créatinine* (51,4 mmol/mol)
<b>Valeur du NIOSH extrapolée à la VME française</b>	2 ppm	24 mg/g créatinine* (20,5 mmol/mol)

*Tableau 32: Valeurs limites d'exposition biologiques proposées en FP.*

- **Comparaison des niveaux urinaires d'ABA entre les exposés et les témoins**

En début de poste, la médiane des niveaux d'ABA urinaires était de 0,14 mmol/mol de créatinine pour les exposés et de 0,04 pour les témoins. En fin de poste, la médiane des niveaux d'ABA urinaires étaient de 0,36 mmol/mol créat pour les exposés (soit moins de 2 % de la valeur du NIOSH extrapolée à la VME française ) et de 0,04 pour les témoins (soit moins de 0,1% de la valeur du NIOSH extrapolée à la VME française).

Les sujets exposés avaient des niveaux urinaires d'ABA significativement plus élevés que ceux des témoins que ce soit en fin de poste ou en début de poste.

Chez les sujets exposés, les niveaux urinaires d'ABA en fin de poste étaient significativement plus élevés que ceux de début de poste alors que pour les témoins, les niveaux urinaires de début de poste et de fin de poste étaient comparables.

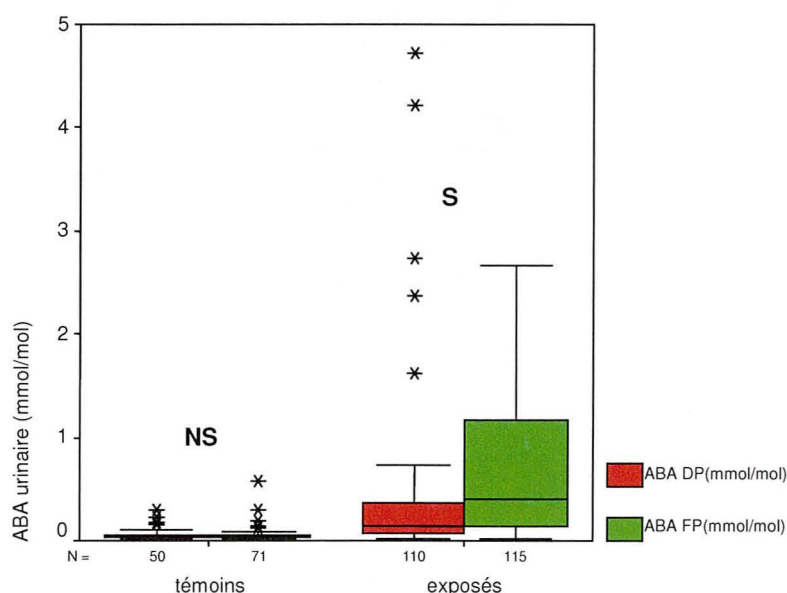


Figure 11 : Niveaux urinaires d'ABA selon les expositions

- **Comparaison des niveaux urinaires d'ABA selon les activités professionnelles**

Au sein de la population exposée, la comparaison des niveaux urinaires d'ABA entre les 5 activités montrait une différence significative aussi bien en début qu'en fin de poste.

En début de poste les niveaux d'ABA urinaires étaient les plus élevés pour le traitement hydrofuge de pièces métalliques et les plus bas en carrosserie peinture. Dans les 3 autres activités les niveaux étaient identiques avec des niveaux médians compris entre 0,11 et 0,43 mmol/mol soit 0,5 et 2 % de la valeur de référence.

Les niveaux urinaires d'ABA les plus élevés en fin de poste étaient retrouvés dans le traitement hydrofuge des pièces métalliques et la sérigraphie tampographie où les opérateurs étaient exposés à

l'EGBE et/ou à son acétate par voie respiratoire et/ou cutanée. Puis venaient par ordre décroissant d'exposition : la carrosserie peinture, la cataphorèse et la peinture sur matières plastiques. Les niveaux urinaires d'ABA de fin de poste des personnes travaillant en sérigraphie tampographie n'étaient pas significativement différents de ceux des carrossiers peintres.

Quelque soit l'activité, les niveaux urinaires d'ABA de fin de poste étaient significativement plus élevés que ceux des témoins. En début de poste, les niveaux urinaires d'ABA étaient significativement plus élevés que pour les témoins pour 4 des activités. En carrosserie peinture cette différence était à la limite de la significativité ( $p=0,07$ )

Les niveaux urinaires d'ABA étaient significativement plus élevés en fin de poste qu'en début de poste pour les activités de sérigraphie tampographie et de traitement hydrofuge. Pour les 3 autres activités (peinture sur matières plastiques, cataphorèse et carrosserie peinture) les niveaux urinaires d'ABA en fin de poste ne différaient pas significativement de ceux de début de poste. Mais en définitive le test est à la limite de la significativité en carrosserie peinture pour un nombre faible de sujets.

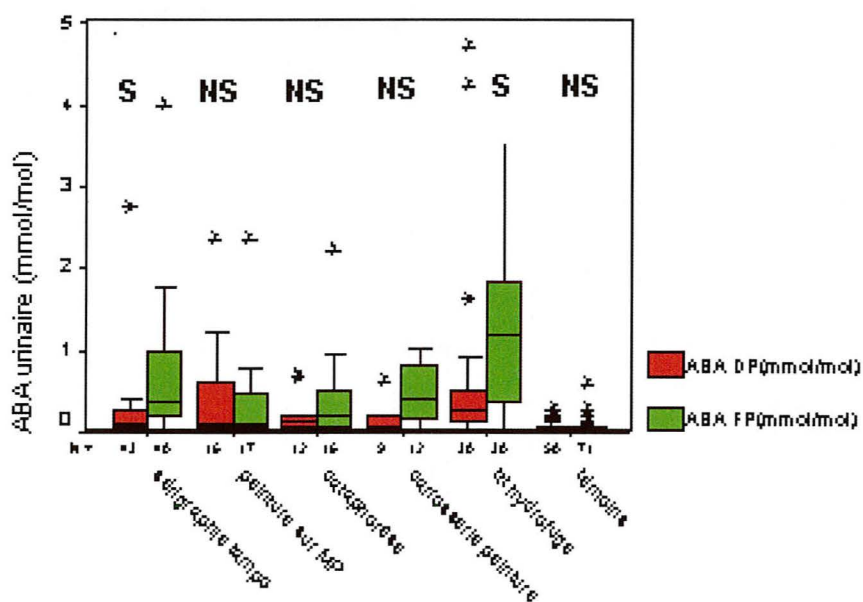


Figure 12 Niveaux urinaires d'ABA par activité



- **Les niveaux d'exposition par GHE**

Les niveaux urinaires d'ABA les plus élevés en fin de poste étaient retrouvés dans le traitement hydrofuge des pièces métalliques et la sérigraphie tampographie où les opérateurs étaient exposés à l'EGBE et/ou à son acétate par voie respiratoire et/ou cutanée. Pour ces 2 activités le nombre de sujets inclus était supérieur à 20 ce qui a permis de faire une étude par GHE.

Les GHE les moins exposés étaient ceux regroupant les salariés travaillant dans les ateliers sans contact direct avec les produits (exposition de voisinage).

- ◊ La sérigraphie tampographie

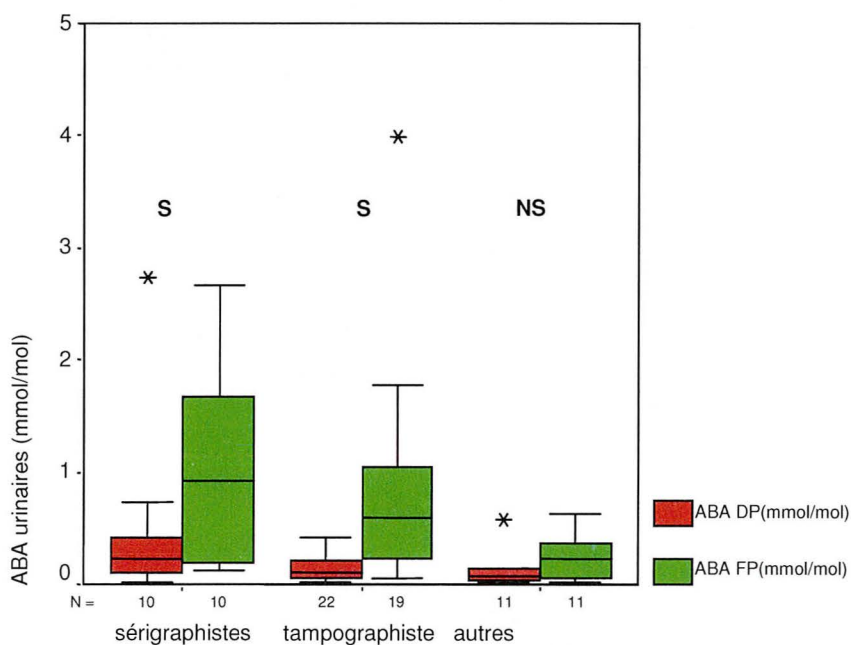


Figure 13 : Sérigraphie tampographie : niveaux urinaires d'ABA

Le niveau médian d'ABA urinaire en FP est de 0,38 mmol/mol soit moins de 2% de la valeur recommandée par le NIOSH extrapolée à la VME française. Le niveau maximum d'ABA urinaire pour cette activité était de 3,99 mmol/mol soit moins de 20% de la valeur de référence.

Les sérigraphistes et les tampographistes étaient les plus exposés sans différence significative de leurs niveaux urinaires d'ABA de fin de poste. Ces niveaux relativement élevés (niveaux médians < 5% de la valeur de référence) étaient liés à des expositions cutanées et respiratoire lors de la préparations et de l'applications des encres. Les niveaux hétérogènes pouvaient être dus au fait que les encres et diluants ne contenaient pas tous de l'EGBE ou de l'EGBEA dans les mêmes concentrations et aussi à des niveaux de protection collective différents selon si les machines étaient capotées ou non.



Pour ces 2 GHE, il existait une différence significative entre les niveaux de début et de fin de poste.

Les autres opérateurs de sérigraphie tampographie ne manipulaient pas de produits mais travaillaient dans l'atelier avec une exposition de voisinage du fait de l'évaporation des produits en particulier lors du passage des pièces décorés dans des « fours ». Les niveaux d'ABA urinaires étaient faibles environ 1% de la valeur de référence. Il n'existait pas de différence significative entre les niveaux de début et de fin de poste mais en DP comme en FP leurs niveaux urinaires d'ABA étaient significativement plus élevés que ceux des témoins.

◇ Le traitement hydrofuge des pièces métalliques

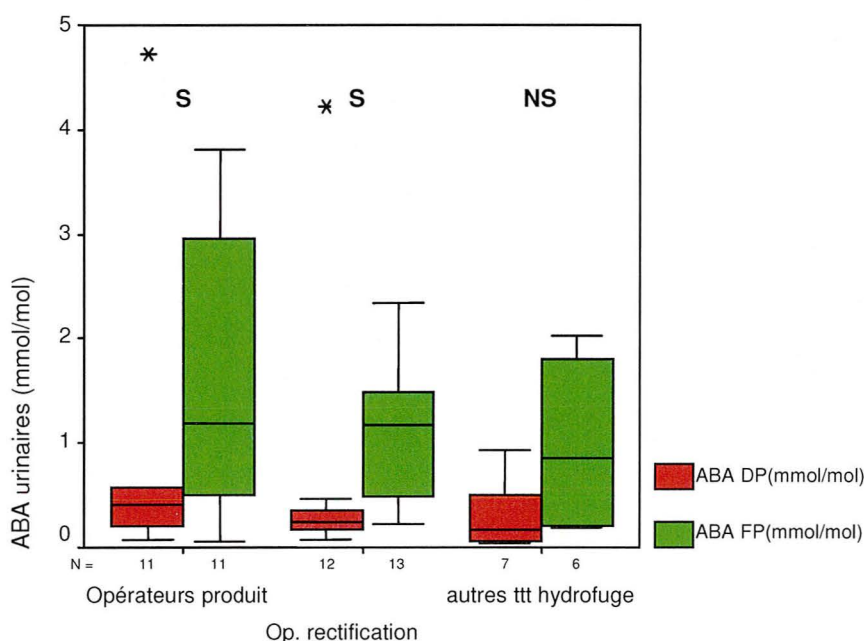


Figure 14 : Traitement hydrofuge : niveaux urinaires d'ABA

Les niveaux urinaires d'ABA étaient les plus élevés pour les individus de cette activité, avec une médiane en fin de poste égale à 1,18 mmol/mol de créatinine soit moins de 6% de la valeur proposée par le NIOSH extrapolée à la VME française. La valeur maximum de l'étude était de 11,41 mmol/mol soit environ 55% de la valeur de référence, c'était la valeur la plus élevée de notre étude.

En fin de poste, il n'existait pas de différence significative entre les niveaux urinaires d'ABA des individus des 3 GHE. Cette absence de différence pouvait être expliquée par une exposition directe mais aussi indirecte avec le produit par voie cutanée et respiratoire dans une ambiance chaude et humide avec une ventilation insuffisante. Car les opérateurs manipulant les pièces comme les opérateurs de rectification avaient des contacts cutanés répétés avec le produit au cours de leur poste de travail mais les autres opérateurs de cette activité avaient été identifiés comme ayant une exposition de voisinage sans contact direct avec le produit contenant de l'EGBE.

## **En résumé :**

Cette étude a été menée en Haute-Savoie avec la collaboration de nombreux acteurs. Elle avait deux objectifs :

1. réaliser une cartographie de l'utilisation des EG de la série E en Haute-Savoie.

Les EG de la série E les plus utilisés étaient l'EGBE et son acétate contenus dans 70% des produits étudiés. Ils étaient présents dans tous les secteurs d'activités et principalement dans le secteur des peintures, encres et vernis et plus précisément en carrosserie peinture. L'évaluation des niveaux d'exposition a été menée dans les entreprises utilisatrices d'EGBE et/ou de son acétate.

Des EG de la série E classés reprotoxiques (catégorie 2 selon l'UE) ont été retrouvés dans 14% des produits utilisés. Il s'agissait de l'EGEE et son acétate et de l'EGME. Ils étaient utilisés dans 4 activités (la sérigraphie tampographie, la peinture sur matières plastiques, le vernissage d'emballage plastique et la fabrication de circuit imprimé) par 5 entreprises dans le secteur des peintures, encres et vernis. Pour 2 des entreprises, ces produits contenant de l'EGEE et de l'EGME étaient en cours d'abandon mais pour 3 entreprises l'utilisation d'EGME et d'EGEE était régulière. Pour ces 5 entreprises, nous avons réalisé des mesures de biomonitoring pour chaque salarié exposé avec un rendu au médecin du travail sans analyse statistique. Ces résultats ne seront pas exploités dans la suite.

A noter aussi la présence de 1PG2MEA classé reprotoxique catégorie 2 selon l'UE était signalée dans plusieurs FDS. Il faut savoir que la présence de cet isomère est quasi inévitable dans tous les produits contenant du 2PG1MEA. Ceci est aussi valable pour le 2PG1ME.

2. évaluer les niveaux d'exposition des salariés aux EG les plus répandus (EGBE) par d'une part la métrologie atmosphérique pour identifier les sources et d'autre part la surveillance biologique, reflet de la dose interne absorbée par l'ensemble des voies de pénétration.

– Les niveaux atmosphériques d'EGBE étaient plus élevés que les niveaux d'EGBEA. Les activités, où l'exposition était la plus importante, étaient le traitement de surface par cataphorèse et le traitement hydrofuge des pièces métalliques mais les concentrations atmosphériques d'EGBE mesurées sur des prélèvements individuels restaient toujours inférieures à 30% de la valeur limite professionnelle recommandée (VME).

– Les niveaux urinaires d'ABA étaient faibles. En fin de poste, la médiane des niveaux d'ABA urinaires étaient de 0,36 mmol/mol de créat pour les exposés (soit moins de 2 % de la valeur du NIOSH extrapolée à la VME française) et de 0,04 pour les témoins (soit moins de 0,2%). Pour les exposés les niveaux urinaires d'ABA étaient significativement plus élevés en fin de poste qu'en début de poste contrairement aux sujets témoins.

Les niveaux urinaires d'ABA les plus élevés en fin de poste étaient retrouvés dans le traitement hydrofuge des pièces métalliques et la sérigraphie tampographie où les opérateurs étaient exposés à l'EGBE et/ou à son acétate par voie respiratoire et/ou cutanée. Les GHE les moins exposés étaient ceux regroupant les salariés travaillant dans les ateliers sans contact direct avec les produits (exposition de voisinage).

### 3.4 Discussion

#### 3.4.1 Recensement des activités utilisatrices EG

Tous les secteurs d'activité étaient concernés par notre étude (peintures, encres et vernis, produits d'entretien, produits pour la mécanique et la métallurgie et les cosmétiques). Cependant malgré le nombre de médecins contacté le nombre d'entreprises et de produits recensé est moins important que dans des études similaires (20). Notre étude était basée sur le volontariat des médecins du travail, des entreprises et des salariés et cette moindre participation peut s'expliquer par la lourdeur du travail lié au recueil des FDS des produits utilisés par les entreprises. Ces documents qui devraient être consultables dans les entreprises ne sont pas présents dans toutes les entreprises et parfois ils sont encore difficiles à obtenir du fournisseur. Par exemple un produit de désinfection de matériel médical nous a été signalé mais sans que l'on ait pu obtenir la FDS ou la FC. Par ailleurs, les FDS ne sont pas obligatoires pour certains produits comme les cosmétiques même s'il sont à usage professionnel. Par exemple dans notre étude, 2 produits de coiffure nous ont été signalés mais nous ne sommes pas parvenus à connaître le type d'EG. Dans ce cas particulier pour obtenir la composition du produit il faut s'adresser directement aux fabricants. Parfois, même ces documents manquent de précision sur les toxiques présents ou sur leur concentration. Par exemple dans le secteur des produits pour la mécanique et la métallurgie, le nombre de produits recensé est sans doute sous estimé car les FDS signalaient uniquement la présence d'éthers sans autre précision. C'est dans cette activité que nous le plus souvent eu recours aux FC, ainsi la présence d'EGBE dans le produit de traitement hydrofuge utilisé dans 4 entreprises différentes n'était signalé que sur la FC. Une fois les FDS obtenues, la complexité de la nomenclature des EG rendait encore l'identification difficile. De ce fait la plupart des médecins volontaires se sont limités aux entreprises pour lesquelles ils disposaient déjà des FDS ou qui utilisaient des peintures, encres et vernis qui sont les secteurs les plus concernés par l'utilisation des EG (3,5,18). Ceci peut expliquer la sur-représentation dans notre étude des peintures, encres et vernis qui représentaient 80% des produits alors qu'entre 1988 et 1993 (9) ils représentaient 68% des produits contenant des EG d'après les chiffres de la base SEPIA. Par contre les produits d'entretien et cosmétiques étaient sous-représentés avec pour les produits d'entretien 4% des produits versus 6,6% et aucun dans notre étude par versus 7,1% (9). Le nombre élevé de produits dans le secteur de la mécanique et la métallurgie était lié à l'importance de ce secteur en Haute-Savoie avec de nombreuses entreprises de décolletage. Alors que pour ce secteur les EG les plus souvent retrouvés dans la littérature (18) étaient contenus dans les fluides de coupe contenant de l'EGBE dans notre étude, nous avons retrouvé principalement des produits de traitement hydrofuge contenant de l'EGBE et du DEGBE. Seul un fluide de coupe nous a été signalé qui contenait du DEGBE et un produit de dégraissage qui contenait de l'EGBE. Dans ce secteur les concentrations d'EG étaient comprises entre 1 et 5% dans notre étude comme dans la matrice emploi exposition.

Dans l'activité de fabrication des circuits imprimés l'EG identifié était l'EGME comme dans la matrice emploi exposition de l'INRS. Il était présent dans un promoteur d'adhérence alors que dans la matrice, il s'agissait dans un verni UV.

Les produits phytosanitaires de traitement du bois ont été inclus dans la catégorie des peintures encres et vernis car ils étaient utilisés par des entreprises du BTP réalisant de la lasure sur bois.

Dans le secteur des peintures, encres et vernis toutes les activités décrites dans la matrice emploi-exposition de l'INRS (18) n'ont pas été retrouvées dans notre étude car nous étions limités par un secteur géographique bien défini qui a des spécificités industrielles. Les activités de peinture aéronautique ou de fabrication automobile sont peu importantes voir absentes dans ce département mais cela n'explique pas la faible représentation voir l'absence de peinture en bâtiment ou de meubles, de structure métallique de fabrication d'emballage métallique. La petite taille de la majorité des entreprises du bâtiment et de menuiserie peut être une explication de leur sous représentation car les médecins du travail ont plus de difficultés à sensibiliser les TPE et PME.

Notre étude ne s'est intéressée qu'aux EG de la série E car ils sont les plus toxiques et ils étaient les plus concernés par les nouvelles réglementations. Les EG classés comme reprotoxiques catégorie 2 ne représentaient que 14 % des produits et seul l'EGME, l'EGEE et son acétate étaient retrouvés. Ces EG étaient utilisés dans 4 activités : la sérigraphie tampographie, la peinture sur matières plastiques, la fabrication de circuits imprimés et le vernissage d'emballages plastiques. Le fait que cette étude nécessitait des visites d'entreprises et de la métrologie pouvait être à l'origine d'une sélection des entreprises participantes parmi les plus sensibilisées aux risques liés aux EG et ayant déjà entrepris une démarche de substitution des produits. Ceci pouvait aussi induire une sous-représentation des entreprises utilisant des EG reprotoxiques. Les visites d'entreprises confirmaient la volonté de substitution de ces EG reprotoxiques par des EG moins toxiques : en effet les entreprises de sérigraphie et de fabrication d'encres n'utilisaient plus de diluant de nettoyage (des cadres et des cuves) à base d'EGEEA. Elles les avaient substitué par des diluants à base de 2PG1MEA ou d'EGBE.

◇ Dans la peinture sur matières plastiques les produits contenant de l'EGEE et son acétate ont été substitués au cours de notre étude dans 2 entreprises. Une seule continuait à les utiliser ainsi que de l'EGME dans des peintures avec des concentrations comprises entre 1 et 10%. Cette même entreprise avait une activité de sérigraphie et utilisait des durcisseurs, des diluants, des retardateurs contenant de l'EGME, l'EGEE et de l'EGEEA à des concentrations plus élevées qu'en peinture sur matières plastiques (entre 10 et 50%) dans ces deux activités il était très difficile de connaître la fréquence d'utilisation des produits compte tenu de leur turn-over et la substitution complète n'était pas envisagée pour l'instant.

◇ L'entreprise de fabrication de circuits imprimés, qui utilisait un promoteur d'adhérence contenant de l'EGME, avait limité l'utilisation de ce produit et recherchait un produit de substitution.

◇ La seule activité qui utilisait encore de manière régulière et en grande quantité de l'EGEE était la fabrication d'emballage métallique avec dans ce cas une exposition significative des salariés.

L'EG de la série E le plus utilisé est EGBE suivi par son acétate et le DEGBE. Ces données correspondent tout à fait aux chiffres les plus récents donnés par des fabricants d'EG (10,12).

L'EGBE était présent dans tous les secteurs d'activité en général avec des concentrations inférieures à 50%. L'utilisation d'un produit contenant 100% d'EGBE était limitée à 2 activités : la cataphorèse comme adjuvant des bains et comme diluant de nettoyage et dans la fabrication des encres et vernis comme tensio-actif. La carrosserie peinture utilisait 50% des produits contenant des EG dont 68% d'EGBE et 36% d'EGBEA. Or dans l'étude réalisée en Franche Comté, l'EGBEA était l'EG de la série E le plus utilisé en carrosserie peinture. Le nombre de produits recensés dans cette activité est très important car il existe de nombreuses teintes avec des variations selon qu'elles sont métallisées, avec des reflets... Les 2 principaux garages qui nous ont fourni les FDS étaient des garages utilisant des peintures dites « à l'eau ». Dans le bâtiment, les résultats de notre étude correspondent aux données de l'étude du Dr BAUD réalisées dans l'OPPBTP avec essentiellement de l'EGBE et du DEGBE présents dans des peintures à des concentrations inférieures à 10%(80).

Quelque soit l'activité, l'EGBE et son acétate étaient utilisés de manière quotidienne dans des activités utilisant de nombreux autres solvants tels que les solvants chlorés et les dérivés pétroliers (fluides de coupe) utilisés en mécanique et métallurgie pour la mécanique. Ces multi-expositions sont fréquentes dans le milieu professionnel ce qui rend les études difficiles.

### **3.4.2 Les niveaux d'exposition aux EG**

#### **3.4.2.1 Les niveaux atmosphériques**

Dans notre étude, les niveaux atmosphériques moyens d'EGBE et d'EGBEA étaient respectivement de 0,24 mg/m<sup>3</sup> et 0,015 mg/m<sup>3</sup>. Les niveaux décrits dans la littérature étaient compris entre 3,09 et 1,2 mg/m<sup>3</sup> pour l'EGBE et pour EGBEA entre 2,9 et 5,8 mg/m<sup>3</sup> ce qui confirme les faibles niveaux d'exposition des individus de notre étude car dans ces études les niveaux d'EGBE étaient compris entre 3,09 et 1,2 mg/m<sup>3</sup> et pour EGBEA entre 2,9 et 5,8 mg/m<sup>3</sup> (63,67,70,72,74,75,77,78). Ces études concernaient le secteur des solvant, peintures et encres dans des activités divers (sérigraphie, fabrication de vernis ...)

Les niveaux d'EGBE les plus élevés étaient en cataphorèse. Ils étaient essentiellement expliqués par l'émanation de vapeurs lors de l'utilisation ponctuelle d'EGBE pur dans un endroit non ventilé où l'atmosphère était chaude. Les prélèvements individuels réalisés sur les chefs de ligne effectuant ces opérations représentaient les niveaux individuels les plus élevés pour notre étude, ils se situaient autour de 8% de la VME et étaient 1,5 fois inférieurs aux niveaux trouvés par Vincent en 1996 (71) en cataphorèse.

Le second secteur avec les niveaux atmosphériques d'EGBE les plus élevés était le traitement hydrofuge des pièces métalliques. Ces niveaux pouvaient être expliqués par une évaporation des produits contenus dans des bacs ouverts présents dans des ateliers avec une température ambiante

élevée. Pour ce secteur, il n'existe pas d'étude sur les niveaux atmosphériques d'EGBE, mais l'étude de Vincent en 1996 (71) estimait au cours de visites d'entreprises que ces niveaux étaient très faibles.

En sérigraphie et tampographie les niveaux d'EGBE étaient 4 et 14 fois inférieurs à ceux de la littérature et pour l'EGBEA ils étaient inférieurs de 19 et 21 fois

Pour la peinture sur matières plastiques, les niveaux étaient également plus faibles que dans l'étude de Vincent (71) que l'on considère les moyennes ou les maximums.

#### **3.4.2.2 Les niveaux biologiques**

La métrologie atmosphérique n'évalue que l'exposition respiratoire, or dans le cas de l'EGBE et son acétate, il existe une mauvaise corrélation entre les niveaux d'exposition atmosphérique à l'EGBE et son acétate et le taux d'excrétion urinaire d'ABA qui reflète toutes les voies d'exposition (69,73,74). Cette mauvaise corrélation peut être due à des variations de l'absorption respiratoire selon l'activité physique (7) mais elle est principalement liée à l'absorption cutanée non négligeable pour l'EGBE et son acétate (69,73,74).

Il est donc nécessaire pour évaluer au mieux les niveaux d'exposition des salariés aux EG d'utiliser des dosages biologiques prenant en compte toutes les voies de pénétration et les variations de l'absorption liée à la charge physique. Actuellement il semble que le dosage de l'ABA urinaire total de fin de poste reflétant l'exposition de la journée de travail soit le meilleur outil (68,81). Le prélèvement urinaire a l'avantage d'être non invasif et facilement réalisable. Le dosage de l'ABA total proposé par Rettenmeier 1993 (37) et Sakai 1994 (38) permet de limiter les variations inter et intra-individuelles qui étaient importantes lors du dosage de l'ABA libre. Notre étude a permis la mise au point des dosages des AAA et plus particulièrement de l'ABA avec une sensibilité excellente et bien meilleure que celle rapportée par Vincent 1996 (71). Ceci explique que l'ABA urinaire n'ait pas été détecté dans leur étude, dans plusieurs activités et plus particulièrement en tampographie, peinture sur matières plastiques et carrosserie peinture, activités dans lesquelles les niveaux urinaires que nous avons mesurés étaient très bas.

Dans notre étude les médianes des niveaux urinaires de FP d'ABA étaient comprises entre 0,04 et 1,18 mmol/mol de créat. Ces niveaux étaient inférieurs à la majorité des données de la littérature sauf à ceux des niveaux rapportés chez les agents de la RATP (<1mmol/mol de créat) (19).

Les concentrations les plus élevées étaient retrouvées en traitement hydrofuge des pièces métalliques et en sérigraphie tampographie. Il n'existe pas de données dans la littérature sur les niveaux d'ABA urinaires dans le traitement hydrofuge des pièces métalliques. En sérigraphie tampographie, les niveaux mesurés étaient plus faibles que ceux rapportés par Laitinen en 1994 et 1999 (concentrations urinaires moyennes de FP de 11,62 et 5,6 mmol/mol créat) (75,77).

Quelque soit l'activité, les sujets exposés avaient des niveaux significativement plus élevés que les témoins que ce soit en début ou en fin de poste. Chez les sujets exposés, il existait des niveaux de fin de poste significativement plus élevés qu'en début de poste. Ceci est lié à la demi-vie d'élimination



rapide ( $T_{1/2} = 5,8$  heures) de l'ABA urinaire avec peu d'accumulation de ce métabolite dans l'organisme. Cette élévation des niveaux d'ABA urinaire, après la journée de travail, n'était pas trouvée dans les activités où les niveaux d'ABA étaient les plus faibles : la peinture sur matière plastique, le traitement de surface par cataphorèse et la carrosserie peinture mais aussi dans les GHE où les opérateurs n'avaient pas de contact direct avec les produits. Il semble donc que les niveaux les plus élevés d'exposition soient liés à la manipulation de produits contenant de l'EGBE ou son acétate et donc à l'absorption cutanée. Ce qui explique que malgré les niveaux d'EGBE atmosphériques, les niveaux d'ABA urinaires restaient faibles en cataphorèse et bien inférieurs à ceux publiés par Vincent 1996 (71) car la majorité des salariés de ce secteur travaillait dans notre étude à distance des sources d'émission d'EGBE.

Bien que le dosage de l'ABA urinaire soit le meilleur indicateur de l'exposition des salariés il n'existe pas en France, à l'heure actuelle, d'IBE. Les seules valeurs indicatives existantes pour ce marqueur sont étrangères (*Tableau 32*). Elles concernent des prélèvements urinaires de FP. En Allemagne la BAT est de 100mg/l, le HSE britannique propose lui une valeur de 240 mmol/mol de créat. Les niveaux de notre étude sont très inférieurs à ces valeurs. Le NIOSH (69) propose la plus basse des valeurs de référence calculée pour une exposition exclusivement respiratoire de 8 heures à 5 ppm (soit 24,1 mg/m<sup>3</sup>) correspondant à une valeur d'ABA urinaire de 60 mg/g de créatinine (soit 51,4 mmol/mol de créat). Si nous extrapolons à la VME française de l'EGBE qui est de 2 ppm (soit 9,7 mg/m<sup>3</sup>) cela correspond alors à une valeur d'ABA urinaire en FP de 24 mg/g de creat (soit 20,5 mmol/mo de créat). Les concentrations mesurées étaient toutes inférieures à 55% de cette valeur avec chez les sujets exposés une médiane de concentrations en FP égale à 2%.

Au total, les niveaux d'exposition étaient faibles quelles que soient les activités considérées. Notre méthode de dosage présente une excellente sensibilité permettant de détecter des faibles niveaux d'exposition même chez des sujets témoins qui peuvent avoir une exposition domestique (cosmétique, produits d'entretien...).

### **3.4.3 Propositions de recommandations techniques et surveillances médicales des salariés exposés.**

#### **3.4.3.1 Les recommandations techniques**

Le Comité Technique National de la Chimie, du caoutchouc et de la plasturgie a publié une recommandation de la prévention des risques liés à la fabrication et à l'utilisation des éthers de glycol (16). Ce document comporte des recommandations d'ordre général, qui vont dans le sens de l'obligation légale fixée dans le code du travail, par l'article L. 230-2 et renforcée par le décret n°2001-1016 du 5 novembre 2001, aux employeurs de réaliser une évaluation des risques professionnels à priori. Cette évaluation doit être consignée dans un document unique mis à jour régulièrement. Cette procédure est de la responsabilité de l'employeur mais il peut se faire aider dans cette démarche par les différents acteurs dans le domaine de la santé et de la sécurité au travail (CHSCT, médecin du travail et ingénieur hygiène et sécurité...).

Ce document pourra être mis à la disposition du CHSCT, du médecin du travail et sur demande de l'Inspecteur du travail et des contrôleurs de la CRAM.

Cette démarche consiste à identifier et à classer les risques auxquels sont soumis les salariés d'un établissement en vue de mettre en place des mesures de préventions adaptées.

#### **3.4.3.2 Identification et hiérarchisation des dangers lié à l'utilisation des EG**

Pour les EG, la conduite à tenir ne diffère pas des méthodes classiques d'évaluation du risque chimique avec ses grandes étapes :

##### **1. Identification des dangers**

A partir des FDS les plus récentes à l'aide de l'étiquetage et des phrases de risques.

##### **2. Estimation et quantification de l'exposition à partir d'études de poste**

Après avoir hiérarchiser les dangers, une étude de terrain est nécessaire afin de déterminer pour chaque poste les différentes tâches mettant en œuvre les produits et les procédés d'applications. Ceci de la réception à l'élimination des produits. Ceci pour

- ◇ évaluer la fréquence et la quantité des produits utilisés.
- ◇ repérer les phases les plus contaminantes. Pour les EG qui sont des substances peu volatiles et dont la pénétration est essentiellement cutanée il est important de repérer les phases pouvant comporter un contact cutané mais aussi les applications par pulvérisation (peinture au pistolet, produits d'entretien) et la mise en œuvre de produits chauffés (cuve de cataphorèse, ambiance de travail chaude) qui seraient à l'origine d'une exposition respiratoire.
- ◇ repérer les moyens de protection collectives et individuelles.

Ces étapes permettront d'aboutir à une hiérarchisation des risques. Une grille synthétique est proposée dans la recommandation de la prévention des risques liés à la fabrication et à l'utilisation des EG (16).

#### **3.4.3.3 Les mesures de prévention des salariés**

##### La substitution

Pour les 9 EG actuellement classés par l'UE comme reprotoxiques catégorie 2 il est important de poursuivre leur substitution lorsqu'elle est techniquement possible par des substances moins toxiques. L'EGBE et son acétate ne font pas partie des EG classés comme reprotoxiques catégorie 2 par l'UE l'employeur n'est donc pas tenu d'effectuer de substitution des produits en contenant.

Cependant compte tenu des incertitudes sur la toxicité à long terme de ces substances il peut être souhaitable si la substitution est techniquement possible de l'envisager surtout pour les activités identifiées à fort risque d'exposition (par exemple dans notre étude le nettoyage des filtres de cataphorèse).



Si la substitution est impossible il faut alors limiter leur emploi et l'exposition des salariés en mettant en place des moyens de protection collective et quand ces derniers ne sont pas suffisant des moyens de protection individuelle.

### Limitation de l'exposition aux EG

#### **1. Exclusion des femmes enceintes et allaitantes des postes à risque d'exposition à un des 9 EG classés comme toxiques pour la reproduction catégorie 2 de l'UE.**

Cette exclusion doit aboutir dans la mesure du possible, à un reclassement sur un poste sans contact avec ces produits et cela sans perte de salaire. En cas d'impossibilité de reclassement, cela conduit à une suspension du contrat de travail de la salariée jusqu'au début de son congé maternité. Dans ce cas une partie du salaire est versée par la sécurité sociale et il est complété par l'employeur.

#### **2. Limiter l'émission et l'inhalation des vapeurs**

◇ **Les protections collectives**, pour les EG classés reprotoxiques catégories 2, il faut utiliser des systèmes clos avec absence de contact avec les produits. Pour les autres EG non reprotoxiques des ventilations d'ateliers efficaces qui pourront être renforcées par des aspirations à la source : hottes ou cabines si les produits sont pulvérisés ou chauffés.

◇ **Les protections individuelles** sont nécessaires lors de situations accidentelles mais aussi lors d'interventions ponctuelles sur les systèmes clos et lors de la pulvérisation des produits. Les protections respiratoires adaptées sont des masques à cartouches de type A 2 et P2 (16,80). Ces équipements doivent être entretenus de manière soigneuse et être stockés dans des placards hermétiques à distance des produits.

#### **Eviter les contacts cutanés**

◇ **Les protections collectives** impliqueront la mécanisation de certaines tâches

◇ **Les protections individuelles** ont une place essentielle pour les tous les EG qui sont des substances qui ont un fort pouvoir de pénétration cutanée. Les différents tests réalisés par l'INRS (82,83) (*Tableau 33*) montrent que les gants en caoutchouc butyle sont les plus adaptés aux manipulations des différents EG. Dans notre étude l'usage des gants n'était pas systématique (en particulier dans le secteur de la mécanique et de la métallurgie) et aucune des entreprises visitées ne disposait de ce type de gants.

## RECOMMANDATION D'UTILISATION: Quels gants pour la manipulation des éthers de glycol ?

ETHERS DE GLYCOL N° CAS	MATÉRIEAUX CONSTITUTIFS DES GANTS									
	Caoutchouc butyle	Caoutchouc naturel	Néoprène	Caoutchouc nitrile	Polyéthylène	Polyalcool vinylique	Polychlorure de vinyle	Teflon™	Viton™	4H™
2PG1ME 107-98-2	Recommandé	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGME 109-86-4	Recommandé	À utiliser avec précaution	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGMEA 110-49-6	Recommandé	À utiliser avec précaution	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGDME 110-71-4	Recommandé	À utiliser avec précaution	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGEE 110-80-5	Recommandé	À utiliser avec précaution	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGEEA 111-15-9	Recommandé	À utiliser avec précaution	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGBE 111-76-2	Recommandé	À utiliser avec précaution	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
DEGME 111-77-3	Recommandé	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGBEA 112-07-2	Recommandé	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGHE 112-25-4	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
DEGBE 112-34-5	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
TEGME 112-35-6	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
TEGEE 112-50-5	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
DEGHE 112-59-4	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
TEGBE 143-22-6	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
2PG1EE 1569-02-4	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
EGnPE 2807-30-9	Recommandé	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
2PG1BE 5131-66-8	Recommandé	À utiliser avec précaution	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
2PG1EEA 54839-24-6	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé

Notes : 1- Ces recommandations ne sont pas valables pour les gants en caoutchouc naturel, néoprène, caoutchouc nitrile ou PVC d'une épaisseur inférieure à 0,3mm.  
2- Ces recommandations sont faites sur la base de taux de perméation atteignant 0,1µg/cm²/min, soit 1mg/m²/min.  
- Teflon™ : Polytetrafluoroéthylène  
- Viton™ : Copolymère fluorure de vinylidène/hexafluoropropylène  
- 4H™ : Polyéthylène-copolymère éthylène/alcool vinylique

**LÉGENDE**

Recommandé (durée maximale d'utilisation : 8 h)      Recommandé (durée maximale d'utilisation : 4 h)      À utiliser avec précaution (durée maximale d'utilisation variant de 1 à 4h selon les cas).      Non recommandé

Les cases sans sigle correspondent à des cas non testés.

Tableau 33: Recommandations d'utilisation : quels gants pour quels éthers de Glycol (82)

### 3.4.3.4 Le contrôle des niveaux d'exposition

#### Métérologie atmosphérique

Même si les EG et en particulier l'EGBE et son acétate sont peu volatils une évaluation des niveaux atmosphériques, aux niveaux des sources lors de l'évaluation des risques, permettra de confirmer des situations de travail nécessitant des modifications. Par exemple dans notre étude, ils ont permis d'identifier 2 situations d'exposition respiratoire : le nettoyage des filtres de cataphorèses et des problèmes de ventilation générale dans un atelier d'une entreprise de décolletage.

Ces valeurs seront comparées aux VME et VLE et seront répétées après mise en place de mesures correctives si elles se situent à plus de 30% des valeurs indicatives ou lors de modification des procédés industriels.

Cette évaluation pourra s'accompagner d'une évaluation des différents systèmes d'aspiration et protection collective afin de s'assurer de leur fonctionnalité.

### Le dosage d'indicateur biologique d'exposition

Ce dosage, dans le cas des EG qui sont des substances à fort pouvoir de pénétration cutanée est le meilleur moyen d'évaluer les niveaux d'exposition des salariés à ces substances.

Dans le cas de l'EGBE et son acétate, le dosage de l'ABA urinaire total est un moyen facile à mettre en œuvre avec une technique de dosage d'une excellente sensibilité. Ce dosage intervient en fin de journée de travail et reflète l'exposition de la journée de travail. Il n'existe pas d'IBE indicative en France mais le NIOSH indique que lors d'une exposition de 8 heures à des niveaux atmosphériques de 5ppm sans exposition cutanée, les niveaux urinaires d'ABA de fin de poste sont de 60mg/g de créatinine. En Allemagne, il existe une BAT qui est de 100 mg/l et au Royaume Unis le HSE à fixé comme valeur indicative 240 mmol/mol de créatinine.

L'ABA urinaire présente des variations inter-individuelles et intra-individuelles bien que celles-ci soient réduites par le dosage de l'ABA total (37,38). De ce fait, il peut être difficile d'interpréter des résultats dans des entreprises où peu de salariés sont exposés (carrosserie peinture, femme de ménage, agents d'entretien de véhicules...). Il serait peut-être intéressant de réaliser des études transversales au sein d'un même service inter entreprise en regroupant les salariés ayant des activités similaires et réaliser des études dans des groupes homogènes d'activité.

#### **3.4.3.5 La surveillance médicale des salariés**

Cette surveillance est laissée à l'appréciation de chaque médecin du travail. Il recherchera des signes cliniques de psychosyndrome organique aux solvants et d'hémolyse. Pour le suivi biologique nous proposons de réaliser sur une large population un bilan biologique à la recherche de signes d'une hémolyse, ceci compte tenu du caractère hémolytique de l'EGBE et de son acétate démontré chez l'animal et décrit chez l'homme pour des fortes expositions. Ce bilan comporterait une NFS, un dosage des réticulocytes, une haptoglobulinémie et une bilirubinémie. A la recherche d'une hypohaptoglobulinémie et d'une élévation de la bilirubine conjuguée présente dans les hémolyse intra-vasculaire et qui peuvent apparaître de manière plus précoce qu'une diminution de l'hémoglobine ou du nombre de globules rouges. Mais rappelons que d'après Haufroid (63) l'analyse comparative des différents paramètres de la lignée érythroïdique entre une population exposées professionnellement à de faibles niveaux d'EGBE et des témoins mettaient en évidence de manière significative une diminution du taux d'hématocrite et une augmentation de la Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine alors que l'hémoglobulinémie, le nombre de globules rouges, l'haptoglobulinémie n'étaient pas modifiés. Par ailleurs dans cette étude il existait une corrélation entre les niveaux atmosphérique d'EGBE et le taux de TGP.

En fin il pourrait être intéressant compte tenu de la nature du métabolisme de l'EGBE et des multi-exposition de réaliser comme pour les autres solvants un bilan hépatique (transaminases et gamma GT) et rénal (créatininémie).

#### **3.4.3.6 La formation et l'information des salariés**

Le médecin du travail participe à la formation et à l'information du chef d'entreprise et des salariés. Il les sensibilise aux dangers liés aux produits manipulés, au respecter des règles hygiènes et de sécurité et aux ports des équipements de sécurité individuels.

L'employeur en collaboration avec le médecin du travail réalisent une information :

- ◇ des salariés sur les dangers liés aux produits manipulés et les sources d'informations à leur disposition pour connaître ces dangers ( FDS, FT étiquetage). Ils devront être sensibilisés à la lecture de ces différents documents.

- ◇ à destination des femmes en âge de procréer en les incitant à déclarer le plus précocement leur grossesse afin qu'elles puissent soit être exclues des postes à risque d'exposition des EG classés reprotoxiques catégorie 2 soit que l'on propose des aménagements de postes souhaitables dans la mesure du possible, même si l'EGBE et son acétate ne sont pas classés comme des substances reprotoxiques par l'UE.

#### **3.5 Conclusion**

Depuis les années 1990, les niveaux d'exposition professionnelle aux EG ont nettement diminué et sont actuellement faibles pour l'EGBE dans les entreprises de Haute Savoie. Mais l'exposition des salariés bien que faible est le plus souvent quotidienne, pendant de longues périodes et dans le cadre d'une multiexposition (solvants). Or il n'existe actuellement pas d'études épidémiologiques chez l'homme concernant les effets cliniques et biologiques d'une exposition chronique à de faibles doses d'EGBE. Il faut donc rester vigilant quant aux effets hémolytiques et quantifier les expositions par le dosage urinaire de l'ABA, qui est un dosage très sensible et qui présente l'avantage de prendre en compte tant l'absorption par voie respiratoire que cutanée des EG. La prévention technique passe par l'information des salariés et des employeurs sur les risques liés à l'utilisation des produits chimiques et des EG en particulier, ainsi que par l'utilisation des moyens de protection collective et individuelle.

## **4 Conclusion**

---

THESE SOUTENUE PAR : SYLVAIN REISO MAUMET

TITRE : « Evaluation de l'exposition professionnelle à l'Éthylène Glycol n Butyl Ether et son acétate. »

## CONCLUSION

Les éthers de glycol (EG) sont largement utilisés comme co-solvants dans les produits dit « à l'eau », du fait de leur caractère amphiphile qui leur confère un excellent pouvoir dissolvant de la plupart des résines. De plus, ils sont peu inflammables, peu volatiles et ne présentent pas d'effet toxique aigu par rapport aux solvants classiques. Ainsi en 2000, près d'un million de salariés avaient été exposés en France à ces produits.

Les EG, dont la toxicité est directement liée à la production d'acides alkoxyacétiques, sont regroupés dans 2 familles de toxicité totalement différentes : les EG de la série E (dérivés de l'éthylène glycol, très toxiques) et de la série P (dérivés du propylène glycol, peu toxiques). Depuis les années 70, les études chez l'animal et chez l'homme ont mis en évidence des atteintes médullaires et de la reproduction liées à l'exposition à l'EGME et l'EGEE et leur acétate entraînant leur classement dans le groupe des substances reprotoxiques (groupe 2 de l'UE). De ce fait, leur utilisation a été interdite dans les produits domestiques et réduite au maximum dans les produits industriels. Leur substitution s'est faite notamment au profit d'EG réputés moins toxiques, tels l'EGBE (éthylène glycol butyl éther) ou le 2PG1ME. Alors que les effets hémolytiques et la cancérogénicité de l'EGBE et de son acétate ont été démontrés chez l'animal, des interrogations existent encore chez l'homme conduisant ainsi le CIRC à classer ces produits en 2004 dans le groupe 3 (substances inclassables).

Notre étude a été conduite dans un contexte de renforcement réglementaire relatif à l'évaluation des risques à priori et à la protection des salariés exposés à des substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Réalisée à la demande de la direction régionale du travail, elle avait pour objectif d'établir une cartographie de l'utilisation des EG de la série E en Haute-Savoie et de quantifier les niveaux d'exposition des salariés aux EG les plus répandus.

Les EG de la série E classés reprotoxiques n'étaient présents que dans 14 % des produits et seule une entreprise les utilisait encore en grande quantité. Par contre, l'EGBE était présent dans 56% des produits (peintures, encres et vernis mais aussi produits pour la métallurgie et la mécanique et produits d'entretien) et son acétate dans 23% des peintures, encres et vernis. Les secteurs industriels concernés étaient la sérigraphie tampographie, la peinture matière plastique, le traitement de surface par cataphorèse, la carrosserie peinture et le traitement hydrofuge de pièces métalliques.

Les niveaux d'exposition professionnelle à l'EGBE et son acétate ont été évalués par la surveillance biologique chez 127 salariés exposés, après mise au point du dosage urinaire de l'acide butoxyacétique (ABA) mais aussi des mesures atmosphériques pour identifier les sources d'émission.


Les niveaux atmosphériques individuels étaient très faibles et inférieurs à 8% de la VME (2 ppm ou 9,8 mg/m<sup>3</sup>). Les niveaux les plus élevés étaient retrouvés dans le traitement de surface par cataphorèse et le traitement hydrofuge de pièces métalliques. Ces niveaux étaient inférieurs à ceux rapportés dans la matrice emploi-exposition de l'INRS réalisée entre 1988 et 1993.

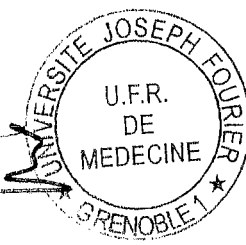
Les niveaux urinaires d'ABA étaient également faibles et tous inférieurs à 55% de la valeur recommandée par le NIOSH extrapolée à la VME française (20,5 mmol/mol de créatinine). Malgré ces faibles niveaux d'exposition, les concentrations urinaires mesurées en fin de poste étaient significativement plus élevées chez les sujets exposés que chez les témoins, quelque soit l'activité étudiée. Les concentrations les plus élevées étaient retrouvées dans le traitement hydrofuge de pièces métalliques et la sérigraphie tampographie mais elles restaient faibles en cataphorèse et bien inférieures à celles publiées par l'INRS. Ces différences s'expliquent car la majorité des salariés de ce secteur travaillait dans notre étude à distance des sources d'émission d'EGBE. Par contre, ces niveaux étaient plus élevés que ceux rapportés chez des agents de la RATP (< 1 mmol/mol de créatinine).

Depuis les années 1990, les niveaux d'exposition professionnelle aux EG ont nettement diminué et sont actuellement très faibles pour l'EGBE dans les entreprises de Haute Savoie. Mais l'exposition des salariés bien que très faible est le plus souvent quotidienne, pendant de longues périodes et dans le cadre d'une multi-exposition (solvants). Il n'existe actuellement pas d'étude épidémiologique chez l'homme concernant les effets cliniques et biologiques d'une exposition chronique à de faibles doses d'EGBE. Il faut donc rester vigilant quant aux effets hémolytiques et quantifier les expositions par le dosage urinaire de l'ABA qui est un dosage très sensible et qui présente l'avantage de prendre en compte l'absorption des EG tant par voie respiratoire que cutanée. Dans le cas de l'EGBE, la prévention technique passe par l'information des salariés et des employeurs sur les risques liés à l'utilisation des produits chimiques et de l'EGBE en particulier, ainsi que par l'utilisation des moyens de protection collective et individuelle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13 juin 2005

LE DOYEN  
  
B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE

CHU de Grenoble - Hôpital A. Michallon  
Service de Médecine et Santé au Travail  
PROFESSEUR  
Professeur R. DE GAUDEMARIS  
Chef de Service  
Tél. 04 76 76 59 42 - Fax 04 76 76 89 10

## **5 Tables des illustrations**

---



Tableau 1 : Marché mondial des EG en 1997 d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 9 (3)..	25
Tableau 2 : Concentrations en EG relevées dans différents produits (SEPIA, INRS 1991) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 9 (3).....	26
Tableau 3: Secteurs d'activité concernés par l'utilisation des éthers de glycol d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 198 (3). .....	27
Tableau 4 : Symbole, phrase(s) de risque , seuil de concentration déterminant la classification d'une préparation selon la directive européenne 1999/45 C.E du 31 mai 1999 d'après la ND 2168 (26).....	32
Tableau 5 : EG actuellement classés comme substances dangereuses par l'UE jusqu'à la 29 <sup>ème</sup> ATP. ....	34
Tableau 6 : EG pour lesquels une proposition de classement est faite .....	35
Tableau 7 : EG dont l'étude n'a pas été suivie par une classification .....	35
Tableau 8 : EG actuellement classés comme reprotoxiques par l'UE jusqu'à la 30 <sup>ème</sup> ATP.....	36
Tableau 9 : Données sur le métabolisme des EG d'après Expertise Collective INSERM, 1999, p 29.	43
Tableau 10 : Etudes épidémiologiques sur les fonctions testiculaires et la fertilité masculine d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 172 (3).....	51
Tableau 11 : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 176.....	52
Tableau 12 : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme (suite) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 177 (3). .....	53
Tableau 13 : Etudes dans l'industrie des semi-conducteurs et avortements spontanés (Indice d'exposition aux EG) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 183 (3). .....	55
Tableau 14 : Valeurs limites d'exposition professionnelle françaises des EG d'après les données publiées au journal officiel du 11/07/2004 (56).....	62
Tableau 15: Les principaux marqueurs biologiques d'expositions aux EG.....	64
Tableau 16 : Caractéristiques des principaux dosages des métabolites urinaires des EG. ....	66
Tableau 17 : Niveaux d'exposition professionnelle (source INRS données de 1988-1993) d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 203 (3).....	67
Tableau 18 : Classement des expositions professionnelles par secteur d'activité, en fonction de la concentration totale moyenne en acides alkoxyacétiques (mg/g de créat) mesurée dans des échantillons d'urine prélevés en fin de poste de travail d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 246 (3). .....	68
Tableau 19 : mesures individuelles d'expositions (mg/m <sup>3</sup> ) réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 260 (3). ....	69
Tableau 20 :Comparaison des distributions et des moyennes des résultats de mesures d'exposition réalisées de 1987 à 1992 et de 1993 à 1998, pour l'ensemble des branches d'activité d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 260 (3).....	70
Tableau 21 : Les différentes nomenclatures de l'EGBE .....	74
Tableau 22 : L'étiquetage de l'EGBE .....	74
Tableau 23 : Les différentes nomenclatures de l'EGBEA.....	75
Tableau 24 : L'étiquetage de l'EGBEA.....	75
Tableau 25-A: Les niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate .....	85
Tableau 26-A: Niveaux d'exposition à l'EGBE et son acétate dans le secteur des peinture, encres et vernis d'après l'étude de R.Vincent 1996 (71) .....	89

Tableau 27: La répartition des EG de la série E par secteur et par activité.....	99
Tableau 28: Les différents groupes d'exposition de l'étude.....	102
Tableau 29: VLEP de l'EGBE et l'EGBEA.....	106
Tableau 30: Niveaux atmosphériques d'EGBE et EGBEA .....	107
Tableau 31: Niveaux urinaires d'ABA et comparaison entre les niveaux de DP et de FP.....	110
Tableau 32: Valeurs limites d'exposition biologiques proposées en FP.....	110
Tableau 33: Recommandations d'utilisation : quels gants pour quels éthers de Glycol (82) .....	123

Figure 1 : Réaction de synthèse des EG.....	16
Figure 2 : Réaction de synthèse des dérivés de l'éthylène glycol.....	16
Figure 3 : Les dérivés du propylène glycol.....	16
Figure 4 : Réaction de synthèse des EG monoalkylés de la série E d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p1(3.) .....	17
Figure 5 : Réaction de synthèse des EG monoalkylés de la série P d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 2 (3). .....	17
Figure 6 : Réaction de synthèse des éthers-esters. D'après l'Expertise Collective INSERM, 1999 p 2 (3). .....	18
Figure 7 : Métabolisme des éthers de glycol d'après l'Expertise Collective INSERM, 1999, p 26 (3)..	42
<i>Figure 8 : Modèle physiologique de distribution de l'EGBE et de ses métabolites proposé par Corley et coll. (1994). Une soixantaine de paramètres sont utilisés. D'après l'Expertise Collective INSERM 1999, p 297 (3). .....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 9 :Prédiction des relations entre la concentration de l'EGBE dans l'air inhalé (durant 6 heures) et le pic de concentration sanguine d'acide butoxyacétique (Corley et coll. , 1994). A exposition égale, le rat subit un pic plus élevé que l'humain. Le pic après exposition totale (surface entière du corps exposé) est plus élevé que dans le cas d'une exposition purement par inhalation, du fait d'une contribution importante de la pénétration percutanée. D'après l'Expertise Collective INSERM 1999, p 299 (3). .....</i>	<i>78</i>
Figure 10 : EG de la série E présents dans les 102produits étudiés. ....	100
Figure 11 : Niveaux urinaires d'ABA selon les expositions .....	111
Figure 12 Niveaux urinaires d'ABA par activité.....	112
Figure 13 : Sérigraphie tampographie : niveaux urinaires d'ABA .....	113
Figure 14 : Traitement hydrofuge : niveaux urinaires d'ABA.....	114

## **6 Annexes**

---

**6.1 Annexe 1 : Nom, formule chimique et abréviation  
des éthers de glycol (EG) d'après l'Expertise  
Collective INSERM 1999, p 4 et 5 (3).**

Nom	Formule chimique	N° CAS
<b>Dérivés de l'éthylène glycol</b>		
EGME	Ethylene Glycol Methyl Ether $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-86-4
EGMEA	Ethylene Glycol Methyl Ether Ac $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	110-49-6
EGDME	Ethylene Glycol Dimethyl Ether $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$	110-71-4
DEGME	Diethylene Glycol Methyl Ether $\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	111-77-3
DEGDME	Diethylene Glycol Dimethyl Ether $\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_3$	111-96-6
TEGME	Triethylene Glycol Methyl Ether $\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	112-35-6
TEGDME	Triethylene Glycol Dimethyl Ether $\text{CH}_3\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-O-CH}_3$	112-49-2
EGEE	Ethylene Glycol Ethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	110-80-5
EGEEA	Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	111-15-9
EGDEE	Ethylene Glycol Diethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	629-14-1
DEGEE	Diethylene Glycol Ethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	111-90-0
DEGEEA	Diethylene Glycol Ethyl Ether Ac $\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	112-15-2
DEGDDEE	Diethylene Glycol Diethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	112-36-7
TEGEE	Triethylene Glycol Ethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	112-50-5
EGnPE	Ethylene Glycol n-Propyl Ether $\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	2807-30-9
EGnPEA	Ethylene Glycol n-Propyl Ether Ac $\text{C}_3\text{H}_7\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	20706-25-6
EGiPE	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-59-1
EGiPEA	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether Ac $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	15234-20-98
EGPhE	Ethylene Glycol Phenyl Ether $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	122-99-6
EGBE	Ethylene Glycol n-Butyl Ether $\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	111-76-2
EGBEA	Ethylene Glycol n-Butyl Ether Ac $\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	112-07-2
DEGBE	Diethylene Glycol Butyl Ether $\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	112-34-5
DEGBEA	Diethylene Glycol Butyl Ether Ac $\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-O-CO-CH}_3$	124-17-4
TEGBE	Triethylene Glycol n-Butyl Ether $\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$	143-22-6
EGHE	Ethylene Glycol n-Hexyl Ether $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	112-25-4
DEGHE	Diethylene Glycol n-Hexyl Ether $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$	112-59-4

CAS : Chemical abstracts services ; Ac : acétate

Nom	Formule chimique	N°CAS
Dérivés du propylène glycol		
2PG1ME	2-Propylène Glycol 1-Méthyl Ether $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH-OH}$   $\text{CH}_3$	107-98-2
2PG1MEA	2-Propylène Glycol 1-Méthyl Ether 2-Acétate $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH-O-CO-CH}_3$   $\text{CH}_3$	108-85-6
PGDME	Propylène Glycol Diméthyl Ether $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH-O-CH}_3$   $\text{CH}_3$	7778-85-0
DPGME	Dipropylène Glycol Méthyl Ether $\text{CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_2\text{-OH}$   $\text{CH}_3$	34580-94-8
DPGMEA	Dipropylène Glycol Méthyl Ether Acétate $\text{CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_2\text{-O-CO-CH}_3$   $\text{CH}_3$	88917-22-0
DPGDME	Dipropylène Glycol Diméthyl Ether $\text{CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_2\text{-O-CH}_3$   $\text{CH}_3$	111109-77-4
TPGME	Tripropylène Glycol Méthyl Ether $\text{CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_3\text{-OH}$   $\text{CH}_3$	25499-49-1
1PG2ME	1-Propylène Glycol 2-Méthyl Ether $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-OH}$   $\text{O-CH}_3$	1589-47-5
1PG2MEA	1-Propylène Glycol 2-Méthyl Ether 1-Acétate $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$   $\text{O-CH}_3$	70657-70-4
2PG1EE	2-Propylène Glycol 1-Ethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH-OH}$   $\text{CH}_3$	1569-02-4
2PG1EEA	2-Propylène Glycol 1-Ethyl Ether 2-Acétate $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH-O-CO-CH}_3$   $\text{CH}_3$	54639-24-6
DPGEE	Dipropylène Glycol Ethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_2\text{-OH}$   $\text{CH}_3$	300025-38-8
2PG1PhE	2-Propylène Glycol 1-Phényl Ether $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH-OH}$   $\text{CH}_3$	770-35-4
2PG1BE	2-Propylène Glycol 1-n-Butyl Ether $\text{C}_4\text{H}_9\text{-O-CH}_2\text{-CH-OH}$   $\text{CH}_3$	5131-66-8/ 29387-66-8
DPGBE	Dipropylène Glycol Butyl Ether $\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_2\text{-OH}$   $\text{CH}_3$	24083-03-2
TPGBE	Tripropylène Glycol Butyl Ether $\text{C}_4\text{H}_9\text{-(O-CH}_2\text{-CH)}_3\text{-OH}$   $\text{CH}_3$	55934-93-6
PGMBE	Propylène Glycol mono-tert-butylque Ether $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CH}_2\text{-CH-OH}$   $\text{CH}_3$	57018-52-7

**6.2 Annexe 2 : Marché européen des éthers de glycol  
et principales applications d'après l'OSPA (12)**



Acronym	Product name	CAS#	Sales		Sales		Sales		Sales		Sales		Sales		Main Applications	
			Europe (MT) 1995	France (MT) 1995	Europe (MT) 1996	France (MT) 1996	Europe (MT) 1997	France (MT) 1997	Europe (MT) 1998	France (MT) 1998	Europe (MT) 1999	France (MT) 1999	Europe (MT) 2 000	France (MT) 2 000		Europe (MT) 2 001
<b>E-SERIES</b>																
<b>Methyl</b>			19 400	2 300	19 700	2 300	17 800	1 200	18 900	950	20 300	1 100	21 100	1 600	19 242	1 600
	Mono-Glycol Ethers		9 700		9 700		9 500		9 100		9 600		10 200			
EGME	Ethylene Glycol Methyl Ether	109-86-4						800		600		500		400		fuel deicer
EGDME	Ethylene Glycol Dimethyl Ether	110-71-4														
	Di-Glycol Ethers		9 600		9 800		8 000		9 300		10 500		10 600			
DEGME	Diethylene Glycol Methyl Ether	111-77-3														solvent cleaners?
DEGDME	Diethylene Glycol Dimethyl Ether	111-96-6														
	Higher-Glycol Ethers		100		200		300		500		200		300			
TEGME	Triethylene Glycol Methyl Ether	112-35-6														
TEGDME	Triethylene Glycol Dimethyl Ether	112-49-2														battery manufacture. Only known producer in US
<b>Methyl Ac.</b>																
	Mono-Glycol Ethers															
EGMEA	Ethylene Glycol Methyl Ether Ac.	110-49-6														none

## Ethyl

Mono-Glycol Ethers		5 400					
EGEE	Ethylene Glycol Ethyl Ether 110-80-5	1 000	500	350	400		Coatings
EGDEE	Ethylene Glycol Diethyl Ether 629-14-1 (2)						none known
Di-Glycol Ethers							
DEGEE	Diethylene Glycol Ethyl Ether 111-90-0 (4)						
DEGDEE	Diethylene Glycol Diethyl Ether 112-36-7 (2)						none known
Higher-Glycol Ethers							
TEGEE	Triethylene Glycol Ethyl Ether 112-50-5 (2)						none known

## EthylAc

		6 000					
EGEEA	Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac. 111-15-9	600	580	440	300		

## Propyl

EGnPE	Ethylene Glycol n-Propyl Ether 1807-50-2 (2)							none known
EGiPE	Ethylene Glycol iso-Propyl Ether 109-59-1 (2)							none known

## Butyl

Mono-Glycol Ethers		109 800	14 000	115 300	13 100	129 100	13 500	124 900	13 200	133 950	14 000	139 450	15 600	133 500	13 000	
EGBE	Ethylene Glycol n-Butyl Ether 111-76-2	68 800		72 300		80 000		76 300		81 750		84 500				coatings, hard surface cleaners, chemical manufacture
Di-Glycol Ethers																
DEGBE	Diethylene Glycol Butyl Ether 112-34-5	36 000		36 500		42 700		43 700		47 000		49 000				coatings, hard surface cleaners, chemical manufacture

	Higher-Glycol Ethers		5 000	6 500	6 400	4 900	5 200	5 950	
TEGBE	Triethylene Glycol n-Butyl Ether	143-22-6							Hydraulic fluids, oil field chemicals

<b>ButylAc</b>			<b>17 000</b>	<b>19 100</b>	<b>19 300</b>	<b>20 000</b>	<b>20 700</b>	<b>21 800</b>	<b>25 600</b>
	Mono-Glycol Ethers								
EGBEA	Ethylene Glycol n-Butyl Ether Ac.	112-34-5	9 300	10 000	10 300	10 600	10 900	11 200	12 800
	Di-Glycol Ethers								
DEGBEA	Diethylene Glycol Butyl Ether Ac.	124-17-4	7 700	9 100	9 000	9 400	9 800	10 600	12 800

<b>Phenyl</b>	Mono-Glycol Ethers								
EGPhE	Ethylene Glycol Phenyl Ether	122-99-6							

**P-SERIES**

<b>Methyl</b>	Mono-Glycol Ethers		<b>91 400</b>	<b>11 500</b>	<b>98 000</b>	<b>13 000</b>	<b>108 600</b>	<b>12 200</b>	<b>108 000</b>	<b>12 600</b>	<b>107 400</b>	<b>14 300</b>	<b>112 200</b>	<b>14 400</b>	<b>112 600</b>	<b>13 500</b>
	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether	107-98-2														
2PG1ME																
	Di-Propylene Glycol Methyl Ether	34590-94-8														
DPGME																

<b>Methyl Ac</b>	Mono-Glycol Ethers															
	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-	108-65-6														
2PG1MEA Ac			<b>47 938</b>	<b>5 218</b>	<b>48 601</b>	<b>5 675</b>	<b>55 630</b>	<b>6 668</b>	<b>57 340</b>	<b>7 157</b>	<b>61 399</b>	<b>7 304</b>	<b>65 240</b>	<b>7 336</b>	<b>67 766</b>	<b>6 888</b>



Total	285 538	33 018	300 701	34 075	330 430	33 568	329 140	33 907	343 749	36 704	365 790	38 936	358 708	34 988
-------	---------	--------	---------	--------	---------	--------	---------	--------	---------	--------	---------	--------	---------	--------

Remarks

- (1) Not produced or not sold
- (2) Not listed in EUCLID2000. Implies <10tpa imported manufactured by any one company. Suggests commercial use very minor or non-existent

**6.3 Annexe 3 : Résultats des études analysées par le groupe d'experts de l'Expertise Collective INSERM, 1999, p191 (3).**

	Repr m	Repr f	Dév	Tox méd	Hémol	Tox imm	Génotox	Cancéro
EGME	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	nd
EGDME	++	nd	+++	nd	nd	nd	nc (-)	nd
DEGME	++	nd	++	++	nd	++	+++	nd
DEGDME	+++	nd	+++	++	nd	+	nc (-)	nd
TEGME	-	nd	+	nd	nd	nd	nc (-)	nd
TEGDME	++	++	+++	nd	nd	++	nd	nd
EGEE	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	+
EGDEE	nd	nd	++	nd	nd	nd	nd	nd
DEGEE	++	nc (-)	+	nd	nd	nd	nc (+/+)	nd
DEGDEE	++	nd	+	nd	nd	nd	nd	nd
TEGEE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nd	nd
EGPE	-	nd	nc (+/+)	nd	+++	nd	nd	nd
EGDPE	++	nd	+	+	+++	++	nd	nd
EGPPE	+	+	-	nd	+++	nd	nc (-)	nd
EGBE	-	+	++	+/+	+++	+/+	+++	++
DEGBE	+	-	++	+/+	+	+/+	nc (+/+)	nd
TEGBE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nd	nd
EGHE	nd	nd	-	nd	nd	nd	nd	nd
2PG1ME	-	-	-	nd	+	nc (-)	+	nd
1PG2ME	nc (-)	nd	++	nd	nd	nd	nc (-)	nd
PGDME	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
DPGME	-	nd	-	nc (+/+)	nd	nc (-)	nc (-)	nd
DPGDME	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
TPGME	+	nd	nc (-)	nd	nd	nc (-)	nc (-)	nd
2PG1EE	nc (-)	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
PGDEE	nd	nd	nc (+/+)	nd	nd	nd	nc (-)	nd
DPGEE	nc (-)	nd	nc (+/+)	nd	nd	nc (-)	nc (-)	nd
2PG1PME	nc (-)	nd	nd	nd	nd	nc (-)	nc (-)	nd
2PG1BE	nc (-)	nd	nc (-)	nd	nd	nc (-)	-	nd
DPGBE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	+	nd
TPGBE	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nc (-)	nd
2PG1BEE	nd	nd	nc (-)	nd	nd	nd	nc (-)	nd

Repr m : reproduction mâle ; Repr f : reproduction femelle ; Dév : développement fœtal et embryonnaire ; Tox méd : toxicité médullaire ; Hémol : hémolyse ; Tox imm : immunotoxicité ; Génotox : génotoxicité ; Cancéro : cancérogénicité.

\* : uniquement in vitro ; (+, ++, +++) : présence d'effet ; (-) : absence d'effet ; +/- : plutôt absence d'effet ; +/+ : plutôt présence d'effet

	Résultats confirmés par le nombre et la qualité des études
	Résultats probables à confirmer
nc	Non considéré : données disponibles sous forme de résultats uniquement, donc non analysables
nd	Pas de données disponibles

**6.4 Annexe 4 : Fiche d'atelier : document utilisé pour  
au cours des visites d'entreprises**

# fiche d'atelier

➔ NOM :

➔ N° :

## I Les caractéristiques

- **La superficie :**
- **Le type de ventilation des locaux**
  - Naturelle
  - Forcée
  - Confinée
- **La température :**
- **Les vestiaires**
  - Non
  - Oui
- **Lavabo, douche**
  - Non
  - Oui
- **Coin repas, salle de détente**
  - Non
  - Oui

## II Le stockage des produits

1. **Lieu spécifique de stockage**
  - Non
  - Oui. Si, oui :
  - Hors de l'atelier
  - Dans l'atelier. Si dans l'atelier :
  - Local ouvert
  - Local fermé
  - Armoire
  - Autre :



- Ventilation /aspiration du lieu de stockage

Non

Oui

- Quantité des produits contenant des EG dans l'atelier

Nom du produit	N° du produit	Quantité en litre

### III Les déchets

#### 2. Les stockage des déchets

hors de l'atelier

dans l'atelier. Si dans l'atelier :

Local fermé

Local ouvert

Pas de local

- Ventilation/aspiration du lieu de stockage

Non

Oui.

- Evacuation des déchets

➤ **Fréquence :**

#### IV L' organisation du travail

- Le nombre de personnes dans l'atelier :
- Les postes(1 poste = 1 machine ou plusieurs machines avec même niveau EPC )

Nom du poste	Horaires	Nb	Répartition	Nom des salariés	Description du poste(activité et EPC)
			Matin : A .M : Soir et WE : Journée :		
			Matin : A .M : Soir et WE : Journée :		
			Matin : A .M : Soir et WE : Journée :		

**6.5 Annexe 5: Fiche d'activité : document utilisé pour évaluer les expositions aux produits contenant de l'EGBE ou de l'EGBEA.**

## Fiche individuelle d'activité

➤ Nom de l'entreprise :

➤ Nom du sujet :

➤ Nom du poste :

Activité observée	Produits utilisés	Quantité de produit utilisée	Durée de l'activité	Fréquence de l'activité par poste	Contact cutané ou oculaire		Exposition respiratoire		Protections collectives utilisées	Protections individuelles utilisées	Cotation de l'expo
					1. Aucun 2. Direct 3. Indirect	1. Bref < 10 min 2. Prolongé	1. Aucune 2. Direct 3. Indirect	1. Brève < 10 min 2. Prolongée	Type Description Remarques	Gants, matière Masque, type Autre	

## **7 Bibliographie**

---

1. Le Monde. Premier procès des éthers de glycol : dossier. 4 janvier 2005, p 12.
2. Chauveau L. Ethers de glycol. Des solvants en procès. L'Express, 7 mars 2005.
3. INSERM. Ethers de glycol. Quels risques pour la santé ? Expertise Collective INSERM et sa synthèse, Paris, INSERM, 1999, 348 p.
4. Cicolella A. Ethers de glycol. Encycl Méd Chir, Toxicologie-Pathologie Professionnelle. Paris, Elsevier, 2000, 13 p.,16-047-D-10
5. Boatman RJ, Knaak JB. Ethers of ethylene glycol and derivatives. In : Bingham E, Cohrssen B, Powell CAP (ed.) Patty's toxicology. 5th edition. New York : Wiley, 2001, 73-270.
6. ECETOC. The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. Technical Report n°64. Bruxelles, ECETOC,1995, 350 p.
7. ECETOC. Butoxyethanol criteria document. Including a supplement for 2-Butoxyethyl Acetate. Technical report n°7. Bruxelles, ECETOC, 1994, 73 p.
8. CIRC. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-ter-Butoxy-2-propanol. IARC-CIRC Monographs on the Evaluation Risks to Humans, vol 88. A paraître. Lyon, IARC
9. Cicolella A. Les éthers de glycol. Etat actuel des connaissances. Perspectives de recherche. Cahiers de notes documentaires, 1992 ; 148 : 359-378
10. De Kenettis P. The historic and current use of glycol ethers : a picture of change. Toxicol Letters 2005 ; 156 : 5-12.
11. [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr). Les éthers de glycol. Dossier. Dernière mise à jour juin 2004.
12. Avis du Groupe d'experts du CSHPF section des milieux de vie. Ethers de glycol dans les produits de consommation et la santé. Rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. Paris, Ministère de la Santé, 2002, 70 p.
13. Décret n° 2001-1016 du 5/11/2001 portant création d'un document relatif à l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, prévue par l'article L. 230-2 du code du travail et modifiant le code du travail (2ème Partie : décret en Conseil d'Etat) Journal Officiel n°258 du 7/11/2001.
14. Décret n° 2001-97 du 1/02/2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction modifiant le code du travail (deuxième partie : décret en Conseil d'Etat). Journal Officiel n°29 du 3/02/2001.
15. Burgher F, Blomet J, Mathieu L. La magie des solvants. Paris, Prevor, 1998, 383 p.
16. Recommandation CRAM R 391 : prévention des risques liés à la fabrication et à l'utilisation des éthers de glycol. Travail et sécurité, 2002 ; 616 : Cahier II.
17. Directive européenne 1999-13 CE du Conseil du 11/03/1999 relative à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certaines activités et installations. Journal Officiel CE L85 du 29/03/1999.
18. Vincent R. Ethers de glycol. Matrice emplois-expositions. Cahiers de notes documentaires, 1996 ; 162 : 5-17.

19. Ben-Brik E, Jérôme L, Arnaud I, Yous S, Labat L, Haguenoer JM, Multigner L. Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004 ; 77 : 368-372.
20. Beaujean MM, Biolchini R, Bouniol L, Bouveresse MC, Cordier P, Feuvrier B, Gaudry C, Gerbet A, Girardin M [et al.] Utilisation d'éthers de glycol : une enquête dans des PME. *Documents pour le Médecin du Travail*. 2005 ; 101 : 65-74.
21. INRS. Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Paris, INRS, 1998, 29 p. ND 1946
22. Directive européenne 67/548 C.E du 27/06/1967, modifiée en dernier lieu par la directive C.E 99-33 du 10/05/1999, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. *Journal Officiel CE* du 30/07/1999.
23. Arrêté du 20/04/1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances modifié en dernier lieu par l'arrêté du 9/11/2004 *Journal Officiel* n° 268 du 18/11/2004.
24. Arrêté du 9/11/2004 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses *Journal Officiel* n°268 du 9/11/2004.
25. Directive européenne 99/45 C.E. du 31/05/1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des états membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi des préparations dangereuses. *Journal Officiel CE* du 30/07/1999.
26. INRS. Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. *Cahiers de notes documentaires*. 2002 ;187 : 5-59 ND 2168.
27. Directive européenne 76/769 CE concernant le rapprochement des dispositions législatives ... des Etats membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses, *Journal Officiel CE* L 262, 27 septembre 1976.
28. Directive européenne 1999/38/CE du Conseil modifiant pour la deuxième fois la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition aux agents cancérigènes au travail et l'étendant aux agents mutagènes.
29. Ordonnance n°2001-173 du 22/02/2001 relative à la transposition de la directive 92/85/CEE du Conseil du 19 octobre 1992 concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail. *Journal Officiel* n°47 du 24/02/2001.
30. Décret n° 2002-1282 du 23 octobre 2002 portant application des articles L.122-25-1-1 et L.122-25-1-2 créant une garantie de rémunération pour les salariées enceintes ou ayant accouché en cas de suspension du contrat de travail. *Journal Officiel* n°250 du 25/10/2002.
31. Arrêté du 7/08/1997 relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi de certains produits contenant des substances dangereuses *Journal Officiel* n° 190 du 19/08/1997 modifié par arrêté du 13/10/ 1998 *Journal Officiel* n° 258 du 6/11/1998 et en dernier lieu par arrêté du 28/10/2004 *Journal Officiel* n° 270.
32. Décisions AFSSAPS du 24/08/1999 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre onéreux ou gratuit, la détention en vue de vente ou de la distribution à titre gratuit, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de certains produits destinés à l'homme contenant certains éthers de glycol et interdisant la fabrication, l'importation,

l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et l'utilisation de certains produits cosmétiques contenant certains éthers de glycol. Journal Officiel n°202 du 1/09/1999.

33. Décision AFSSAPS du 5/05/2003 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant certains éthers de glycol. Journal Officiel n° 136 du 14/06/2003.
34. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif aux éthers de glycol dans les produits de consommation. Section des milieux de vie, séance du 7 novembre 2002, non publié au Journal Officiel. Bulletin "Environnement et nuisances" n°25b du Code permanent. Editions législatives.
35. Décision AFSSAPS du 17/09/2004 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant certains éthers de glycol. Journal Officiel n°243 du 17/10/2004.
36. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr). Ethers de glycol. Dossier du Ministère de la Santé. Dernière mise à jour mars 2005.
37. Rettenmeier AW, Hennigs R, Wodarz R. Determination of butoxyacetic acid and N-butylacetylglutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 : S151-153.
38. Sakai T [et al]. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health*. 1994 ; 66 : 249-254.
39. Hours M, Dananche B, Caillat-Vallet E, Fevotte J, Philippe J, Boiron O, Fabry J. Glycol ethers and myeloid acute leukemia : a multicenter case control study. *Occup Hyg*. 1996 ; 2 : 405-410.
40. Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F [et al]. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol*. 1996 ; 143 : 707-717.
41. Gold EB, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, Samuels SJ [et al.]. Prospectively assessed menstrual cycle characteristics in female wafer-fabrication and nonfabrication semiconductor employees. *Am J Ind Med*. 1995 ; 28 : 799-815.
42. Eskenazi B, Gold EB, Samuels SJ, Wight S, Lasley BL [et al.]. Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995, 28 : 817-831
43. Gray RH, Correa A, Hakim RR, Cohen R, Corn M [et al.] Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup Hyg* 1996, 2 : 331-338.
44. Chia SE, Foo SC, Khoo NY, Jeyaratnam J. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J In Med* 1997, 31 : 148-152.
45. Pastides H, Calabrese EJ, Hosmer DW, Harris DR. Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J Occup Med* 1988, 30 : 543-551.
46. Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK [et al.] Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* 1995, 28 : 639-659.



47. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Aymes S [et al.] Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology*. 1997 ; 8 : 355-363.
48. Shaw GM, Velie EM, Katz EA, Morland KB, Schaffer DM, Nelson V. Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology*. 1999 ; 10 : 124-129.
49. Ryder SJ, Crawford PI, Pethybridge RJ. Is testicular cancer an occupational disease ? A case-control study of Royal Naval personnel. *J R Nav Med Serv*. 1997 ; 83 : 130-146.
50. Chauvau L. Le scandale des éthers de glycol. Haro sur les vapeurs. *L'Express* du 7 février 2002.
51. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology*. 1998 ; 9 : 48-55.
52. 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.
53. 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.
54. 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 : 349-356.
55. Maître A, Stoklov M. Places et limite des prélèvements atmosphériques et des indicateurs biologiques d'exposition. *Encycl Med Chir Toxicologie-Pathologie Professionnelle*. Paris, Elsevier, 1999, 8 p, 16-001-B-10.
56. Arrêté du 30/06/2004 établissant la liste des valeurs limites d'exposition professionnelle indicatives en application de l'article R. 232-5-5 du code du travail. *Journal Officiel* n°160 du 11/07/2004.
57. INRS. Biotox. Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels. Paris, Editions INRS, 2002, 200 p. ED 791.
58. Lauwerys R.R, Hoet P. Glycol ethers. In : Lauwerys R.R, Hoet P. *Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring*, 3th ed.. Boca Raton, Lewis Publishers, 2001, 430-442.
59. INRS. 2-Butoxyéthanol. Fiche Toxicologique 76, Paris INRS, 1996, 5 p.
60. INRS. Acétate de butylglycol. Fiche Toxicologique 126, Paris INRS, 1996, 4 p.
61. Corley R.A, Grant D.M, Farris E., Weitz K.K, Soelberg J.J, Thrall K.D, Poet T.S. Determination of age and gender differences in biochemical processes affecting the disposition of 2-butoxyethanol and its metabolites in mice and rats to improve PBPK modelling. *Toxicology Letters*, 2005 ; 156 : 127-161.
62. National Toxicology Program (NTP). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS N0. 111-76-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser N° 484*. U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, Washington NIH Publication N° 00-3974. 2000, 490 p.
63. Haufroid V, Thirion F, Mertens P, Buchet JP, Lison D. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, 70 : 232-236

64. Klaunig JE, Kamendulis LM. Mode of action of 2-butoxyethanol-induced mouse liver hemangiosarcomas and hepatocellular carcinomas. *Toxicology Letters*, 2005 ; 156 : 107-116.
65. Green T, Toghill A, Lee R, Moore R, Foster J. The development of forestomach tumours in the mouse following exposure to 2-butoxyethanol by inhalation : studies on the mode of action of action and the relevance to humans. *Toxicology Letters*, 2005 ; 156 : 103-106.
66. Raymond L.W, Williford L.S, Burke W.A. Eruptive cherry angiomas and irritant symptoms after one acute exposure to glycol ether solvent 2-butoxyethanol. *J Occup Environ Med* , 1998 ; 40 : 1059-1064.
67. Sakai T, Araki T, Masuyama Y. Determination of urinary Acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health*, 1993 ; 64 : 495-498.
68. Kesic S, Meuling WJ, Jaska I. Free and total 2-butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-butoxyethanol in human. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004 ; 77 : 580-586.
69. NIOSH. Criteria for Recommended Standard, Occupational Exposure to Ethylene Glycol Butyl Ether and Ethylene Butyl Ether Acetate, DDHS. Cincinnati, NIOSH Publication n°90-118, 1990, 158 p.
70. Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E. Survey of Ethylene Glycol Ether Exposures in Belgian Industries and Workshop. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1987 ; 48 : 671-676.
71. Vincent R, Rieger B, Subra I, Poirot P. Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occup Hyg*, 1996 ; 2 : 79-90.
72. Johanson G, Michel I, Norback D, Nise G, Tillberg A. Biological monitoring of exposure to ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol*. 1989 ; S13 : 108-111.
73. Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990 ; 62 : 123-126.
74. Sohnlein B, Letzel S, Wettle D, Rudiger HW [ et al]. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and genotoxic effects of these glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 64 : 479-484.
75. Laitinen J, Liesivuori J, Turunen T, Savolainen. Urinary biochemistry in occupational exposure to glycol ethers. *Chemosphere*. 1994 ; 29 : 781-787.
76. Norback D [et al]. House painters exposure to glycol exposure to glycol and glycol ethers from water based paints. *Occup Hyg*. 1996 ; 2 : 111-117.
77. Laitinen J. Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 : 117-124.
78. Cook C, Page E. Exposure of workers at a magazine printing. *Applied occupational and environmental Hygiene*. 2001 ; 16 : 639-644.
79. AFNOR. Echantillonnage et analyse de polluants gazeux sur charbon actif, prélèvement pour pompage. NFX 43-252. Paris La Défense AFNOR. 1991, 27p.

80. Baud JP, Salvan AM. Prévention technique et surveillance médicale des salariés du B.T.P. utilisant des peintures en phase aqueuse. Point de vue du médecin du travail. Arch Mal Prof. 2002; 63 : 141.
81. Jones K, Cocker J. A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. Biomarkers. 2003 ; 8 : 360-370.
82. Brasseur G. Ethers de glycol. Bien choisir ses gants de protection. Travail et Sécurité. 2001 ; 607 : 14-16.





Qui diasmemorem laudes, repetámque fideles  
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.  
 Demociti auditor Phœbea, ô, Coë propago,  
 Certius an quis te tradidit artis opes?

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## « Evaluation de l'exposition professionnelle à l'Éthylène Glycol n Butyl Ether et son acétate. »

### Résumé

Les éthers de glycol (EG) sont des solvants oxygénés présents dans de nombreux produits industriels et domestiques, principalement les peintures, encres et vernis. Ils ne présentent pas d'effet toxique aigu par rapport aux solvants classiques mais depuis les années 70, les études chez l'animal et chez l'homme ont mis en évidence des atteintes médullaires et de la reproduction liées à l'exposition à l'EGME et l'EGEE et leur acétate entraînant leur classement dans le groupe des substances reprotoxiques (groupe 2 de l'UE). Leur utilisation a été interdite dans les produits domestiques et réduite au maximum dans les produits industriels. Leur substitution s'est faite au profit d'EG réputés moins toxiques, tels l'EGBE (éthylène glycol butyl éther) ou le 2PG1ME. Alors que les effets hémolytiques et la cancérogénicité de l'EGBE et de son acétate ont été démontrés chez l'animal, des interrogations existent encore chez l'homme.

Le but de cette étude était d'établir en Haute-Savoie une cartographie de l'utilisation des EG les plus toxiques, les dérivés de l'éthylène glycol et de quantifier les niveaux d'exposition des salariés aux EG les plus répandus : EGBE et EGBEA.

Les EG classés reprotoxiques n'étaient présents que dans 14 % des produits. L'EGBE était présent dans 56% des produits (peintures, encres et vernis mais aussi produits pour la métallurgie et la mécanique et produits d'entretien) et son acétate dans 23% des peintures, encres et vernis. Les activités concernées étaient la sérigraphie tampographie, la peinture matière plastique, le traitement de surface par cataphorèse, la carrosserie peinture et le traitement hydrofuge de pièces métalliques.

Les niveaux d'exposition professionnelle à l'EGBE et son acétate ont été évalués par la surveillance biologique chez 127 salariés exposés, par dosage urinaire de l'acide butoxyacétique (ABA) mais aussi des mesures atmosphériques pour identifier les sources d'émission.

Les niveaux atmosphériques individuels étaient très faibles et inférieurs à 8% de la VME (2 ppm ou 9,8 mg/m<sup>3</sup>). Ils étaient inférieurs à ceux de la matrice emploi-exposition de l'INRS réalisée entre 1988 et 1993. Les niveaux urinaires d'ABA étaient également faibles avec et tous inférieurs à 55% de la valeur recommandée par le NIOSH extrapolée à la VME française (20,5 mmol/mol de créatinine). Les concentrations urinaires en fin de poste étaient significativement plus élevées chez les sujets exposés que chez les témoins, quelque soit l'activité étudiée.

Depuis les années 1990, les niveaux d'exposition professionnelle aux EG ont été réduits et sont actuellement faibles pour l'EGBE dans les entreprises de Haute Savoie. Mais l'exposition est le plus souvent quotidienne, prolongée et dans le cadre d'une multi-exposition (solvants). Il faut donc rester vigilant quant aux effets hémolytiques et quantifier les expositions par le dosage urinaire de l'ABA qui est un dosage très sensible prenant en compte l'absorption des EG par voie respiratoire et cutanée.

**Mots clés :** Ethers de glycol - niveaux d'exposition atmosphériques et biologiques - exposition professionnelle.