

LES ETHERS DE GLYCOL DANS LES PRODUITS DE CONSOMMATION ET LA SANTE

**Groupe d'experts du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
Section des milieux de vie**

**RAPPORT D'AVANCEMENT
au Directeur Général de la Santé**

ETHERS DE GLYCOL ET RISQUES SANITAIRES

DANS UN CADRE DOMESTIQUE

Avertissement.....	4
Remerciements	4
Résumé	5
1. Avant Propos	9
1.1. Définition des objectifs	9
1.1.1. Lettre de mission au groupe de travail	9
1.1.2. Proposition du groupe de travail	10
1.2. L'approche générale.....	10
1.2.1. La démarche d'évaluation des risques	10
1.2.2. La sélection des connaissances et des réponses possibles.....	11
2. Rapport général	14
2.1. Les éthers de glycol dans les produits de consommation : un état des lieux	14
2.1.1. Sources documentaires.....	14
2.1.2. Données générales.....	14
2.1.3. Cosmétiques	14
2.1.4. Peintures, Encres Vernis	15
2.1.5. Peintures pour artistes	16
2.1.6. Produits de nettoyage	16
2.1.7. Biocides.....	17
2.1.8. Synthèse	17
2.2. Ethers de glycol : quels dangers ? Une brève introduction.....	18
2.2.1. Métabolisme	18
2.2.2. Données chez l'homme.....	19
2.2.3. Données chez l'animal.....	20
3. La démarche suivie par le groupe d'experts.....	22
3.1. Choix des « effets critiques »	23
3.2. Sélection des EG	26
3.3. Détermination des valeurs repères du danger	27
3.4. Estimation de l'exposition.....	29
3.4.1. Les scénarios d'exposition	29
3.4.2. Construction des scénarios d'exposition	30
3.4.3. Les activités.....	31
3.4.4. Calcul de la dose d'exposition	36
3.4.5. Recueil des données sur les EG dans les produits de consommation	39
3.5. Caractérisation du risque : calcul de la marge d'exposition et jugement sur leur caractère « suffisant ».....	39
4. Résultats	41
4.1. Les EG sélectionnés et les valeurs repères du danger	41
4.2. Les expositions du consommateur et la caractérisation du risque : les niveaux d'exposition sont-ils « excessifs » ?	45
4.2.1. Estimation des expositions et des REC en référence aux concentrations réglementaires autorisées en France.....	45
4.2.2. Estimation des expositions et des REC pour les concentrations déclarées par les industriels	52
5. Discussion : limites et pertinence	53
5.1. Incertitudes sur les dangers	53

5.2. Les scénarios d'exposition sont-ils réalistes ?	58
5.3. Interprétation des REC	62
6. Conclusions du groupe d'experts	62
7. Réponses à la DGS	66
7.1. Conclusions pour la gestion du risque.....	66
7.1.1. Limites de concentration des EG dans les produits destinés au public.....	66
7.1.2. Conseils et/ou restrictions d'usage des EG destinés aux consommateurs (ventilation des locaux ...)	66
7.1.3. Critique de l'information délivrée sur les produits de consommation	67
7.2. Propositions pour l'amélioration des connaissances	67
7.2.1. Mieux connaître l'exposition des consommateurs	68
7.2.2. Mieux connaître le danger.....	68
7.3. Conclusions générales sur les procédures d'évaluation du danger et des risques des substances chimiques	69
8. Conclusions generales	70

AVERTISSEMENT

Ce rapport rend compte d'un important travail réalisé par le groupe d'experts missionné par le Directeur Général de la Santé en Août 2001. Devant une tâche immense, et en partant de points de vue scientifiques et d'expériences très variées, le groupe d'experts a développé une méthode de travail qui permet de délimiter les domaines respectifs des connaissances, des incertitudes et des hypothèses. Malgré un effort réel de chacun, un accord global n'a pas été trouvé au terme de ce travail. Les experts qui l'ont souhaité ont donc écrit une note de réserve ou de critique qui figure au début de la section des annexes. L'ensemble des experts considère cependant que les informations originales rapportées ici représentent une contribution utile pour l'appréciation des risques potentiels liés à la présence d'éthers de glycol variés dans les produits de consommation.

REMERCIEMENTS

Le groupe d'experts remercie

- l'UFC-Que Choisir ? pour les données qui ont été mises à sa disposition, et qui présentent les résultats de l'étude réalisée sur les concentrations de certains éthers de glycol dans les domiciles de plus de 800 lecteurs de la revue.
- Le Département Environnement-Santé de l'Institut de Veille Sanitaire (Nathalie BONVALLOT) qui a réalisé les calculs de modélisation des expositions et des risques.

RESUME

Suite aux questions posées par le Directeur Général de la santé dans sa lettre de mission, le groupe d'experts s'est penché sur les risques sanitaires liés à l'utilisation des éthers de glycols (EG) dans un cadre domestique et sur la pertinence de leurs concentrations limites réglementaires dans les produits de consommation.

Cette famille de substances chimiques est utilisée depuis des décennies en raison de leurs propriétés remarquables. Miscibles dans l'eau et les matières grasses, peu volatils et odorants, très faiblement nocifs lors des essais toxicologiques conventionnels à court terme, les EG présentent de multiples usages industriels (comme solvants, conservateurs, agents de tension, de coalescence, véhicules d'additifs ...), de telle sorte qu'ils sont présents dans une très large gamme de produits de consommation courante et sont utilisés par tout un chacun dans la vie de tous les jours : produits ménagers, peintures murales ou d'artistes, colles et vernis, agents d'entretien de la voiture, désodorisants, produits cosmétiques et médicaments ... Aussi, les circonstances dans lesquelles les consommateurs sont mis en contact avec eux sont très variées : en respirant l'air dans une pièce repeinte, en se maquillant ou se teignant les cheveux, en nettoyant ses vitres...

Famille chimique ancienne, les EG constituent aussi une famille en constante évolution. Cette évolution est liée aux propriétés chimiques attendues par les industriels pour leurs divers usages ; mais elle est également due aux travaux toxicologiques et épidémiologiques qui ont progressivement mis en lumière la nocivité de certains EG les plus anciennement utilisés. Les métabolites aldéhydes et acides des EG de la série issue de l'éthylène glycol semblent être responsables de ces effets, qui concernent tout particulièrement, mais pas seulement, le domaine de la reproduction. Les EG issus du propylène glycol subissent des voies métaboliques différentes ne conduisant pas à la formation d'aldéhydes et d'acides, sauf pour certains isomères minoritaires. Les EG identifiés comme dangereux ont été interdits, ou limités quant à leurs usages ou teneurs, et substitués par de nouveaux membres de cette famille prolifique. Des procédures réglementaires d'évaluation du danger et des risques des substances chimiques, gérées et mises en œuvre au plan communautaire européen, visent à vérifier leur innocuité pour les organismes vivants et pour l'homme, et à prescrire, le cas échéant, des restrictions d'usages et de concentrations. Mais le rythme de production de nouvelles substances chimiques, des EG en particulier, ou l'extension des usages des anciennes substances, fait que les instances scientifiques compétentes, au plan national ou

communautaire, ne peuvent explorer tous les effets biologiques et sanitaires, certains pouvant se manifester à long terme, lors d'expositions répétées et/ou prolongées.

Dans ce contexte, et compte tenu de moyens et d'un temps disponible limités, le groupe d'experts a été conduit à limiter le champ de son travail. Pour ces mêmes raisons, tout en suivant les étapes, aujourd'hui conventionnelles, de l'évaluation quantitative des risques sanitaires, le groupe d'experts a choisi de ne fonder ses travaux que sur les connaissances faisant consensus dans la communauté scientifique car il n'avait pas la capacité d'analyser de manière approfondie la qualité de l'ensemble des données publiées.

Après avoir brièvement dressé, dans un premier chapitre, un état des usages des EG dans les produits de consommation – s'appuyant, pour cela, sur les données statistiques inédites qui lui ont été communiquées par les fédérations professionnelles -, puis rappelé, dans un second chapitre, les principales données toxicologiques et épidémiologiques issues des rapports de synthèse très complets qu'il a utilisés comme base de son travail¹, le groupe d'experts a exposé sa démarche de manière détaillée dans le chapitre trois en justifiant à chaque étape les choix effectués. En substance, (1) il a décidé de retenir comme « *effets critiques* » : les malformations congénitales et l'atteinte de la fertilité masculine ; (2) il a sélectionné les EG pour lesquels les données toxicologiques suggèrent un possible danger dans l'un ou l'autre de ces deux domaines ; (3) à défaut de valeurs toxicologiques de référence internationalement reconnues, il a déterminé des « *valeurs repères du danger* », en explicitant précisément les critères retenus pour les arrêter ; (4) il a construit des scénarios d'exposition impliquant une femme enceinte et un homme en âge de procréer qui utilisent dans diverses activités de la vie courante des produits contenant les EG sélectionnés, et/ou il a « *forcé* » la présence de ces EG dans ces produits, aux valeurs limites de concentrations prescrites par la réglementation européenne régissant les substances chimiques classées en catégories 2 et 3 pour la reprotoxicité, dans le but d'en évaluer le caractère protecteur ; (5), sur ces bases, il a procédé à une modélisation des expositions (calculées en doses internes) des deux « *consommateurs types* », puis comparé ces niveaux d'exposition aux valeurs repères du danger, ce qui s'est traduit par le calcul de « *ratios d'exposition critiques* » (REC) ; (6) il a enfin porté un jugement sur le caractère « *suffisant* » des écarts entre les expositions modélisées et les valeurs repères du danger, en fixant a priori comme exigence une marge

¹ Il s'agit tout spécialement des ouvrages suivants :

- INSERM, « Ethers de glycol : quels risques pour la santé ? » Expertise collective. Les éditions INSERM, 1999
- Patty's Toxicology. Fifth edition. E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell, Ed. pp 88-395, 2001

d'exposition au moins égale à 100 (l'exposition devant être au moins 100 fois plus faible que la dose ayant été associée à un effet nocif chez l'animal). Les résultats de cette modélisation des expositions et du calcul des REC font l'objet du quatrième chapitre. Au cours de son travail, et pour parfaire son information, le groupe d'experts a auditionné des représentants des fédérations professionnelles produisant ou utilisant des EG, ou du mouvement des consommateurs, des toxicologues et d'autres personnalités ayant une expérience et une compétence particulière dans ce vaste domaine².

Enfin, une discussion des limites du travail est proposée dans un cinquième chapitre, qui invite, sur divers plans, à la prudence dans sa lecture et son interprétation des résultats, car ceux-ci sont nécessairement tributaires de l'état actuel des connaissances et des conditions dans lesquelles l'expertise a été conduite. En particulier, il doit être bien compris que ce travail ne permet pas de faire un point complet sur tous les dangers et risques liés à tous les éthers de glycol, et que la non prise en compte de tel EG dans l'estimation des expositions et des risques ne constitue pas un certificat d'innocuité ; inversement, il importe de garder à l'esprit que le groupe d'experts n'a pas cherché à établir une liste d'EG sans danger dans des conditions normales d'utilisation des produits de consommation en contenant, et que rien ne permet de dire, sur cette base, qu'une telle liste serait vide.

Au final, les principaux enseignements que le groupe d'experts tire de ces informations sont les suivants :

- Les industriels ont sensiblement fait évoluer leur utilisation des EG, que ce soit en réduisant les concentrations utilisées dans les produits de consommation ou, le plus souvent, en substituant des EG connus ou réputés pour leur potentiel dangereux, par d'autres EG réputés moins (ou non) dangereux ; cela s'observe particulièrement en France, où l'on assiste à un glissement progressif vers des EG de la série propylénique.
- En regard des valeurs repères du danger et de la « marge de sécurité » adoptée par le groupe d'experts (un facteur 100 par rapport aux doses ayant entraîné des effets reprotoxiques chez l'animal), il apparaît que les concentrations limites réglementaires autorisées aujourd'hui pour l'ensemble des EG classés reprotoxiques de catégories 2 ou 3 ne permettent pas d'assurer des expositions suffisamment basses lors d'activités effectuées dans un cadre domestique. S'il apparaît que ces EG sont quasi-systématiquement

² la liste des personnes auditionnées ainsi que le contenu de leur intervention figurent *in extenso* en annexe du rapport

abandonnés par les industriels au fur et à mesure de leur classement par les instances compétentes de l'Union européenne, il s'agit d'une situation de fait et non de droit qui amène à s'interroger sur les règles générales sensées garantir l'absence de danger pour les consommateurs – et, selon des principes similaires, pour les travailleurs.

- Les connaissances scientifiques relatives à la nocivité potentielle de certains EG sont très lacunaires, que ce soit pour les deux domaines morbides qui ont pu faire l'objet de cette expertise ou, plus encore, pour les autres grandes catégories de la toxicologie chronique.

La réponse faite au Directeur Général de la Santé lui permet d'envisager diverses mesures de gestion des risques ; cette réponse porte d'autre part sur les besoins mis en évidence en matière d'amélioration des connaissances sur les effets des EG et sur l'exposition de la population. Des listes prioritaires d'EG devant faire l'objet d'une analyse détaillée de la littérature toxicologique présente où de nouveaux travaux de recherche sont proposées. Pour finir, le groupe d'experts s'interroge sur les voies permettant d'améliorer les procédures d'évaluation du danger et des risques des substances chimiques, tant au plan national qu'au plan européen, et appelle les pouvoirs publics à renforcer considérablement et à mieux structurer l'expertise nationale dans ce domaine de haute importance en termes de santé publique.

Le rapport rend compte de l'important travail réalisé par le groupe d'experts. Devant une tâche immense, et en partant de points de vue scientifiques et d'expériences très variés, le groupe a développé une méthode de travail permettant de délimiter les domaines respectifs des connaissances, des incertitudes et des hypothèses. Malgré l'effort de chacun, un accord n'a pas été trouvé au terme de ce travail sur tous les points. Les experts qui l'ont souhaité ont donc écrit une note de réserve qui figure au début de la section des annexes. Tous, cependant, considèrent que les informations originales rapportées représentent une contribution utile pour l'appréciation des risques potentiels liés à la présence d'éthers de glycol variés dans les produits de consommation.

1. AVANT PROPOS

1.1. Définition des objectifs

1.1.1. Lettre de mission au groupe de travail

En août 2001, le Directeur général de la santé a confié au groupe d'experts la mission d'émettre un avis scientifique sur les questions suivantes :

- « *les risques liés à l'utilisation d'éthers de glycol dans un cadre domestique, (dans le but de) faire des propositions en matière de surveillance et d'études sur ces risques (...) et de faire des recommandations en termes d'information du public* » ;
- la pertinence de la « *concentration de 0,5% (limite de concentration pour les éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction de catégorie 2 dans les préparations à usage grand public - arrêté du 21 février 1990 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations)* » ;
- « *les risques liés aux produits de substitution (des éthers de glycol), en particulier ceux liés à la présence de sous-produits lors de la fabrication des éthers substitués du propylène glycol* » ;
- « *(la situation de) ces risques par rapport aux risques liés à des expositions environnementales* ».

Le champ à couvrir était vaste et la tâche difficile car le nombre de substances chimiques constituant cette famille très évolutive des éthers de glycol est important, et ces substances diffèrent à maints égards, sur le plan des usages dans les produits de consommation, comme sur le plan toxicologique. En outre, la demande du Directeur général de la santé fixait un délai de réponse bref, de l'ordre de quelques mois, gouverné par la volonté de disposer des arguments sanitaires permettant de proposer la mise en œuvre des mesures de gestion immédiates qui seraient jugées nécessaires, d'une part, et de préparer des actions pouvant être différées dans le temps, d'autre part.

Après une étude soigneuse de ces questions, le groupe d'experts s'est ainsi trouvé confronté au fait de ne pouvoir répondre, dans le temps imparti et avec les moyens dont il disposait, à l'ensemble des questions qui lui avaient été posées. Après échanges avec son commanditaire, il a fait le choix de remplir sa mission de manière approfondie, mais partiellement.

1.1.2. Proposition du groupe de travail

Enjeu économique important, le « dossier » des éthers de glycol constitue-t-il un réel et sérieux enjeu de santé publique ? On conçoit qu'il faille répondre à cette question avec soin. La difficulté est d'autant plus manifeste que les connaissances sont lacunaires, notamment au plan toxicologique et en matière d'exposition, laissant ainsi la place à des arguments fondés sur des convictions plutôt que sur une véritable analyse scientifique.

Or, les éthers de glycol sont présents dans une très large gamme de produits de consommation courants, et sont utilisés par tout un chacun dans la vie de tous les jours : produits ménagers, peintures murales ou d'artistes, colles et vernis, agents d'entretien de la voiture, désodorisants, produits cosmétiques et médicaments ... Les avantages techniques de ces substances chimiques aux propriétés exceptionnelles (miscibles avec l'eau et les matières grasses, peu volatiles et odorantes, très faiblement nocives lors des essais toxicologiques conventionnels à court terme) sont tels que de très nombreux secteurs industriels les utilisent. Aussi, les circonstances dans lesquelles les consommateurs sont mis en contact avec elles sont très variées : en respirant l'air dans une pièce repeinte, en se maquillant ou se teignant les cheveux, en nettoyant ses vitres...

Parce qu'il est tout à fait conscient de ces enjeux de santé publique potentiels, le groupe de travail a été particulièrement attentif à fonder ses travaux et argumenter ses recommandations sur les faits les plus récents et les plus assurés, en évitant toute approche globalisante (« tous les éthers de glycol sont ... »), qui est ici inappropriée.

1.2. L'approche générale

1.2.1. La démarche d'évaluation des risques

Il est apparu à l'ensemble du groupe d'experts que la méthode de choix pour apporter des éléments scientifiques nécessaires dans une optique décisionnelle était la démarche dite « d'évaluation des risques ». Ce cadre méthodologique est particulièrement pertinent pour caractériser les risques faibles.

Structurée par le National Research Council aux Etats-Unis au début des années 80, cette démarche a pour objectif d'éclairer les décideurs et les diverses parties concernées en situation d'incertitude. Sa validité repose sur l'analyse rigoureuse de la qualité des données et le respect de deux grands principes que sont la transparence et la cohérence. Cela passe donc par la

justification explicite de l'ensemble des hypothèses formulées. C'est toute la peine que s'est donnée le groupe d'experts afin de contribuer, avec une réelle valeur ajoutée, à la gestion de ce dossier des éthers de glycol.

Cependant, le groupe d'experts regrette de n'avoir pu conduire ce travail d'une manière satisfaisante. Disposant d'un temps et de moyens très limités, et sans pouvoir, de ce fait, étudier de manière approfondie l'ensemble de la littérature toxicologique expérimentale sur les éthers de glycol, ni s'assurer de la validité de toutes les hypothèses faites et des modèles utilisés pour estimer les expositions des utilisateurs de produits contenant des éthers de glycol, il est conscient que les conclusions qui peuvent être tirées de ce travail sont incomplètes et susceptibles d'être discutées sur tel ou tel point particulier. La démarche d'évaluation du risque qui a été mise en œuvre ne doit donc pas être considérée comme un « modèle », mais comme une approche pragmatique visant à faire au mieux avec les moyens qui étaient accessibles au groupe d'experts.

1.2.2. La sélection des connaissances et des réponses possibles

Le contexte général de la mission a conduit le groupe d'experts à proposer une approche sur l'organisation des connaissances disponibles. Pour cela, ont été distinguées (i) les connaissances clairement établies, (ii) celles qui font encore l'objet de débats et (iii) celles qui font défaut.

Les premières sont celles qui font consensus dans la communauté scientifique. Ces données ont été privilégiées par les experts qui se sont appuyés pour cela sur des rapports récents, tout particulièrement celui produit par l'expertise collective de l'INSERM en 1999³, l'ouvrage de référence toxicologique « Patty's »⁴, et les évaluations en cours au sein de l'Union européenne⁵. Le groupe d'experts a aussi recueilli des informations complémentaires lors de séances d'audition d'experts dans des domaines particulièrement sensibles, la cancérogenèse et l'immunotoxicité.

Parmi les quatre questions posées par le Directeur général de la santé dans sa lettre de mission, les documents précités ne concernent que les deux premières, sur les risques liés à l'utilisation

³ INSERM, « Ethers de glycol : quels risques pour la santé ? » Expertise collective. Les éditions INSERM, 1999

⁴ Patty's Toxicology. Fifth edition. E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell, Ed. pp 88-395

⁵ European Commission, European Union Risk Assessment Report : 2-(2-butoxyethoxy)ethanol, volume 2, The Netherlands, report EUR18998, 2000, 104p ; European Commission, European Union Risk Assessment Report : 2-(2-methoxyethoxy)ethanol, volume 2, the Netherlands, report EUR 18999, 2000, 106p

des éthers de glycols dans un cadre domestique, et sur la pertinence des concentrations limites réglementaires. Et encore, au cours de la démarche, le groupe d'expert a-t-il considéré qu'il n'était pas en mesure d'apporter une réponse scientifiquement fondée pour nombre de substances. Aussi, lorsque les faits lui sont apparus insuffisamment documentés, il a jugé préférable de « mettre de côté » le sujet, en le renvoyant à des travaux complémentaires dont il dresse la liste et précise la nature des études à conduire, que ce soit à court terme (approfondissement des données sources de la littérature toxicologique actuelle pour tel effet de tel éther de glycol, par exemple), ou à plus long terme (tel autre éther de glycol s'avère occasionner des expositions potentiellement importantes, mais il est très mal connu sur le plan toxicologique, c'est donc, pour le groupe d'experts, une substance « prioritaire » en terme d'acquisition de connaissances).

En revanche, pour les deux autres questions, sur les substituts des éthers de glycols et sur l'impact de la dispersion des éthers de glycol dans les milieux, lors de l'élimination des déchets, question importante qui préoccupe légitimement les pouvoirs publics, il ne semble pas exister de premier document de synthèse sur lequel appuyer la démarche envisagée. Ce constat a conduit le groupe d'experts à ne pas répondre à ces questions dans ce rapport. Ces sujets nécessitent une expertise collective en tant que telle afin de dégager l'état des connaissances et dégager les axes prioritaires de recherche.

Ce souci de rigueur ne traduit nullement un repli frileux sur des aspects purement techniques, qui seraient plus conformes à la vocation des scientifiques composant le groupe d'experts. Bien au contraire, il vise à donner toute leur pertinence et leur portée au travail d'expertise qui lui a été confié, et aux recommandations qu'il adresse aux autorités compétentes. En effet, force est de constater que ces procédures d'évaluation des risques, qui se sont amplement développées dans les pays voisins et sur le continent nord américain, peinent à trouver leur pleine application en France. Commettant une grave erreur, les différents acteurs concernés (les industriels, mais aussi les autorités publiques chargées de la gestion des risques, et enfin le grand public et les médias) n'ont pas encore pris la mesure des moyens importants qu'il faut mobiliser pour conduire ce travail avec tout le sérieux requis. Pour ne pas « passer à côté » de risques, mêmes faibles, qui pourraient affecter un grand nombre de personnes ; ou inversement, pour ne pas inquiéter inutilement des personnes par des propos alarmistes qui peuvent faire plus de mal que de bien. Sur ce plan, le groupe d'experts s'inspire des principes édictés

récemment pour l’invocation et l’application du « principe de précaution »⁶, selon lesquels l’existence d’un « doute sérieux » sur le risque de dommages graves et irréversibles justifie l’adoption de mesures pour réduire l’exposition à des agents potentiellement dangereux, même si les faits scientifiques sont encore incertains. Mais selon lesquels aussi, sans un minimum de bases scientifiques, c’est à dire des fondements rationnels, des mesures de maîtrise des risques ne sauraient être fondées ni dimensionnées, ouvrant la voie à tous les errements et à tous les gaspillages.

Au terme du mandat qu’il s’est donc ainsi redéfini, le groupe d’experts souligne qu’il a pu mener à bien son travail en toute indépendance, tant par rapport aux acteurs industriels que vis à vis des pouvoirs publics.

⁶ Union européenne. Communication de la Commission sur le recours au principe de précaution, 2 février 2000. Le principe de précaution. Rapport au premier ministre . Ph. Kourilsky et G. Viney. La documentation française. Paris, 2000

2. RAPPORT GENERAL

2.1. Les éthers de glycol dans les produits de consommation : un état des lieux

2.1.1. Sources documentaires

Les données analysées ci-dessous proviennent des auditions des industries concernées : Conseil Européen des Fédérations des Industries Chimiques (CEFIC), SICOS (Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse), Fédération des Industries de la Parfumerie (FIP), de l'ADEPHY et de l'UFC Que Choisir ? Le groupe d'experts n'a pas été en mesure de confronter les diverses sources d'information. La base de données SEPIA de l'INRS portant sur les compositions des produits à usage professionnel a également été interrogée.

2.1.2. Données générales

La production européenne d'éthers de glycol est estimée entre 350 000 tonnes par an (source : CEFIC/OSPA) et 500 000 tonnes par an (source : SICOS, qui distingue 300 000 tonnes pour la série E et 200 000 tonnes pour la série P). En France, la proportion a fortement évolué en faveur de la série P (18 000 tonnes pour la série E et 21 000 tonnes pour la série P), de manière plus nette que dans les autres pays européens (voir annexe). Ces données sont partielles. En effet, certains producteurs européens ne sont pas membres de l'OSPA et leurs données ne sont donc pas collectées. Il en est de même pour les produits dont les volumes de production sont inférieurs à 10 tonnes. Les éthers de glycol les plus fréquemment fabriqués par les membres de l'OSPA sont l'EGME, le DEGME, l'EGBE, le DEGBE et le PGME. Quatre éthers de glycol représentent la majorité des ventes en Europe : PGME et son acétate, EGBE et DEGBE.

2.1.3. Cosmétiques

Selon la FIP, seuls quatre éthers sont encore utilisés dans les produits cosmétiques fabriqués en France (DEGEE, EGPhE, EGBE et DEGBE). Selon un sondage effectué en début d'année, tous les industriels du secteur utilisent ces produits chimiques à des fins similaires, mais le marché de la parfumerie est très éclaté, avec un grand nombre de sociétés et de produits, ce qui fait que ces données peuvent ne pas être exhaustives. Par ailleurs, les produits importés ne sont pas connus de la même façon ; c'est le cas, par exemple de ceux destinés à des marchés particuliers tels que les communautés d'origine africaine.

- Le DEGEE est un solvant-solubilisant. Il est utilisé dans 1 à 10 % des produits. Les concentrations dans les produits sont inférieures à 2 %. La consommation est d'environ 160 tonnes par an en France dont 120 tonnes pour l'industrie pharmaceutique et 40 tonnes pour la parfumerie.
- L' EGPhE est un conservateur utilisé dans 50 % des produits, à l'exception des produits alcooliques, avec une concentration maximale, fixée par la directive cosmétique, de 1 % : 255 tonnes sont utilisées par l'industrie de la parfumerie française.
- L'EGBE et le DEGBE sont des solvants utilisés pour la coloration capillaire. L'EGBE est utilisé dans 0,5 % des produits, avec une concentration maximale de 2 %. Le DEGBE est utilisé dans 2,5 % des produits, avec une concentration maximale de 9 %. Les industries françaises en utilisent respectivement 5 et 100 tonnes.

Les concentrations de DEGEE ont fortement diminué entre 1999 et 2002, passant de 10 % à 2 %, avec un volume global utilisé en considérable diminution. Les concentrations d'EGPhE sont en revanche restées stables pendant cette période. Les concentrations d'EGBE ont diminué et celles de DEGBE se sont maintenues.

L'UFC a réalisé 2 enquêtes : en avril 1998, une analyse de 11 crèmes hydratantes a montré que 7 contenaient de l'EGPhE en concentration allant de 0,2% à 0,8%. En juin 2001, une analyse de 20 shampoings représentant 80 % du marché a confirmé la présence de EGPhE dans 5 cas et de DEGEE dans 2 cas.

2.1.4. Peintures, Encres Vernis

Selon la FIPEC, seuls 4 éthers de glycols de la série E étaient employés dans les peintures décoratives destinées au grand public en 1999 : EGBE et son acétate (2,7 t), EGPhE, DEGBE et son acétate DEGBEA (24,2 t). Les EG de la série P utilisées étaient : PGME et PGMEA (48,5 t), DPGME, TPGME, PGEE, PGBE, DPGBE (35,4 t), TPGBE (0,40 t).

D'une façon générale, dans les peintures destinées au grand public, les éthers de glycols de la série E ne sont employés que dans les produits présentés en phase aqueuse. Ils y remplissent les fonctions :

- d'agents de tension en retardant l'évaporation de l'eau et augmentant ainsi le temps ouvert permettant une application de qualité dans des conditions difficiles (EGBE, PGME) ;
- d'agents de coalescence assurant une bonne formation du film de liant par une fusion correcte des particules de polymère du latex (DEGBE, DPGBE) ;

- d'agent de compatibilité entre molécules insolubles et le véhicule aqueux (TPGBE)
- de véhicules d'additifs (épaississants, bases colorantes...)

Les fourchettes extrêmes de teneurs globales en éthers de glycols rencontrées dans les peintures décoratives sont :

	%Mini	%Maxi
Mats vinyliques	0,4	2,0
Mats acryliques	0,7	1,5
Satinés vinyliques	1,2	2,0
Satinés acryliques	2,0	4,0
<u>Brillants acryliques</u>	<u>3,0</u>	<u>4,4</u>

L' UFC a publié un essai en septembre 2001 dans le but d'apprécier l'évolution des concentrations d'EG dans divers produits de consommation. Ce test a porté sur 9 vitrificateurs et vernis : 2 contenaient 1% de EGBE, 1 contenait 5% de DEGBE et 0,2% de TEGBE), ainsi que sur 17 peintures dont 8 contenaient des éthers de glycol (1 avec 0,5% DEGEE, 6 avec DEGBE de 0,4 à 2% et une avec DEGBE à 0,5% et DEGBEA à 0,3%).

2.1.5. Peintures pour artistes

L'arrêté du 7 août 1997 a prévu une dérogation pour les couleurs pour artistes, qui peuvent donc comporter des concentrations plus élevées d'EG. Or, ces produits sont susceptibles d'être utilisés lors d'activités artistiques de loisir et donc occasionner des expositions des peintres amateurs.

2.1.6. Produits de nettoyage

Selon l'ADEPHY, 3 EG (EGBE, PGME et PGPE) sont principalement utilisés dans les activités suivantes :

- nettoyage des jantes : seul EGBE est utilisé, pour un volume total de l'ordre de 2 tonnes,
- lavage des vitres: EGBE dans des concentrations au plus de 2%, pour un total de 31 tonnes, PGME en concentration inférieure à 2%, pour un total de 68 tonnes, PGPE en concentration inférieure à 2%, pour un total de l'ordre de 110 tonnes.

Aucune utilisation d'éthers de glycol n'est indiquée par les adhérents de l'ADEPHY dans les décapants de fours.

- Dans l'essai de l'UFC en septembre 2001, 39 nettoyants ménagers (nettoyants tapis/moquettes, nettoyants lunettes –lingettes-, nettoyants voitures, nettoyants vitres, nettoyants ménagers, liquides vaisselle) ont été testés. Trois contenaient de l'EGBE (1 nettoyant pare-chocs à 0,3 % et 2 nettoyants multi-usages à 4 %) et 2 contenaient de l'EGPhE (lingettes pour bébés à 0,2 et 0,3%). Cela marque une évolution sensible par rapport à 1995, date à laquelle l'UFC testait un produit lave-vitre qui ne respectait pas la réglementation en vigueur à cette époque (4% EGME et 15% EGEE) et un autre contenant 2,5% de EGBE. Les 5 autres produits analysés ne contenaient pas alors d'éthers de glycol de la série E.

2.1.7. Biocides

Les données relatives aux biocides utilisés en intérieur et dans les jardins ont été reçues de la société Scott's France vers laquelle l'Union pour la Protection des Jardins a orienté le groupe d'experts. Elles relatent la présence d'un EG reprotoxique de catégorie 3, dosé à 3 % dans un insecticide de jardin.

2.1.8. Synthèse

Les données fournies par les organismes professionnels sont rassemblées en annexes VIII et IX ; elles témoignent d'une nette évolution quant au type d'EG utilisés ; ces données ne montrent pas de divergence importante avec les résultats fournis par l'UFC Que Choisir ? Cependant, on notera qu'elles ne concernent que les informations obtenues auprès des adhérents des syndicats professionnels, ce qui laisse une marge d'incertitude sur la connaissance des produits utilisés actuellement. Il ressort de ce tableau descriptif que les éthers de glycol principalement présents sont, pour le groupe E : EGBE, DEGBE et leurs acétates : DEGEE, TEGBE et EGPhE. Les concentrations mesurées sont de 4% au maximum dans les nettoyants. Les dérivés de la série P sont devenus majoritaires par rapport aux dérivés de la série E. Ce sont principalement le PGME et son acétate, PGEE, DPGME, TPGME, PGPE et PGBE. Aucune indication n'est cependant fournie sur la présence d'impuretés du type isomère β dans PGME, PGEE, PGPE, PGBE et leurs acétates ou sur la composition en isomères de DPGME (4 isomères possibles) et TPGME (8 isomères possibles). Sur la base de ces informations d'origine industrielle, on enregistre actuellement l'absence d'éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction (classes 2 ou 3), y compris à des concentrations inférieures à 0,5%.

Des informations complémentaires sont à obtenir pour ce qui concerne les encres et les couleurs pour peintres (dans lesquelles les concentrations pourraient être supérieures à 0,5% en raison de la dérogation explicite accordée par l'arrêté du 7 août 1997), ainsi que pour les biocides utilisés en intérieur et dans les jardins.

2.2. Ethers de glycol : quels dangers ? Une brève introduction

Cette section rappelle brièvement certains éléments concernant la toxicité de certains composés de la famille des éthers de glycol, utiles à la démarche d'évaluation du risque qui sera conduite. Pour plus de détails, le lecteur est invité à lire des ouvrages plus complets.⁷

2.2.1. Métabolisme

Le fait que le métabolisme ne soit pas identique pour tous les éthers de glycol est un des éléments clé permettant d'expliquer les différences de toxicité. Les dérivés de la série E sont métabolisés en aldéhydes puis en acides. Les acides méthoxyacétique pour l'EGME, et éthoxyacétique pour l'EGEE sont connus pour leur toxicité sur les fonctions de reproduction. Ces métabolites présenteraient une toxicité similaire, voire plus importante que leurs composés parentaux.

Il existe dans la série P 2 types d'isomères, α et β . Les dérivés α testés se sont révélés moins toxiques et en particulier n'ont pas montré d'effet sur les fonctions de reproduction alors que l'isomère β du méthoxypropanol l'est ; on ne sait rien de la toxicité des isomères β des autres éthers du propylène glycol. Des voies métaboliques différentes expliquent ces divergences : l'isomère α PGME est démethylé en 1,2-propanediol alors que le β PGME est transformé en acide comme les dérivés de la série E (Miller, 1987), et est reprotoxique. Les isomères β ne sont pas commercialisés mais peuvent cependant se retrouver en tant qu'impureté dans les isomères α commercialisés.

Il semble en outre établi que la toxicité varie également avec la longueur de la chaîne.

⁷ - Ethers de glycol "Quels risques pour la santé ? "(1999)- Expertise collective INSERM – Editions INSERM
- Patty's Toxicology , Fifth edition volume 7, Chapter 86 (2001): Ethers of Ethylene Glycol and Derivatives
- Le point des connaissances sur ... Les éthers de glycol – TS février 2002, ED 5014
- Recommandation "Prévention des risques liés à la fabrication et à l'utilisation des éthers de glycol" – TS mars 2002 - N° 616, Cahier II – Edition INRS R 391

2.2.2. Données chez l'homme

- Effets aigus

L'intoxication aiguë, généralement due à une ingestion accidentelle, peut être responsable de troubles neurologiques (dépression du système nerveux central), hématologiques, métaboliques et rénaux. Les cas publiés sont très peu nombreux et ne concernent que l'EGME, l'EGEE et l'EGBE. Quelques cas de dermites de contact, peu nombreux si l'on se réfère à la très large diffusion de ces solvants, ont été reportés en milieu professionnel. Dans les cas publiés, les lésions dermatologiques sont probablement imputables aux éthers de glycol ; le mécanisme est plus probablement irritatif qu'allergique.

- Toxicité hématologique

Quelques cas d'hémolyse aiguë, toujours modérée, faisant suite à l'ingestion de plusieurs dizaines de millilitres d'EGBE sont publiés. En revanche, aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté après exposition chronique aux éthers de glycol, y compris chez des salariés plus âgés (plus sensibles à ces effets) ou chez les personnes atteintes d'une maladie hémolytique constitutionnelle. Chez des salariés exposés à des éthers de glycol éthyléniques (dérivés éthylés et méthylés), plusieurs travaux ont rapporté une diminution du nombre de globules blancs et des anémies traduisant un effet sur la moelle osseuse. Sous réserve des précautions que l'on doit prendre dans l'interprétation des travaux, dans la mesure où les éthers de glycol étaient associés à d'autres produits éventuellement toxiques pour la moelle osseuse, certains éthers de glycol pourraient être responsables d'une baisse des globules blancs (neutropénies) ; cependant les produits en cause, les doses toxiques ainsi que les éventuelles susceptibilités individuelles sont très mal connus.

- *Effets sur la reproduction et le développement du fœtus*

Un ensemble de résultats concordants est en faveur de l'existence d'un lien entre l'infertilité masculine (diminution de la concentration en spermatozoïdes du sperme, difficulté à concevoir un enfant) et l'exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME et leurs acétates, et peut-être à l'un des autres éthers de glycol présents dans l'industrie des semi-conducteurs (tel que le DEGDME). Toutefois la qualité des études est inégale et les effets observés souvent difficiles à attribuer aux seuls éthers de glycol en raison des coexpositions à d'autres solvants.

Il existe moins de données concernant les effets des éthers de glycol sur la fertilité féminine. Chez des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux éthers de glycol, des

études ont rapporté des anomalies de la durée ou de la régularité des cycles menstruels ainsi qu'une diminution de la fertilité (taux de fécondabilité abaissé ou difficulté à concevoir un enfant). Deux études américaines menées dans l'industrie des semi-conducteurs sont concordantes et montrent un risque d'avortements spontanés accru dans ce type d'industrie. Un syndrome malformatif particulier comportant des anomalies faciales, des réductions des membres et des retards mentaux, est décrit au Mexique. Ces malformations, selon les auteurs, sont attribuées à l'exposition professionnelle des mères à un mélange d'EGME et d'éthylène glycol pendant leur grossesse. Les études sur les malformations concernant d'autres EG sont peu nombreuses et parfois contradictoires.

- Cancérogénicité

L'expertise collective INSERM conclut que les quelques études épidémiologiques conduites sur la relation entre exposition aux éthers de glycol et différents types de cancer chez l'homme (leucémies aiguës myéloïdes, cancer de l'estomac, cancer du testicule) n'apportent pas de résultats convaincants sur un effet cancérigène potentiel de ces solvants. Le risque de cancer des testicules a été évoqué à travers une étude réalisée dans le secteur de l'aviation Britannique, tandis que la presse française a fait état, suite à un appel à témoignage, d'un taux élevé de cancers des testicules et de leucémies chez des salariés d'IBM exposés à des éthers de glycol (EGME, EGEE et leurs acétates et DEGDME) de 1974 à 1994. Mais à ce jour, aucune publication scientifique n'est venue appuyer ce témoignage.

2.2.3. Données chez l'animal

- Toxicité aiguë

Les effets aigus rapportés montrent généralement une dépression du système nerveux central et une atteinte rénale en cas d'administration massive. Il mettent aussi en évidence les effets hémolytiques de l'EGnPE, EgiPE et EGBE et leurs acétates. Une atteinte testiculaire a pu être mise en évidence après une administration unique d'EGME.

Un certain nombre d'éthers de glycol semblent dotés d'un pouvoir irritant cutané, oculaire et/ou respiratoire parfois même corrosif. L'effet irritant se manifeste plus fortement sur l'œil que sur la peau, cependant, un contact cutané prolongé peut souvent entraîner une dermite d'irritation. L'atteinte du système respiratoire est observée à fortes concentrations.

Aucune étude expérimentale n'a montré à ce jour de pouvoir sensibilisant associé aux éthers de glycol.

- Effets dus à l'administration de doses répétées

A forte dose, l'administration répétée peut entraîner des altérations hépatiques mineures. Des atteintes rénales tubulaires ont également été reportées et notamment avec tous les EG hémolytiques. La toxicité hématologique observée avec certains EG se manifeste par une dépression médullaire et une toxicité pour les organes lymphoïdes, avec certains dérivés, et par une hémolyse (destruction des globules rouges) pour d'autres dérivés.

D'une façon générale, les dérivés à chaîne alkyl longues sont plus hémolysants que les dérivés à chaînes courtes (par ordre décroissant :EGBE, EGPhE, EGnPE, EGiPE, DEGBE). Il a été en outre montré que le rongeur est largement plus sensible à cet effet que l'homme.

Les propriétés immunotoxiques des EG ont été examinées plus particulièrement et le rapport figure en annexe.

- Effets sur la reproduction

- *Fertilité* : Pour un certain nombre d'EG dérivés de l'éthylène glycol, une toxicité testiculaire (ce sont les cellules de la lignée germinale qui sont atteintes) chez l'animal (EGME et son acétate, EGDME EGEE et son acétate, DEGDME, TEGDME) a été établie; la toxicité s'observe de manière dose-dépendante, quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. En revanche pour EGnPE, EGBE, EGPhE, DEGME, DEGEE et son acétate, DEGBE et son acétate, TEGME, TESEE, TEGBE, les études disponibles ne semblent pas montrer d'effets préoccupants au niveau des organes de la reproduction en tout cas si l'on s'en réfère aux critères établis pour la classification et l'étiquetage des substances dangereuses.

- *Développement* : Pour un certain nombre d'EG, une atteinte du développement a été établie (foetotoxicité et tératogénicité) ; il s'agit de l'EGME et son acétate, l'EGDME, l'EGEE et son acétate, le DEGDME et le TEGDME et à un moindre degré, le DEGME. Les malformations décrites dans différentes études touchent de nombreux organes : anomalies digitales, exencéphalie, fente palatine, dysplasie caudale, malformations craniofaciales, anomalies squelettiques axiales. Il est parfois observé une mort fœtale. En revanche, les critères établis pour la classification et l'étiquetage des substances dangereuses (UE et OCDE) n'ont pas conduit à retenir le classement de EGnPE, EGBE, EGPhE, DEGEE et son acétate, DEGBE et son acétate, TEGME, TESEE, TEGBE pour le développement.

Les données sont insuffisantes pour évaluer la reprotoxicité de l'EGHE et inexistantes pour évaluer celle du DEGHE, des essais complémentaires seraient nécessaires, au moins sur le dérivé monoéthylénique ; les données sont également très succinctes pour TEGBE mais il est apparemment peu utilisé en Europe.

- **Mutagénicité et cancérogénicité :**

La plupart de études de mutagénicité *in vitro* ont donné des résultats négatifs avec les éthers de glycol testés; les résultats *in vivo* sont, dans la plupart des cas, également négatifs. L'ensemble de ces résultats est en faveur d'une absence de profil génotoxique .

Concernant la cancérogénicité, un nombre restreint d'éthers de glycol ont fait l'objet d'une étude de cancérogénicité à long terme chez l'animal: le 2PG1ME et l'EGBE ont été testés par inhalation; le 2PG1ME a donné des résultats négatifs chez le rat et la souris; pour l'EGBE, l'interprétation des résultats est plus délicate, les essais chez le rat sont négatifs tandis que chez la souris des tumeurs malignes (carcinomes du pré estomac, hémangiosarcomes et hépatocarcinomes) sont observées (voir en annexes V-1 et V-3 un exposé détaillé du sujet). Les mécanismes d'action invoqués pour ces différents types de tumeurs, ainsi que les discussions concernant l'extrapolation à l'homme sont traités en détail dans les annexes. Il est également mentionné dans l'expertise de l'INSERM une étude long terme par voie orale sur le rat et la souris avec l'EGEE n'ayant pas révélé de potentiel cancérogène.

- D'autres effets ont été observés chez l'animal ; ainsi, le 1 PG2DME et son acétate sont classés irritants respiratoires.

3. LA DEMARCHE SUIVIE PAR LE GROUPE D'EXPERTS

L'évaluation quantitative des risques sanitaires liés à une exposition domestique aux éthers de glycol a suivi les étapes suivantes :

- *Choix des « effets critiques » sur lesquels l'approche d'évaluation du risque sera fondée,*
- *Sélection des EG pour lesquels seront estimées les expositions du consommateur,*
- *Détermination des valeurs repères du danger,*
- *Construction de scénarios d'exposition,*
- *Recueil des données sur les EG dans les produits de consommation,*
- *Modélisation des expositions*
- *Calcul des ratios d'exposition critique et jugement sur leur caractère « suffisant ».*

Le contenu de ces étapes est détaillé et justifié dans la suite.

3.1. Choix des « effets critiques »

Le paragraphe synthétique sur les effets sanitaires (cf 2.1) établis, ou plus ou moins fortement suspectés, pour certains éthers de glycol, sont variés. Le tableau synthétique de l'étude des dangers, présenté au terme de l'expertise collective de l'INSERM (chapitre 12 p.191), décrit huit catégories d'effets, chacune pouvant comporter diverses sous-classes. Le choix du ou des effets pour lesquels seront évalués les risques repose sur les critères suivants :

- (1) les effets sanitaires sont avérés par des études épidémiologiques et/ou expérimentales bien conduites et documentées ;
- (2) ces effets sanitaires sont sérieux, c'est à dire graves et/ou irréversibles ;
- (3) une relation dose-réponse est établie, précisant la voie et la durée d'exposition ;
- (4) pour chaque EG, parmi l'ensemble des effets attribués à une voie et une durée d'exposition données, l'effet critique est celui qui répond aux critères précédents et qui survient au plus faible niveau d'exposition testé ou observé.

Ces critères de choix sont en accord avec l'approche sur l'organisation et l'utilisation des connaissances disponibles qui dit notamment que seront privilégiées celles clairement établies. Ainsi, le groupe d'experts a décidé de se fonder sur les conclusions de l'expertise collective conduite par l'INSERM en 1999.

En outre, il s'est également appuyé sur les données toxicologiques complémentaires exposées au cours des deux séances d'auditions consacrées à cela, qui lui ont permis d'être informé des éventuelles données nouvelles concernant d'autres effets, à savoir l'immunotoxicité et la cancérogenèse. A cet égard, une « lecture croisée » de ces informations a été faite par le groupe d'experts, en demandant à deux toxicologues ayant participé à l'expertise collective de 1999 de commenter les propos tenus par les deux personnalités invitées (voir en annexe V l'ensemble de ces textes, auditions initiales et commentaires).

Compte tenu de ces informations scientifiques, il ressort que les effets sanitaires des éthers de glycol répondant aux critères de sélection énoncés ci-dessus sont :

- les troubles de la fertilité chez le mâle ;
- les troubles du développement embryo-foetal.

Concernant les effets sur le développement embryo-fœtal, une explication est nécessaire en raison d'interprétations divergentes de la communauté scientifique sur la nature des effets à inclure. Les effets sur le développement embryo-fœtal appartiennent conventionnellement à 4 catégories : mortalité, dysmorphogénèse (altérations structurelles), altération de la croissance, et déficit fonctionnel. S'agissant des altérations structurelles, on distingue d'une part (1) les **malformations**, qualifiées de ‘majeures’ ou ‘mineures’ suivant leur importance sur la survie de l’animal, et, d’autre part, (2) les **variations**, phénomènes non rares, souvent réversibles et qui, en principe, ne portent pas atteinte à la survie de l’animal d’expérience⁸. Le groupe d’experts est conscient que la différence entre les anomalies congénitales mineures et les variations n’est pas évidente et repose sur des critères essentiellement cliniques laissés à l’appréciation du médecin ou du pathologiste qui fait le diagnostic. Le groupe d’experts a choisi de ne considérer que les malformations congénitales et non les seules variations. Ce choix est fondé sur le fait que ces dernières ne font pas l’objet d’un consensus, en raison d’une grande difficulté à en déterminer les limites. Or, comme cela a été expliqué plus haut, le groupe d’experts a opté pour retenir ce qui était aujourd’hui clairement établi par la communauté scientifique. Cette option rejoint celle développée dans les ‘Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment’ de l’EPA, ainsi que le point de vue de la Fédération Internationale des Sociétés de Tératologie (Wise 1997).

Une mention particulière mérite d’être faite à une forme spéciale de troubles du développement, *le retard d’ossification*. « Le retard d’ossification devrait être évalué comme un signe de retard de croissance embryo-fœtale. (...). Quand il n’est pas associé avec une baisse du poids fœtal ou une toxicité maternelle (voir infra), un retard d’ossification peut être considéré comme le signe d’une embryotoxicité liée à la substance. (...). Un retard d’ossification devrait être pris en considération s’il y a une relation dose-effet et quand les déviations de la normale sont bien définies »⁹. Le groupe d’experts s’est inspiré de cette approche prudente, et n’a pas exclu les travaux toxicologiques ne rapportant pas d’effet malformatif mais montrant un retard d’ossification, conscient qu’il réintroduit là, dans une certaine mesure, la notion de « variations », qu’il a déclinée plus haut.

⁸ Les ‘Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment’ (EPA/600/FR-91/001, décembre 1991, et EPA/630/R-96/009 octobre 1996) précisent, dans la section ‘Definitions and Terminology’ : *Malformations and variations*. A *malformation* is usually defined as a permanent structural change **that may** adversely affect survival, development or function. The term *teratogenicity* is used in these Guidelines to refer only to malformations. The term *variations* is used to indicate a divergence beyond the usual range of structural constitution **that may not** adversely affect survival or health.

Les malformations ainsi considérées peuvent parfois résulter, lorsque les doses expérimentales appliquées sont élevées, d'une dégradation générale de l'état de santé de la mère gestante ('toxicité maternelle'). Suivant en cela les règles établies pour l'évaluation de la tératogénicité des médicaments et, notamment, celles appliquées par l'AFSSAPS⁷, le groupe d'experts a décidé de ne pas retenir les effets malformatifs lorsqu'ils se manifestent à des niveaux de dose nettement supérieurs à ceux induisant une toxicité maternelle, car il ne s'agirait pas dans ce cas d'une conséquence indépendante. On verra plus loin que ce critère n'a pas conduit le groupe d'experts à exclure un effet tératogène lorsqu'il était observé au même niveau de dose qu'une toxicité maternelle car aucune raison ne permet de justifier que la toxicité maternelle, dans ce cas, précède l'effet tératogène.

Certains EG induisent d'autres effets qui n'ont pas été retenus comme effets critiques pour les raisons suivantes :

- La toxicité pour la *reproduction féminine*, avérée pour certains EG (cf INSERM, chapitre 12 p.191), se manifeste pour des niveaux d'exposition plus élevés que ceux conduisant à des troubles du développement¹⁰, au moins pour l'EGME ; cette catégorie d'effets sanitaires ne constitue donc pas un « effet critique », selon la définition qui en est donnée plus haut ; ce point mérite à l'évidence d'être vérifié pour les autres EG.
- Les risques d'effets cancérogènes ou immunotoxiques ne répondent pas non plus à cette définition. En effet, si des travaux ont été publiés ou sont conduits dans ces domaines, les interprétations des résultats ne sont pas consensuelles (s'agissant du potentiel génotoxique et/ou cancérogène des certains EG) à ce jour et nécessitent de prolonger les recherches et/ou les expertises. C'est ce qui ressortait déjà de l'ouvrage de l'INSERM, et que les personnalités auditionnées par le groupe d'experts confirment (voir en annexe V). Cela ne signifie nullement que de tels effets soient exclus, mais qu'il s'agit, en l'état actuel, de sujets qui appellent encore un approfondissement des connaissances avant de pouvoir quantifier les risques éventuellement encourus.

⁹ Guittin P, Eléfant E, Saint-Salvi B. Hierarchization of animal teratology findings for improving the human risk evaluation of drugs. *Reproductive Toxicology*, 2000, 14: 369-375

¹⁰ Les LOAEL observés chez des rats après exposition à l'EGME sont de 2 à 4 fois plus élevés pour une atteinte de l'ovulation que pour les troubles du développement des embryons, selon Berger T, Miller MG, Horner CM. "In vitro fertilization after *invivo* treatment of rats with three reproductive toxicants". *Reproduct Toxicol*, 2000, 14 : 45-53, et Rao KS, Cobel-Geard SR, Yiung JT et al. "Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats". *Fund Appl Toxicol*, 1983, 3 : 80-85

3.2. Sélection des EG

Compte tenu des effets sanitaires retenus dans le cadre de la démarche d'évaluation quantitative du risque, les critères de choix des EG ont été les suivants :

- les EG sont inscrits dans une des catégories 2 ou 3 d'agents toxiques pour la reproduction de la classification réglementaire européenne¹¹ ;
- les EG ont été pointés par l'expertise collective INSERM comme suspectés être toxiques pour la reproduction.

Le tableau 12.II de l'ouvrage de l'INSERM (p.191) indique un potentiel reprotoxique pour 14 EG, 9 pour les effets sur la reproduction masculine et 12 sur les troubles du développement (acétates non compris). Pour 7 de ces substances, les travaux conduits dans le cadre de l'Union Européenne ou de l'OCDE ont conduit à les inscrire dans les différentes catégories de la classification réglementaire :

- « Reprotoxique de catégorie 2 » : 5 parmi les EG de la série éthylénique (EGME et son acétate, EGDME, DEGDME, TEGDME ; EGEE et son acétate) ; un parmi les EG de la série propylénique : le 1PG2ME (isomère β), produit comme impureté lors de la synthèse de 2PG1ME.
- « Reprotoxique de catégorie 3 » (DEGME). Le groupe d'experts a retenu cet EG par précaution, sur la base de la définition donnée officiellement à cette catégorie de substances chimiques : « *Substances préoccupantes pour la fertilité (ou le développement) dans l'espèce humaine, généralement sur la base (1) de résultats d'études appropriées sur l'animal qui fournissent suffisamment d'éléments pour entraîner une forte suspicion d'une altération de la fertilité (ou pour le développement) (...) ces preuves étant toutefois insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie, ou (2) d'autres informations pertinentes.* »¹².

D'autres EG figurent dans la liste de l'ouvrage de l'INSERM, mais n'ont pas été classés comme reprotoxiques par les instances de l'UE. Certains ont fait l'objet d'une expertise au sein du groupe de travail ad hoc de l'UE, et n'ont pas classés pour cet effet critique car les études ont été jugées non concluantes ; il s'agit du DEGEE et du TEGME. Quatre autres,

¹¹ les EG de catégorie 2 ne sont plus autorisés dans les compositions des produits à usage domestique à concentrations supérieures à 0,5 % ainsi que dans les cosmétiques et les médicaments ; pour les EG du groupe 3, la concentration limite est 5 %.

¹² INRS. Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. Cahier de notes documentaires. Hygiène et sécurité du travail n° 169, 1997 (ND 2063-169-97), p 550

expertisés par l'INRS, organisme chargé pour la France de l'expertise sur le classement des substances chimiques, n'ont pas été proposés au groupe de travail de l'UE, car les données ont été considérées comme ne le justifiant pas ; il s'agit du DEGEEA, du DEGBEA, du TEGEE et, dernièrement, du EGPhE. Enfin, deux autres ont été étudiés et classés, mais pas pour un effet reprotoxique : le EGnPE et le TEGBE. Ces EG n'ont pas été retenus par le groupe d'experts. En revanche, il a décidé de tenir compte des autres EG signalés par l'expertise collective de l'INSERM : EGDEE, DEGDEE, TEGEE, EGIPPE, EGBE, DEGBE car aucune justification ne permet de les écarter.

3.3. Détermination des valeurs repères du danger

Les recherches de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les effets reprotoxiques dans les bases de données des agences nationales et internationales qualifiées ont été peu fructueuses. Une VTR n'a été établie par l'US-EPA que pour deux EG : EGME et EGEE, pour des effets sur la reproduction chez le mâle (effet testiculaire ; cf la base de données toxicologiques IRIS). De manière générale, on note à cette occasion que les agences internationales ou nationales qualifiées ne proposent que dans de très rares cas des valeurs toxicologiques de référence pour les effets des substances chimiques sur la reproduction, même lorsque des informations scientifiques sont disponibles. Il s'agit là, selon le groupe d'experts, d'un domaine de « toxicologie réglementaire » qui devrait être développé en priorité.

Par ailleurs, l'élaboration de Valeurs Toxicologiques de Référence suit une démarche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par divers groupes de spécialistes ; c'est une procédure lourde, aux conséquences majeures en terme de gestion des risques, et qui peut prendre des années¹³. Cela n'entrait pas dans les capacités du groupe d'experts que d'en établir spécifiquement dans le cadre de ce travail.

Pourtant, l'appréciation sur le caractère éventuellement « excessif » des expositions des consommateurs doit se fonder sur la définition de ce que pourrait constituer une « exposition sans danger ». Ainsi, pour pallier ce manque de référentiel, le groupe d'experts a décidé de s'inspirer d'une démarche qui vise à apprécier des « marges d'exposition » ('Margin Of

¹³ N. Bonvalot et F. Dor. Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. InVS, 2002

Exposure') que l'on appellera par la suite un « Ratio d'Exposition Critique » (REC). L'US-EPA, Health Canada et l'Union Européenne ont développé ces types de méthodes¹⁴.

Il s'agit de calculer le ratio entre une « valeur repère de danger », issue d'études épidémiologiques ou expérimentales animales, qui est le plus souvent la DSENO¹⁵ (cela pourrait aussi être une DMENO¹³ ou une « benchmark dose ») et le niveau d'exposition d'une population à une substance réputée dangereuse. La procédure de calcul des REC sera exposée plus loin (§ 3.4.5). Il est nécessaire de sélectionner de manière très rigoureuse les études sur lesquelles vont s'appuyer les choix concernant les doses critiques (NOAEL/DSENO ou LOAEL/DMENO) des différents EG retenus en fonction des effets mis en évidence. Ici encore, conformément à l'approche retenue, le groupe d'experts s'est appuyé sur les connaissances avérées disponibles, et notamment celles regroupées et analysées dans l'expertise collective de l'INSERM (issus pour partie du rapport ECETOC de 1995¹⁶), ainsi que les travaux plus récents (cités notamment dans « le Pattys' »)¹⁷.

Cependant, le groupe d'experts ne pouvait, compte tenu des circonstances de travail, procéder à l'analyse critique individuelle des données bibliographiques présentant, pour chacun des EG et chacun des effets critiques, des DMENO ou des DSENO. Aussi, il a adopté les critères suivants pour retenir la valeur repère de danger.

- (1) Le nombre d'études toxicologiques publiées dans la littérature, ou référencées dans les ouvrages de synthèse faisant autorité, devait être « suffisant », le groupe d'experts considérant qu'à moins de 3 études, les bases scientifiques étaient fragiles.
- (2) Les valeurs numériques des NOAEL ou LOAEL des études sélectionnées pour un EG donné et un même effet critique ne devaient pas diverger de plus d'un facteur 10 ; il était en effet considéré que ces valeurs étaient raisonnablement homogènes, compte tenu des différences de sensibilité entre espèces animales et des différences de protocoles expérimentaux, et notamment des diverses voies d'exposition utilisées. Au final, la plus faible de ces valeurs était retenue, même lorsqu'elle résultait d'une exposition par voie

¹⁴ L'US-EPA a développé cette approche à l'origine pour les effets cancérogènes pour lesquels existait une suspicion d'un seuil de toxicité : US EPA, Guidelines for carcinogen risk assessment, NCEA-F-0644, Washington DC, 1999, p.3-11 ; European Commission (EC), Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new and notified substances and commission regulation (EC) n°1488/94 on risk assessment for existing substances, Part I, Chapter 2 (Risk assessment for human health), 1996, p.27-155

¹⁵ DSENO : Dose sans Effet Nocif Observé (NOAEL en anglais) ; DMENO : Dose Minimale à effet Nocif Observé (LOAEL en anglais)

¹⁶ ECETOC working group. Technical report. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals, 1995, 64: 1-34

¹⁷ Patty's Toxicology. Fifth edition. E. Bingham, B. Cohnssen, C.H. Powell, Ed. pp 88-395

orale, voie moins pertinente que la voie d'inhalation pour les scénarios d'exposition qui concernent le consommateur. Pour procéder à ces comparaisons, des ajustements ont été opérés pour tenir compte des différentes voies d'exposition étudiées et des volumes respiratoires des espèces animales. **Les expositions ont toutes été converties en dose interne**, la voie orale servant de référence – taux de pénétration supposé de 100 % - ; pour l'inhalation, un taux de pénétration de 0,75 a été appliqué (valeur par défaut retenue dans le cadre des procédures de l'UE). L'équivalent de doses inhalées est calculé en prenant, pour le rat, un volume respiratoire de 138 ml/mn (poids de 300 g), et pour le lapin un volume respiratoire de 1240 ml/mn (poids de 3,2 kg). En revanche, si les valeurs numériques des NOAEL ou LOAEL des études sélectionnées pour un EG donné et un même effet critique divergent de plus d'un facteur 10, alors il a été considéré que ces valeurs étaient trop hétérogènes, et le groupe d'experts a jugé qu'il ne pouvait effectuer un choix, sauf à revenir aux données sources, tâche qui exigeait un travail critique détaillé qu'il ne pouvait mener à bien. Une recommandation concernant une analyse plus approfondie des études disponibles est alors formulée.

- (3) En l'absence de DSENO/NOAEL, cette valeur a été estimée en divisant le DMENO/LOAEL par 10 ; ainsi, toutes les valeurs repère du danger ont été exprimées en « équivalent DSENO ».

Un tableau détaillé décrit en annexe XII les études prises en considération et leurs résultats principaux.

3.4. Estimation de l'exposition

3.4.1. Les scénarios d'exposition

L'exposition des personnes aux EG est estimée dans un cadre d'activités domestiques. Compte tenu des objectifs à atteindre et des effets critiques sanitaires qui ont été sélectionnés, plusieurs approches sont développées afin d'encadrer au mieux les doses ou concentrations auxquelles les consommateurs sont exposés.

Ainsi, les scénarios d'exposition seront construits de façon à permettre de calculer :

➤ ***Dans le cas d'atteintes du développement embryo-foetal***

- les niveaux d'exposition pour chacun des EG sur une journée, en cumulant, si nécessaire et si c'est plausible, les différentes activités qui conduisent à utiliser des produits contenant le même EG ;

➤ ***Dans le cas d'atteintes de la reproduction masculine***

- les niveaux d'exposition pour chacun des EG sur une période de 2 semaines, en cumulant, si nécessaire et si c'est plausible, les différentes activités qui conduisent à utiliser des produits contenant le même EG ;

Au sein de chacun de ces cas, deux doses ou concentrations d'exposition peuvent être calculées :

- la première vise à estimer l'exposition résultant de l'usage de produits contenant des EG aux concentrations déclarées par les industriels, si possible en cadrant cette estimation selon les valeurs moyennes et extrêmes de ces concentrations ; cette première estimation correspond à ce que l'on dénommera la « situation réelle » ;
- la seconde vise à apprécier les expositions indépendamment des teneurs réelles des EG dans les produits, mais en se fondant sur la valeur limite de la réglementation en vigueur, soit 0.5 % pour les Eg de la catégorie 2 et 5 % pour les EG de la catégorie 3. Pour les molécules non classées comme reprotoxique, mais que le groupe d'experts a cependant décidé d'étudier, l'hypothèse est de considérer arbitrairement une concentration maximale de 5 %, de telle sorte d'avoir un ordre de grandeur de l'exposition associée. Cela correspond à ce que l'on appellera « la situation réglementaire »

3.4.2. Construction des scénarios d'exposition

La construction des scénarios d'exposition nécessite :

- d'identifier la population concernée ;
- de définir la période d'exposition ;
- d'apprécier la fréquence de cette exposition au cours de la période d'exposition choisie ;
- de caractériser l'intensité de l'exposition (paramètres physiologiques, concentrations dans les milieux ou les produits...).

On rappellera que ces scénarios concernent les circonstances d'exposition dans la vie courante, à l'exclusion du contexte professionnel. Cela tend à minimiser l'exposition totale car, en réalité, l'exposition du consommateur se conjugue avec celle du travailleur.

3.4.2.1. La population concernée

Les deux effets critiques induits par les EG et sélectionnés précédemment sont les atteintes du développement embryo-fœtal et les troubles de la reproduction masculine. Cela conduit logiquement à l'adoption de scénarios d'exposition où sont en jeu, respectivement, une femme enceinte et un homme jeune.

3.4.2.2. La durée d'exposition

Les atteintes du développement embryo-fœtal surviennent après une exposition pendant un moment critique de l'embryogenèse, moment dont la durée pourrait ne pas dépasser la journée (voir l'annexe IV). Il est donc fondé, dans ce cas, de considérer une exposition d'une femme enceinte, sur une période aussi courte et le « scénario femme enceinte » considérera donc une exposition se produisant, de manière isolée ou cumulée, sur un pas de temps d'une journée. Plusieurs expositions intervenant dans cet intervalle s'additionnent, si elles mettent en jeu un ou des EG ayant un même potentiel toxique sur le développement. Le cas échéant, cela conduira à « étaler » sur 24 heures une exposition qui serait associée à une activité plus brève (1/2 heure par exemple), et donc à diluer cette exposition brève.

Pour l'homme, le risque est plus étalé dans le temps. Dans la perspective pratique de la construction du scénario d'exposition masculin, en s'appuyant sur cette analyse des mécanismes de l'atteinte de la lignée germinale masculine par certains EG (voir annexe IV), le groupe d'experts considère (1) la durée de 15 jours comme l'intervalle « critique » entre 2 expositions, (2) que plusieurs expositions concomitantes pendant cet intervalle se conjuguent, si elles mettent en jeu un ou des EG ayant un même potentiel toxique sur la fertilité chez le mâle, (3) que l'exposition résultante (unique ou cumulée) doit excéder la valeur repère (ou leur combinaison, en cas de multi-expositions) au moins une fois au cours de cette période, et que (4) plusieurs excès doivent se produire successivement sur plusieurs périodes de 15 jours, pour être « menaçants ». On retiendra que l'effet en question n'est pas une véritable infertilité mais concerne une possible difficulté à concevoir, comme cela est explicité dans le texte « Fenêtre critique des effets des éthers de glycol sur la reproduction » qui figure en annexe.

3.4.3. Les activités

Nombreuses sont les activités qui, dans un cadre domestique, utilisent des produits contenant des concentrations plus ou moins importantes d'éthers de glycols. Dans ce dossier,

et en l'absence d'informations plus détaillées, le groupe d'experts a décidé de retenir les activités suivantes :

- peindre une pièce,
- vernir un parquet,
- se laver et se maquiller,
- se teindre les cheveux,
- faire la vaisselle,
- prendre des médicaments,
- entretenir sa voiture,
- nettoyer les vitres,
- nettoyer le four,
- fabriquer un modèle réduit,
- prendre des cours de peinture,
- soigner les plantes.

Les hypothèses faites sur les voies, durées et fréquences d'exposition sont décrites dans le tableau I. Les modalités des calculs des expositions pour chacune de ces activités sont placées en annexe XIII de ce rapport (« Bases pour le calcul des expositions et la caractérisation des risques »).

3.4.3.1. Durée et fréquence d'exposition

Les durées et les fréquences d'exposition pour chacune de ces activités ont été fixées en s'appuyant sur les modalités définies notamment dans les scénarios européens. Plusieurs d'entre elles figurent comme valeurs d'entrée dans le logiciel de calcul d'exposition utilisé dans ce contexte, et spécifiquement conçu pour les activités auxquelles se livrent des consommateurs dans la vie courante¹⁸.

3.4.3.2. Les voies d'exposition

Elles ont été définies pour chaque activité. Elles sont communes à tous les EG entrant dans la composition des produits utilisés pour l'activité concernée, même si les caractéristiques physico-chimiques de certains EG indiquent une pertinence limitée pour une ou plusieurs voies d'exposition.

Le caractère amphiphile des éthers de glycol et la volatilité de certains conduit à envisager systématiquement une exposition par inhalation et par contact cutané. En revanche, la voie d'exposition par ingestion n'est considérée que dans le cas d'un traitement avec des médicaments contenant dans leur formulation des éthers de glycols. L'ingestion accidentelle

n'est pas considérée. Le contact cutané peut résulter soit d'un contact direct avec un produit de consommation, soit d'un contact avec les vapeurs résultant de l'utilisation du produit. La sélection de l'une et/ ou l'autre de ces deux voies est fonction des conditions d'utilisation des produits, notamment de la durée. Les voies d'exposition par activité sont les suivantes :

- les activités peinture, vernis, four, modèle réduit et soin des plantes ne considèrent qu'une exposition par les gaz d'EG dans l'atmosphère (respiratoire et cutanée) car il n'y a pas de contact direct avec la peau ;
- les activités voiture et vitres considèrent les trois expositions possibles, car le contact cutané est direct lors de l'application avec un chiffon ;
- les activités salle de bain et coiffeur ne considèrent qu'un contact cutané direct, car celui-ci est recherché lors de l'application de cosmétiques. L'inhalation est négligée du fait de la durée d'exposition dans la salle de bain ou dans un salon de coiffure relativement courte. L'exposition cutanée indirecte aux gaz n'est pas non plus prise en compte du fait d'un déplacement de l'individu dans différents lieux tout au long de la journée ;
- l'activité vaisselle considère également la seule voie cutanée par contact car bien que celui-ci ne soit pas voulu, il est obligatoire. Les autres voies sont négligées pour les mêmes raisons que précédemment ;
- le traitement thérapeutique par médicament concerne la voie orale, puisqu'il est fondé sur la prise d'un médicament per os.

3.4.3.3. Quantification de l'exposition

La quantification de l'exposition s'articule en deux étapes : la première vise à estimer les concentrations dans les différents milieux de l'environnement pertinents en s'appuyant sur la modélisation des transferts dans l'environnement des composés présents dans les produits de consommation au cours des activités conduisant à leur utilisation ; la deuxième étape calcule les doses délivrées à l'homme.

Toutes les équations mathématiques utilisées et les valeurs numériques des paramètres s'appuient sur les pratiques instituées au sein de la communauté européenne, en particulier sur l'outil de modélisation CONSEXPO.

¹⁸ CONSEXPO, Revision technical guidance document, consumer exposure. Version d'octobre 2001, RIVM

Modélisation de la concentration dans l'air

Deux hypothèses sont à considérer. Les calculs reposent tout d'abord sur l'utilisation d'un modèle dynamique où la concentration de substance dans l'atmosphère décroît de façon exponentielle à partir d'un point maximal considéré comme le temps zéro (le début de l'activité « exposante »). Pour un scénario peinture, les données du CSTB précisent, à partir d'expériences réalisées sur l'EGBE dans une chambre environnementale contrôlée, que la concentration maximale à l'équilibre est obtenue environ 4h après la pose de la peinture sur un support. Ces données ne sont pas directement transposables à la situation réelle qui est ici représentée, puisqu'il n'y a pas une prise en compte de la période d'application de la peinture. La deuxième hypothèse, la plus pénalisante pour cette évaluation de risque, est de considérer pour les applications de peintures et vernis que la concentration maximale d'éthers de glycol dans la pièce correspond à la quantité totale de substance contenue dans le produit de consommation, rapportée au volume de la pièce. En d'autres termes, on considère que 100% du produit s'évapore au premier instant, ce qui est très majorant. Pour les activités utilisant un chiffon (lave vitre et nettoyant voiture), on considère que seulement 1/3 du produit s'évapore. Pour les activités qui se déroulent dans un espace aérien restreint (entretien de la voiture, entretien des vitres, fabrication d'un modèle réduit, soins des plantes et décapage du four), une « bulle » virtuelle de 2 m³ autour de l'utilisateur est, par convention, l'espace dans lequel se diffuse le produit aérosol, conformément aux pratiques de l'UE. Dans tous les cas, les concentrations résultantes dans l'air seront bornées selon deux taux de renouvellement de l'air, respectivement à 0,5 et 1 volume par heure. Le cas du peintre amateur peut être assimilé à la pose de peinture sur les murs d'une pièce, malgré le caractère localisé de l'activité, en raison de la présence de plusieurs personnes qui constituent autant de termes sources de diffusion des EG dans la pièce où se déroule le cours de peinture.

Lorsque des EG sont présents dans l'air d'une pièce, une part de l'exposition résulte de la voie cutanée. Les données disponibles sont très éparses sur les transferts air/peau et sur les taux de pénétration cutanée. A défaut, il est possible d'estimer cette voie d'exposition de manière approchée, sur la base des travaux conduits sur l'EGME et l'EGEE qui suggèrent que de l'ordre de 50 % de la dose biologique totale serait attribuable à la voie cutanée¹⁹. De telles transpositions, appliquées à l'ensemble des EG, faute de données spécifiques, ne peuvent être que de grossières approximations. En effet, la volatilité des différents EG est extrêmement

¹⁹ Kezic A, Mahieu K, Monstier AC, de Wolff FA. Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. Occup Environ Med 1997 ; 54 : 38-43. L'exposition corps entier à la vapeur d'EGME serait de 55%, et pour EGEE de 42 % de l'exposition totale (peau + poumon)

variable (tableau II) et déterminer une valeur commune au potentiel de pénétration cutanée des EG par la voie aérienne n'a guère de sens.

Tableau II : Caractéristiques physico-chimiques de quelques éthers de glycol

Série	Abréviations courantes	N° CAS	PM* (g/mol)	logK _{ow} **	Pv*** mm Hg (°C)	Pv*** Pa
E	EGME	109-86-4	76,09	-0,77	6,2 (20)	824,6
	EGEE	110-80-5	90,12	-0,32	5,31 (25)	706,23
	EGDME	110-71-4	90,12	-0,21	48 (20)	6384
	EGDEE	629-14-1	118,18	0,66	9,4 (20)	1250,2
	DEGME	111-77-3	120,15	?	0,25 (25)	33,25
	DEGEE	111-90-0	134,17	-0,54	0,126 (25)	16,758
	DEGDME	111-96-6	134,17	-0,36	2,96 (25)	393,68
	DEGDEE	112-36-7	166,22	?	0,5 (25)	66,5
	TEGME	112-35-6	164,23	?	<0,01 (25)	<1,33
	TEGDME	112-49-2	178,2	?	?	?
	EgnPE	2807-30-9	104,15	?	2,9 (25)	385,7
	EGPhE	122-99-6	138,16	1,16	0,03 (25)	3,99
	EGBE	111-76-2	118,2	0,83	0,88 (25)	117,04
P	1PG2ME	1589-47-5	90,12	?	?	?

*PM : poids moléculaire. Source : HSDB (expertise collective INSERM).

**K_{ow} : coefficient de répartition octanol/eau. Source : HSDB.

Le coefficient de partition octanol-eau, K_{ow}, exprime dans quelle mesure la substance possède une affinité pour les graisses. Ce coefficient est habituellement donné sous sa forme logarithmique.

[La perméabilité cutanée peut être calculée à partir de K_{ow} et PM, formules empiriques, Van Veene, Consexpo 3.0, 2001]

***Pv : pression de vapeur, rend compte, avec la constante de Henry, de la volatilité d'une substance.

nd (non déterminé) : pas de données

nc (non considéré) : données non analysables

Modélisation du contact cutané

Dans le cas du calcul d'une quantité d'EG sur la peau, deux situations sont distinguées. La première émet l'hypothèse, majorante, que la quantité d'éthers de glycol au contact de la peau correspond à la quantité totale de substance contenue dans la partie de produit de consommation utilisé (ou sur le chiffon selon les activités concernées), rapportée à la surface de la peau. Il

s'agit des situations où les produits ne sont pas rincés après utilisation (ex : crèmes hydratantes).

Dans le cas où l'individu utilise un produit qui doit ensuite être rincé, la fraction qui pénètre dépend des relations entre la vitesse d'absorption par la peau et la durée du contact (donc des soins capillaires). Cela a conduit à modéliser cette exposition selon deux hypothèses extrêmes : (1) si la vitesse d'absorption des éthers de glycol contenus dans les teintures capillaires est jugée importante, au point de pénétrer intégralement avant rinçage, c'est 100 % des EG contenus dans le produit qui pénètrent ; (2) si cette vitesse est faible, alors le rinçage élimine la plus grande fraction, et seuls 10 % restant sont jugés passer à travers la peau (source AFSSAPS).

3.4.4. Calcul de la dose d'exposition

Dans un premier temps, on s'attachera à estimer les niveaux d'exposition induits par chacune des activités prises isolément, ce qui permettra éventuellement une première hiérarchisation des activités « exposantes ». Si les données le permettent, il serait aussi intéressant de considérer les niveaux d'exposition cumulés sur une journée ou sur une période de deux semaines, en additionnant les activités qui semblent les plus plausibles, respectivement pour une femme enceinte et un homme jeune.

Tableau I : Activités et paramètres d'exposition

Activités	Paramètres physiologiques				Paramètres de contact				Paramètres de concentration		
	Homme	Femme	Surface cutanée (cm ²)	Voies d'exposition	Fréquence d'utilisation	Durée d'utilisation par événement	Durée de contact totale	Volume de la pièce	Taux de renouvellement d'air	Forme physique du produit	Quantité de produit utilisée par événement
Peindre une pièce	1-pose la peinture	Activité modérée	Mains : 840 Bras : 2280 Visage : 250	1-inhalation 2-cutané par atmo	2 (intervalle 24h) + 2 (1 semaine après)	3h	3 + 21 h durée de séchage	25 m ³	0,5-1	Liquide	2,4-4,8 kg (UE)
	2- Séchage	Activité légère	0,6	Tête entière : 1180							
Vernir un parquet	1-pose la peinture	Activité modérée	1,5	1-inhalation 2-cutané par atmo	1	2h	2 + 22h	40m ³	0,5-1	Liquide	2,4-4,8 kg (UE)
	2- Séchage	Activité légère	0,7								
Entretenir la voiture	1-polir	Activité légère	0,6	1-cutané par contact et atmo	1/mois	30mn	30mn	25 m ³ microenvi 2m ³	0,5	Liquide/émulsion	EGBE 1% TEGBE 0,2% 2PG1ME 3-5%
	2-nettoie les jantes	Activité légère	0,7	2-inhalation 1-cutané par contact et atmo	1/mois	15mn	15mn	25 m ³ microenvi 2m ³	0,5	Liquide/émulsion	
Fabriquer un modèle réduit	Collage du plastique et peinture	Activité légère	0,6	1-inhalation 2-cutané par atmo (comme peinture femme)	1/mois	2h	2h	25 m ³ microenvi 2m ³	0,5	Liquide	Colle : 3g Peinture 10g
	Epand des pesticides par pulvérisation	Activité légère	0,7	1-Inhalation 2-cutané par atmo	1/semaine	1h	1h	40m ³ microenvi 2m ³	0,5	aérosol	500mg Aucune donnée
Soigner les plantes	Ingestion d'une solution buvable	Activité légère	0,6	ingestion	1/jour	-	2 semaines	-	-	liquide	20 à 60 g/ttes = 0,6-2 mL DEGEE 25mg/20mL

Activités et paramètres d'exposition (suite)

Paramètres physiologiques							Paramètres de contact				Paramètres de concentration		
			Lieu			Durée d'utilisation par événement	Durée de contact totale	Volume de la pièce	Taux de renouvellement d'air	Forme physique du produit	Quantité de produit utilisée par événement	Fraction massique de la substance dans le produit	
			Voies d'exposition	Fréquence d'utilisation									
Volume d'air inhalé (m ³ /h) EFH		Surface cutanée (cm ²)											
Homme	Femme												
Poser de la mousse, after shave et se lave	Activité légère 0,7	Visage : 250	1-cutané par contact inhalation négligée	1/j	5mn	5 minutes (car rinçage)	-	-	-	émulsion	Shampooing 12g Crème raser 2g After shave 1,2g	Douche 5g	
Se laver et se maquiller													
Poser crème+fond de teint, démaquillant + se lave	Légère 0,6	Visage : 250	Cutané par contact Inhalation négligée	1/j	5mn	?	-	-	-	émulsion	Crème : 0,8g Fdt : 0,8g Gel douche 5g	DEGEE 2% EGPHE 1% DEGEE 2% (crème + fl)	
Laver les vitres	Lavage + suites	Légère 0,6	Mains : 840	1-inhalation 2-cutané par contact + atmo	1/mois	30mn	30mn	25m ³ 2m ³	0,5 – 1	liquide	500mg Shampooing 12g	EGBEE max 2% 2PG1ME max 2%	
Faire la vaisselle	Nettoyage	Légère 0,7	Mains : 840	1-cutané par contact + atmo 2-inhalation	2/j	10mn (2fois)	10mn (2fois)	20m ³ 2m ³	0,5 – 1	Liquide	8,8g	NEANT (AISD)	
Décaprer le four	Aspersion du produit + suites ?	Activité légère 0,7	Mains : 840	1-inhalation 2-cutané par contact	1/semestre	5mn	5mn	20m ³ 2m ³	0,5 – 1	aérosol	500mg	Absence d'EG (ADEPHY)	
Utiliser une teinture capillaire	Coloration cheveux	Activité légère 0,7	Légère 0,6	Cuir chevelu : 700	Cutané par contact	1/mois	30mn	30mn	-	Liquide ou émulsion	50g	EGBEE 2% DEGEE 9% 2PG1ME 10%	
Prendre des cours de peinture	Séjour dans la pièce	Activité légère 0,7	Cuir chevelu 700		1-inhalation 2-cutané par atmo	1/semaine	2h	2h	60m ³	1 ?	liquide	100g	

3.4.5. Recueil des données sur les EG dans les produits de consommation

Le groupe d'experts a adressé en décembre 2001 à toutes les chambres professionnelles concernées par l'une des familles de produits de consommation utilisés dans l'un ou l'autre des scénarios, une demande de communication des noms des principaux produits présents actuellement sur le marché, et les teneurs des différents EG, s'il en est (une copie d'une lettre figure en annexe, ainsi que la liste des fédérations professionnelles destinataires). L'intention du groupe d'experts était de disposer de *données actuelles* qui permettent de cadrer la gamme de concentrations des divers EG présents dans les produits de consommation, sur la base de quoi les scénarios d'exposition pouvaient être paramétrés. La considérable évolution, tant qualitative que quantitative, des usages des EG dans les produits de consommation rend en effet caduques les statistiques concernant les teneurs mesurées il y a encore 3 ou 4 ans. Un même courrier a été adressé à l'UFC-Que Choisir ? à la suite de l'audition de son représentant par le groupe d'experts. Des réponses ont été obtenues des fédérations professionnelles suivantes : la FIPEC (fédération des industries des peintures, encres, vernis et colorants), la FIP (fédération des industries de la parfumerie), l'ADEPHY (fédération regroupant des fabricants de produits d'entretien) et l'AISD, ainsi que d'une entreprise pour les produits de jardin (voir en annexes VIII et X).

3.5. Caractérisation du risque : calcul de la marge d'exposition et jugement sur leur caractère « suffisant »

Il s'agit dans un premier temps de calculer un ratio d'exposition critique. Ce ratio correspond au rapport entre la valeur repère du danger et la dose d'exposition estimée. Il est calculé pour chacun des EG et pour chacune des activités identifiées.

L'interprétation du « ratio d'exposition critique » (REC) nécessite de déterminer la valeur numérique au delà de laquelle celui-ci sera considéré comme préoccupant en termes de santé publique. Cette valeur numérique correspond à la prudence d'interprétation souhaitée compte tenu (i) des fortes incertitudes sur l'origine des données sur lesquelles la DSENO/NOAEL a été calculée (données humaines ou animales), (ii) des différences de susceptibilités au sein de la population humaine concernée ('variabilité interindividuelle'), (iii) du degré d'incertitude attaché aux données scientifiques de base (qualité des protocoles expérimentaux, mode de détermination de la DSENO...), (iv) de la gravité de l'effet sanitaire considéré, la reprotoxicité, dans le sens donné plus haut. Cette démarche est assez proche, mais inversée,

de celle qui conduit à l'établissement d'une VTR. La différence fondamentale est que, dans ce cas, la justification de la prudence relève plutôt d'un raisonnement de décideur et de gestionnaire, alors que dans le cas classique des VTR, les facteurs d'incertitude appliqués ne devraient résulter que d'un raisonnement scientifique. C'est pourquoi l'accent est principalement mis sur le choix des 'facteurs de prudence' plutôt que sur la détermination d'une « pseudo-VTR » que d'aucuns pourraient utiliser comme telle.

Pour la fixation de l'ampleur de cette « marge d'exposition », le groupe d'experts s'est arrêté à (i) un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales à l'espèce humaine (ce qui revient à considérer - hypothèse le plus souvent faite en l'absence de données directement recueillies sur l'homme - que celui-ci est plus sensible que la plus sensible des espèces animales testées²⁰), et (ii) un autre facteur 10 pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle des niveaux de susceptibilité. Au total, cela revient à accroître le REC constaté d'un facteur 100. Le groupe d'experts sait que les 'facteurs d'incertitude' peuvent varier de 3 à 10 selon la qualité des données expérimentales (nombre de doses, écart entre les doses...) ou selon les connaissances sur la toxicocinétique et la toxicodynamie comparée d'une espèce à l'autre. A défaut de données suffisantes et homogènes sur ces questions, le groupe décide d'appliquer dans chacun des cas un facteur 10, qui peut être considéré comme « prudent ».

Certains organismes recommandent une prudence supplémentaire lorsque l'effet étudié est une altération du développement. Cela se traduit par l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire de 10. L'OMS défend, de manière générale, cette position pour les effets « irréversibles », parmi lesquels les effets reprotoxiques tératogènes²¹. On notera aussi que la loi adoptée en 1996 par le Congrès américain sur la protection de la qualité de l'alimentation²² impose à l'EPA d'appliquer ce facteur de sécurité de 10 pour protéger la population infantile contre les risques d'atteinte du développement pré ou post-natal liés aux pesticides. Le groupe d'experts souligne que les études qu'il a analysées portent précisément sur des effets reprotoxiques, et qu'il n'y a donc pas lieu d'invoquer une incertitude qui serait attachée à la transposition de résultats expérimentaux obtenus chez des sujets adultes vers des sujets

²⁰ Cette hypothèse prudente est protectrice pour l'homme, mais les données toxicologiques sur cette question importante n'ont pu être étudiées complètement par le groupe d'experts

²¹ [WHO, Assessing human health risks of chemicals : derivation of guidance values for health-based exposure limits, IPCS, Environmental Health Criteria n°170, Geneva, 1994

²² Food Quality Protection Act. US Congress Titres 7 et 21, Août 1996

immatures. Cependant, la gravité des effets considérés peut conduire à vouloir être particulièrement prudent. Il s'agit-là d'une décision de gestion des risques qui relève de la responsabilité du politique, et le groupe d'experts laisse ce point à l'appréciation du décideur. Si telle devait être la décision, le REC jugé nécessaire devrait être accru d'un facteur 10, et passer à 1000.

Ainsi, la règle d'interprétation sur le jugement du caractère « excessif » de l'exposition repose sur le principe prudent selon lequel le ratio d'exposition critique devrait dépasser un facteur 100, c'est à dire que l'exposition devrait être inférieure au centième de la valeur repère (cf § 4).

Lorsque plusieurs activités sont concomitantes ou lorsque les expositions qui en résultent, avec le même EG, peuvent s'additionner (par exemple du fait de la durée de rémanence des concentrations aériennes ambiantes), l'exposition qui en résulte est cumulée. Dans d'autres circonstances, des EG différents sont en jeu au cours de la même période de temps. Le groupe d'experts a choisi de considérer que les REC correspondants sont additifs. En pratique, cela revient à exiger, en cas d'exposition cumulée à n EG ayant le même effet critique, que $\Sigma_n(1/REC) < 1/100$.

4. RESULTATS

Dans ce chapitre, sont présentés, en premier lieu, les résultats du processus de sélection des EG présentant un danger du point de vue de la reproduction masculine ou du développement embryofoetal, avec les valeurs repère du danger retenues par le groupe d'experts une fois la littérature toxicologique disponible passée au crible des critères de sélection qu'il a arrêtés. Dans une seconde section, sont exposés les résultats des estimations des expositions, pour les diverses activités de la vie courante, respectivement pour l'homme et la femme enceinte, ainsi que les valeurs des Ratios d'Exposition Critiques (REC), rapport entre les doses d'exposition estimées et les valeurs de référence du danger.

4.1. Les EG sélectionnés et les valeurs repères du danger

Le tableau III présente le résultat de la sélection opérée sur la base des critères annoncés plus haut avec, pour chaque EG, la valeur repère finalement retenue et les informations concernant

les critères qui ont conduit à retenir cette valeur, ou à ne pas retenir de valeur repère du danger pour l'EG considéré. On rappelle que, dans tous les cas, celle-ci est exprimée en ‘équivalent DSENO’ (exprimé en dose interne), en appliquant le cas échéant un facteur d’abattement conventionnel de 10 si les données scientifiques produisaient une DMENO.

On constate combien les données sont incomplètes. Sur la base des critères énoncés plus haut et des informations toxicologiques dont disposait le groupe d’experts, une DSENO pour l’altération de la fertilité chez le mâle n’a été fixée que pour un seul EG (EGME). Pour le risque teratogène, 7 sont dans ce cas : EGME, EGEE, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGDME, et 1PG2ME ; ils sont tous classés reprotoxiques de classe 2 ou 3 par l’UE. Bien que retenus par l’expertise collective de l’INSERM du fait de leur potentiel reprotoxique, EGDEE, DEGDEE, TEGME, EGIPPE, et EGBE ne peuvent faire l’objet d’une analyse quantitative du risque, en l’état actuel des informations disponibles et selon ces mêmes critères. N’y a-t-il pas, dès lors, contradiction avec le classement de certains EG comme toxiques pour la reproduction, en particulier pour la fertilité chez le mâle, par l’UE ou l’OCDE ? Ce point sera repris dans la discussion (cf 5.b).

Tableau III : Valeurs repères du danger sélectionnées pour caractériser les risques liés à l'exposition du consommateur aux éthers de glycol
(le tableau détaillé des études sur lesquelles cette sélection a été opérée figure en annexe XI ; y sont portées les références qui ont conduit aux valeurs repères)

Ether de glycol [§]	Toxicité pour la fertilité chez le mâle				Malformations		
	Inhal./ Lapin	1 mg/kg.j	30-625 ^a	10	Inhal./Lapin	10 ppm, soit 3 mg/kg.j	3-15 mg/kg.j
EGME C2		DI ^b		0		Fixé sur EGEEA [§]	
EGEE C2		DI ^b		2	Inhal./Lapin	100 ppm, soit 28,6 mg/kg.j	29-114 mg/kg.j
EGEEA C2		DI ^b		1	Orale/Souris	25 mg/kg.j	250-300 mg/kg.j
EGDME C2		DI ^b		0		DI ^b	
EGDEE		DI ^b		-		DI ^b	1
DEGME C3		DI ^b		0	Orale/Rat	600 mg/kg.j	600-1800 mg/kg.j
DEGEE		DI ^b		0		DI ^b	
DEGDME C2		DI ^b		0	Orale/Lapin	50 mg/kg.j	50-125 mg/kg.j
DEGDEE		DI ^b		0		DI ^b	
TEGDME C2		DI ^b		0	Orale/Lapin	125 mg/kg/j	125-500 mg/kg/j
							4

§ La classification des EG par l'UE est rappelée (C2 = classe 2 ; C3 = classe 3)

* Selon les cas, la « DSENO » est une donnée expérimentale observée ; dans d'autres cas, il s'agit de la DMENO divisée par 10 (cas de l'EGDME par exemple)

** Etendue des valeurs de la littérature. Dans certains cas, elle est déterminée sur des valeurs de DMENO et ne peut donc être directement comparée à la DSENO choisie

§ En raison de l'équivalence entre les éthers et les éthers esters du point de vue de la toxicité, les données acquises avec les acétates sont appliquées à l'éther correspondant, du fait de DSENO plus basses, après prise en compte des différences de poids moléculaire

^a Cette valeur extrême concerne une exposition ponctuelle de 4 heures.

^b DI : Données Insuffisantes (les critères arrêtés par le groupe d'experts ne sont pas réunis)

^d Un effet sur le développement est observé à des niveaux d'exposition supérieurs aux doses entraînant une toxicité maternelle

Valeurs repères du danger sélectionnées pour caractériser les risques liés à l'exposition du consommateur aux éthers de glycol (suite)

	DI ^b	DI ^b	DI ^b	DI ^b	3 (dont 1 signale effet)
EGnPE	DI ^b	0			
EGnPEA	DI ^b	0	DI ^b		1
EGBE	DI ^b	0	DI ^b	26-650 mg/kg.j	5
EGPhe	DI ^b	0	DI ^b		2
TEGBE	DI ^b	0	DI ^b		1
DEGBE	DI ^b	0	DI ^b		2
1PG2ME C2	DI ^b	0	Inhal./Lapin 145 ppm ou 57 mg/kg.j	145-550 ppm	3
2PG1ME	DI ^b	0		Pas d'effet observé	6
EGiPE	DI ^b	0	DI ^b		3 (1 seul publié)

^b DI : Données Insuffisantes (les critères arrêtés par le groupe d'experts ne sont pas réunis

4.2. Les expositions du consommateur et la caractérisation du risque : les niveaux d'exposition sont-ils « excessifs » ?

Les résultats qui suivent sont présentés uniquement pour les éthers de glycol pour lesquels une valeur repère du danger a été retenue par le groupe d'experts. Toutes les expositions sont exprimées en dose interne (en mg/kg.j). Deux choses sont à remarquer d'entrée :

1. Ces résultats ne représentent pas la réalité des expositions actuelles et des risques, puisque les éthers de glycol classés reprotoxiques par l'UE ne sont plus présents dans les produits de consommation, selon les indications des représentants industriels. Ils permettent cependant de porter un jugement sur les valeurs limites réglementaires de concentration des EG classés reprotoxiques dans les produits de consommation.
2. Il n'a pas été possible de rendre un résultat en terme de ratio d'exposition critique pour des éthers de glycol utilisés aujourd'hui dans les produits de consommation, car soit ils correspondent à des substances ne présentant pas de danger d'un point de vue de la reproduction, ou bien il s'agit de substances pour lesquelles aucun indice toxicologique n'a pu être retenu par le groupe d'experts, selon les critères qu'il avait définis. Sont dans ce cas : EGBE, DEGBE, DEGEE, TEGBE, EGPhE, 2PG1ME, 2PG1MEA.

4.2.1. Estimation des expositions et des REC en référence aux concentrations réglementaires autorisées en France

Cette première phase des calculs s'est intéressée aux expositions et aux risques dans l'hypothèse où les concentrations des EG dans les produits de consommation étaient identiques aux valeurs limites réglementaires selon leur classement (0,5 % pour la classe 2 et 5 % pour la classe 3, pour l'effet reprotoxique). Cela s'applique donc, théoriquement, même aux EG qui ne sont pas utilisés actuellement, et permet d'apprécier « la marge de sécurité » qu'offrent les valeurs limites actuelles²³. Le cas du 1PG2ME est particulier car il n'est pas utilisé en tant que tel mais n'est présent qu'à l'état d'impureté dans les préparations du 2PG1ME ; il sera commenté plus en détail en discussion.

1. PEINTURES, exposition de la femme enceinte

Dans tous les cas considérés ici, les REC sont faibles, largement inférieurs à la valeur 100, choisie *a priori* par le groupe d'experts (cf 3.5.2). On rappelle que des REC 'faibles' indiquent des niveaux d'expositions 'trop proches' des valeurs repère du danger ; plus ils sont forts, plus les « marges de sécurité » sont grandes. Dans certains cas, l'exposition est même supérieure à la valeur repère du danger (REC inférieur à 1) ; ils sont de l'ordre de 2,5 fois plus faibles en cas de pose de la peinture sans ventilation naturelle ; un taux de ventilation 10 fois plus élevé ne changerait pas fondamentalement la situation ; l'annexe XII, issue des travaux du CSTB sur les concentrations d'EG suite à la pose de peintures au mur propose des écarts de taux de renouvellement d'air jusqu'à un tel facteur 10.

EG	Dint 1	REC 1	Dint 2	REC 2	Dint 3	REC 3
EGME	25	0,1	48	0,06	20	0,2
EGEE	25	0,8	48	0,4	20	1
EGDME	25	1	48	0,5	20	1,2
TEGDME	25	5	48	2,6	20	6,2
DEGME	249	2,4	480	1,3	200	3
DEGDME	25	2	48	1	20	2,5
1PG2ME	25	2,2	48	1,2	20	2,9

Dint et REC: Dose interne (et Ratio d'Exposition Critique), pour les 3 circonstances d'exposition suivantes :

- 1- Fenêtres ouvertes pendant l'activité, puis fermées pendant le séchage
- 2- Fenêtres fermées durant toute la durée l'activité et du séchage
- 3- Fenêtres ouvertes durant toute la durée de l'activité et du séchage

2. PEINTURES, exposition de l'homme

EG	Dint 1	REC 1	Dint 2	REC 2	Dint 3	REC 3
EGME	24	0,04	47	0,02	20	0,05

- 1- Fenêtres ouvertes pendant l'activité, puis fermées pendant le séchage
- 2- Fenêtres fermées durant toute la durée l'activité et du séchage
- 3- Fenêtres ouvertes durant toute la durée de l'activité et du séchage

Ici aussi, pour l'EGME, les REC sont faibles, pour l'effet critique « fertilité masculine » ; comme il est rappelé plus haut, l'EGME n'a pas été retrouvé dans les produits déclarés par les représentants industriels. Mais si ceux-ci décidaient d'utiliser cet EG à la limite réglementaire

²³ Certains scénarios ont un caractère involontairement sexiste, dans le souci de ne pas multiplier les calculs

des EG reprotoxiques de catégorie 2, l'exposition induite exposerait le consommateur à un risque ; le taux de ventilation n'affecte pas ce résultat.

3. VERNIS, exposition de la femme enceinte

La conclusion est la même que pour les peintures : les limites réglementaires de 0,5 % et 5 % ne permettent pas d'assurer une exposition « suffisamment » faible pour les EG pris en considération ; encore, cela ne peut être modifié suffisamment par la seule ventilation des locaux.

EG	Dint 1	REC 1	Dint 2	REC 2	Dint 3	REC 3
EGME	14	0,2	24	0,1	12	0,3
EGEE	14	1,4	24	1	12	1,6
EGDME	14	1,8	24	1	12	2,1
TEGDME	14	9	24	5,2	12	10,4
DEGME	136	4,4	242	2,5	116	5,2
DEGDME	14	3,6	24	2,1	12	4
1PG2ME	14	4,1	24	2,1	12	4,2,2

- 1- Fenêtres ouvertes pendant l'activité, puis fermées pendant le séchage
- 2- Fenêtres fermées durant toute la durée l'activité et du séchage
- 3- Fenêtres ouvertes durant toute la durée de l'activité et du séchage

4. VERNIS, exposition de l'homme

	EG	Dint 1	REC 1	Dint 2	REC 2	Dint 3	REC 3
Eg reprotoxiques groupe 2 (0,5%)	EGME	13	0,08	24	0,04	11	0,1

Dint 1 à 3 : même légende que pour le tableau précédent

Même remarque que pour le scénario femme enceinte.

5. Activité salle de bain (utilisation de cosmétiques)

EG	Femme enceinte		Homme	
	Dint	REC	Dint	REC
EGME	0,5	6	0,2	5
EGEE	0,5	39		
EGDME	0,5	50		
TEGDME	0,5	250		

DEGME	5,5	109
DEGDME	0,5	100
1PG2ME	0,5	114

Le résultat dépend de l'EG. Si, les valeurs limites réglementaires paraissent insuffisantes pour cette utilisation pour plusieurs EG, le DEGME, le DEGDME, le TEGDME et le 1PG2ME n'induisent pas une exposition « excessive » de la femme enceinte ; pour l'homme, la concentration limite concernant l'EGME est encore trop élevée.

6. Activité entretien de la voiture

EG	EGME	EGEE	EGDME	TEGDME	DEGME	DEGDME	1PG2ME
Dint femme enceinte	4,8	4,8	4,8	4,8	48	4,8	4,8
	0,6	4	5	26	12,5	10,4	11,9
Dint homme	4,8						
	0,2						

Pour tous les EG, la valeur limite réglementaire est trop forte, pour les deux scénarios.

7. Activité entretien des vitres

EG	EGME	EGEE	EGDME	TEGDME	DEGME	DEGDME	1PG2ME
Dint femme enceinte	0,03	0,03	0,03	0,03	0,3	0,03	0,03
	100	650	830	4200	2000	1700	1900
Dint homme	0,03						
	33						

Pour cet usage, les concentrations limites permettent de réduire l'exposition à des niveaux faibles n'induisant pas de risque pour la femme enceinte, mais sont encore trop fortes pour l'homme, selon les hypothèses retenues, et pour les EG considérés.

8. Activité soins des plantes (utilisation de pesticides)

EG	Dint homme	REC
EGME	0,0008	1250

La teneur virtuelle d'EGME dans les pesticides de maison serait sans risque.

9. Activité entretien du four

EG	Dint femme enceinte	REC	Dint homme	REC
EGME	0,000005	600 000	0,000005	200 000
EGEE	0,000005	3 900 000		
EGDME	0,000005	5 000 000		
DEGME	0,00005	12 000 000		
DEGDME	0,000005	10 000 000		
TEGDME	0,000005	25 000 000		
1PG2ME	0,000005	11 400 000		

Les marges de sécurité sont ici aussi très grandes.

10. Activité lave la vaisselle

EG	Dint femme enceinte	RE C	Dint homme	RE C
EGME	1,5	2	1,5	0,7
EGEE	1,5	13		
EGDME	1,5	17		
DEGME	15	40		
DEGDME	1,5	33		
TEGDME	1,5	83		
1PG2ME	1,5	38		

Les concentrations limites seraient trop fortes pour tous les EG pour la femme ; le cas du TEGME est limite. Le REC de l'EGME pour l'homme est trop faible.

11. Activité fabrication d'un modèle réduit

EG	Dint homme	REC
EGME	0,08	13

La concentration limite dans les colles serait trop forte pour l'EGME, pour ce scénario chez l'homme.

12. Activité cours de peinture (15 personnes dans une salle)

EG	Dint femme enceinte	REC	Dint homme	REC
EGME	0,3	10	0,3	3,3
EGEE	0,3	65		
EGDME	0,3	83		
DEGME	3,1	194		
DEGDME	0,3	167		
TEGDME	0,3	417		
1PG2ME	0,3	190		

Les teneurs teneurs maximales autorisées pour les peintures en tube seraient trop fortes pour l'EGME, dans les deux sexes ; les autres EG ont des REC assez forts pour la femme.

13. Activité prise d'un médicament

La concentration limite de cet additif dans le médicament n'induit pas une exposition excessive.

EG	Dint homme	REC
EGME	0,0001	10 000

14. Activité coiffeur (utilisation d'une teinture capillaire)

On rappellera les deux hypothèses posées pour cette activité : (1) seule une fraction de 10 % du produit est absorbé, du fait du rinçage ; (2) au contraire, la vitesse de pénétration fait que la

totalité est absorbée. Ces deux situations conduisent à des résultats différents pour le DEGME et le DEGDME, mais semblable pour les autres : les expositions seraient trop élevées.

Les concentrations de ces EG dans les produits capillaires, aux valeurs limites actuelles seraient trop élevées pour EGME, et limites pour EGEE et EGDME dans le scénario minimal. Dans le scénario pénalisant, les concentrations limites seraient trop fortes pour tous les EG.

Scénario minimal
(seulement 10% du produit absorbé)

EG	Dint femme enceinte	REC
EGME	0,4	8
EGEE	0,4	49
EGDME	0,4	62
TEGDME	0,4	312
DEGME	4,2	143
DEGDME	0,4	125
1PG2ME	0,4	143

Scénario maximal
(totalité du produit absorbée)

EG	Dint femme	REC
EGME	4,2	0,7
EGEE	4,2	5
EGDME	4,2	6
TEGDME	4,2	30
DEGME	42	14
DEGDME	4,2	12
1PG2ME	4,2	14

15. Synthèse : les activités « critiques »

Au terme de cette analyse, on proposera un classement des différentes activités selon l'importance croissante des REC, lorsque ceux-ci sont inférieurs à la valeur 100 ; cela revient ainsi à classer en premier les activités les plus problématiques du point de vue des risques potentiels encourus (tableau IV page suivante). Si cette présentation a un caractère virtuel, s'agissant d'EG qui ne sont pas utilisés aux concentrations 'réglementaires', elle n'est pas dénuée d'intérêt pour 'pointer' les activités posant un problème potentiel.

4.2.2. Estimation des expositions et des REC pour les concentrations déclarées par les industriels

Le calcul de marges d'exposition est ici impossible, dans la mesure où les données toxicologiques nécessaires pour fixer des valeurs de référence du danger ont été jugées insuffisantes, en l'état actuel, par le groupe d'experts, pour les EG présents actuellement dans les produits de consommation. En effet, ont été progressivement retirés par les industriels les EG classés reprotoxiques ou fortement suspectés l'être.

Tableau IV : Ordre de classement des circonstances d'exposition les plus problématiques, selon l'éther de glycol, pour les concentrations limites réglementaires des substances reprotoxiques (sauf pour EGME, l'effet considéré concerne la femme enceinte)

EG	1	2	3	4	5	6	7	8
EGME • Femme enceinte	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle	Cosmétique	Coiffure (min)	Cours peinture
	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	vaisselle	Cours peinture	Cosmétique	Modèle réduit	Lave vitre
EGEE	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle	Cosmétique	Coiffure (min)	Cours peinture
EGDME	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle	Cosmétique	Coiffure (min)	Cours peinture
TEGDME	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle			
DEGME	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle			

DEGDME	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle		
1PG2ME	Peinture mur	Pose vernis	Produit voiture	Coiffure (max)	Lave vaisselle	Cosmétique	

5. DISCUSSION : LIMITES ET PERTINENCE

Dans cette section sont rappelées les hypothèses formulées pour procéder à cette évaluation des expositions et des risques potentiels, et sont discutées les principales sources d'incertitude du travail. Les conséquences de ces incertitudes, ainsi que des lacunes des connaissances, sur les résultats présentés plus haut sont envisagées. Dans un premier temps sont étudiées les incertitudes relatives aux dangers et à leurs paramètres quantitatifs – les valeurs repères - ; puis sont exposées les incertitudes concernant les données et calculs des doses d'exposition et des ratios d'exposition critiques.

5.1. Incertitudes sur les dangers

Les choix effectués en matière de danger par le groupe d'experts conditionnent les résultats de cette évaluation. Ils sont discutés ci-après :

- *Quelle influence a le fait de ne s'appuyer que sur les connaissances qui font consensus dans la littérature scientifique ?* Cela a conduit le groupe d'experts à limiter le champ de son investigation (i) aux seules substances pour lesquelles étaient disponibles des ouvrages de synthèse proposant une analyse solide des connaissances, et (ii) aux seuls effets reprotoxiques. Ce choix ne signifie pas que le potentiel dangereux, démontré et/ou suspecté de certains EG ne concerne que ce domaine. Il suffit de se reporter aux ouvrages de base utilisés pour cette expertise (expertise collective Inserm, Patty's) pour le constater. La brève présentation synthétique qui en est faite en 2.2 le rappelle également. Il reviendra à des travaux complémentaires d'étendre l'évaluation du risque à ces autres domaines. Il faudra alors adjoindre d'autres compétences scientifiques à l'expertise du danger et des risques. Il convient de noter que ce choix restrictif quant aux effets peut avoir des conséquences non négligeables. Le cas de l'EGBE, EG le plus utilisé à l'heure actuelle et présent dans une très grande variété de produits de consommation (voir les statistiques de production en annexe IX)

est illustratif. Les données toxicologiques actuellement disponibles n'ont pas permis de déterminer une valeur repère pour l'effet reprotoxique, en raison de l'hétérogénéité des résultats expérimentaux (voir 4.1 et la section qui suit) ; cela appelle la réalisation de nouveaux travaux sur ce sujet, que le groupe d'experts considère comme prioritaires compte tenu de l'importance de l'exposition du public à cette substance chimique. Mais l'EGBE est aussi examiné pour d'autres effets, et notamment son potentiel cancérogène, le phénomène d'hémolyse (qui a été démontré chez la souris) étant évoqué comme un possible mécanisme explicatif. Comme le soulignent les experts auditionnés (voir annexe V-1 et V-3), cela constitue une hypothèse débattue, mais les faits ne sont pas tranchés en l'état actuel des connaissances. Cet exemple, parmi d'autres (ainsi du caractère irritant pour les muqueuses respiratoires de certains EG) souligne que le fait de ne pas avoir été considéré dans ce travail partiel ne vaut pas nécessairement « absolution » pour tout effet biologique et sanitaire.

- *les différents types d'effets toxiques sur le développement qui ont servi à déterminer les valeurs repère du danger présentent-ils une cohérence sur le plan toxicologique et représentent-ils les effets les plus sensibles ?* La notion « d'effet critique » signifie que cette manifestation clinique ou biologique menaçante survient à plus faible dose que d'autres effets. On espère ainsi, en protégeant la population de l'apparition de cet effet, la protéger de tous les autres effets censés survenir à des doses plus fortes. S'assurer que tel est bien le cas avec les effets autres que reprotoxiques débordait les capacités du groupe d'experts et devra faire l'objet d'un travail spécifique. Cela est en particulier le cas pour les effets sur la fertilité féminine concernant les autres EG que l'EGME, le seul pour lesquels les DSENO respectifs des effets tératogènes et reproductifs ont pu être comparés.

Concernant la cohérence sur un plan toxicologique, la localisation et la sévérité des malformations sont variables d'une étude à l'autre ; ces effets ne sont donc pas commensurables. Ces travaux ne peuvent ainsi servir à établir une échelle de danger entre EG, d'autant que les espèces animales, les doses testées, les durées et moments de l'exposition rendent ces résultats non strictement comparables. Cependant, il faut rappeler que l'objet de ces travaux n'est pas de hiérarchiser les dangers, mais de qualifier le caractère dangereux ou non d'un EG (ici, pour les troubles du développement), en présupposant qu'un trouble du développement observé dans une espèce animale donnée est susceptible de se retrouver dans l'espèce humaine, que ce soit ou non pour le même organe cible. Les règles que le groupe d'experts a arrêtées pour sélectionner les études visent à assurer un minimum d'homogénéité

des entités morbides prises en considération. Sans être parfaites, elles ont conduit à mettre de côté plusieurs travaux, les effets décrits ayant été jugés moins convaincants. Ce souci de cohérence, et le choix de ne retenir que des effets sur lesquels un large consensus existe dans la communauté scientifique, font que certains effets sur le développement autres que tératogènes n'ont pas été pris en considération (retard de croissance, « anomalies » non classées comme malformations, « foetotoxicité » ...) ; il serait intéressant de vérifier si une définition plus large des effets critiques aurait modifié de manière appréciable le nombre d'EG pour lesquels des valeurs repère auraient été déterminées, et/ou aurait sensiblement changé les estimations des excès d'exposition. Le groupe d'experts est conscient qu'il a été amené, selon ces critères, à ne pas retenir certains travaux que leurs auteurs, ou d'autres scientifiques, ont pu présenter comme témoignant d'un effet reprotoxique. Il l'a fait parce que ces observations n'ont pu être répliquées ou parce qu'elles étaient insuffisamment documentées dans les publications. C'est une situation habituelle en toxicologie ou épidémiologie environnementale, que certains effets allégués comme nocifs par une étude soit contredits ou non vérifiés par une ou des autres. Un travail isolé, même de bonne qualité, ne peut être considéré comme démonstratif ; encore moins un travail partiel ou critiquable sur le plan méthodologique. Il rend impératif, en revanche, un effort de vérification. En recommandant, dans de tels cas, la réalisation de nouvelles recherches, le groupe d'experts joue pleinement son rôle de vigilance et de prudence.

- *peut-on exclure un effet tératogène en cas de toxicité maternelle à des niveaux de dose proches ?* Est-ce qu'un effet nocif sur le développement pourrait résulter d'un effet sur la mère ? Cela est peu vraisemblable, en l'état actuel des connaissances, car les niveaux d'exposition chez l'utilisatrice de produits de consommation contenant des EG n'apparaissent pas de nature à induire une dégradation de la santé de la future mère telle que cela puisse entraîner un effet indirect sur le développement de l'embryon ou du fœtus. La situation est en cela différente des circonstances d'exposition auxquels sont soumis les animaux lors des expériences d'embryo-foeto-toxicité, qui peuvent en effet parfois altérer directement la santé des femelles gestantes, pour certaines doses élevées (baisse de poids, baisse de la prise alimentaire ...) ; elle est également différente des circonstances d'exposition professionnelles, qui ne sont pas l'objet de cette évaluation. Le groupe d'experts a donc adopté cette règle qui tend à disqualifier, pour la démonstration d'un effet teratogène, les études qui montrent une toxicité maternelle à doses plus faibles. Pourtant, dans deux cas (DEGDME et TEGDME), une valeur repère d'un danger tératogène a été retenue, alors que les études toxicologiques

montraient un tel effet pour le même niveau de dose que celui entraînant une toxicité maternelle. Le groupe d'experts a en effet considéré que l'on ne pouvait exclure qu'une exposition ponctuelle d'une femme enceinte, sans induire une toxicité maternelle dans l'espèce humaine, pourrait cependant être embryotoxique. Cette hypothèse est « prudente ».

- *les troubles de la fertilité masculine qui sont potentiellement associés aux expositions estimées dans ce travail sont-ils graves ?* La description du processus de maturation des spermatozoïdes, qui figure en annexe, souligne qu'une baisse provisoire de leur nombre ou de leur fonction, consécutive par exemple à une exposition importante mais ponctuelle, ne se traduira pas, le plus souvent, par une impossibilité à procréer ; l'aptitude à procréer peut, dans ce cas, être retardée d'un ou deux cycles. Il s'agit plutôt d'une moindre probabilité de concevoir, pendant un temps limité, mais cette fonction sera recouvrée si l'agression ne se répète pas. C'est pourquoi le scénario devrait comporter une répétition au moins bimestrielle des « expositions menaçantes ». Cette condition n'a pas été formellement respectée en pratique, puisque la « fenêtre d'observation » portait sur une seule période de 15 jours. Pour autant, la multiplicité des occasions de contact et d'exposition aux EG dans les produits de consommation rend tout à fait plausible une telle répétition, et le groupe a jugé raisonnable d'en rester à cette séquence tronquée, conscient que les résultats étaient de ce fait conservateurs.
- *combien d'études sont exigibles pour arrêter des valeurs repère du danger ?* Ne peut-on pas considérer qu'une seule étude de qualité, et nettement démonstrative d'un effet, pourrait suffire à identifier un seuil d'effet ou, le cas échéant, une fonction dose-effet ? Le groupe d'experts a été partagé sur ce point, plusieurs considérant qu'il faut parfois savoir faire au mieux avec les données dont on dispose. Mais tous soulignent que la réplication des résultats expérimentaux est essentielle, même lorsqu'un travail a été publié et réalisé par une équipe réputée de qualité. Le groupe a ainsi considéré qu'il peut être imprudent de tirer des conclusions susceptibles d'avoir des conséquences réglementaires sérieuses en se basant sur une seule étude, et a préféré, dans ce cas, renvoyer à une analyse plus approfondie des données. Cette position peut parfois conduire à des situations apparemment paradoxales. Ainsi pour le DEGME : il existe une étude unique chez le lapin exposé par voie dermique qui n'est pas utilisée ici, car jugée insuffisante (selon les critères définis), alors même que l'exposition se produit majoritairement par contact cutané ; au contraire ont été utilisées pour ce travail des études par voie orale, plus nombreuses, mais qui sont a priori moins pertinentes

en terme de voie d'exposition. Le groupe d'experts assume ce paradoxe, faisant le choix de la justification solide des valeurs repères du danger, en raison même de leur importance pour fonder les règles de gestion des risques. Il l'assume d'autant plus que les pratiques de publications scientifiques font que les études conduisant à des résultats négatifs sont encore trop rarement publiées dans des revues à comité de lecture, base de la documentation sur laquelle s'est appuyée le rapport. Il conviendrait alors de s'interroger, selon un raisonnement symétrique, sur le nombre d'études négatives nécessaires pour permettre d'affirmer l'absence de nocivité d'une substance, dans la gamme des expositions étudiées ? Cette question, qui sortait du cadre de cette expertise, est évidemment d'importance, dans le contexte d'une production d'un nombre élevé de substances chimiques conduisant à un contact avec des personnes (travailleurs, consommateurs et/ou populations générale), et, en regard, du nombre relativement faible de laboratoires équipés pour réaliser des études toxicologiques de qualité.

Une mention particulière doit être faite ici de l'isomère β du PGME, le 1PG2ME, classé reprotoxique de catégorie 2. Le groupe d'experts disposait d'un faible nombre d'études toxicologiques pour définir sa valeur repère du danger. Deux études ont montré des malformations (cf annexe XI), ainsi qu'une troisième portant sur un très petit nombre de souris. Les données sont donc fragiles, y compris en regard des critères retenus par le groupe d'experts, et il est hautement prioritaire de poursuivre cette expertise en dressant un inventaire des travaux disponibles sur le 1PG2ME pour les analyser de manière approfondie, compte tenu de la présence habituelle de cet isomère, en tant qu'impureté, dans le 2PG1ME ; ce dernier est en effet fréquemment utilisé dans des produits de consommation²⁴.

- *seules des études dont les résultats ont fait l'objet de publications dans des revues scientifiques « à comité de lecture » sont-elles utilisables pour ce travail ?* La position du groupe d'experts est également partagée sur ce point. Elle part du postulat qu'une critique indépendante des publications scientifiques est un élément important d'une politique qualité, même si elle ne la garantit pas absolument. Cette exigence fait consensus dans la communauté scientifique, mais elle se heurte encore aux lois économiques de la production des substances chimiques, monde dans lequel il n'est pas de règle de livrer systématiquement les travaux expérimentaux à une lecture extérieure, notamment pour des raisons de secret de fabrication.

²⁴ Dentan A, Devanthéry A., De Peyer JE., Droz PO. Propylene glycol monomethyl ether(PGME) exposure . 2. Identification of products containing PGME, their importance and their use in Switzerland. Int Arch Occup Environ Health 2000, 73 : 349-351.

Le respect de ce secret ne peut, selon plusieurs membres du groupe d'experts, s'opposer à cette exigence de qualité, qui leur paraît plus forte encore, et qui passe à la fois par le respect de procédures d'accréditation et par une démarche transparente de « critique par les pairs ».

5.2. Les scénarios d'exposition sont-ils réalistes ?

La section 3.4 expose les procédures retenues pour « scénariser », puis modéliser l'exposition des deux consommateurs-types choisis par le groupe d'experts. L'annexe XIII expose de manière détaillée les procédures de calcul et les hypothèses formulées, lorsque les données réelles faisaient défaut. Il importe de comprendre que les résultats de cette évaluation des expositions sont largement dépendants des méthodes et des hypothèses adoptées. Beaucoup sont directement issues des procédures qui ont cours au plan européen. Sans en assurer pour autant la validité, cela permet tout au moins de faciliter la comparaison des résultats. Parmi les points qui peuvent affecter ces résultats, plusieurs méritent discussion complémentaire.

S'agissant du scénario masculin, n'ont pas été considérées en pratique, des expositions itératives sur une période excédant 15 j ; cela tend à faire en sorte que les calculs de REC fournissent une mesure surestimée du risque encouru. Cette surestimation potentielle est cependant tempérée par le fait que la présence multiforme d'EG dans les activités de la vie quotidienne occasionne des expositions répétées dans le temps.

En revanche, un possible facteur de sous-estimation de l'exposition et des risques réside dans la non prise en compte réaliste de la durée du relargage des EG après l'usage de produits en contenant, sur une large surface (cas de la peinture ou de la vitrification). La littérature et l'audition du CSTB et de Valérie Février (voir en annexe X-8) montrent l'importance des phénomènes d'imprégnation des supports et la présence de « réservoirs » (par exemple des rayonnages de bibliothèque, des archives, des tentures murales et pièces de tapisseries). Ces phénomènes, encore mal compris, tendraient à prolonger l'exposition sur une longue durée. Cela conforte la pertinence du scénario jeune homme, bien qu'il ne considère pas la répétition des activités exposantes sur une longue durée. Pour l'effet trouble du développement, ce phénomène de relargage accroît la probabilité de contacts et peut conduire à ce qu'une exposition intervienne à un moment critique de l'embryogenèse.

Il existe peu de données françaises pouvant servir de base de comparaison entre les concentrations environnementales prédites par modélisation dans ce travail et celles mesurées

effectivement dans les domiciles. Les données de l'étude pilote conduite par l'Observatoire de la Qualité de l'Air intérieur (OQAI), et présentées publiquement en avril 2002, fournissent certaines informations, mais elles n'avaient pas pour objet d'être représentatives, dans la mesure où il s'agissait d'une étude de faisabilité. Cette campagne pilote, conduite en 2001 a porté sur 90 logements et 9 écoles répartis dans 3 régions. Elle a recherché, par prélèvement passif (tubes Radiello analysés par chromatographie gazeuse) 3 éthers de glycol : un éther de la série P, le 1-méthoxy-2-propanol (2PG1ME) et deux éthers de la série E, le 2-butoxyéthanol (EGBE) et le 2-éthoxyéthanol (EGEE). Les résultats synthétiques de cette étude de faisabilité figurent en annexe X-7, avec le compte-rendu de l'audition de Séverine Kirchner.

Le journal Que Choisir a appelé en janvier 2001 ses lecteurs à analyser la présence de divers COV et 9 éthers de glycol dans l'air de leurs logements²⁵, au moyen de tubes de prélèvement passifs Radiello ; cette étude a été réalisée par le département des Essais Comparatifs de l'UFC-Que Choisir ? Plus de 850 foyers ont répondu à cet appel. Les personnes commandaient au journal leur tube de prélèvement qu'ils laissaient en place, dans la pièce de leur choix, pendant une semaine. L'échantillonnage était donc réalisé par les lecteurs eux-mêmes. La principale conclusion de la revue est résumée ainsi : « Considérée jusqu'à très récemment comme marginale, voire inexistante, l'exposition des consommateurs se révèle d'une banalité inattendue. C'est l'enseignement premier de cette étude qui met en évidence le caractère ubiquitaire des éthers de glycol dans l'air intérieur des locaux d'habitation ». Selon ces données, qui, en raison des procédures suivies, ne prétendent pas non plus être représentatives, « plus de 6 % des logements étudiés présentent dans l'air intérieur des concentrations d'éthers de glycol supérieures à 50 µg/m³ d'air », aussi bien des éthers de glycol de la série P que de la série E, moins de 1 % des foyers étudiés n'ayant pas retrouvé d'éthers de glycol. Pour l'association, « chez de nombreux lecteurs, des niveaux élevés d'éthers de glycol ont été mis en évidence. Les délais de plusieurs mois, entre nos mesures et l'application par exemple d'une peinture ou d'un vitrificateur, démontrent la rémanence remarquable de ce groupe de polluants ».

²⁵ Les 9 éthers de glycol (4 de la série « E » et 5 de la série « P ») recherchés étaient : pour la série « E » l'EGEE et son acétate, l'EGBE et le DEGBE ; pour la série « P », le 2PG1ME, le 2PG1EE, le 2PG1BE, le DPGME et le 1PG2MEA.

La concentration moyenne pour le total des EG était $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (dont $11,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les EG propyléniques et $6,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les éthyléniques). Pour l'EGEE, par exemple, la moyenne se situe à $1,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (sur 559 résultats ; maximum à $13,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ; 24 % des résultats sont supérieurs à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,2 % supérieurs à $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les ordres de grandeur retrouvés sont comparables à ceux issus de l'étude de faisabilité du CSTB, pour les 3 EG qui étaient communs.

Comment comparer les résultats de ces mesures avec ceux de la modélisation ? La modélisation faite à partir de l'activité peinture dans la maison, dans des médiocres conditions de ventilation ($0,5$ à 1 vol/h , c'est-à-dire fenêtres fermées) conduit à une dose proche de 25 mg/kg.j . Cette valeur serait 7100 fois supérieure à l'exposition qui résulterait de l'inhalation continue, pendant 24 h, de la concentration maximale retrouvée dans l'enquête de Que choisir ? ($13,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)²⁶. Pour interpréter de tels écarts, il faut tenir compte des différences des conditions : l'enquête de Que choisir ? concerne des teneurs résiduelles d'EG dans les logements et moyenne les concentrations sur une semaine, alors que le modèle s'intéresse aux concentrations dans l'air au cours des 24 h qui suivent immédiatement la pose de la peinture. Le document produit par le CSTB à la demande du groupe d'experts au sujet des concentrations résultant de la pose de peinture sur les murs d'une pièce peu ventilée montre que les concentrations (dans le cas visé, de l'EGBE, mais des concentrations du même ordre de grandeur ont été décrites dans la littérature pour le DEGBE [cf annexe X-7]) peuvent atteindre, voire dépasser $10\,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$, et rester à des niveaux largement supérieurs à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 24 heures (ce document figure en annexe XII). En cas de bonne ventilation de la pièce peinte, les niveaux sont plus faibles (d'un facteur 10) et rejoignent le « bruit de fond » en approximativement 24 h. Ainsi, les valeurs modélisées témoignent du caractère prudent (c'est-à-dire pénalisant) des procédures de modélisation des expositions, car elles se basent sur des hypothèses pessimistes (ici, le taux de ventilation) mais certainement pas irréalistes. On notera que les situations dans lesquelles le CSTB a réalisé ses essais négligent le phénomène de relargage de vapeurs par la matrice de la paroi peinte ou par les éléments de mobilier qui peuvent servir de réservoir pendant une longue durée. D'un autre côté, il convient de vérifier si les concentrations d'EG dans les peintures testées par le CSTB en 1997-1999 représentent encore les teneurs actuelles.

²⁶ Sous l'hypothèse d'un débit de $1 \text{ m}^3/\text{h}$, pour une femme de 70 Kg , avec un taux de pénétration de 75 %, la dose interne résultante serait de $3,5 \mu\text{g}/\text{Kg.j}$.

5.3. Interprétation des REC

Les résultats obtenus au cours de ce travail montrent des écarts importants des ratios d'exposition critiques selon les substances et les activités. Bien qu'il s'agisse de quantités, les REC doivent plutôt être interprétés de manière qualitative car ils ne mesurent pas des probabilités au sens mathématique du terme. On ne peut pas conclure qu'un EG qui présenterait un REC de 1 occasionne un risque 100 fois plus fort qu'un autre, dont le REC serait de 100. En revanche, le premier mérite certainement une vigilance particulière, en regard du second, et cela pourrait conduire à arrêter, pour le premier, des mesures de gestion des risques qui seraient jugées non justifiées pour le second. Il ne semble en revanche pas intéressant d'établir une hiérarchie parmi ceux qui posent problème car les niveaux d'exposition des populations étant comparés avec des valeurs repères du danger auxquelles aucun facteur de sécurité n'a été appliqué, il est indispensable que des actions correctives soient mises en œuvre.

Il est intéressant de comparer, pour l'EGEE, le seul parmi les EG mesurés au cours de l'enquête menée par *Que choisir ?* exposée plus haut pour lequel peut être estimé un REC, les valeurs issues de ce travail avec celles obtenues en estimant les doses d'exposition à partir des mesures environnementales dans les domiciles recueillies au cours de l'enquête de *Que choisir ?*. En prenant en compte les valeurs de concentrations atmosphériques supérieures à 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,2 % des 754 répondants) et la valeur repère du danger teratogène de l'EGEE (28,6 mg/kg.j), on aboutit à un REC de l'ordre de 10 000, ratio qui ne laisserait craindre aucun risque. C'est donc, selon ces données, au décours d'une activité particulière telle que la pose de peintures que se produit une exposition forte, et non en 'bruit de fond' lié à la présence résiduelle d'EG ; on notera que cette assertion doit être tempérée par les résultats des travaux montrant une forte rémanence des vapeurs des peintures, sur des semaines, voire des mois. Cette comparaison ne peut être faite pour les autres EG, pour lesquels on ne dispose pas de valeur repère du danger.

Les expositions et les REC calculés pour les valeurs limites réglementaires des EG classés reprotoxiques ont bien sûr un caractère virtuel, dans la mesure où ils ne sont plus utilisés par les industriels dans les produits de consommation. De nouveau, le cas du 1PG2ME est à mettre à part sur ce plan. Impureté lors de la production de 2PG1ME, il est donc présent avec cet EG fréquemment utilisé, à des teneurs garanties inférieures à 0,5 % par les producteurs du

PGME. L'exposition réelle ainsi encourue doit donc tenir compte de la concentration de 2PG1ME présent dans le produit. Les données industrielles (voir annexe VIII) indiquent la présence de cet EG à des teneurs de l'ordre de 1 % dans des peintures, et de 3 à 5 % dans des vitrificateurs ; cela conduit à des concentrations de 1PG2ME variant, selon les cas, de 0,005 à 0,025 %. Ces valeurs sont très faibles. Et pourtant, les calculs présentés au chapitre résultats indiquent qu'elles ne permettraient pas de garantir l'absence de risque (une fois prise en compte la concentration du 2PG1ME dans les peintures et vernis), sous réserve de la validité des bases de ces calculs. A quels niveaux faudrait-il alors se situer ? Le tableau suivant tente de répondre à cette question. Il indique quelle serait la concentration maximum de l'EG PGME effectivement utilisé (le 2PG1ME) qu'il faudrait avoir dans divers produits de consommation (en supposant qu'il y présente un intérêt) dans le cas de figure où le degré d'impureté par du 1PG2ME serait de 0,5 % ; c'est pour les peintures murales d'intérieur et les vitrificateurs que la concentration limite représenterait un facteur limitant, par rapport à la situation actuelle. Cela revient à dire qu'il faudrait encore réduire de l'ordre de 3 fois la teneur de cette impureté dans le 2PG1ME contenu dans des peintures ou des vitrificateurs, en deçà du taux actuellement garanti de 0,5 %. L'écart par rapport à la « marge de sécurité » désirée (un REC de 100) est beaucoup plus faible que pour les autres EG classés reprotoxiques 2, et se situe dans le domaine d'incertitude des estimations des REC : l'incertitude relative à la valeur repère du danger, et les incertitudes concernant les hypothèses de calcul et scénarios d'exposition. Dans ces conditions, le 1PG2ME relève plus d'une priorité d'étude que d'une urgence d'action.

Tableau V : Concentrations limites (en %) de 2PG1ME dans des produits de consommation qui garantirait l'absence de risque reprotoxique*

Peinture murale	Vernis parquet	Cosmétique	Savon lave vaisselle	Produit voiture	Produit coiffure
1	2	90	40	12	13

* compte tenu des hypothèses de calcul et des scénarios d'exposition

6. CONCLUSIONS DU GROUPE D'EXPERTS

En bref, les principaux résultats de ce travail sont les suivants :

- Les industriels ont sensiblement fait évoluer leur utilisation des EG, que ce soit en réduisant les concentrations utilisées dans les produits de consommation ou, le plus souvent, en substituant des EG connus ou réputés pour leur potentiel dangereux, par d'autres EG réputés moins (ou non) dangereux ; cela s'observe particulièrement en France, où l'on assiste à un glissement progressif vers des EG de la série propylénique.

- En regard des valeurs repères du danger et de la « marge de sécurité » adoptée par le groupe d'experts (un facteur 100 par rapport aux doses ayant entraîné des effets reprotoxiques chez l'animal), il apparaît que les concentrations limites réglementaires autorisées aujourd'hui pour l'ensemble des EG classés reprotoxiques de catégories 2 ou 3 ne permettent pas d'assurer des expositions suffisamment basses lors de l'utilisation de peintures d'intérieur, de vitrificateurs de planchers, de produits de vaisselle, de colles pour plastique, de teintures pour cheveux ou de peintures pour amateurs (cela dépend ici de l'EG) par un consommateur qui serait une femme enceinte ou un homme en âge de procréer.

- Les valeurs moyennes, et même les valeurs extrêmes des concentrations résiduelles des EG retrouvés dans les habitats des quelques 850 participants de l'enquête de la revue *Que choisir ?* sont basses et ne laissent présager aucun danger, du point de vue de la reproduction. Non représentatives, ces données n'autorisent cependant pas une extrapolation à la population générale, mais constituent une base d'information très intéressante qu'il convient d'analyser de manière approfondie.

Ces résultats pourraient être considérés comme préoccupants, en particulier en regard de la situation qui a prévalu dans le passé, avec des teneurs des EG reprotoxiques nettement plus fortes qu'aujourd'hui. Ne pourrait-on pas s'attendre, dans ces conditions, à ce que les conséquences redoutées de cette exposition soient plus manifestes ? A défaut, cela ne vient-il pas invalider les bases scientifiques sur la nocivité de ces EG ? Ces questions conduisent le groupe d'experts à proposer les réflexions suivantes :

1. En posant la question de la signification, voire la crédibilité sanitaire des résultats obtenus, il faut considérer les très sérieuses insuffisances du dispositif de surveillance épidémiologique, dans notre pays en particulier, jusqu'à une date récente, qui rendent très difficile l'identification de phénomènes sanitaires qui ne seraient pas de grande ampleur. De plus, les effets reprotoxiques dont il est question ne sont pas du tout spécifiques d'une

cause ou catégorie de causes donnée (ici, une exposition à des substances chimiques liées à des produits de consommation), ce qui accroît encore la difficulté du repérage de tels phénomènes et de l'établissement d'une relation causale. Enfin, les données ne sont pas certaines en ce qui concerne la susceptibilité différentielle de l'homme et des espèces animales testées dans les travaux toxicologiques.

2. groupe d'experts s'est attaché à proposer, au travers de sa démarche, et au-delà du cas particulier des éthers de glycol, une approche qui contribue, dans le domaine de l'évaluation du danger et des risques des substances chimiques, à une plus grande cohérence et une meilleure transparence des critères fondant les recommandations portées aux responsables de la gestion des risques. Il ne prétend nullement avoir fait œuvre pionnière ni exemplaire, au plan international ; il ne prétend pas non plus donner aux valeurs repère du danger qu'il a retenues une autorité scientifique indiscutable. Mais il pense que ce souci devrait se traduire de manière nettement plus forte, au plan national, avec des conséquences organisationnelles majeures dans la mise en oeuvre concrète des procédures d'évaluation du danger et du risque, et dans la structuration de l'expertise correspondante en France. C'est pourquoi, le groupe d'experts espère alimenter les débats sur ce sujet en France, dans le souci de renforcer le positionnement des autorités nationales compétentes, dans le contexte européen, espace naturel de détermination de la politique de sécurité sanitaire des substances chimiques.
3. Dans ce contexte européen, le groupe d'experts est conscient que la démarche adoptée peut, dans certains cas, introduire une discordance pour tel ou tel EG entre des positions adoptées par les instances ad hoc au sein de l'Union et ses propositions. Mais cela ne traduit nullement, dans l'esprit du groupe d'experts, le fait que les uns ou les autres ont tort ; cela manifeste plus simplement le caractère à ce jour non figé des procédures d'évaluation des substances chimiques et des doctrines scientifiques qui les fondent. De plus, autre raison expliquant de tels écarts avec certaines conclusions de classement de l'UE, il faut avoir à l'esprit que la détermination d'une valeur « sans danger » ou d'une relation dose-réponse graduée exige des informations plus complètes et d'une autre nature que le fait de classer une substance chimique comme toxique. Par exemple, l'EGEE est classé toxique pour la fertilité chez le mâle ; pour autant, le groupe d'experts n'a pas jugé qu'il disposait de données en nombre et en qualité suffisants pour dériver un DSENO/LOAEL qu'il puisse proposer comme valeur repère pour la gestion de ce risque.

A l'évidence, une telle situation appelle le lancement de travaux toxicologiques pour lever cette apparente contradiction.

4. On retiendra aussi qu'il serait totalement contraire à l'approche du groupe d'experts de conclure que le fait, pour un EG, de ne pas avoir fait l'objet ici d'une évaluation quantitative du risque signifie qu'il ne présente aucun danger ni n'occasionne aucun risque. Le cas de EGBE est illustratif. Avec 5 études prises en considération, le groupe d'experts n'a pu déterminer une valeur repère du danger car, s'il existe une suspicion d'effet toxique tératogène, basée sur une étude d'exposition in vitro au métabolite acide, cela n'a pas été démontré en expérimentation in vivo. De plus, les travaux relatifs à des effets non tératogènes montrent un écart de doses important entre les voies et espèces testées, témoignant d'un forte hétérogénéité des résultats ; enfin, des effets ont été observés à un niveau de dose élevé qui se trouve associé à une toxicité maternelle. L'ensemble de ces facteurs limitants a conduit le groupe d'experts à sa décision. Mais il est clair que cela appelle une analyse critique approfondie des publications et, s'il y a lieu, la conduite de nouvelles expérimentations, plus adaptées à la détermination des effets tératogènes. Il serait évidemment erroné d'en conclure que l'EGBE, en cours d'évaluation au niveau de l'UE, ne présente aucun danger pour le développement (on ne reviendra pas ici sur les autres types d'effet pour lesquels l'EGBE est expertisé). D'autres exemples illustrant ce point sont EGDEE, EGiPE et DEGBE, qui avaient été 'pointés' par l'expertise collective de l'Inserm pour leur potentiel reprotoxique, et pour lesquels le groupe d'experts n'a pu procéder à une caractérisation quantitative du risque, faute de données jugées suffisantes ; en revanche, pour DEGDEE et TEGEE, autres EG soulignés par l'Inserm, l'étude des publications toxicologiques n'a pas confirmé ce potentiel dangereux, pour cette catégorie d'effets.
5. Ce travail aura certainement montré à chacun combien doit être soigneuse la démarche d'identification des dangers et d'appréciation des risques, exercices qui exigent un travail d'analyse critique approfondi de l'ensemble de la littérature scientifique, et l'adoption de règles de jugement claires et explicites. Malheureusement, en raison de la sous-évaluation de l'effort et de l'organisation nécessaires pour procéder à cette évaluation, de la part des autorités publiques, le groupe n'était pas en mesure de répondre pleinement à ces questions. C'est précisément parce qu'il ne pouvait faire ce travail d'analyse critique sur une large gamme de substances et d'effets ; parce que, aussi, il ne pouvait s'assurer du

caractère exhaustif des publications toxicologiques de base ni, bien entendu les relire toutes individuellement, que le groupe a restreint singulièrement son champ et a jugé qu'un minimum d'homogénéité entre des études en nombre « suffisant » était nécessaire. Cela a abouti à mettre de côté un grand nombre de substances ne satisfaisant pas ces exigences. Un tel travail approfondi et plus large reste à faire. Avec les moyens appropriés.

A ce stade, il est nécessaire d'utiliser ces résultats pour tenter de répondre aux questions posées par la Direction Générale de la Santé dans sa saisine. Ces réponses se déclinent en deux parties : celles qui permettront d'envisager des actions de gestion du risque et celles qui relèvent de l'amélioration des connaissances.

7. REPONSES A LA DGS

7.1. Conclusions pour la gestion du risque

7.1.1. Limites de concentration des EG dans les produits destinés au public

La concentration limite de 0,5 % (respectivement 5 %) pour les EG classés reprotoxiques de catégorie 2 (3) qui ont pu être étudiés n'est pas suffisamment basse ; dans plusieurs cas, surtout pour les peintures et vernis, cette concentration devrait encore être diminuée d'un facteur de l'ordre de 10 à 100, en se basant sur les valeurs repère du danger déterminées pour les EG les mieux connus actuellement. Des EG présentent-ils encore un intérêt technique à des concentrations si basses ? On notera que la logique de la réglementation européenne conduit à fixer de manière générique une même valeur limite de concentration pour tous les EG reprotoxiques actuels ou à venir (respectivement selon leur classement en catégorie 2 ou 3), indépendamment des valeurs repères du danger. Compréhensible sur le plan opérationnel, cette logique est peu satisfaisante sur le plan toxicologique.

7.1.2. Conseils et/ou restrictions d'usage des EG destinés aux consommateurs (ventilation des locaux ...).

La faiblesse des marges disponibles (ce dont témoignent les REC parfois même inférieurs à 1), fait que la seule information des utilisateurs ne paraît pas suffisante pour supprimer tout

risque, pour les produits et usages qui sont montrés ici problématiques. Si la pose de peinture dans un local bien ventilé permet de réduire fortement les concentrations d'EG dans l'air de la pièce (d'un facteur 10, selon les données du CSTB), les REC pourraient cependant être insuffisants pour certains EG ; de plus, il ne peut être exclu que des utilisateurs, même informés, soient conduits à limiter l'aération de leur logement dans certaines conditions (en hiver par exemple). Mais cette conclusion ne peut être extrapolée aux nombreux EG qui n'ont pas été pris en considération, et demeure donc la nécessité d'améliorer l'information des consommateurs sur les conditions d'utilisation de produits contenant des EG qui permettent de réduire les expositions ; est visé en premier lieu le besoin d'aération des locaux pendant et après usage.

7.1.3. Critique de l'information délivrée sur les produits de consommation

Pour construire des scénarios d'exposition ont été recherchées auprès des industriels des données relatives aux concentrations des EG dans les produits d'usage courant. Les responsables professionnels ont fourni les informations demandées par le groupe d'experts, mais ce travail a confirmé les insuffisances de l'information du consommateur. Des mesures devraient être prises afin de permettre une meilleure accessibilité du public aux données relatives à la composition complète des produits. Si la grande majorité des consommateurs de base ne se soucient aucunement de lire dans le détail les notices et étiquettes, il en est que cela intéresse, et le rôle des associations est de faire ce travail de vigilance au nom des consommateurs de base. Encore faut-il qu'elles puissent jouer ce rôle en ayant accès à ces informations.

7.2. Propositions pour l'amélioration des connaissances

Evaluer les risques de substances chimiques exige de disposer à la fois de données fiables sur les dangers et sur les expositions. Rares sont, à l'heure actuelle, les EG pour lesquels ces deux ordres d'informations sont disponibles. Le tableau suivant résume les différents registres d'action à promouvoir, selon la qualité des informations disponibles. Comme tout essai de systématisation, il ne peut faire apparaître toutes les nuances. Les deux sections suivantes exposent, de manière plus détaillée, les EG qui devraient faire l'objet de travaux prioritaires, dans l'un ou l'autre de ces registres.

Nature des informations	Exposition bien connue	Exposition mal connue
Danger bien connu	Evaluation du risque fondée	Rassembler des données d'exposition ; évaluation du risque possible par modélisation, mais à valider par des mesures
Danger mal connu	Développer la recherche toxicologique et épidémiologique ; priorité à donner aux expositions les plus importantes	Développer la recherche sur les dangers et l'exposition ; évaluation du risque inappropriée

7.2.1. Mieux connaître l'exposition des consommateurs

Connaissance des ambiances dans les locaux. Les travaux de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur vont permettre de mieux connaître les teneurs intérieures des EG dans un échantillon représentatif de domiciles et écoles. La liste des composés mesurés lors de l'étude pilote devrait être élargie et comporter les EG déclarés comme les plus utilisés dans les produits de consommation : EGBE et son acétate EGBEA, DEGEE, DEGBE et son acétate, EGPhE TEGBE, 2PG1ME et son acétate ; le DPGME est également utilisé dans divers produits, mais le groupe d'experts n'a pas de données sur les volumes produits ou importés en France.

Par ailleurs, il est important que des études soient conduites sur la question du stockage des vapeurs d'EG par des éléments mobilier ou immobiliers intérieurs (phénomène de « réservoir »), et la durée du relargage qui en résulte ; des essais en conditions réalistes devraient ainsi être effectués à l'initiative du CSTB. Dans le même objectif, cet organisme devrait réaliser une étude de mesure des concentrations d'EG présents dans les peintures, non plus seulement en condition expérimentale (cf annexe XII) mais en situation réelle de terrain, au cours de la pose de peinture dans un (ou plusieurs) logement(s), ce qui permettrait de vérifier la représentativité des mesures en conditions expérimentales et des estimations des modèles utilisés actuellement au sein de l'UE.

7.2.2. Mieux connaître le danger

Des EG prioritaires pour les effets sur la fertilité et le développement. Certains EG sont utilisés largement. Pour autant, le groupe d'experts n'a pu évaluer les risques éventuellement

encourus, car il ne pouvait s'appuyer sur les publications disponibles, jugées hétérogènes ou insuffisamment documentées ; cela appelle d'abord un travail d'expertise toxicologique approfondi des publications sources ; sont dans ce cas l'EGBE, l'EGiPE, et EGnPE, pour les effets sur le développement, et EGDME pour les effets sur la fertilité masculine. Pour d'autres, ce sont les connaissances de base qui sont insuffisantes. Ils devraient faire l'objet de recherches (reproto)toxicologiques prioritaires ; c'est le cas en particulier de EGDEE, DEGEE et DEGBE (ce dernier pour l'observation d'une toxicité maternelle pour de faibles doses) pour les effets sur le développement, et de DEGDME, pour les effets sur la fertilité masculine. Par ailleurs, on ne peut que constater, comme l'avait fait le groupe d'experts réuni par l'Inserm, le faible nombre de données publiées pour les EG propyléniques, qui se substituent progressivement à ceux de la série éthylénique. Une forte priorité devrait être donnée à la connaissance de la toxicité des isomères β et énantiomères du monopropylène glycol, et plus généralement des EG de la série propylénique, compte tenu de l'exemple de la reprotoxicité du 1PG2ME.

Les données relatives à l'altération de la fertilité féminine sont encore plus lacunaires que pour la fertilité masculine. Il est important qu'un programme de recherche soit lancé, si possible au niveau européen, sur cet aspect du potentiel dangereux des EG déjà mis en lumière par l'expertise collective de l'Inserm.

Des effets insuffisamment étudiés. Le groupe d'experts n'a pu se pencher de manière approfondie sur les autres effets attribués à certains EG. Les experts extérieurs auditionnés ont suggéré des voies de recherche. Ainsi, pour les potentiels cancerogène ou immunotoxique (ou immunostimulant) des EG, ils convergent pour souligner que la question serait plus pertinente si elle était posée en terme d'expositions conjointes à plusieurs polluants. Il serait utile d'explorer plus largement les effets sur le système immunitaire des composés organiques volatils (COVs). La toxicovigilance dans le domaine, encore imparfaitement caractérisé, du « syndrome de sensibilité chimique multiple » devrait être renforcée. Dans le même esprit, la possibilité qu'une co-exposition à des agents genotoxiques connus et à des EG tels que l'EGBE puisse avoir un effet potentialisateur sur les premiers devrait faire l'objet de travaux.

7.3. Conclusions sur les procédures d'évaluation du danger et des risques des substances chimiques

Cette expertise a mis en lumière certaines difficultés, d'ordre scientifique ou organisationnel, rencontrées pour l'évaluation des risques des substances chimiques. Ces points sensibles nécessitent une réflexion au sein des instances compétentes au plan national, et sans doute aussi au plan international, notamment européen.

Au-delà des questions techniques et scientifiques, dont certaines ont été abordées dans la discussion de ce travail, particulièrement critique est la question de l'organisation de l'expertise, et de son renforcement en France. Ce travail a montré crûment qu'un groupe d'experts ne peut apporter l'éclairage attendu des pouvoirs publics s'il ne dispose pas de l'appui technique et scientifique d'une instance spécialisée. Cet appui doit porter en particulier sur : (1) le rassemblement, l'analyse critique et, le cas échéant, l'exploitation statistique de la documentation scientifique existante ; (2) le recueil et/ou la production de données sur les utilisations des substances et des produits, y compris, s'il y a lieu, au moyen d'études à réaliser au sein de la population ; (3) la construction et le 'paramétrage' des scénarios d'exposition de la population cible ; (4) le recours, s'il y a lieu, aux techniques de modélisation des expositions et des risques. S'il revient aux experts du sujet de définir précisément le cahier des charges d'un tel travail, son ampleur exige qu'il soit assumé par une équipée pluridisciplinaire et expérimentée, consacrée à cette tâche.

8. CONCLUSIONS GENERALES

Le groupe d'experts tient d'abord à rappeler une évidence, au terme de son travail : le fait de pouvoir montrer la présence de substances chimiques ayant un potentiel dangereux dans des lieux de la vie courante, qu'il s'agisse de certains des EG ici considérés ou d'autres substances chimiques (autres composés organiques volatils, métaux...) ne signifie aucunement qu'il existe un risque pour la santé. Comme dans tous les autres domaines de la sécurité sanitaire environnementale, le risque dépend aussi de l'exposition et de la dose reçue. Il ne faut donc pas confondre la capacité d'un laboratoire de chimie analytique à mesurer des substances chimiques et le risque sanitaire.

Le groupe d'experts rappelle aussi qu'il ne s'est pas fixé pour objectif, dans le temps limité dont il disposait, de faire l'inventaire des EG ne posant pas de problème en termes de danger.

S'il prévient contre la lecture « en négatif » de ses résultats, laquelle consisterait à considérer comme « sûr » un EG qui n'a pas fait l'objet d'une étude quantitative des ratios d'exposition critiques, il reconnaît que cette position pourrait tendre à jeter un voile de suspicion sur tous les EG. Certains ne le méritent pas. Il reviendra à un (gros) travail d'expertise complémentaire de distinguer ces substances qui n'induisent pas de risque appréciable dans leurs conditions normales d'usage.

Ces rappels étant faits, et malgré les limites intrinsèques à toute démarche scientifique de cette nature, ce travail indique que les valeurs limites des concentrations des EG classés reprotoxiques de catégories 2 ou 3 dans les produits de consommation ne permettent pas de garantir, à elles seules, des niveaux d'exposition suffisamment bas pour prévenir tout risque sanitaire. Il a aussi permis de mettre en lumière les EG qui devraient faire l'objet, en priorité, de travaux complémentaires, sous forme d'une analyse critique approfondie des publications toxicologiques, de recherches toxicologiques ou épidémiologiques de base, et/ou encore d'études sur les niveaux d'exposition du public. Un important travail d'expertise reste à faire, sur les nombreux domaines que le groupe d'experts n'a pu aborder. Il reviendra aux autorités compétentes d'apprécier sous quelles formes ces suites peuvent être données à ce travail. Pour ces différentes raisons, ce rapport ne doit pas être considéré comme un rapport final.

ANNEXES

Notes de commentaires ou de réserves rédigées par certains membres du groupe d'experts :

- Annie Laudet Hesbert, Pascal Empereur-Bissonnet, Luc Multigner
- André Cicolella

I- La lettre de mission du groupe d'experts

II- Liste des membres du groupe d'experts

III- Calendrier des réunions du groupe d'experts

IV- Fenêtre critique des effets des éthers de glycol sur la reproduction

- Les éthers de glycol et la spermatogenèse
- Les éthers de glycol et le développement embryonnaire

V- Auditions sur les éthers de glycol et les risques cancérogènes ou immunotoxiques

- 1 Audition de D. McGregor
- 2 Audition de J. Descotes
- 3 Commentaires de P. Vasseur sur l'audition de D. McGregor
- 4 Commentaires de M. Delaforge sur l'audition de J. Descotes

VI- Situation de la procédure « Etiquetage- Classification » des éthers de glycol par le Bureau européen des substances chimiques

VII- Lettre adressée aux industriels concernant la présence d'éthers de glycol dans les produits de consommation

VIII- Les Ethers de glycol dans les produits de consommation

- 1 Lettre de l'ADEPHY décrivant la présence d'éthers de glycol dans les produits d'entretien
- 2 Tableau récapitulatif concernant la présence d'éthers de glycol dans les peintures, encres et vernis, et assimilés (source : FIPEC)
- 3 Lettre de la société Scott's France concernant les EG dans les produits de jardin

4 Synthèse des données collectées relatives à la présence d'EG dans les produits de consommation

IX- Marché européen des éthers de glycol et principales applications (source : OSPA)

X- Auditions :

- 1 Audition de Michel JOLY (FIPEC) et de Gérard CHEVILLARD (Société SIGMAKALON)
- 2 Audition d'Alain CROISY et de Jacques BEDOUIN (Commission de Sécurité des Consommateurs)
- 3 Audition de Jacques MOPIN (UFC-Que Choisir ?)
- 4 Audition d'Henri VACHER (SICOS) et de Maurice ZINSIUS (BASF)
- 5 Audition de la Fédération des Industries de la Parfumerie (FIP)
- 6 Audition du Conseil Européen des Fédérations des Industries Chimiques (CEFIC)
- 7 Audition de Séverine KIRCHNER, du CSTB
- 8 Audition de Valérie FERRIER

XI- Données quantitatives synthétiques sur les dangers et bibliographie associée

XII- Réponse du CSTB sur la rémanence d'EG suite à la pose de peintures et de vernis

XIII- Bases pour le calcul des expositions et la caractérisation des risques

XIV- Exemple de détail de calcul des expositions et doses internes : l'EGBE dans les peintures

XV- Eléments de réglementation des EG

Notes de commentaires ou de réserve rédigées par certains membres du groupe d'experts

1- Annie Laudet Hesbert, Pascal Empereur-Bissonnet, Luc Multigner (28 juin 2002)

Nous constatons avec beaucoup de satisfaction qu'un travail important a été réalisé au cours de l'expertise "Ethers de Glycol dans les produits de consommation et la santé". Les discussions et les différentes auditions qui ont eu lieu nous ont permis d'obtenir des informations actualisées sur la présence d'éthers de glycol dans les produits de consommation, de faire l'état de la situation concernant les travaux réalisés ou en cours sur un nombre important d'éthers de glycol, mais aussi de relever d'importantes lacunes de connaissance - en toxicologie et sur l'exposition domestique des Français - qui altèrent la faisabilité d'une démarche d'évaluation des risques fondée sur des faits scientifiques.

Nous avons souligné à plusieurs reprises les divergences concernant les approches méthodologiques à retenir, tenant compte des moyens tout à fait insuffisants mis à la disposition du groupe d'experts dans les délais impartis. Un exemple est illustré par l'impossibilité de procéder à l'analyse critique des données bibliographiques et par les discussions non achevées autour de la pertinence des procédures de choix des valeurs repères de danger (cf. 3.3). Dans ces conditions, il nous apparaît difficile, sinon impossible, d'aboutir à des conclusions consensuelles et solides. Pour ces mêmes raisons, nous émettons également des réserves au sujet des conclusions issues des scénarios d'exposition et de certaines recommandations. Tout en étant conscients qu'il n'a jamais été démontré que les limites réglementaires de concentration apportent une garantie suffisante de protection de la santé publique, la vérification de leur bien fondé exige, par ses conséquences, une démarche irréprochable.

Nous partageons, comme le reste du groupe d'experts, les inquiétudes suscitées par l'emploi des éthers de glycol et les risques sanitaires éventuels qui lui sont associés, et nous nous interrogeons également sur la pertinence des limites de concentration des produits classés reprotoxiques. Toutefois, nous affirmons que l'obtention de réponses fiables à ces questions exigent des moyens appropriés pour analyser et sélectionner, sans *a priori* et avec rigueur, les données existantes et pour valider les procédures à mettre en œuvre dans le cadre de la mission qui nous a été confiée.

2- André Cicolella (24 juin 2002)

Je souscris à la démarche générale du rapport et à ses conclusions. Cela ne signifie pas que je souscrive forcément à chaque phrase de ce rapport, ou à chaque valeur proposée¹, mais le propre d'une démarche collective est la recherche d'un consensus, ce qui suppose d'arriver à un accord sur l'essentiel. Je considère que cela a été acquis dans le cadre de ce groupe de travail.

Comme il est dit dans l'avant-propos, le présent rapport sur l'évaluation des risques liés aux éthers de glycol doit viser à représenter un cas d'école pour la démarche d'évaluation des risques sanitaires d'origine environnementale en France. Le gestionnaire de risques, en l'occurrence ici la Direction Générale de la Santé, a besoin de pouvoir s'appuyer sur des rapports de ce type. Pour pouvoir répondre relativement rapidement à la commande, ces rapports doivent s'appuyer sur une méthodologie incontestée qui ne soit pas remise en cause par les composantes du groupe de travail. Il n'est pas possible, en effet, que chaque groupe d'évaluateurs soit amené à devoir faire à la fois un travail de conception méthodologique et un travail d'application de cette même méthodologie à un cas particulier, pour des raisons de compétence et de temps disponible. Il y a urgence, en conséquence, que des groupes de travail ad hoc soient constitués pour produire des guides méthodologiques sur l'évaluation des risques correspondant à tel ou tel type d'effet sanitaire. Ceci étant, le problème n'est pas purement français ; il est européen et mondial, car on ne dispose que d'un nombre limité de lignes directrices. La situation du groupe en a été l'illustration. Il me semble anormal que les lignes directrices les plus élaborées au plan mondial, celles de l'US EPA, n'aient été prises en considération que marginalement (voir note de bas de page).

¹ Je regrette que le groupe n'ait pas clairement endossé les recommandations des Guidelines de l'US EPA sur l'évaluation des risques toxiques pour le développement embryo-fœtal. L'US EPA différencie certes les notions de malformations et de variations au sein d'une entité « anomalies structurelles », mais elle considère qu'un agent qui produit un effet adverse sur le développement chez l'animal est susceptible de représenter un danger pour l'homme à la suite d'une exposition suffisante pendant le développement. Elle considère que les quatre types d'effets sur le développement : mort, anomalies structurelles, altération de la croissance et déficits fonctionnels, doivent être pris en considération, et qu'en conséquence, une augmentation biologiquement significative de n'importe lequel des quatre types d'effets est considérée comme indicative du potentiel d'un agent à perturber le développement et à produire un danger sur le développement.

Un consensus minimal au sein du groupe de travail n'a pu s'instaurer que sur la prise en compte des effets tératogènes, ce qui a conduit à ne retenir que certains éthers de glycol et à fixer les DSENO sur la base des seuls effets malformatifs. Cela conduit à un positionnement en retrait par rapport à l'Union Européenne, qui ne fait comme l'EPA, aucune différence entre les 4 types d'effets. L'évaluation des risques conduite par l'Union Européenne pour DEGME a été faite sur la base d'une DSENO de 50 mg/kg/j et non de 600 mg/kg/j comme dans le présent rapport. Une différence d'un ordre de grandeur apparaît suffisamment importante pour devoir être signalée. Un travail complémentaire est à envisager pour analyser les effets sur le développement non tératogènes et leur extrapolation à l'homme. Cela concerne en priorité EGEB qui est le principal éther de glycol encore massivement utilisé dans les produits à usage domestique et professionnel.

Ceci étant, il serait erroné de faire croire au gestionnaire de risque, que la démarche d'évaluation des risques est extrêmement compliquée et nécessite des moyens considérables tels qu'ils ne pourraient, de fait, jamais être mis en œuvre. Cette interprétation ne correspond pas à la réalité des faits. L'évaluation des risques est une démarche structurée qui a été codifiée, en 1983, par l'Académie des Sciences des Etats Unis. Cette codification s'est imposée au niveau mondial et l'Union Européenne l'a reprise explicitement dans le cadre des procédures d'évaluation des risques pour les substances chimiques, depuis 1993. Cette démarche ne prétend pas, en l'état actuel des connaissances, fournir une estimation quantitative précise des risques. Elle permet cependant de donner un ordre de grandeur, souvent bien suffisant et, en tout état de cause, cette incertitude est préférable à l'absence de décision, qui résulterait d'une absence d'évaluation des risques. Elle s'applique d'ailleurs régulièrement aujourd'hui pour évaluer les risques liés aux établissements classés et il serait incompréhensible de décréter qu'elle ne puisse pas s'appliquer à telle ou telle substance (ou groupe de substances) considérée individuellement.

Le cas des éthers de glycol en est une parfaite illustration. Il existe encore beaucoup d'incertitudes sur les effets toxiques de ces substances (effets cancérogènes et immunologiques notamment), mais on peut classer un grand nombre d'entre elles du point de vue de leurs effets sur le développement embryo-foetal, avec une certaine probabilité, en protégeant de ce type d'effet les femmes enceintes, de protéger l'ensemble de la population d'autres effets (effets sur la reproduction et sur le sang notamment). Les REC (ratio d'exposition critique) calculés avec les limites de concentrations actuellement légales pour les éthers de glycol classés montrent que ces limites sont manifestement inadaptées pour protéger les consommateurs. Elles le sont a fortiori encore plus pour les travailleurs. La question de la protection des travailleurs n'était pas posée par la DGS. Ceci étant, il est de la responsabilité déontologique des évaluateurs de risques d'attirer l'attention sur les risques que représente une exposition à ces substances en milieu de travail, et ce d'autant plus qu'il n'existe dans ce milieu aucune limite légale aux produits utilisés. La seule obligation est, en effet, une obligation d'étiquetage. Il est évident que si, par exemple, une exposition d'une journée, à un produit contenant EGME à 0,5% représente un risque élevé pour le consommateur, une exposition permanente à un tel produit, ou à un produit avec une concentration en EGME plus élevée , représente un risque encore plus élevé.



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

Annexe I : Lettre de mission du groupe d'experts

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E

PARIS, le 16 août 2001

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Le Directeur général

Monsieur le Docteur Denis ZMIROU
Faculté de médecine de Grenoble
Domaine de la Merci
38706 LA TRONCHE

Monsieur et Cher Confrère

S'appuyant sur l'expertise collective de l'INSERM conduite en 1999, les ministres en charge de la santé et du travail ont mis en place une politique active d'évaluation et de gestion des risques liés aux éthers de glycol.

Des mesures d'interdiction de certains éthers ont d'ores et déjà été arrêtées pour leur usage dans des produits à destination du grand public ainsi que les médicaments et les cosmétiques. Les ministres initient parallèlement des travaux visant à renforcer les connaissances scientifiques et épidémiologiques sur ces produits.

Une évaluation des risques pour les consommateurs liés aux éthers de glycol a été réalisée par l'INERIS à la demande de la Commission de Sécurité des Consommateurs (CSC). La CSC s'est prononcée, dans son avis du 8 novembre 2000, pour une substitution complète des éthers de la série éthylénique.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale étant en cours de constitution, je souhaite dans cette période transitoire, réunir un groupe d'experts au sein du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France afin de:

-Recueillir son avis scientifique sur les risques liés à l'utilisation d'éthers de glycol dans un cadre domestique (produits de consommation incluant les cosmétiques) en les situant par rapport aux risques liés à des expositions environnementales;

.le groupe se prononcera, en particulier, sur les risques liés à l'utilisation de préparations à usage grand public comportant des éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction de catégorie 2 à une concentration inférieure à 0,5% (limite de concentration pour les éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction de catégorie 2 dans les préparations à usage grand public / arrêté du 21 février 1990 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations)

.seront précisés les éthers pour lesquels il apparaît nécessaire de recueillir des données d'exposition

-Recueillir son avis scientifique sur les risques liés aux produits de substitution ; en particulier ceux liés à la présence de sous-produits (isomères, énantiomères) lors de la fabrication des éthers substitués du propylène glycol

-Procéder à une évaluation des risques en fonction de différents scénarios de gestion de risques qui seront définis en commun avec les administrations

-Faire des propositions en matière de surveillance et d'études sur les risques liés à l'utilisation de produits contenant des éthers de glycol dans un cadre domestique

-Faire des recommandations en termes d'information du public.

Je vous prie de bien vouloir présider ce groupe d'experts pour lequel je vous propose la composition suivante :

-M GARNIER (CAP Hôpital Fernand Vidal Paris)

- M MULTIGNER (Hôpital de Bicêtre / environnement et reproduction)
- M EMPEREUR-BISSONNET (EDF-GDF/service des études médicales)
- M DOR Frédéric (InVS)
- Mme CORDIER (cancer, reproduction et environnement INSERM U 170 Villejuif)
- M VINCENT (INRS / évaluation et prévention du risque)
- Mme HESBERT-LAUDET (INRS / classification européenne)
- M CICOELLA (INERIS / unité d'évaluation des risques sanitaires)
- M BOIS (INERIS)
- M MASSET et Mme MERAD de l'AFSSAPS
- M MONTIEL (SAGEP, CSHPF section des eaux)

Je souhaiterais que ce groupe d'experts puisse rendre son rapport à la fin du premier trimestre 2002.

Je vous prie d'agréer, mon Cher Confrère, l'expression de ma considération distinguée.

Annexe II : Liste des membres du groupe d'experts²

Frédéric Bois (Ineris, Département des Risques chroniques)

André Cicolella (Ineris, Département des Risques chroniques)

Frédéric Dor (InVS, Département Santé Environnement)

Pascal Empereur-Bissonnet (Service des Etudes Médicales, Edf-Gdf)

Annie Hesbert-Laudet (INRS, Département Risques Chimiques et Biologiques)

Claude Lambré (AFSSA, DERNS (Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires))

Dominique Masset (AFSSAPS, Unité de veille toxicologique)

Luc Multigner (Inserm, Unité 435, Rennes)

Denis Zmirou-Navier (Inserm Unité 420 et Université de Nancy, Faculté de Médecine), Président du groupe d'experts

Le secrétariat scientifique du groupe d'experts a été assuré par Carole Marchal et Barbara Lefèvre, de la Direction générale de la santé (SD7)

² Tous les membres du groupe d'experts ont rempli une notice d'information par laquelle ils ont déclaré les travaux scientifiques réalisés en collaboration ou avec des financements d'entreprises impliquées dans la production ou l'utilisation d'éthers de glycol, ainsi que la propriété d'intérêts économiques dans de telles entreprises.

Invité à faire partie du groupe d'experts, Robert Garnier, du Centre Anti-Poison de l'Hôpital Fernand Vidal à Paris a dû renoncer à poursuivre sa participation dès le début de la mission, en raison de sa charge de travail

Annexe III : Calendrier des réunions du groupe d'experts

- 5 octobre 2001
- 5 novembre 2001
- 7 décembre 2001 (+ auditions)
- 24 janvier 2002 (+ auditions)
- 7 février 2002 (+ auditions)
- 11 mars
- 28 mars 2002
- 25 avril 2002 (+ auditions)
- 6 mai 2002
- 7 juin 2002
- 21 juin 2002

Annexe IV :

Fenêtre critique des effets des éthers de glycol sur la reproduction (Luc MULTIGNER)

1- Les éthers de glycol et la spermatogenèse³

Parmi les trois grandes lignées cellulaires qui constituent le testicule (cellules germinales, cellules de Sertoli et cellule de Leydig), c'est la lignée des cellules germinales qui est la cible principale des éthers de glycol. La spermatogenèse chez l'homme est un processus d'une durée approximative de 72 jours et qui comprend différentes étapes bien différenciées, elles mêmes subdivisées en différentes phases. C'est au niveau d'une de ces étapes – la méiose – et au niveau des cellules germinales spermatocytes pachytène que les effets des éthers de glycol sont exercés de manière sélective. Bien que certains auteurs aient souligné la possibilité d'une atteinte des spermatogonies, ces observations partielles ne sont pas suffisamment étayées pour qu'elles soient retenues par la communauté scientifique⁴

L'atteinte des spermatocytes pachytène va se traduire par une diminution du nombre des spermatozoïdes. On peut s'attendre, en cas d'une exposition efficace sur une période ponctuelle (de l'ordre de 24 h), à une diminution du nombre de spermatozoïdes au terme d'une trentaine de jours (intervalle entre la fin de la phase spermatocyte pachytène et la fin du processus de maturation epididymaire) et pendant une durée de 15 jours (correspondant à la durée de la phase pachytène). Au terme de ces 15 jours, le nombre de spermatozoïdes devrait retrouver des valeurs « normales » provenant du pool de spermatocytes préleptotène, leptotène et zygotène qui elles ont poursuivi leur différentiation. La diminution du nombre de spermatozoïdes epididymaires durant la période de 15 jours sera proportionnelle au nombre de spermatocytes pachytène atteints.

³ Ce texte a été revu et approuvé par Bernard Jegou GERM –INSERM U435, Campus de Baulieu, Université Rennes 1, 35042 Rennes

⁴ Snyder R, Andrews LS. Toxic effects of solvents and vapors. In Casarett & Doull's. Toxicology 5th ed; CD Klaseen Ed. Mc Graw Hill, New York , 737-72, 1996; Sundaram K, Witorsch RJ. Toxic effects on the testes. In Reproductive Toxicology. RJ Witorsch, Raven Press, New York, 1995, 99-121; Boatman RJ, Knaak JB. Ethers of ethylene glycol and derivatives. In Patt's Toxicology. 5th Ed, Vol7, Bingham E, Cohrssen B, Powel CH, John Wiley & Sons, Inc, 73-270; Ethers de Glycol: Quels risques pour la Santé. Expertise Collective INSERM. Ed. INSERM, 1999.

Lorsque les spermatozoïdes sont matures (acquisition du potentiel de mobilité) ils sont stockés dans la queue de l'épididyme. S'ils ne sont pas éjaculés, des phénomènes de résorption spermatolytiques. Pour que la diminution du nombre de spermatozoïdes puisse entraîner une diminution de la fertilité (aptitude biologique) susceptible d'induire une diminution significative de la fécondité il faut que le nombre de spermatozoïdes diminue de l'ordre de 80% (chiffre basé sur la moyenne du nombre de spermatozoïdes d'hommes sains de 20 à 50 ans, soit approximativement $100.10^6/\text{ml}$, et sur la norme OMS définissant une oligospermie : $< 20.10^6/\text{ml}$).

La concentration de spermatozoïdes et la détermination de la morphologie sont unanimement considérées comme les meilleurs indicateurs de fertilité⁵. La mesure de la morphologie souffre encore de trop de subjectivité pour être prise en considération. C'est la raison pour laquelle il est convenu de retenir le nombre de spermatozoïdes/ml et/ou la réserve spermatique chez l'animal exclusivement.

En théorie, une exposition X sur une période de 24 h, susceptible d'induire une diminution de 80 % du nombre de spermatozoïdes et répétée tous les 15 jours ou moins, conduirait à un état permanent d'oligospermie mettant en cause sérieusement la fertilité de l'individu. Une telle exposition à des intervalles plus larges permettrait une récupération entre temps.

La spermatogenèse est un processus continu qui n'est limité que par la capacité de division des cellules souches (spermatogonies). Même lorsque celles ci sont atteintes par un toxique spécifique (tel que le DBCP ou les rayonnements ionisants), l'oligospermie qui en découle est réversible dès lors qu'il reste des cellules souches (fonction de la dose) et que l'exposition a disparue⁶. La spécificité de l'atteinte des éthers de glycol sur les spermatocytes pachytène laisse donc prévoir une réversibilité des effets lorsque l'exposition, même répétée au cours du temps, à disparue. Cependant, deux situations extrêmes peuvent se présenter. La première est celle d'une exposition unique à très forte dose. Une telle situation pourrait entraîner des effets au delà du stade pachytène, affecter des stades plus précoces de la méiose voir les spermatogonies elles même. Toutefois, des travaux ont montré que pour des agents toxiques des spermatogonies, ces dernières présentent une meilleure capacité de récupération après une exposition unique à forte dose qu'après des expositions prolongées à de faibles doses⁷. La deuxième situation est celle d'une exposition régulière à faible ou très faible dose (inférieure à

⁵ Bonde JP et al., *Lancet*, 352, 1172-7, 1998 ; Slama R et al, *Hum Reprod.*, 17, 503-15, 2002

⁶ Eaton et al., *J Occup Med*, 28, 1145-50, 1986 ; Rowley et al., *Radiat Res*, 59, 665-678, 1974 ; Jockenhövel F. Internist (Berl), 34, 741-755, 1993

⁷ Pineau C et al., *Endocrinology*, 2720-8, 1989

celle définie plus haut, X) qui pourrait entraîner une diminution du nombre de spermatozoïdes ; mais celle-ci serait difficilement détectable au niveau d'un spermogramme car une faible variation est masquée par la très grande variabilité physiologique du nombre de spermatozoïdes produits chez un même individu, en lien avec des variations saisonnières, etc. Il est néanmoins concevable qu'une telle exposition puisse induire des modifications des interactions lignée germinale – cellules de Sertoli, ce qui conduirait, à long terme, à une défaillance progressive dans la formation de nouveaux spermatozoïdes. Toutefois, dans l'état actuel des connaissances, ceci reste une hypothèse non démontrée.

L'infertilité chez l'homme ne se manifeste matériellement que pendant la ou les périodes de recherche de conception. La pratique aujourd'hui est de considérer qu'un délai d'essais infructueux jusqu'à 12 mois est normal. On ne parle d'infécondité du couple (et non pas de stérilité) que lorsqu'on dépasse ce seuil de 12 mois. Mais un nombre non négligeable de couples n'ayant pas conçu la première année va spontanément concevoir au cours de la deuxième année. Une exposition qui conduirait à une diminution du nombre de spermatozoïdes en-dessous de 20 millions de spermatozoïdes/ml (OMS) risque d'allonger le temps de recherche à la conception d'une manière plus importante (proportion significative supérieure à 12 et 24 mois). Seule une oligospermie sévère (< 5 millions/ml, ce qui correspond à une diminution moyenne de 95% du nombre de spermatozoïdes) entraîne un risque permanent d'infécondité.

Chez le rat, la spermatogenèse et le stade pachytène de la méiose sont d'une durée plus courte que chez l'homme (54 et 11 jours pour le rat et respectivement 72 et 15 jours pour l'homme). Chez le lapin, elles sont du même ordre de grandeur que chez le rat⁸. Pour les éthers de glycols, la plupart des études toxicologiques chez les animaux de laboratoires ont été réalisées avec des expositions quotidiennes pendant au moins une semaine (de 11 jours à 13 semaines).

Dans le cas de l'EGME, et pour l'espèce la plus sensible (le lapin), il est obtenu un équivalent NOAEL de 12,5 mg/kg à la suite d'une exposition par voie orale quotidienne pendant 12 semaines. En extrapolant à l'homme, sans tenir compte des facteurs de sécurité, cela équivaut à une exposition quotidienne pendant 8 semaines. On notera bien que la première dose au-dessus du NOAEL n'implique pas une diminution de l'ordre de 80% du nombre de spermatozoïdes. Selon l'une des deux publications majeures sur le sujet⁹, seule une dose de 50 mg/kg quotidienne pendant 12 semaines chez le lapin entraîne une diminution de l'ordre de

⁸ ID Adler, *Mut. Res.*, 352, 169-172, 1996

⁹ Foote RH et al *Reprod Toxicol*, 9, 527-539, 1995 (cf. figure 2)

90%. La dose intermédiaire de 37.5mg/kg jour entraîne une diminution de l'ordre de 75% et celle de 25 mg/kg jour (correspondant à la valeur du LOAEL) de l'ordre de 20%. L'autre publication majeure confirme ces résultats¹⁰. Ces données appellent deux remarques. La valeur du LOAEL correspond à une diminution du nombre de spermatozoïdes qui n'entraîne pas une diminution de la fécondité. Par ailleurs, ces animaux ont été exposés quotidiennement pendant 12 semaines correspondant à plus de sept cycles pachytène successifs de 11 jours. Quelle aurait été alors la valeur du NOAEL si les animaux avaient subi une exposition tous les 11 jours ? Dans ces mêmes conditions, quel pourcentage de réduction du nombre de spermatozoïdes aurait produit une dose équivalente au LOAEL ? Quelles conséquences en terme de fécondité auraient t'elle entraîné ? Il n'est pas possible de répondre en l'état actuel des connaissances d'autant qu'aucune étude toxicologique chez l'animal n'a tenu compte de la réversibilité potentielle du processus (durée, pourcentage de récupération).

2- Les éthers de glycol et le développement embryonnaire¹¹

Après la fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde, le développement humain intra-utérin se divise en deux grandes périodes successives : la période embryonnaire et la période fœtale. La période embryonnaire se subdivise en deux stades : le développement précoce et l'organogenèse. Au cours des deux premières semaines post-ovulatoires (*p.o.*), correspondant au stade de développement précoce, a lieu le transport de l'œuf dans la trompe puis son implantation sur la muqueuse utérine. L'organogenèse prend place à partir de la troisième semaine *p.o.* et se poursuit jusqu'à la huitième semaine. A partir de la neuvième semaine *p.o.* débute la période fœtale qui se caractérise par la croissance en taille et la maturation des organes.

La réaction de la grossesse à un dommage causé par un xeno-biotique dépend de l'étape du développement : pendant le développement précoce, les cellules sont dites totipotentes, c'est-à-dire qu'elles ont toutes le même potentiel de différenciation. La réaction, au moins jusqu'à l'implantation (6^{ème} jour *p.o.*) est alors du type « tout ou rien » : si un contingent cellulaire est endommagé par un xénobiotique, soit la grossesse s'achève par un avortement spontané, soit le dommage est compensé par d'autres cellules totipotentes.

¹⁰ Berndtson WE et al, *Reprod Toxicol*, 11, 29-36, 1997

¹¹ Ce texte a été revue et approuvé par Elisabeth Robert-Gnansia. Institut Européen des Génomutations. 86, rue du Docteur Edmond Locard. 69005 Lyon - France

Pendant l'organogenèse, un xenobiotique peut être à l'origine de malformations lorsque la période d'exposition coïncide avec la phase sensible d'une ébauche organique. Le type de malformations dépend alors du moment de l'action du xénobiotique et du stade de développement de l'ébauche. La phase sensible correspond habituellement à la phase blastème mais peu se situer également avant, avec possibilité que survienne une perturbation de la détermination au cours de la période d'expression de gènes de segmentation précoce. Durant la période fœtale, la formation des ébauches organiques est finie et donc en théorie aucune malformation structurale ne peut plus apparaître. Certains organes peuvent cependant être atteints, en particulier le système nerveux central et l'appareil génital qui restent sensibles jusqu'à la naissance et même au-delà..

Les phases sensibles à des agents xenobiotiques sont connues de manière imprécise. Pour certains agents, tels que le thalidomide, dont les effets tératogènes peuvent atteindre différents organes, les phases sensibles sont multiples et étalées sur plusieurs semaines. Dans ces conditions, et en l'absence de données plus précises, il est communément admis qu'une exposition unique à un xénobiotique pendant la période embryonnaire à une phase précise du développement (et quelle que soit la durée de l'exposition au cours de cette phase), est susceptible de générer un effet irréversible. Ceci est d'autant plus vrai pour des substances non bio-accumulables et avec des temps de demi-vie extrêmement courts tels que les éthers de glycol.

Annexe V : AUDITIONS SUR LES ETHERS DE GLYCOL ET LES RISQUES CANCEROGENES OU IMMUNOTOXIQUES

1- Audition de Douglas Mc GREGOR

Jusqu'en avril 2000, Monsieur Douglas Mc GREGOR travaillait au CIRC, à l'Unité d'Identification et d'Evaluation des carcinogènes où il a, notamment, conduit des travaux sur les éthers de glycol. Il est aujourd'hui consultant indépendant sur les questions liées au cancer et n'a jamais été sollicité par l'industrie pour parler des EG.

Question : *Quelle est l'opinion du CIRC au sujet des études menées par le NTP (National Toxicology Programme) sur le butoxyéthanol ?*

Réponse : Le CIRC n'a pas d'opinion officielle sur ce composé ni sur aucun autre excepté le Tri éthylène glycol diglycidylether (IARC 1999, 71). S'il devait faire l'objet d'une analyse, mon opinion est qu'il serait sans doute classé parmi les agents du groupe 3 "The agent is not classifiable as to its carcinogenicity in human" les preuves chez l'animal étant inadéquates ou limitées et, aucune preuve chez l'homme n'a été publiée à ce jour. Il n'y a pas non plus de données mécanistiques qui permettent de passer d'une catégorie 3 à une catégorie 2.

Question : *Considérez-vous nécessaire une évaluation de la génotoxicité des métabolites aldéhydes et acides des éthers de glycol ?*

Réponse : Les métabolites à considérer sont le méthoxy, l'éthoxy et le butoxy acétaldéhydes et les acides correspondants soit 6 composés. Il existe un *corpus* important de connaissances sur certains d'entre eux. Les métabolites génotoxiques les plus probables seraient les acétaldéhydes pour lesquels il y a des résultats de mutations géniques sur bactéries cependant cet effet n'est pas confirmé *in vivo*. Concernant l'EGBE, le butoxyacéthaldéhyde a été trouvé mutagène sur la souche *Salmonella typhimurium* TA 97A sans que ce résultat ne soit reproduit par la suite. Dans un essai mené auparavant avec une souche quasiment identique, TA 97 (la taille de la délétion est moins importante que pour la souche TA 97A), un résultat négatif a été obtenu. Nos évaluations, en 1996, sur la mutagénicité des éthers de glycol nous permettent de conclure à l'absence de préoccupations quant à la carcinogénicité des éthers de glycol. Dans leur étude, menée en 1997, Elliott et Ashby sont parvenus à la même conclusion. Il n'y a donc pas de forte inquiétude concernant ce point. Aussi, s'il peut être intéressant de

mener de nouvelles études *in vivo*, notamment sur les acétaldéhydes, il ne s'agit pas là d'une priorité. En conclusion, il est peu probable qu'un effet génotoxique direct joue un rôle significatif dans le mécanisme d'action de l' EGBE.

Pour le 2 méthoxyacétaldehyde des effets significatifs ont été rapportés *in vitro* à faibles concentrations mais un résultat négatif sur moelle osseuse (aberrations chromosomiques) est obtenu *in vivo*. Concernant l' éthoxyacétaldehyde, moins de preuve *in vitro* et pas de test *in vivo* et pour le butoxyacétaldehyde pas d'essai *in vivo* et quelques tests positifs *in vitro*, principalement des aberrations chromosomiques qui ne sont pas très prédictifs d'une cancérogénicité chez le rongeur. Quant aux acides on ne dispose que de très peu de données qui ne donnent pas de preuve d'une activité et n'ont pas de rôles significatifs dans la cancérogénicité. La génotoxicité directe ne joue pas un rôle significatif dans la toxicologie des éthers de glycol. Aucun éther de glycol ne semble particulièrement inquiétant à cet égard. De façon globale, les éthers de glycol pouvant poser des problèmes de santé tels le méthoxyéthanol (EGME) et l'éthoxyéthanol (EGEE) présentent des problèmes de toxicité reproductive et non de carcinogénicité.

Question : *Quels sont les mécanismes d'action du butoxyéthanol, dont la carcinogénicité a été détectée chez le rongeur ?*

Réponse : Lorsqu'un éther de glycol est ingéré, il peut soit disparaître dans les excréments de l'animal, soit être oxydé pour se transformer en dioxyde de carbone ou en d'autres composés.(voir schéma : metabolism of 2-butoxyethanol). Des études de cancérogenèse par inhalation (exposition de l'animal entier) ont été menées par le NTP chez le rat et la souris (tableau : 2-butoxyethanol NTP TR 484 (1998)- Inhalation by F344/N rats and B6C3F1 mice). Il est important de souligner que les animaux ont été exposés corps entier, car une ingestion peut être envisagée après « léchage » suite au dépôt d'EGBE sur la fourrure des rongeurs. Les conclusions sont les suivantes :

- Chez le rat male: " No evidence"
- Chez le rat femelle :" equivocal evidence "
- Chez la souris male et femelle :"some evidence"

Dans aucun cas il n'y a d'évidence manifeste que le produit est cancérogène chez le rat ou la souris. A partir de cela, il faut décider s'il s'agit d'un cancérogène pour l'homme ou non. Des données « équivoques » ont été relevées dans les études sur les rats femelles, puisque 16 % du groupe testé présentaient des tumeurs des surrénales avec une augmentation de l'incidence combinée, à la forte dose des tumeurs bénignes et malignes de type phéo-chromocytomes (voir tableau 2-butoxyethanol NTP TR 484 (1998)- Adrenal lesions in female rats). L'incidence de 16 % dépasse les données historiques qui indiquent une incidence normale entre 2 % et 13 %. Des cas d'hyperplasie surrénale ont également été relevés (17 rats sur 49). La différentiation entre hyperplasie et phéo-chromocytomes varie selon les pathologistes en fonction des critères retenus. Elle se fonde sur la compression des tissus environnants, de légère à modérée. Les noms varient mais la différence entre hyperplasie et phéochromocytome n'est pas si significative.

Chez la souris B6C3F1 mâle on note une augmentation de l'incidence des haemangiosarcomes hépatiques et d'hépatocarcinomes (tableau : 2-butoxyethanol NTP TR 484 (1998)-liver lesions in male mice). L'augmentation de l'incidence des carcinomes est statistiquement significative mais comprise dans les contrôles historiques. De plus, lorsque on regroupe carcinomes et adénomes la différence n'est plus statistiquement significative et les contrôles historiques pour l'incidence adénomes+carcinomes compris entre 20 et 86% indiquent qu'il s'agit d'une tumeur très commune chez ce type de souris. Concernant les haemangiosarcomes, l'augmentation de leur incidence n'est pas statistiquement significative mais dépasse les contrôles historiques. Il importe cependant d'être vigilant car on a les mêmes sortes de néoplasmes avec le chlorure de vinyle, bien que dans ce cas les tumeurs soient d'une malignité sévère. Il faut toutefois prendre en compte qu'à la différence de l'EGBE, le chlorure de vinyle est une substance fortement génotoxique.

Question : *Peut-on suspecter le butoxyacétaldéhyde, métabolite de l'EGBE, d'être cancérogène génotoxique par analogie avec le chloroacétaldéhyde, métabolite du chlorure de vinyle, qui induit des hémangiosarcomes.*

R- Il a été démontré que le chloroacétaldéhyde, métabolite actif du chlorure de vinyle était susceptible de former des adduits sur l'ADN, ce qui n'est pas le cas pour le butoxyacétaldéhyde. Le point commun entre ces deux molécules est la fonction aldéhyde. Mais la réactivité de la fonction aldéhydique n'est pas la même selon la molécule qui la porte.

Dans le cas du chloroacétaldéhyde, la présence de l'atome de chlore est sans doute à l'origine de cette différence. L'acétaldéhyde a été classé par l'IARC en cancérogène possible chez l'homme (2B). Un autre aldéhyde, le malonaldéhyde a été classé dans le groupe 3 par le IARC, alors que le formaldéhyde fait partie du groupe 2A.

En résumé, pour l'acétaldéhyde il n'existe pas des preuves de mutation dans les essais menés sur bactéries, en revanche, il provoque des aberrations chromosomiques *in vitro* mais pas *in vivo*. Il faut éviter de tirer des conclusions générales pour toute la famille des aldéhydes. En résumé, le méthoxy-, l'éthoxy- et le butoxy-acétaldéhyde sont simplement susceptibles de provoquer des aberrations chromosomiques *in vitro*, seul le méthoxyacétaldéhyde a été testé *in vivo* mais le résultat obtenu dans un test d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de souris est négatif. Pour conclure, on ne peut pas conclure que le butoxyacétaldéhyde est analogue au chloracétaldéhyde.

Chez les souris femelles, à la différence des mâles, les études n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence des sarcomes, des carcinomes hépatocellulaires ou de l'incidence combinée des adénomes et carcinomes hépatiques (tableau : 2-Butoxyethanol NTP TR 484 (1998)- Liver lesions in female mice). Au contraire, le nombre des adénomes a diminué légèrement. Une pigmentation des cellules de Kupffer (sévérité minimale), provenant de la présence d'hemosidérine a par ailleurs été observée à la plus forte dose. Cependant, si aucune variation significative n'a été relevée pour le foie, des tumeurs du pré-estomac ont été trouvées chez les femelles (tableau 2-butoxyethanol- NTP 484 (1998)- Forestomach lesions in female rats). Ceci est curieux car il s'agit d'inhalation. Des observations analogues ont été faites avec le butadiène, mais là il s'agit d'un génotoxique. Une explication raisonnable est qu'il y aurait eu absorption par voie orale, l'animal se lèche le pelage. Ce qui est curieux c'est l'absence d'effet chez le mâle, chez qui on observe quand même des hyperplasies aux deux plus fortes doses(tableau 2-butoxyethanol- NTP 484 (1998)- Forestomach lesions in male rats). Il s'agirait donc d'un effet irritant de l'EGBE après ingestion mais ce mécanisme n'est pas absolument clair. La présence d'hemosidérine dans les cellules de Küppfer et dans d'autres cellules hépatiques semble jouer un rôle important dans les réactions néoplasiques observées. Les pigments proviendraient d'une action de l'acide butoxyacétique qui est un agent hémolytique. Les rats et les souris présentent une sensibilité des erythrocytes bien plus aiguë que le cobaye et l'homme. Ainsi, pour que se produise une hémolyse des erythrocytes *in vitro* chez l'homme, il faut une concentration de 5 millimoles, chez le rat la concentration est

très nettement inférieure. Il est très rare de trouver de telles concentrations en milieu professionnel, à moins d'une overdose intentionnelle, par voie orale.

Question : Qu'en est-il des autres agents hémolytiques?

R : D'autres agents hémolytiques sont connus et peuvent conduire à des tumeurs chez les rats. Cependant, je ne peux affirmer que ces agents donnent également naissance à des hémangiosarcomes, mais je peux le vérifier. Certains scientifiques suggèrent ce mécanisme : suite à l'hémolyse, l'hémoglobine est déposée sous forme d'hemosidérine. Le fer se réduit pour donner naissance à des espèces activées de l'oxygène qui s'accumulent dans les cellules endothéliales, les cellules Kupffer et les hépatocytes et qui sont responsables de dommages génétiques (tableau haemangiasarcomas from accumulated iron(2)). Ce sont elles qui seraient à l'origine des néoplasmes et de l'activité carcinogène. Il s'agit d'un schéma très général. Il reste aujourd'hui à savoir pourquoi cette activité n'est constatée que chez les souris, et plutôt chez les mâles que les femelles. Il y aurait peut-être une différence de niveau de protection aux dommages liés au stress oxydatif (tableau Lipid peroxidation Fe-NTA in ddY mouse Kidney : (1) effect of sex) qui serait supérieur chez la femelle.

Questions diverses abordées lors du débat

- Le cancer des testicules est extrêmement rare chez l'homme. Les facteurs génétiques jouent un rôle primordial dans l'incidence de ce type de cancer mais certains facteurs environnementaux (cryptorchidie, exposition à l'œstrogène *in utero*, pratique sportive à haut niveau) commencent à être connus. Néanmoins, la pathologie reste tellement rare qu'il faudrait un accroissement énorme du risque pour le déceler dans des études épidémiologiques.
- L'homme ne semble pas particulièrement susceptible à l'hémolyse par les agents en question. L'hemosidérose ne pourrait donc pas résulter d'une exposition régulière sur le lieu de travail, même si les concentrations étaient très fortes.
- Certaines questions restent à élucider, notamment concernant les tumeurs du pré-estomac chez les souris. Les tumeurs malignes n'existant que chez les femelles d'une seule espèce, il n'existe pas de base suffisante pour tirer des conclusions définitives.
- C'est plutôt sur le mécanisme d'apparition des hémangiosarcomes qu'il faudrait travailler.

Question : faudrait-il répéter l'étude NTP?

R- D'un point de vue scientifique, il serait sans doute bon de procéder à une nouvelle étude de type NTP, étant donné que les informations qui existent à l'heure actuelle ne sont pas abondantes. Cependant, au vu des résultats obtenus lors de la première étude, on peut s'interroger sur l'utilité de consacrer autant d'investissements et de temps à une nouvelle étude.

2- Audition du Professeur Jacques DESCOTES¹² (24 janvier 2002) relatif à l'immunotoxicité

L'évaluation du potentiel immunotoxique de toute substance chimique doit prendre en compte trois types d'effets :

- l'immunotoxicité » directe (immunosuppression/stimulation) ;
- l'allergie ;
- l'auto-immunité.

Une diminution de la résistance vis-à-vis des agressions microbiennes et l'augmentation de l'incidence de cancers (viro-induits) sont les deux conséquences typiques d'une immunosuppression.

Réactions pseudo-grippales, maladies auto-immunes plus fréquentes et réactions allergiques vis-à-vis d'allergènes non apparentés sont les conséquences d'une immunostimulation.

L'allergie peut mettre en jeu des mécanismes immunologiques spécifiques (allergie *stricto sensu*) ou non immunologiques (pseudoallergie).

Les réactions auto-immunes induites sont habituellement très comparables aux maladies spontanées mais exceptionnelles quand il s'agit de réactions spécifiques d'organe ; elles sont notamment différentes et, semble-t-il, moins rares quand il s'agit de réactions systémiques.

Données de la littérature

La première constatation est la rareté des données publiées.

¹² CHU Edouard Herriot, Centre Anti-Poison de Lyon

Immunosuppression

La plupart des études se sont concentrées sur le 2-méthoxyéthanol. Son potentiel immunosuppresseur est bien démontré. Il est dû essentiellement à l'acide 2-méthoxyacétique. Chez le rat Fischer 344, le 2-méthoxyéthanol, l'acide 2-méthoxyacétique et l'acétate de 2-méthoxyéthyle dépriment la réponse humorale, contrairement à l'éthylène-glycol, le 2-(2-méthoxy-éthoxy) éthanol, l'éther du bis 2-méthoxyéthyle, le 2-éthoxyéthanol et son métabolite l'acide 2-éthoxyacétique, l'acétate de 2-éthoxyéthyle et le 2-butoxyéthanol.

Ces données permettent de conclure au potentiel immunosuppresseur du 2-méthoxyéthanol, mais sont beaucoup trop incomplètes pour émettre un avis sur les autres dérivés. On notera que ces données ont été obtenues chez l'animal et aucune chez l'homme. Aucun cas de complication infectieuse ni de cancers viro-induits (lymphomes B) n'a été rapporté.

Immunostimulation

Un effet immunostimulant du 2-méthoxyéthanol et du 2-éthoxyéthanol a été évoqué mais cette hypothèse très théorique n'a jamais été confirmée ni reprise.

Aucun cas clinique documenté n'a jamais suspecté un éther de glycols à l'origine de réactions pseudo-grippales, de réactions allergiques vis-à-vis d'un allergène non apparenté ou de maladies auto-immunes avérées.

Il n'est pas possible de se prononcer sur le risque d'immuno-stimulation en cas d'exposition aux éthers de glycol. Les données disponibles sont plus en faveur d'un effet immunosuppresseur ou d'une absence d'effet.

Allergie

- Il existe un petit nombre d'observations, généralement isolées, de réactions allergiques cutanées, surtout lors d'une exposition professionnelle à un éther de glycol.
- Pratiquement aucune donnée expérimentale n'envisage le pouvoir sensibilisant des éthers de glycol.
- Le 2-phénoxyéthanol est négatif dans le test de maximalisation chez le cobaye.
- Aucun cas d'allergie respiratoire n'a été formellement décrit.

Le risque allergique des éthers de glycol n'est donc pas connu avec précision. On peut toutefois souligner la rareté des observations publiées au regard de la fréquence des expositions (au moins dans le passé).

Auto-immunité

Aucune donnée publiée n'a été retrouvée.

Il convient d'être extrêmement prudent dans l'interprétation d'une relation chronologique entre exposition toxique et survenue d'une pathologie auto-immune.

Les maladies auto-immunes sont fréquentes. On est allé jusqu'à estimer qu'au moins une femme sur 30, aux Etats-Unis, développerait une maladie auto-immune entre 20 et 40 ans. La probabilité d'une coïncidence entre révélation d'une maladie auto-immune latente et exposition toxique est donc élevée et seule une approche épidémiologique devrait être susceptible d'identifier et de quantifier une éventuelle corrélation.

Il conviendrait de dissocier pathologies auto-immunes induites et « révélées ». L'exemple des premières est la survenue d'une myasthénie ou d'une anémie hémolytique auto-immune au cours d'un traitement médicamenteux. Aucun signe clinique ni biologique ne permet de différencier pathologie induite et pathologie spontanée, si ce n'est une rétrocession progressive à l'arrêt de l'exposition incriminée, contrairement à la pathologie spontanée.

Dans le cas des pathologies révélées, il faudrait admettre qu'une exposition chimique puisse servir de « détonateur » à un processus qui, une fois enclenché, suivrait son génie évolutif propre, avec ou sans poursuite de l'exposition déclenchante. Aucune donnée objective ne conforte cette hypothèse. Il serait intéressant de regrouper et de valider de telles observations. Une analyse cas par cas d'observations similaires permettrait d'établir des hypothèses pathogéniques.

Avis sur certains points particuliers

Question: Quelle analyse faites-vous des cas d'hypersensibilité à certains éthers de glycol qui ont été rapportés et du rôle possible de certains éthers de glycol dans les cas de sclérodermie (notamment parallélisme entre méthoxyacétaldéhyde et chloroacétaldéhyde, métabolite du chlorure de vinyle) ?

Réponse: Il existe quelques cas de réactions cutanées allergiques qui démontrent la possibilité pour certains éthers de glycol d'être sensibilisants chez certains individus.

L'absence de données suffisantes ne permet pas de tirer des conclusions générales. En tout état de cause, quelques cas isolés ne permettent pas d'estimer le risque de sensibilisation dans la population ou éventuellement dans certains groupes à risque, et donc certainement pas d'affirmer que ce risque soit significatif.

Par ailleurs, le mécanisme des pseudo-sclérodermies associées à une exposition au chlorure de vinyle n'est pas connu.

Il n'existe pas d'exemple où le mécanisme d'une telle réaction induite par une exposition toxique ait été élucidé.

Rattacher méthoxy-acétaldéhyde et chloroacétaldéhyde et risque de pseudosclérodermie au chlorure de vinyle et aux éthers de glycol est une hypothèse intéressante, mais qui relève de la pure spéculaction.

Questions: Y a-t-il matière, selon vous, à développer un programme d'étude sur les effets immunitaires des éthers de glycol ? Quelles en seraient les priorités ?

Réponse: En raison du niveau d'exposition que l'on est susceptible de rencontrer, étudier les effets immunosuppresseurs ou immunostimulants éventuels des éthers de glycol ne semble pas pertinent. Il serait utile d'étendre la question aux effets sur le système immunitaire des composés organiques volatils (COVs).

Le syndrome de sensibilité chimique multiple est un concept peu connu en France. Même si sa définition et ses critères diagnostiques sont l'objet de discussions, un certain nombre d'observations conduisent à s'interroger sur sa réalité, les mécanismes en cause, son diagnostic positif et son traitement.

On est frappé par l'émergence de tableaux cliniques qu'il est difficile d'étiqueter. Ils associent diverses manifestations « allergiques » à des anomalies immunologiques (auto-anticorps) et surtout à une intolérance parfois totale vis-à-vis des VOCs.

Ces observations traduisent-elles une forme de syndrome de sensibilité chimique multiple ?

Il serait intéressant de collecter, selon une démarche de type Toxicovigilance, les cas avérés répondant à une définition validée, de réaliser une enquête minutieuse sur les expositions toxiques réellement associées à chaque cas, et de pratiquer une évaluation immunologique appropriée.

Question: Quelles sont les données disponibles sur l'effet potentialisateur des éthers de glycol à d'autres expositions (problème des co-expositions à plusieurs polluants) ?

Réponse: Quelques rares études ont montré une potentialisation de l'effet immunosuppresseur de certains pesticides en cas d'exposition combinée à des métaux ou le rôle favorisant des particules diesel dans la survenue d'allergies à IgE.

Ces données expérimentales sont trop limitées pour répondre utilement à cette question.

Toutefois, le problème des expositions mixtes est posé depuis quelques années en toxicologie et il n'y aucune raison de penser qu'une exposition toxique (ou immunotoxique) ne puisse pas exacerber, ou simplement révéler les conséquences néfastes d'une autre exposition toxique (ou immunotoxique).

C'est d'ailleurs la raison pour laquelle il semble préférable de s'attacher aux effets des VOCs en général sur le système immunitaire, et pas seulement des éthers de glycol.

Question: Disposez-vous, à partir de votre expérience au CAP de Lyon, de données quantifiées sur l'exposition domestique aux éthers de glycol qui soient applicables/transposables à la population française.

Réponse: Le centre anti-poison de Lyon ne dispose d'aucune donnée permettant de quantifier l'exposition domestique aux éthers de glycol. En admettant qu'on puisse interroger la banque nationale de compositions des préparations des centres anti-poison, cela permettrait éventuellement de connaître les produits contenant de éthers de glycol et en quelle quantité mais pas d'estimer le niveau d'exposition domestique.

Conclusion

Les données disponibles ne permettent pas de décrire avec précision l'impact des éthers de glycol sur le système immunitaire. Seul le 2-méthoxyéthanol a fait la preuve de son pouvoir immunosuppresseur expérimentalement. Il ne semble pas que d'autres éthers de glycol aient un pouvoir immunotoxique direct aussi marqué.

Il n'existe pas de données suffisantes pour estimer le risque de sensibilisation. L'ensemble des cas cliniques n'est constitué que de cas isolés et peu nombreux, interdisant toute généralisation, voire hypothèse pathogénique autre que spéculative.

Aucune donnée ne permet de suspecter un impact sur l'auto-immunité.

Afin d'améliorer nos connaissances, il est recommandé d'établir un registre de cas cliniques validés sur la base des critères de diagnostic prédéfinis et d'explorer minutieusement les expositions toxiques associées et les perturbations immunologiques éventuelles.

L'analyse de ces cas devrait permettre de mieux appréhender la réalité des phénomènes et de poser les hypothèses pathogéniques utiles à des études expérimentales ou cliniques

ultérieures. L'impact des éthers de glycol ne devrait pas être le seul envisagé ; il devrait être étendu à tous les composés organiques volatils.

Débat avec le groupe d'experts

Question: Les effets décrits lors d'expositions professionnelles ont-ils permis d'identifier des produits potentiellement dangereux ?

Réponse: Toutes les personnes qui ont fait des allergies cutanées ont été exposées à plusieurs substances. Cela ne permet donc pas de savoir à quels éthers de glycol ou autres dérivés organiques ils ont été réellement exposés.

Commentaire au sein du groupe: nombre d'éthers de glycol semblent avoir un effet irritant, voire corrosif.

Les cas auxquels il est fait allusion dans la présentation sont effectivement des dermites allergiques typiques.

Question: Une estimation de la prévalence du syndrome de sensibilité chimique multiple a-t-elle été faite ?

Réponse: Aucune indication sur la prévalence de cette pathologie n'est disponible car elle reste encore largement méconnue. Ce syndrome est en effet souvent invoqué pour expliquer des pathologies très diverses et les cas avérés sont trop peu nombreux pour émettre la moindre hypothèse.

Question: Quels sont les effets attendus d'expositions ponctuelles très élevées à un produit immunosuppresseur ?

Réponse: Une exposition forte mais courte à un produit immunosuppresseur n'a aucune conséquence connue. De plus, l'exposition à des produits modérément immunosuppresseurs est très courante (20 % des médicaments ont des propriétés immunosuppressives). Or on n'en a jamais évalué les conséquences cliniques.

Question: Comment, lorsque l'on est confronté à des cas tels que ceux de Berling et Johansson, peut-on avoir l'idée de faire un rapprochement avec les éthers de glycol ? Existe-t-il un moyen de savoir si ces deux cas sont exceptionnels ?

Réponse: Dans un cas de ce type, les centres anti-poison ne sont d'aucun secours. La seule solution serait de demander aux laboratoires de dermatologie de réaliser des tests.

Question : Une telle opération serait-elle pertinente pour les éthers de glycol?

Réponse: Les observations en milieu professionnel, peu de cas rapportés malgré de longues et fréquentes expositions, ne plaident pas en faveur d'une telle démarche. Pour lancer une étude, il faudrait avoir davantage de données de départ.

3- Commentaires du Pr. P. VASSEUR¹³ sur l'audition de M. McGREGOR par le groupe d'experts, Paris le 07/12/01

Note : ces commentaires reprennent le plan des questions écrites qui avaient été transmises à M. Mc Gregor avant son audition

1. Considérez-vous nécessaire une évaluation de la génotoxicité des métabolites aldéhydiques et acides des éthers de glycol ?

Comme le rappelle McGREGOR, il existe déjà un certain nombre de travaux sur la génotoxicité des éthers de glycol de type EGME, EGEE, EGBE, et sur les métabolites aldéhydiques et acides correspondants. Comme il est mentionné dans l'expertise collective (p 102-103 du document), on peut considérer, en accord avec McGREGOR, que :

- ces substances sont peu ou non mutagènes, à l'exception du MALD (aldéhyde dérivé de l'EGME) et de l'EGBE lui-même qui se sont montrés positifs sur *Salmonella typhimurium*, mais uniquement sur la souche TA97a. Mais contrairement à ce que dit McGREGOR, ce n'est pas le BALD (métabolite aldéhydique de l'EGBE) mais l'EGBE, lui-même qui s'est révélé mutagène sur bactéries.

- les aldéhydes sont plus actifs que les molécules parentes, comme en témoigne les aberrations chromosomiques obtenues *in vitro*, à des concentrations en métabolites aldéhydiques comprises entre 0.1 et 1 mM, alors que la majorité des éthers de glycol eux-mêmes est sans effets. Globalement, les aldéhydes agissent à des concentrations plus faibles de 1 à 2 ordres de grandeur que les molécules parentes elles-mêmes.

On ne peut pas conclure que les éthers de glycol (molécules parentes et leurs métabolites) sont dépourvus de génotoxicité, notamment sur la base des effets suivants :

- (i) induction des échanges entre chromatides soeurs (ECS),
- (ii) aneuploïdie.

¹³ Université de Metz. P. VASSEUR, Toxicologue, a été membre du groupe d'expertise collective de l'INSERM, 1999

- (iii) induction de micronoyaux *in vitro*. Certes les essais du micronoyau chez la souris *in vivo* sont restés négatifs ; mais, cet essai est-il suffisamment sensible ? Les conditions d'administration de la substance favorisent-elles la distribution de la substance (ou de ses métabolites) au niveau de la moelle osseuse (au niveau fémoral) qui sera prélevée pour examen ? Faire le point sur la question serait nécessaire.

Je ne pense pas non plus que de nouveaux essais de génotoxicité, tels que ceux actuellement **standardisés** et requis réglementairement pour l'évaluation des substances chimiques, apporteraient des informations nouvelles. Par contre, des recherches sur les mécanismes de perturbation du cycle cellulaire et des systèmes de contrôle de la mort cellulaire, sur les mécanismes d'aneuploïdie, ou sur l'instabilité chromosomique à l'origine des échanges entre chromatides soeurs, seraient utiles.

A mon sens, le problème des éthers de glycol est moins lié à leurs effets intrinsèques qu'à leurs effets d'interaction. Leurs effets inhibiteurs de certains mécanismes de réparation de l'ADN en cas de co- ou de préexposition à des substances génotoxiques est un exemple de leurs effets indirects.

L'EGBE s'est montré plus génotoxique *in vitro* que l'EGME et l'EGEE, agissant à des concentrations inférieures à ces deux éthers de glycol. Ce qui est aussi en accord avec la réponse des essais à long terme mettant en évidence des effets néoplasiques lors d'exposition à l'EGBE par inhalation, mais pas avec l'EGEE (testé per os et non par inhalation). L'EGBE ne peut être considéré comme anodin.

2. Quels sont les mécanismes d'action du butoxyéthanol, dont la carcinogénicité a été détectée chez le rongeur ? Peut-on suspecter d'analogie au chloracétaldéhyde, métabolite du chlorure de vinyle ?

Effets cancérogènes chez la souris B6C3F1 mâle. Je ne comprends pas que McGREGOR conclue que « l'augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes n'est pas statistiquement significative, bien qu'elle dépasse les contrôles historiques ». Les commentaires du NTP sont au contraire : “*In male mice exposed to 250 ppm, the incidence of hemangiosarcoma of the liver (4/49) was significantly increased relative to chamber controls (0/50) and exceeded the range in historical controls. Incidences of hemosiderin pigmentation in the Kupffer cells*

were significantly increased in 125 and 250 ppm males and all exposed groups of females” (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr484.htm> ; peut-être faudrait-il revenir au document complet NTP 484)

Je n'ai pas les résultats expérimentaux obtenus avec le chlorure de vinyle et ne peux les comparer à ceux de l'EGBE. Il me semble difficile de comparer l'EGBE au chloracétaldéhyde et au chlorure de vinyle, dont la cancérogénicité est effectivement imputée à une génotoxicité élevée. Mais, peut-on totalement assimiler les angiosarcomes hépatiques induits par le chlorure de vinyle, aux hémangiosarcomes induits par l'EGBE ? (question à poser aux anatomo-pathologistes).

L'hypothèse d'effets hémolytiques à l'origine des hémangiosarcomes est plausible. En effet, le fer libéré de la globine, s'il n'est pas rapidement séquestré par d'autres protéines qui bloqueront sa réactivité, peut favoriser un stress oxydatif responsable de lésions cellulaires. Pourquoi les lésions toucheraient-elles plus les parois de l'endothélium vasculaire que les cellules de Kuppfer qui séparent le fer de sa copule protéique ? L'action des hormones androgènes peut être invoquée pour expliquer les effets observés chez le mâle, et non chez la femelle, par analogie aux angiosarcomes hépatiques, dont le risque est augmenté par l'administration de stéroïdes androgènes ou anabolisants (Benhamou et al., 1980).

Je rejoins McGREGOR dans ses interrogations quant aux tumeurs du préestomac chez les femelles, non observées chez les mâles : mais, l'hypothèse de l'animal qui se lécherait le pelage tient difficilement, pourquoi les femelles et pas les mâles ? L'hypothèse de l'hémolyse n'est pas recevable, ici, ni celle d'effets irritants de l'EGBE qui devraient se manifester logiquement de manière équivalente dans les deux sexes.

En conclusion, l'EGBE a un profil d'agent cancérogène non génotoxique, dont il ne faut pas sous-estimer les effets d'interaction avec les autres substances chimiques. Il faut aussi s'interroger sur ses effets potentiels sur la reproduction.

Si l'hypothèse de l'hémolyse responsable des hémangiocarcinomes est possible, ce ne doit pas être la seule piste de recherche à suivre. Je ne pense pas non plus que nous ayons toutes les connaissances permettant d'expliquer les différences de toxicité inter-espèces, et de certifier

que tout danger est exclu chez l'homme, parce qu'il est moins sensible à l'hémolyse que la souris.

Il me semble prudent de procéder à l'évaluation des expositions en milieux professionnel et domestique, et faire les analyses de risque sans exclure le danger de cancérogénicité.

Quant à la question relative à la nécessité de répéter l'étude NTP (je ne pense pas que la question porte sur une seconde étude par inhalation de l'EGBE, sauf pour vérifier des résultats non contestés par ailleurs), l'intérêt serait d'étudier les effets par d'autres voies, cutanée ou per os. La mise en place d'un programme de recherche plus large, incluant les études épidémiologiques et les études expérimentales mécanistiques *in vitro* et *in vivo* serait souhaitable. La compréhension des phénomènes de toxicocinétique, des mécanismes de toxicité cellulaire, pouvant expliquer les effets cancérogènes, sur la fertilité et le développement seraient la priorité.

Des études dont l'objectif serait l'examen des dérivés du propylène glycol (dérivés de substitution) d'une part, et de la toxicité sur la reproduction d'autre part, doivent être envisagées.

Au total, les conclusions de l'expertise collective ne sont pas modifiées par les informations apportées par M. McGREGOR.

4- Commentaires du M. DELAFORGE¹⁴ sur l'audition de J. DESCOTES

par le groupe d'experts, Paris le 24/01/02

Les observations et conclusions présentées dans le rapport de Mr J. Descotes sont en parfait accord avec celles tirées lors de l'expertise collective réalisée par l'INSERM en 1999. Quelques références récentes permettent de tirer des conclusions identiques. Lors de l'expertise INSERM, nous avions pris soin de ne prendre en compte que les résultats scientifiquement étayés ou faisant l'objet de publications d'équipes différentes. Certaines conclusions ne peuvent malheureusement être tirées que sur 1 seule publication ou communication.

¹⁴ M. DELAFORGE, Directeur de recherches CNRS, travaille au Service de Pharmacologie et d'Immunologie du CEA, Saclay. Il a été membre du groupe d'expertise collective de l'INSERM, 1999

La première constatation du rapport de Mr J Descotes sur les effets immunotoxiques des éthers de glycol est le faible nombre de données publiées. Le composé le plus étudié est l'EGME, produit maintenant d'utilisation très contrôlée. Il reste toutefois le composé de référence pour l'étude des autres éthers de glycol qui, pour certains, ont des propriétés physico-chimiques et un comportement vis à vis des structures cellulaires très éloignés de ce produit. En particulier, il n'existe pas d'études scientifiquement étayées sur les réponses immunitaires aux composés de type propyle, classe de produits se substituant de plus en plus aux éthers d'éthyle.

En ce qui concerne l'immunosuppression observée dans le cas de l'EGME, le métabolite incriminé serait le métabolite acide. Cette observation a été faite chez le rat et la souris. Les essais de généralisation aux autres éthers de glycol ne sont pas concluants puisque limités à une seule espèce : le rat. Un cas d'espèce analogue pourrait conduire à l'effet immunostimulant observé chez une seule espèce, la souris.

Par contre les allergies de type cutanées en milieu professionnel font l'objet d'un nombre croissant de publications récentes et concernent les produits de substitutions EGBE, EGPE, glyme, diéthylène, etc Il n'y a cependant aucune étude ou modèle animal étayant ces observations et pouvant ensuite être utilisé à titre prédictif. Ceci est dû en particulier à des différences importantes des systèmes cutanés humains et animaux. Aucune donnée ne relate d'effets sensibilisants de ces composés. De même l'autoimmunité ne semble pas être un risque observé lors d'exposition aux éthers de glycol.

L'ensemble des points soulevés dans les questions diverses doit prendre en compte les propriétés physico-chimiques des éthers de glycol ainsi que leurs paramètres pharmacologiques : absorption, stockage, métabolisme et élimination. Ceci permet d'expliquer certains cas d'hypersensibilité ou de manifestations toxiques observées lors d'exposition à des mélanges complexes contenant les éthers de glycol.

Effets toxiques des aldehydes : Les aldehydes en général sont des entités chimiquement réactives. Tous les métabolites aldehydes des éthers de glycol sont génotoxiques lorsqu'ils sont testés *in vitro*. Les effets de ces composés *in vivo* peuvent être très différents *in vivo*, du fait de leur vitesse d'oxydation plus ou moins rapide en acide et de la toxicité de l'acide formé. Le chlorure de vinyle ne peut être pris comme composé de référence puisqu'il conduit en plus de l'acetaldehyde à un métabolite époxyde, puissant agent alkylant.

Cosolvants, détergents, facilitant la pénétration d'autres composés : La propriété intrinsèque des éthers de glycol est leur amphiphilie (importante solubilité pour les phases aqueuse et organique) qui leur permet de se mixer avec tous les composants polaires ou apolaires. Ce sont ainsi des cosolvants idéaux pour bon nombre de composés qui nécessiteraient des solvants organiques très performants. De plus ils sont généralement assez volatils. Vis à vis des constituants cellulaires, ces éthers de glycol traverseront aisément les membranes cutanée ou pulmonaire, se répartiront dans tous les tissus et organites cellulaires. Durant ce transit, ils peuvent fragiliser les membranes (effets détersifs) et entraîner des produits exogènes dont certains peuvent se révéler toxiques. Cet effet va dans les deux sens puisque l'adjonction d'eau ou de solvants organiques à des solutions d'éthers de glycol favorise la pénétration de ces derniers.

Complexité et interaction métabolique : Le métabolisme de ces éthers de glycol implique pour l'étape finale :



Ces réactions sont catalysées par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, enzymes abondantes impliquées dans la dégradation des alcools. L'affinité de ces enzymes varie en fonction de l'éther impliqué (longueur ou substitutions de la chaîne méthyle, éthyle, butyle, etc. Ces enzymes catalysent l'oxydation de petits substrats tels que l'éthanol ou les éthers de glycol mais aussi celle de nombreux composés de taille très variables tels que les stéroïdes, les dérivés d'acides gras ou l'acide rétinoïque. La présence simultanée de plusieurs substrats potentiels conduit à des compétitions pour lesquelles certains composés seront métabolisés lentement et pourront provoquer des effets nocifs de type surdosage.

L'équipement enzymatique des populations est aussi un facteur de variation. C'est celui des différences de sensibilité à l'éthanol, exemple aisément illustré dans le cas de polymorphisme génétique qui atteint 50% des populations asiatiques. Il existe, de plus, des populations présentant des déficits spécifiques en aldéhyde déshydrogénase, ce qui conduirait à une accumulation de l'intermédiaire réactif aldéhyde.

En outre, les composés formés de plusieurs éthers, glyme, diéthylène ou polyéthylène, doivent subir une étape d'hydrolyse préalable afin de libérer la fonction alcool et de pouvoir être pris en charge par l'alcool déshydrogénase. Cette réaction est catalysée par des enzymes dont les taux peuvent être très différents selon les individus.

L'ensemble de ces paramètres permet à lui seul d'expliquer des différences de sensibilité et de réaction aux éthers de glycol mais aussi leurs effets potentialisateurs lors d'exposition à des composés favorisant la pénétration dans l'organisme ou la formation de métabolites réactifs.

Suggestions d'explorations complémentaires.

Suite à l'expertise collective de l'INSERM mais aussi à l'absence de données de type épidémiologiques concernant les risques dus à une exposition unique aux éthers de glycol ou à des mélanges avec des composés volatils ou autres produits chimiques, il serait important d'obtenir des données fiables sur les concentrations retrouvées dans les fluides biologiques en métabolites acides mais aussi aldehydes et éventuellement adduits sur les macromolécules en faisant une corrélation avec les activités des enzymes impliquées ; alcool et aldéhyde déshydrogénase.

A titre d'exemple, une population exposée mais pour laquelle il n'y a pas de données est celle des personnes se faisant faire des teintures de cheveux ; les éthers de glycol utilisés dans ces préparations pénétrant aisément le cuir chevelu.

Des études de pénétration, métabolisme seul ou en co-exposition pourraient être développées sur des modèles de peau ou pulmonaire. Ces modèles sont développés et utilisés pour répondre à des problèmes de toxicité des cosmétiques ou des vapeurs et particules des moteurs thermiques.

Concernant les effets de type immunitaires, l'étude des éthers de glycol pris isolément ne devrait pas conduire à des résultats probants. Par contre, il y a tout lieu à s'attendre à des effets lors de co-exposition à des composés chimiques volatils ou non en présence d'éthers de glycol. La composition de ces mélanges peut varier à l'infini, ce qui pose le problème des mélanges les plus opportuns qui devront être testés.

Enfin, bien que les divers dérivés d'éthers de glycol soient considérés comme éliminés rapidement par des systèmes enzymatiques, des mesures récentes indiquent des rémanences de plusieurs mois dans le mobilier et matériaux de construction.

VI- Procédure de « classification/étiquetage » pour les éthers de glycol

Bureau européen des substances chimiques

Situation en janvier 2002

1- Ethers de Glycol pour lesquels les propositions de classification ont été discutées et acceptées par le groupe Classification/Etiquetage européen mais non encore introduites dans l'Annexe I (figureront sûrement dans la 29ème adaptation) :

- EGDME (cas 110-71-4) Fr
- EGnPE (cas 2807-30-9) Fr
- EGHE (cas 112-25-4) UK
- DEGHE (cas 112-59-4) Fr
- TEGDME (cas 112-49-2) Fr
- TEGBE (cas 143-22-6) Fr
- 2PG1EE (cas 1569-02-4) Fr
- 2PG1EE ACETATE (cas 54839-24-6) Fr

2- Ethers de Glycol discutés au sein du groupe Classification/Etiquetage mais pour lesquels aucune proposition de classification n'a été retenue :

- DEGEE (cas 111-90-0) Fr
- TEGME (cas 112-35-6) Fr

3- Ether de glycol pour lequel une proposition de classification a été réalisée et qui figure maintenant dans la 28ème adaptation de l'annexe I :

- EGBE (cas 111-76-2) Fr

4- Les éthers de glycol suivants ont été examinés par l'INRS mais aucune proposition de classification n'a été transmise au groupe de travail européen (jugé non nécessaire) :

- DEGEE ACETATE (cas 112-15-2)
- DEGBE ACETATE (cas 124-17-4)
- TEGEE (cas 112-50-5)
- EGPhE (cas 122-99-6)



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Paris, le

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

M JOLY
FIPEC
42 avenue de marceau
75008 PARIS

Objet : Groupe d'experts sur les risques liés aux Ethers de Glycol
dans les produits de consommation

Monsieur,

Un groupe d'experts a été installé par le Secrétariat d'Etat à la Santé en vue d'étudier l'exposition des consommateurs aux Ethers de Glycol (EG) présents dans les produits de consommation et de formuler, le cas échéant, des recommandations relatives à la protection de la santé du consommateur.

Notre démarche consiste, notamment, à établir des scénarios d'exposition aux EG au cours de la vie courante.

Nous souhaiterions disposer, par votre intermédiaire, des noms des **20 produits les plus vendus¹⁵** (en volume), actuellement sur le marché, **pour chacune des activités** de la vie courante relevant de votre branche d'activité identifiées dans le tableau en annexe (vernir un parquet, repeindre une chambre, se raser, laver les vitres...). Pour chaque préparation commerciale nous vous demandons également de nous faire connaître quel(s) EG est(sont) présent(s) et à quelles(s) concentration(s). Nous pourrons alors estimer les expositions en résultant en utilisant des modèles d'exposition qui sont déjà largement utilisés par les acteurs industriels. Nous vous demandons enfin de bien vouloir compléter la liste des activités de la

¹⁵ ou jusqu'à concurrence de 80 % du marché de la catégorie considérée

vie courante que nous avons établie, sur la base de votre connaissance actuelle de l'utilisation des éthers de glycol dans les produits de grande consommation, dans votre domaine d'activité.

En vous remerciant de bien vouloir nous apporter votre concours, et nous adresser le résultat de votre recherche si possible d'ici le 24 janvier, je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma parfaite considération.

Le Président du groupe d'experts
« Ethers de glycol et produits de consommation »
Pr Denis ZMIROU

PJ :

- 1- Composition du groupe d'experts
- 2- Catégories de produits de consommation entrant dans les scénarios

Les informations ont pu être recueillies des fédérations suivantes :

- la **FIPEC** (fédération des industries des peintures, encres , vernis et colorants) lors de l'audition du 12 décembre 2001
- la **FIP** (fédération des industries de la parfumerie) lors de l'audition du 7 février 2002
- l'**ADEPHY** (fédération regroupant des fabricants de produits d'entretien) par réponse écrite du 27 février 2002.
- l'**AISD**, association des industries des savons et détergents, par réponse écrite du 22 janvier 2002.
- l'**UIP** (Union pour la Protection des Jardins) a orienté vers le seule société qui serait concernée, Scott's France, laquelle a répondu le 14 juin 2002

Principaux produits du marché concernés par les scénarios d'exposition aux Ethers de Glycol

Activité	Produits	Nom commercial des produits les plus utilisés	Nom du ou des éthers de glycol et concentrations dans la préparation
A-A- Peint les chambres du logement	Peinture à l'eau d'intérieur	- - - etc...	
A-B- Vernit un parquet	Vernis pour parquet	- - - etc...	
A-C- Entretient la voiture	1-Crème à polir	- - - etc...	
	2- Produit pour nettoyer les jantes	- - - etc...	
A-D- Fabrique un modèle réduit	Colle pour plastique	etc	
A-E- Jardinage	Pesticides du jardin	etc	
A-F- Se rase	Mousse à raser	etc	
B- B- Fait la vaisselle	Savon à vaisselle	etc	
B-C- Lave les vitres	Lave vitre	etc	
B-D- Décape le four	Bombe à décapser le four	etc	

B-E- utilise des cosmétiques	Produits maquillage/démaquillage Dissolvant Produits rincés pour le corps (crème lavante) Produits non rincés pour le corps (crème corporelle) Produits non rincés pour le visage	etc	
B-F- entretient ses cheveux	Coloration capillaire Produits capillaires (shampoing après shampoing...) Produits de traitement capillaire Produits de coiffage	etc	

Annexe VIII : Présence d'éthers de glycol dans les produits de consommation

1- Ethers de glycol dans les produits d'entretien : réponse de l'ADEPHY

ADEPHY
118 Avenue Achille PERETTI
92200 Neuilly sur Seine

NEUILLY LE 27 FEVRIER 2002

Madame Carole MARCHAL
Direction Générale de la Santé
Sous-direction de la gestion
des risques des milieux
Bureau SD7B

Madame,

Nous faisons suite à votre demande d'information concernant l'utilisation des éthers de glycol dans les produits de notre domaine d'activité.

Dans les domaines que vous citez et qui nous concernent: lavage des jantes, lavage des vitres et décapage des fours, les informations que nous avons pu collecter à ce jour sont les suivantes:

- décapage des fours aucune utilisation d'éthers de glycol n'est indiquée par nos adhérents,
- nettoyage des jantes : seul le butylglycol est utilisé pour un total de l'ordre de 2 tonnes,
- lavage des vitres: butylglycol dans des concentrations au plus de 2%, pour un total de 31 tonnes,
- méthoxypropanol, concentration inférieure à 2%, pour un total de 68 tonnes,
- propoxypropanol, concentration inférieure à 2%, pour un total de l'ordre de 110 tonnes.

D'une manière générale, on assiste depuis plusieurs années au remplacement des éthers de glycol de la série E par des éthers de la série P et par d'autres composants et beaucoup d'entreprises n'utilisent plus d'éthers de glycol dans la formulation des produits de consommation courante.

Nous espérons que ces informations vous seront utiles et restons à votre disposition pour toute précision sur ce courrier.

Veuillez croire, Madame, en l'assurance de nos sentiments distingués.

Claude PERRIN
Délégué général

2- Ethers de glycol dans les peintures, encres et vernis, et assimilés

(source : FIPEC)

Nature	Marque	Type de produit	Ethers de glycol rajouté dans la formule	Remarques
Peinture à l'eau intérieur	Astral			
	Avi	Tous produits	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 3000ppm
	Cami	Tous produits	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 1000ppm
	Carrefour*	Tous produits	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 3000ppm
	Corona	Tous produits	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 3000ppm
	Glidden Corona	Tous produits	Aucun rajouté	
	Dulux Valentine	Acrylique brillant	EGPhE : 2%	
		Acryliques satinés	DEGBE : 0,5 à 1,5%	
		Acrylique brillant	EGBE + DEGBE : total 0,5 à 1,5%	EGBE du aux additifs
		Acryliques satinés	EGBE + DEGBE : total 0,5 à 1,5%	EGBE du aux additifs
		Acrylique mat	EGBE + DEGBE : total 0,5 %	EGBE du aux additifs

		Emulsion alkyde	DPGME : 1 à 1,5%	
(Suite)	Francmat*	vinylique	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 300ppm
	Gam*	Sous Couche	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 300ppm
	Gil*	Tous produits	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 500ppm
	LM*	Crépi intérieur	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 100ppm
	Maestria	Tous produits	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 3000ppm
	Novemail	Sous-couche	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs < 350 ppm
	PPM	Vinyliques	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs < 200 ppm
	Rac*	Vinyliques	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 300ppm
	Renaulac	mat	DPnB : 1%	
		Plafond mat	aucun rajouté	
		satin	DEGBE : 1,5 %	
		Impression	DEGBEA : 1,5%	

(suite)	Ripolin	Sous-couche	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs <350 ppm
	Technic*	Sous couche	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 300 ppm
	Theolaur	Acrylique satiné	DPnB : 1%	
		Acrylique mat	2PG1ME : 1%	
		Styrène acrylique satiné	DEGBE : 0,4%	
	Tim	Styrène acrylique mat	TPnB : 1%	
		Vinyliques	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 300ppm
		Sous-couche	Aucun rajouté	Traces dues aux additifs 0 à 300ppm
Vernis à parquet	Marque	Type de produit	Ethers de glycol rajouté dans la formule	Remarques
	Blanchon Syntylor	Vernis et vitrificateurs aqueux	2PG1ME 3 à 5%	
	Cami	Vitrificateur bi-composant	2PG1MEA10 à 15%	
		Vernis parquet satiné	Aucun rajouté	

* : marque de distributeurs

Abbréviation	N° CAS	Synonyme
EGBE	1118-76-2	Butyl glycol, butoxy-2 éthanol, éthylène glycol monobutyl éther
DEGBE	112-34-5	Butyl diglycol, (Butoxy-2 éthoxy)-2 éthanol
DEGBEA	124-17-4	Acétate de diéthylène glycol n-butyléther, acétate de (butoxy-2)-éthoxy-2 éthanol
EGPhE	122-99-6	Phényl glycol, phénoxy-2 éthanol
2PG1ME	107-98-2	2-propylène glycol 1-méthyléther, méthoxy-1 propanol-2, MP
2PG1MEA	108-65-6	Acétate de méthoxy-1 propanol-2
DPGME	34590-94-8	Dipropylène glycol méthyléther, méthoxyméthyléthoxy propanol-2
DPGBE	24083-03-2	Dipropylène glycol butyl éther, (butoxy-1 iso-propoxy) -1 propanol-2
DPnB	34590-94-8	DiPropylène Glycol nButyl Ether
TPnB		TriPropylène Glycol nButyl Ether

3- Ethers de glycol dans les produits de jardin : réponse de la société Scott's France

Madame ,

Vous trouverez ci joint le tableau remplis pour nos produits dans la ligne A-E jardinage

J'ai parcouru les formulations détaillées de nos 400 produits et ai constaté que la plupart des dérivés glycols ont déjà disparu. Il reste

1°)dans l' UMUTER D du DEGME CAS 111-77-3 à raison 3% dans un granulé destiné à être enfouis dans le sol pour protéger les légumes contre les insectes du sol , le port de gant est recommandé pour l'utilisation. On estime à environ deux applications par ans ; notre labo cherche un solvant de remplacement

2°)dans un gel appât anti-cafards enfermé dans une boite piége plastique, sans contact possible pour l'utilisateur, CAFANET GEL contient par boite 1.5 gramme de gel à 0.5% de butyldiglycol CAS112-34-5

3°)l'Ether méthylique du monopropylène glycol CAS 107-98-2 est ajouté à raison de 50 gramme par litre dans les produits prêt à l'emploi comme antigel, par exemple dans le KB insecticide prêt à l'emploi

4°)l'Ether méthylique du dipropylène glycol CAS 34590-94-8 entre pour 3% dans un insecticide destiné à détruire les cochenilles par exemple le traitement fin d'hiver RPJ

5°)le propylène glycol PG CAS 57-55-6 est souvent utilisé on le trouve à 2% par exemple dans les appâts raticide sur grains de blé.

Restant à votre disposition

Nicolas Le Brun Keris

4 : Synthèse des données collectées concernant la présence d’Ethers de glycol dans les produits de consommation

(sources : Industriels et UFC)

I- Les produits d’entretien ménagers et les produits d’embellissement des voitures

Catégories de produits	Nom de l’éther glycol	Concentration dans la préparation	Source
lavage de la vaisselle	néant	Sans objet	AISD
Décapants pour four	néant	Sans objet	ADEPHY
Lavage pour vitres	EGBE	Max 2%	ADEPHY
	2PG1ME	Max 2 %	ADEPHY
	propoxypropanol	Max 2%	ADEPHY
Désodorisant d’atmosphère	néant	Sans objet	ADEPHY
Nettoyant universel	EGBE	4%	UFC sept. 2001
Nettoyage de jantes	EGBE	Non communiquée	ADEPHY
Nettoie pare-chocs	EGBE	0,3%	UFC sept. 2001
Nettoyant auto multi-usage	EGBE	4%	UFC sept. 2001

II- les cosmétiques

Catégories de produits	Nom de l'éther glycol	Concentration maximale dans la préparation en %	Proportion de produits %	Source
Crèmes pour le corps	EGPhE	1	50	FIP
	DEGEE	2	<2	FIP
Produits rincés pour le corps	DEGEE	1	<1	FIP
	EGPhE	1	50	FIP
	DPGME	0,015	?	FIP
Produits non rincés pour le corps	EGPhE	1	50	FIP
	DEGEE	2	<2	FIP
Produits de maquillage / démaquillage	DEGEE	1	<1	FIP
	EGPhE	1	50	FIP
Produits soin du visage	DEGEE	1	<1	FIP
	EGPhE	1	50	FIP
Produits non rincés pour le visage	DPGME	0,04	?	FIP
Produits capillaires	DEGEE	0,15	<1	FIP
	EGPhE	1	50	FIP
Produits de traitement capillaires rincés	DEGEE	1	<1	FIP
	EGPhE	1	50	FIP
Coloration capillaire	EGBE	2	<0,5	FIP
	DEGBE	9	<2,5	FIP
	2PG1ME	10	?	FIP
Produits de coiffage	TPGME	1,2	?	FIP
Dissolvant pour ongle	2PG1ME	20	?	FIP
Lingettes bébés	EGPhE	0,3	?	UFC sept. 2001
Produits alcooliques (y compris les parfums et eau de toilette	DEGEE	0,5	<10	FIP

III- Produits de bricolage, de jardinage et d'entretien de la maison

Catégorie de produits	Nom de l'éther de glycol	Concentration dans la préparation	Source
Peinture décorative¹⁶	EGBE	[0,03 ;3]	FIPEC (enquête Europe)
	EGBEA	[1,2 ;1,5]	FIPEC (enquête Europe)
	2PG1ME	[0,5]	FIPEC (enquête Europe)
	2PG1MEA	[0,3]	FIPEC (enquête Europe)
	DEGBE	[0,4 ;4,4]	FIPEC
	DPGBE	[0,4 ;4,4]	FIPEC
	EGPhE	[0,4 ;4,4]	FIPEC
	TEGBE	[0,4 ;4,4]	FIPEC
Vernis pour bois	Non détecté (seuil <0,1% de composé pour 100g de vernis)	Sans objet	UFC enquête en cours de publication (10 vernis testés)
Vitrificateur	EGBE	1%	UFC sept 2001
Vernis pour parquet	EGBE	1%	UFC sept 2001
	DEGBE	5 %	UFC sept 2001
	TEGBE	0,2%	UFC sept 2001
Pesticides de jardin	DEGME*	3 %	SCOTT'S France
	DEGBE	0,5%	SCOTT'S France
	2PG1ME	50 g/L	SCOTT'S France
	DPGME	3%	SCOTT'S France

¹⁶ Les peintures décoratives visées sont celles en phase aqueuse
* cet EG est classé reprotoxique de catégorie 3

ANNEXE IX : MARCHE EUROPEEN DES ETHERS DE GLYCOL ET PRINCIPALES APPLICATIONS

(source : OSPA)

Acronym	Product name	CAS#	Sales												Main Applications				
			Sales			Sales			Sales			Sales							
			Europe (MT) 1995	France (MT) 1995	Sales 1996	Europe (MT) 1996	France (MT) 1996	Sales 1997	Europe (MT) 1997	France (MT) 1997	Sales 1998	Europe (MT) 1998	France (MT) 1998	Sales 1999	Europe (MT) 1999	France (MT) 1999	Sales 2 000	Europe (MT) 2 000	France (MT) 2 000
E-SERIES																			
Methyl			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	(2) 112-49-2															battery manufacture. Only known producer in US		
Methyl Ac.																			
	Mono-Glycol Ethers																		
EGMEA	Ethylene Glycol Methyl Ether Ac.	(1) 110-49-6															none		

Ethyl

		5 400					
Mono-Glycol Ethers							
EGEE	Ethylene Glycol Ethyl Ether 110-80-5	1 000 500 350 400					
EGDEE	Ethylene Glycol (2 Diethyl Ether 629-14-1)						
Di-Glycol Ethers							
DEGEE	Diethylene Glycol (4 Ethyl Ether 111-90-0)						
DEGDEE	Diethylene Glycol (2 Diethyl Ether 112-36-7)						
Higher-Glycol Ethers							
TEGEE	Triethylene Glycol Ethyl Ether 112-50-5 (2)						
		none known					
		none known					
		none known					

EthylAc

		6 000					
EGEEA	Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac. 111-15-9	600 580 440 300					

Propyl

EGnPE	Ethylene Glycol 2807-30-(2 n-Propyl Ether 9)						
EGiPE	Ethylene Glycol (2 iso-Propyl Ether 109-59-1)						

Butyl

		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
Mono-Glycol Ethers		68 800 72 300 80 000 76 300 81 750 84 500													
EGBE	Ethylene Glycol n-Butyl Ether 111-76-2														
Di-Glycol Ethers		36 000 36 500 42 700 43 700 47 000 49 000													
DEGBE	Diethylene Glycol Butyl Ether 112-34-5														
		coatings, hard surface cleaners, chemical manufacture													
		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

ButylAc	17 000	19 100	19 300	20 000	20 700	21 800	25 600
----------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

	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

Phenyl	Mono-Glycol Ethers							
EGPhE	Ethylene Glycol Phenyl Ether	122-99-6						

P-SERIES

Methyl	Mono-Glycol Ethers	91 400	11 500	98 000	13 000	108 600	12 200	108 000	12 600	107 400	14 300	112 200	14 400	112 600	13 500
2PG1ME	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether	107-98-2													
DPGME	Di-Propylene Glycol Methyl Ether	34590-94-8													
Methyl	Mono-Glycol Ac														
2PG1MEA Ac	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-	108-65-6													

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 IUCLID2000. Implies <10tpa imported/manufactured by any one company. Suggests
commercial use very minor or non existent

Annexe X : Retranscription des auditions

Session du 7 décembre 2001

Remarque: Les retranscriptions des auditions rendent compte du déroulement des entretiens ; les commentaires au sein du groupe ne constituant pas une décision du groupe de travail.

1- Audition de Michel JOLY (FIPEC) et de Gérard CHEVILLARD (Société SIGMAKALON)

La FIPEC, Fédération des industries de Peintures, Encres, Couleurs, Colles et Adhésifs, est une fédération de syndicats. Elle regroupe 10 syndicats exerçant dans les domaines des peintures, dont les peintures dites décoratives à destination du grand public, des colles, des encres pour emballage et l'industrie graphique, des produits bitumineux ainsi que des couleurs fines pour l'art et l'enseignement. La FIPEC rassemble ainsi 180 entreprises afin de traiter des problèmes spécifiques les concernant.

Question : Quelle est l'utilisation actuelle des éthers de la série E ainsi que de la série P dans votre secteur d'activité sur le plan qualitatif (quels secteurs d'activité et quelles familles de préparation) et sur le plan quantitatif (volume, gammes de concentrations des préparations) ?

Réponse : Les adhérents de la FIPEC ont été interrogés sur les conditions d'utilisation des éthers de glycol. Le panel d'entreprises sur lequel reposent les données de la FIPEC est très représentatif et concerne l'utilisation des éthers de glycol de la série E et d'un certain nombre de la série P. Entre 15 000 et 18 000 tonnes d'éthers de glycol ont été employées dans la *fabrication de peintures industrielles et décoratives*. Les 4 éthers de glycol classés reprotoxiques représentaient 550 tonnes en 1997, sur un panel de 100 entreprises (qui représentent 80% du tonnage employé). En 1999, la consommation n'était plus que de 200 tonnes. Elle est aujourd'hui estimée à environ dix tonnes. Ces éthers ne sont plus utilisés que pour les applications industrielles où la substitution se heurte à des problèmes techniques, notamment du fait de pouvoirs solvants. Le décret du 1^{er} janvier 2001 a encore accéléré le phénomène de substitution des éthers de glycol. Concernant les *produits destinés au grand public*, déjà en 1997, les éthers de glycol classés reprotoxiques de catégorie 2 n'était plus utilisés dans les peintures. Cela concerne même les quantités inférieures au seuil d'étiquetage de 0.5%. Cependant, la FIPEC ne peut se porter garante des produits qui sont importés ou bien des entreprises non adhérentes.

Question : Y a-t-il eu au cours des dernières années, à votre connaissance, un transfert de l'utilisation des éthers de glycol classés reprotoxiques vers d'autres éthers de la série E ? Y a-t-il actuellement dans les préparations destinées au grand public des éthers classés reprotoxiques de catégorie 2 à des concentrations inférieures à 0.5%, si oui lesquels et à quelles concentrations ?

Réponse : Les concentrations d'éthers de glycol dans les préparations sont rarement maximales. La France fait figure de référence pour l'étude des risques liés aux éthers de glycol. Elle est également le seul pays dans lequel des campagnes de presse ont conduit les fabricants à prendre des mesures de substitution de la série E par la série P dans les produits grand public. Les distributeurs ont exercé des pressions sur les fournisseurs à la suite de ces campagnes de presse. Les éthers de glycol sont utilisés pour leurs propriétés hydrophiles et hydrophobes. Ils remplissent en outre les fonctions d'agents de tension en retardant

l'évaporation de l'eau, d'agents de coalescence, d'agents de compatibilité entre molécules insolubles et le véhicule aqueux et les additifs.

Sur un échantillon d'entreprises représentant une production de 65 000 tonnes de peintures décoratives employées principalement dans le domaine grand public, les quantités d'éthers de glycol utilisées se répartissent en 27 tonnes pour la série E et 84 tonnes à la série P.

Question : Disposez-vous de données quantifiées sur l'exposition domestique aux éthers de glycol qui soient applicables/transposables à la population française ?

Réponse : Il est possible d'avoir une idée précise de l'exposition du grand public aux éthers de glycol grâce à un logiciel développé par l'US EPA. Cet outil WPEM (Wall Paint Exposure Assessment Model) permet de modéliser l'air intérieur et l'exposition des personnels en cas d'application d'une peinture acrylique ou latex. Il permet également d'évaluer l'exposition du peintre sur une vie entière ainsi que l'impact sur les résidents. Les écarts entre les estimations du logiciel et les valeurs mesurées sont de l'ordre de 20 à 30%. L'outil permet par exemple de calculer la dose moyenne à laquelle un individu est exposé durant sa vie, la dose journalière maximale à laquelle un individu est exposé et la concentration moyenne journalière sur une période de référence. Les expositions concernées se font principalement par voie respiratoire car les quantités qui peuvent être absorbées par la voie cutanée sont réduites. Il semble par exemple que le taux de butyl glycol (EGBE) inhalé soit de 1 gramme sur trente jours. En revanche, les évaluations d'exposition de la CSC sont fondées sur des situations extrêmes, très éloignées de la réalité, puisqu'elles supposent une évaporation immédiate de toutes les substances volatiles alors que l'expérience montre une évaporation sur plusieurs semaines.

Question : Quelles sont les mesures mises en œuvre par les industriels français fabriquant des produits contenant des éthers de glycol pour que l'exposition de la population générale aux EG soit réduite au niveau le plus bas possible ?

Réponse : La réglementation européenne n'interdit pas la fabrication des peintures aqueuses contenant des EG. Il faut en effet bien prendre en compte que cette famille chimique est très hétérogène au niveau des propriétés physico-chimiques et toxicologiques. Concernant les EG reprotoxiques de catégorie 2, la substitution est obligatoire et se fait notamment par le passage de la série E à la série P.

Des précisions sont apportées sur les peintures utilisées à des fins artistiques. Elles se répartissent entre les gouaches dont les liants sont solubles et les peintures à l'huile qui ne contiennent aucun éther de glycol. Des agents de coalescence, et notamment des esters lourds hors glycol, sont utilisés pour favoriser la formation du film et maintenir un « temps ouvert » suffisant sur la toile. Les artistes souhaitent souvent travailler leur composition pendant un temps relativement long. Les éthers de glycol ne répondraient pas à cette demande. De manière générale, les volumes utilisés sont très faibles. L'exposition se limite à quelques dixièmes de milligramme de composés organiques volatils par m³ d'air pour les peintures acryliques (voir WPEM).

Question : Une femme enceinte suivant des cours du soir de peinture risque-t-elle une exposition aux EG ?

Réponse : A notre connaissance, les éthers de glycol sont dans le cas présent très peu utilisés.

Question : Les peintures industrielles contenaient 30 à 40% d'EG, il y a 10 ans. De quelle manière ces taux élevés peuvent-ils être réduits sans altérer les propriétés des produits ? Est-ce que l'utilisation d'un EG de la série E ou d'un EG de la série P à 0.1 % (0.5% et en deçà ?) présenterait encore un quelconque intérêt ?

Réponse : Une peinture contient dix à trente substances. Il convient par conséquent d'effectuer une substitution qui ne modifie pas l'équilibre général de la formule chimique. Concernant des taux très faibles d'EG, une telle teneur ne serait d'aucune utilité. Par ailleurs, les conditions d'utilisation industrielle sont clairement indiquées sur une fiche jointe au produit, afin d'éviter les risques professionnels.

Question : L'expertise de l'INSERM s'est préoccupée des isomères de la série P qui peuvent receler des dangers semblables aux éthers de la série E. Quel contrôle ont les industriels quant à la présence d'isomères de ce type ?

Réponse : Les fabricants d'éthers de glycol garantissent des teneurs en isomères β inférieures à 0.5% et des garanties relatives aux types de monomères et d'isomères ainsi qu'aux impuretés sont apportées par écrit.

Question : Le DEGME et le DEGDME sont-ils employés dans votre branche industrielle ? Par ailleurs, les glymes ont-ils un champ d'application ?

Réponse : Les membres de la FIPEC, conformément à une prise de position de la fédération européenne CEPE, ont décidé de ne pas utiliser le DEGME, classé toxique pour la reproduction de catégorie 3 par l'Union européenne. Seul un fabricant en Italie utilisait encore cet éther au moment d'une enquête européenne lancée lors de l'évaluation des risques de cette substance.

Concernant le DEGDME, il entre dans la composition de certains produits décapants ; il n'est pas utilisé dans les peintures et n'est pas recensé en tant qu'agent potentiel de substitution. Les glymes, qui possèdent deux fonctions éthers aux deux extrémités de la molécule, sont utilisés dans les fluides hydrauliques et les liquides de frein. N'ayant pas de fonction OH libre, ils perdent une partie de leurs propriétés intéressantes pour un usage dans le domaine des peintures.

Question : La qualité du butyl glycol utilisé dans les teintures capillaires est-elle équivalente à celle des peintures murales ?

Réponse : Monsieur JOLY ne conçoit pas de différence entre un produit du secteur cosmétique et un autre. Quel qu'en soit l'usage, les composants sont conçus par synthèse sans impuretés significatives ni isomères.

Question : Le groupe d'experts souhaite que la FIPEC communique au conseil les données concernant les vingt produits les plus utilisés en volume avec leur concentration en éthers de glycol, en vue de la construction des scénarios d'exposition.

Réponse : Il existe des problèmes de confidentialité qui peuvent rendre le travail difficile, mais l'importance du problème justifie cependant une réponse.

II- Audition d'Alain CROISY et de Jacques BEDOUIN (CSC)

Question : Quels sont les principaux moyens d'information dont vous disposez sur les possibles risques de santé liés à l'utilisation des éthers de glycol ?

Réponse : Les rapports déjà établis sur les éthers de glycol, notamment l'expertise de l'INSERM représentent les principales sources d'information de la CSC. La CSC a été saisie la première fois par un lecteur du magazine *Que Choisir* ? La plainte concernait les risques

liés au méthyl de glycol (EGME) dans la peinture Avi 3000¹⁷. Une autre saisine a été effectuée par une personne qui avait développé une sclérodermie. Monsieur Cicolella était co-rapporteur du dossier au sein de la CSC.

Question : *Comment pensez-vous que nous pouvons améliorer l'information des utilisateurs de produits contenant des éthers de glycol ?*

Réponse : Il existe plusieurs moyens d'action. Les produits qui contiennent des éthers de glycol doivent être précisément étiquetés ou purement supprimés. Il est en effet essentiel d'informer les utilisateurs de la présence de ces substances dans les produits de consommation.

Question : *Y a-t-il eu, à votre connaissance, des personnes ayant déclaré des problèmes de santé liés à l'exposition aux éthers de glycol ?*

Réponse : A notre connaissance, il y a le cas d'une journaliste qui ne peut plus habiter son appartement. Les mesures effectuées dans son logement ont révélé des taux d'éthers de glycol assez importants. La présence de ces éléments est toujours particulièrement notable plusieurs mois après leur utilisation. Les éthers de glycol restent d'autant plus préoccupants qu'ils s'imprègnent dans de nombreux objets.

Question : *Quelles sont les mesures que vous préconisez au sujet de l'utilisation des éthers de glycol dans les produits de consommation ? Quelles sont les raisons qui motivent ces demandes ?*

Réponse : Il faut substituer la série 3 b aux éthers de glycol de catégorie 1 et 2 (classification propre détaillée dans l'avis de la commission de sécurité des consommateurs du 8 novembre 2000). Les dérivés de la série 3 a sont en effet également suspectés de toxicité.

Question : Pouvez-vous résumer les justifications de ces recommandations ? En particulier, quel intérêt présente la substitution de la série P aux éthers de glycol de la série E, selon vous ?

La CSC n'est pas une commission scientifique. Elle émet des propositions de bon sens. Il a donc été proposé aux industriels de procéder à toutes les substitutions réalisables et réalisables sur le plan industriel.

Les risques de toxicité aiguë des séries 1 et 2 concernent les capacités de reproduction. Une femme enceinte qui repeint la chambre de son futur enfant court ainsi un risque non négligeable. Le risque de cancer concerne quant à lui surtout les personnes qui sont exposées de manière chronique au produit dans leur milieu professionnel, et non l'ensemble de la population. Les éléments de justification de la classification figurent en annexe des documents de la CSC.

La CSC a un rôle d'information des consommateurs ; elle traite de nombreux thèmes chaque année et se réfère toujours à des éléments logiques pour définir ses recommandations. Il convient aussi de rassurer la population sur les risques non avérés.

Remarques et commentaires au sein du groupe d'experts :

Concernant le risque cancer, il est difficile de se montrer aussi affirmatif ; les données de cancérogenèse étant rares. Cependant, le cancer des testicules, qui touche surtout l'homme jeune, devrait être étudié, particulièrement en milieu professionnel. A noter que la

¹⁷ Lors de la plainte déposée auprès de la CSC pour présence de méthyl glycol (EGME) dans de la peinture AVI 3000, cette substance faisait déjà l'objet d'une interdiction par arrêté du 20 avril 1994

composition des peintures recèle plusieurs dizaines de substances différentes et qu'il est donc difficile de singulariser le rôle des éthers de glycol parmi tous ces composants.

Concernant l'expertise collective de l'INSERM, il est rappelé qu'elle n'a pas retenu la classification proposée par Monsieur Cicolella, sur laquelle se fonde la CSC, les risques ont été définis produit par produit pour chaque famille chimique en fonction de leur effets reprotoxiques propres.

Question : *Pourquoi, selon vous certains dérivés du monoéthylèneglycol n'ont pas été considérés comme reprotoxiques au niveau européen ?*

Réponse : Les institutions prennent des décisions en fonction des événements. La toxicité de ces éléments n'est pas prouvée bien que les voies métaboliques soient identiques, ce qui suggère une certaine dangerosité. Il ne faut plus attendre que de graves difficultés surgissent pour étudier attentivement une question. C'est un des problèmes de fond de la toxicologie, à l'exemple de l'amiante qui n'a été interdit qu'en 1965.

Commentaire au sein du groupe d'experts :

Ces analogies ne peuvent être effectuées entre les éléments chimiques d'une même famille. Le métabolisme présente certaines analogies mais les produits dérivés demeurent toutefois hétérogènes. Sinon, le processus d'amalgame est sans fin et injustifié. Ainsi, une chaîne latérale plus longue d'un éther de glycol amoindrit les risques de toxicité.

Question : *La CSC a-t-elle reçu des plaintes concernant la présence d'éthers de glycol dans les produits cosmétiques ?*

Réponse : la CSC n'a jamais été saisie à ce sujet. Cependant, la CSC ne peut rendre des avis sur l'ensemble des thèmes. Il est possible que la CSC procède à une auto-saisine en cas de découverte importante. Le rapport édité par la commission s'intéressent aux peintures, mais pas de manière restrictive. Plus généralement, les constituants chimiques qui sont présents dans les produits de consommation représentent parfois un réel problème.

Question : *Le groupe d'expert établit actuellement des scénarios d'usage courant de produits de consommation contenant des éthers de glycol. La CSC peut-elle l'aider à obtenir les plus gros volumes de vente des produits correspondants à ces activités régulières ?*

Réponse : Le groupe d'experts devrait prendre contact avec la Direction Générale de la Concurrence et de la Répression des Fraudes.

Question : *Comment ont été prises en compte les recommandations de la CSC ?*

Réponse : Les recommandations n'ont pas abouti à de réels changements.

III- Audition de Jacques MOPIN (UFC-Que Choisir ?)

Les priorités de l'UFC sont déterminées par la structure associative. Les éthers de glycol figurent ainsi parmi les priorités de l'association.

Questions : *Quelles sont les enquêtes réalisées (ou en projet) par UFC-Que Choisir ? sur l'exposition du consommateur aux éthers de glycol ? Quelles en sont les stratégies d'échantillonnage : critères de choix des produits testés, nombre de produits testés, substances analysées ?*

Réponse : Le premier article consacré aux éthers de glycol dans le magazine *Que Choisir ?* date de 1992. Il se rapportait à l'analyse d'une peinture à l'eau. D'autres articles ont été publiés depuis :

- En novembre 1995, des tests font apparaître l'existence d'éthers de glycol dans six peintures à l'eau et sept lave-vitres. La réglementation sur l'étiquetage n'est pas respectée ;
- En décembre 1995, un article fait état des réactions des producteurs et des industriels concernés. La composition des produits incriminés est modifiée.
- En mars 1996, un nouveau test est effectué sur des peintures à l'eau. Une bonne partie d'entre elles contient toujours des éthers de glycol.
- En avril 1998, il est prouvé que sept crèmes hydratantes sur onze contiennent du phén oxyéthanol, qui appartient au groupe 2, classé dangereux pour la reproduction.
- En avril 1999, un article traduit l'inquiétude des consommateurs après la non-reconduction de l'interdiction provisoire de l'éthyl de glycol. L'interdiction a ensuite été confirmée.
- En décembre 1999, une « brève » résume l'évolution des travaux réalisés par l'INSERM. Certains éthers de glycol sont interdits à la consommation alors qu'ils restent tolérés dans l'industrie.
- En janvier 2001, le journal mène une enquête sur la qualité de l'air des logements. Les résultats révèlent une importante pollution dans les habitations. Le méthyl de glycol (EGME) figure en bonne place parmi les polluants issus de peintures des appartements ;
- En février 2001, une brève mentionne l'avis rendu par la CSC. Une association locale de l'UFC Que Choisir ? est saisie. L'interdiction totale de l'utilisation de solvants dans les produits de consommation étant encore attendue, l'absence d'étiquetage en la matière suscite des protestations.
- En juin 2001, des tests sont menés sur vingt shampoings pour cheveux normaux. Huit produits sont déclassés. Ils contiennent en effet du phénylglycol (EGPhE) ou de l'éthyldiglycol (DEGEE).
- En septembre 2001, une enquête est menée afin de rechercher la présence des éthers de glycol dont la substitution est recommandée par la CSC. Les éthers du groupe 1a, 1b, 2 et 3a sont concernés. 16 des 65 produits testés contenaient des éthers de glycol, notamment des peintures, des vernis, des produits de nettoyage automobiles et même des lingettes pour bébés. L'UFC Que Choisir ? a pour objectif de faire interdire l'utilisation de ces substances nocives.

D'un point de vue méthodologique, l'association se réfère aux publications scientifiques et aux études de ses ingénieurs afin de constituer son échantillonnage.

Commentaires au sein du groupe d'experts : Il est étonnant que la présence d'un solvant ait pu être relevée quatre mois après l'application d'une peinture. Réponse : Les analyses ont été menées avec soin. Il est évident que les sources de pollution sont multiples. Des polluants semblables ont cependant été retrouvés quatre mois après l'emménagement.

Question : *Quels sont les principaux moyens d'information dont vous disposez sur les possibles risques pour la santé liés aux éthers de glycol ?*

Réponse : L'association UFC-Que Choisir ? utilise les éléments d'information suivants :

- les travaux de la CSC ainsi que l'avis émis le 8 novembre 2000 ;
- les travaux réalisés par Monsieur Cicolella ;
- les dossiers de toxicologie de l'Institut national de santé américain ;
- la bibliographie scientifique constituée par les travaux de l'INRS et de l'INSERM ;
- les articles de publications médicales.

Questions : *Quelles sont les mesures que vous préconisez au sujet de l'utilisation des EG dans les produits de consommation ? Quelles raisons ont motivé ces demandes ?*

Réponse : L'association s'appuie sur les avis rendus par la CSC. Elle préconise par conséquent le remplacement des éthers de glycol des groupes 1, 2 et 3a (NDGE : selon le classement adopté par la CSC) dans les plus brefs délais. L'étiquetage précis des produits concernés est recommandé comme mesure transitoire. Les recommandations de l'association concernent tous les produits, y compris ceux qui présentent de faibles concentrations en éthers de glycol. Ainsi, le rôle de l'UFC est de faire pression sur les professionnels et, surtout, d'informer le grand public. L'association utilise les travaux scientifiques d'autres instances pour éclairer la population sur les sources d'exposition aux éthers de glycol. Elle ne réalise pas d'expertise scientifique.

Les recommandations de l'UFC visent à assurer la sécurité du consommateur. Le doute sur l'innocuité d'un produit doit profiter au profane plutôt qu'au professionnel. Il appartient au producteur de prouver l'absence de danger de son produit. D'ailleurs, les conclusions de la CSC ne semblent pas correspondre à une protection élevée du consommateur. Les conditions d'utilisation des produits et le temps d'exposition ne sont en effet pas pris en compte ; les interactions entre les molécules ne sont pas connues. Or des centaines de molécules sont dispersées chaque année dans l'environnement. Et l'on peut s'en inquiéter. Tous les produits testés, toutefois, ne contenaient pas d'éthers de glycol, ce qui montre que des solutions de remplacement sont donc envisageables.

Le consommateur a le droit d'être informé de l'existence d'éthers de glycol dans les produits qu'il consomme. Il doit en outre avoir connaissance de la dangerosité des éthers de glycol classés comme tels. Il est avéré que certains éthers de glycol sont plus toxiques que d'autres. L'UFC se fait donc un devoir de repérer leur présence dans les produits et de systématiquement la dénoncer.

Il en va de la liberté de choix du consommateur. Les critères de transparence restent fondamentaux pour l'association, même si les professionnels craignent de devoir donner un descriptif détaillé de la composition de leurs produits.

Question : *L'association a-t-elle reçu des plaintes ?*

Réponse : Nous avons connaissance d'une seule plainte d'une femme à la suite d'une fausse-couche. La plaignante a été déboutée. Elle n'a pas, en effet, réussi à prouver l'existence d'un lien de cause à effet entre sa fausse-couche et les éthers de glycol. Cette plainte a précédé l'évolution de la jurisprudence. Par ailleurs, aucune plainte n'a été transmise à l'UFC par ses 190 associations locales, mais les consommateurs ne considèrent pas l'association comme un recours potentiel dans le domaine de la santé.

Question : *L'UFC possède-t-elle un laboratoire indépendant ?*

Réponse : L'UFC ne dispose que d'un centre d'essai. Elle ne possède pas son propre laboratoire. L'association fait toutefois appel à un laboratoire indépendant, auquel elle soumet un protocole de test, pour chaque analyse. De surcroît, l'UFC change régulièrement de laboratoire, dont le nom n'est jamais mentionné par l'article publié dans le magazine. Le dernier test mené sur les shampoings a été défini suivant la norme classique en vigueur. Les produits testés correspondaient à 80 % du marché. C'est d'ailleurs une règle générale que l'association a fixée pour la conduite de ses tests : elle s'impose d'acheter des produits qui représentent 80 % du marché français.

Remarque au sein du groupe d'experts : Il est étonnant que l'un des articles publiés par *Que Choisir ?* indique que certains éthers de glycol sont inoffensifs, dans la série P. Aucun solvant n'est inoffensif, et l'expertise réalisée par l'INSERM en 1999 faisait seulement part, concernant la série P, de l'absence de données scientifiques, et non de l'absence de danger.

Question : Le groupe d'experts travaillera notamment à partir de scénario de la vie courante qui sont susceptibles d'exposer la population aux éthers de glycol. Le comité a donc besoin de la liste des principaux produits de chaque marché et demande si l'UFC peut l'aider à les obtenir Réponse : L'association peut fournir des informations de ce type au comité d'experts.

Question : Quelles sont les recommandations émises par l'UFC en ce qui concerne les éthers de glycol qui souffrent d'une absence de données ? Une exigence absolue d'information ne pourrait-elle pas pousser certains industriels à utiliser des produits encore peu connus, mais plus dangereux ?

Réponse : Ces éthers de glycol doivent figurer sur la liste des composants du produit. Le consommateur doit être informé de leur utilisation. Il est vrai que certains produits se révèlent dangereux de nombreuses années après leur mise sur le marché. Toutefois, le rôle de l'UFC est d'informer les consommateurs en toute circonstance.

IV- Audition d'Henri VACHER (SICOS) et de Maurice ZINSIUS (BASF)

Remarque: Les retranscriptions des auditions rendent compte du déroulement des entretiens; les commentaires au sein du groupe ne constituant pas une décision du groupe de travail.

Le groupe d'experts souhaitant auditionner des représentants de fabricants d'éthers de glycol a fait appel au CEFIC, conseil européen de l'industrie chimique. Le CEFIC regroupe des fédérations nationales de 25 pays. Il représente l'intérêt d'environ 40 000 entreprises soit plus de 30 % de la production mondiale des produits chimiques. Le CEFIC est un interlocuteur privilégié auprès des instances politiques européennes. Pour des raisons organisationnelles deux séances d'auditions ont été organisées l'une avec le SICOS, syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie et un représentant de la société BASF, la deuxième avec des représentants du CEFIC.

Question : Quelles sont les quantités d'EG éthyléniques et propyléniques produites et importées en France actuellement, et leur évolution au cours des dernières années ?

Réponse : En Europe pour l'année 1999, 320 000 tonnes sont commercialisées pour la série E et 270 000 tonnes pour la série P. Une partie de la production est consommée directement sur les sites de fabrication. Pour la France, les ventes sont de 18 000 tonnes pour la série E et 21 000 tonnes pour la série P. La proportion des éthers de glycol propyléniques en France est donc l'inverse de ce qu'elle est dans le reste de l'Europe.

Les chiffres des ventes en France concernent les producteurs OSPA de l'industrie, qui représentent 95 % du marché. Les éthers de glycol sont destinés à des usages de formulation. Par ailleurs, les très grosses sociétés peuvent formuler ailleurs et importer des éthers de glycol. Sur les 18000 tonnes vendues en France une partie des produits formulés peut être destinée à l'exportation.

Question : *Les chiffres fournis concernent-ils à la fois l'usage professionnel et l'usage grand public ?*

Réponse : Les éthers de Glycol ne sont jamais vendus en tant que tels au grand public. Celui-ci n'en aurait pas de réel usage. Le grand public n'est en contact avec des éthers de glycol que par l'intermédiaire de produits formulés qui en contiennent des proportions très variables.

Question : Avez-vous connaissance d'un éventuel transfert au sein des grandes familles d'éthers de glycol ?

Réponse : Il est difficile de répondre à cette question, ce sont les formulateurs qui peuvent vous renseigner sur les tendances actuelles. Toutefois, dès le début des années 1990, après l'apparition des éthers de la série P, des transferts d'utilisation ont eu lieu du méthylglycol et de l'éthylglycol au profit du méthoxypropanol parce que des soupçons pesaient déjà sur les premiers et que les caractéristiques du méthoxypropanol étaient voisines.

A notre connaissance, quatre éthers de glycol représentent la majorité des ventes à savoir le 2PG1ME et son acétate ainsi que l'EGBE et le DEGBE. D'autres éthers sont également utilisés dans le domaine pharmaceutique tel le DEGME qui n'a pas d'autre usage. Par ailleurs, certains produits de la série E, comme le butoxyéthanol, sont formulés par le producteur, ce qui correspond à un usage captif. En revanche l'EGDME et l'EGDEE ne semblent pas avoir de marché.

Commentaires du groupe d'experts : Il faut débattre de cette question de manière plus approfondie. Pour cela, il est demandé à l'OSPA de fournir des chiffres permettant de comparer la production actuelle et celle de 1997.

Question: *Quelle est la proportion actuelle des isomères β dans les propylènes glycol vendus sur le marché ?*

Réponse : Les producteurs garantissent un taux inférieur à 0,5% qui est la limite de modification de classement du produit. De nouvelles unités de production performantes vont entrer en activité. Dans la pratique, les taux d'impuretés sont très inférieurs à la norme légale. La qualité d'un EG ne varie pas d'un domaine d'activité à l'autre. Des contrôles sont régulièrement effectués en usine. Ces mesures ont été prises dès que l'isomère 1PG2ME a été classé toxique pour la reproduction dans la catégorie 2. Des vérifications régulières sont faites.

Remarque du groupe d'experts : La présence d'isomères β ne concerne pas uniquement le 1PG2ME, mais également d'autres éthers de glycol de la série propylénique. Il est nécessaire de s'interroger sur tous les produits qui sont potentiellement porteurs d'isomères β (2PG1XE avec X dérivé alkyl ou aryl).

Question : *L'expertise collective conduite par l'INSERM constatait le peu de données toxicologiques sur les principaux EG de la série P. Quels sont les progrès réalisés depuis ?*

Réponse : Il ne nous a pas été possible, dans un temps réduit, de dresser la liste des études récentes. Nous transmettrons au comité d'experts les informations données par l'OSPA. Un document de synthèse destiné aux toxicologues vient d'être récemment publié (NDGE : un

extrait de l'ouvrage Patty, a été remis aux membres du groupe¹⁸). Un rapport réalisé en novembre par la CNAM contient des informations récentes sur les produits qui contiennent des éthers de glycol et les secteurs d'activité. En outre, le Ministère de l'Emploi et de la solidarité (DRT) a organisé une journée d'information le 16 novembre 2001 pour aborder les questions relatives à la substitution des éthers de glycol classés reprotoxiques par l'Europe..

Séance du 7 février 2002

Note : Comme pour les autres compte-rendus des auditions, celui-ci rapporte les propos échangés et ne constitue pas un relevé de décisions du groupe d'experts.

I- Audition de la Fédération des Industries de la Parfumerie (FIP)

La FIP rappelle que les quatre éthers de glycols (EGME, EGMEA, EGEE et EGEEA) interdits par la réglementation ne sont pas utilisés par les industriels. Seuls quatre éthers sont encore utilisés dans les produits cosmétiques (DEGEE, EGPhE, EGBE et DEGBE), ces derniers font l'objet de discussion au sein de l'AFSSAPS et de la commission de cosmétologie. Selon un sondage effectué en début d'année, tous les industriels du secteur utilisent ces produits chimiques à des fins similaires. Le marché de la parfumerie est très éclaté, avec un grand nombre de sociétés et de produits.

- L'éthoxydiglycol (DEGEE) est un solvant-solubilisant. Il est utilisé dans 1 à 10 % des produits. Les concentrations dans les produits sont inférieures à 2 %. La consommation est d'environ 160 tonnes par an en France dont 120 tonnes pour l'industrie pharmaceutique et 40 tonnes pour la parfumerie.

- Le phenoxyéthanol (EGPhE) est un conservateur utilisé dans 50 % des produits, à l'exception des produits alcooliques, avec une concentration maximale, fixée par la directive cosmétique, de 1 %. 255 tonnes sont utilisées par l'industrie de la parfumerie française.

- Le butoxyéthanol (EGBE) et le butoxydiglycol (DEGBE) sont des solvants utilisés pour la coloration capillaire. L'EGBE est utilisé dans 0,5 % des produits, avec une concentration maximale de 2 %. Le DEGBE est utilisé dans 2,5 % des produits, avec une concentration maximale de 9 %. Les industries françaises en utilisent respectivement 5 et 100 tonnes.

Les concentrations de DEGEE ont fortement diminué entre 1999 et 2002, passant de 10 % à 2 %. Le volume global utilisé a considérablement diminué. Les concentrations d'EGPhE sont restées stables pendant cette période. Il serait très difficile de remplacer ce conservateur sans affecter la durée de conservation du produit. Les concentrations d'EGBE ont diminué et celles de DEGBE se sont maintenues.

Il est précisé que les éthers de glycol toxiques sont des dérivés de l'éthylène glycol et que les dérivés qui ont les chaînes aliphatiques les plus longues sont les plus dangereux. Ces dérivés se caractérisent par une toxicité hématologique et médullaire, testiculaire, rénale, immunologique et au niveau du développement du fœtus.

L'EGBE est non toxique par voie orale ou cutanée, et modérément toxique par inhalation. Il est légèrement irritant pour la peau ou les yeux, non sensibilisant et non mutagène. En matière de fertilité, ce produit n'a aucun effet testiculaire. Sur les cobayes femelles, le produit concentré à 2 % se traduit par une diminution du nombre de fœtus en raison de la forte

^{c18} Bingham E, Cohrssen B, Powell CH. Patty's toxicology. Fifth edition. John Wiley, 2001

toxicité du produit pour la mère. L'EGBE n'est pas tératogène. Il est hémolytique après exposition par inhalation. Diverses études ont montré que ce produit n'était pas cancérogène. L'EGPhE est, selon les études, modérément à non toxique par voie orale et cutanée et il ne l'est pas par inhalation. Il est irritant pour les yeux mais il n'est pas sensibilisant. Il est non-hémolytique et il n'est pas mutagène. Dans une étude de fertilité et dans une étude de toxicité testiculaire chez la souris, l'EGPhE n'a montré aucune toxicité testiculaire. Les effets observés sur les fœtus à très forte dose (3750 mg/kg/jour) dans une étude de fertilité chez la souris résultent très vraisemblablement d'une toxicité maternelle excessive à cette dose extrême. L'EGPhE ne provoque pas de malformation du fœtus.

Le DEGEE est non toxique, tant par voie orale, cutanée, ou intraveineuse que par inhalation. Il n'est pas mutagène. Il n'a aucun effet sur la fertilité et il n'est pas cancérogène. Ce produit est totalement propre.

Les aérosols de DEGBE sont irritants pour la muqueuse respiratoire, mais cette substance n'étant pas volatile, ce risque est nul. Il n'est pas sensibilisant, ni mutagène mais certaines études ont démontré qu'il provoquait une légère hémolyse. Enfin, il ne provoque aucune toxicité sur la reproduction.

Des tests ont montré que, dans des conditions normales, une personne s'exposait à 1,65 mg/kg/an d'EGBE, sur la base d'une coloration toutes les 4 semaines, alors que l'exposition totale annuelle sans risque pour la santé humaine peut être estimée entre 100 et 400 mg/kg/jour. Pour le DEGBE, l'exposition humaine systémique est de 0,5 mg/kg/4 à 8 semaines pour un NOEL toxicologique supérieur à 50 mg/kg/jour. Pour le DEGEE, l'exposition humaine systémique est plus importante, 5 mg/kg/jour, mais le NOEL est de 800 mg/kg/jour. Pour l'EGPhE, l'exposition humaine systémique est de 3 mg/kg/jour pour un NOEL toxicologique de 400 mg/kg/jour. Pour chacun de ces produits, le facteur de sécurité est donc supérieur à 100. L'utilisation de ces éthers de glycol ne soulève donc aucun problème de toxicité.

Ces quatre produits sont biodégradables et présentent un très bon profil écotoxicologique. En valeur relative, l'EGBE est le plus toxique de ces quatre éthers. L'EGPhE est irritant. Les deux derniers éthers ne présentent en revanche aucun aspect toxicologique.

Les éthers de glycol rentrant dans la composition des produits cosmétiques sont présents à de faibles concentrations. Ils ne présentent pas d'effets toxicologiques aussi élevés que les éthers de glycol interdits par la réglementation et ne présentent aucun risque pour la sécurité des consommateurs.

Concernant l'utilisation éventuelle des quatre éthers toxiques (EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA), la FIP indique que la décision de ne plus les utiliser en cosmétique avait été prise bien avant leur interdiction par la réglementation cosmétique. Ils ne sont plus utilisés depuis longtemps par la profession.

Au sujet d'importations éventuelles de produits en provenance de pays européens n'ayant pas interdit ces éthers, la FIP répond que les importateurs doivent respecter la loi française. Par ailleurs, ces ingrédients pourraient être interdits au niveau de l'ensemble de l'Union Européenne.

Interrogée sur les nombreux produits destinés à la communauté africaine importés d'Angleterre et qui contiennent souvent des éthers de glycol, la FIP indique que les résultats présentés lors de cette audition ne prennent en compte que les produits fabriqués en France. Au sujet des données toxicologiques publiées pour l'EGBE, l'ATSDR proposant une Rf_C à 1 mg/m³ et l'US EPA une Rf_C à 13 mg/m³, la FIP précise que l'étude de l'US EPA est plus récente et est recoupée par celle de l'OMS.

En réponse au groupe, remarquant que les cosmétiques sont appliqués sur la peau et non par voie orale ou par inhalation, la FIP précise qu'en utilisant des doses sans effet obtenues dans des études réalisées par voie orale chez l'animal, le calcul de la marge de sécurité est encore

plus maximalisé puisque l'exposition systémique aux éthers de glycol est très largement supérieure par voie orale ou par inhalation, par rapport à la voie topique.

Au sujet des métabolites acides produits par les éthers de glycol en fonction du mode d'administration (inhalation, orale, cutanée), la seule réponse pouvant être apportée est que les métabolites semblent identiques pour une administration par inhalation ou par voie orale.

Il est toutefois précisé que la structure chimique des éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction et interdits par la réglementation n'est pas similaire à celle des quatre éthers de glycol utilisés dans les produits cosmétiques. Or les métabolites acides sont produits par les premiers et non par les seconds.

Concernant les résultats des études toxicologiques de l'EGPhE montrant une mortalité post-natale, la FIP indique que cette mortalité est liée à la toxicité de l'EGPhE sur la mère.

En réponse aux questions relatives à l'existence de données d'expositions réelles ainsi qu'au calcul de la dose administrée par rapport à la dose utilisée lors de l'application de colorant capillaire, la FIP indique que des protocoles d'études sont en cours d'élaboration tant au niveau du COLIPA que du CTFA (association américaine, produits cosmétiques) afin de disposer de données d'exposition qui s'approchent le plus possible des conditions d'usage. Par ailleurs, une étude menée avec l'AFSSAPS sur la pénétration percutanée du butoxyethanol sur peau humaine devrait s'achever à la fin du mois de février. Pour le calcul de la dose administrée, les chiffres indiqués dans l'étude suivent un modèle, élaboré empiriquement, qui considère que seuls 10 % du produit atteint la peau.

L'EGPhE est utilisé depuis au moins 30 ans dans l'industrie cosmétique. Il est inscrit sur la liste positive de la Directive européenne Annexe VI n°29 à la concentration maximale de 1%. Compte tenu de son innocuité pour le consommateur, l'EGPhE est aujourd'hui utilisé dans environ la moitié des formulations cosmétiques à des concentrations toujours inférieures à 1 %.

Pour conclure, le Président du groupe d'experts indique à la Fédération des Industries de la Parfumerie que le groupe sera amené à élaborer des scénarios d'usage des produits à partir des indications chiffrées fournies par la FIP et remet à son représentant, sous forme d'une disquette informatique, une liste d'éthers de glycol pour lesquels il est demandé s'il existe une utilisation actuelle et/ou possible par l'industrie cosmétique.

II- Audition du Conseil Européen des Fédérations des Industries Chimiques (CEFIC)

Monsieur de KETTENIS (Association européenne des producteurs de solvants oxygénés) indique que les éthers de glycol sont l'un des secteurs d'activité principaux des fabricants de solvants oxygénés. La production moyenne française représente 10 à 12 % de la production européenne depuis une quinzaine d'année. Certains produits sont fabriqués en très petite quantité et d'autres sont au contraire fabriqués en grande quantité. Tous ne sont pas représentés par l'OSPA. Seuls ceux qui sont commercialisés font l'objet de discussions au niveau de l'OSPA. Les éthers de glycol représentés par l'OSPA sont l'EGME, le DEGME, l'EGBE, le DEGBE et le PGME et leurs acétates respectifs. Certains producteurs ou importateurs ne sont pas membres de l'OSPA : il est donc difficile de collecter leurs données. De plus, pour les produits dont les volumes de production sont inférieurs à 10 tonnes, certaines données sont manquantes. La production européenne d'éthers de glycol s'élève à environ 450 000 tonnes par an. La production des éthyyles et des méthyles soit l'EGME, le

DEGME, l'EGEE, le DEGEE et leurs acétates a beaucoup diminué depuis quelques années. Ces données seront désormais remises à jour régulièrement.

Monsieur de KETTENIS indique qu'il dispose des statistiques sur les ventes directes, des producteurs aux clients. Toutefois, 50 % du marché est fourni par les distributeurs. Il est donc très difficile de connaître les usages précis des éthers de glycol, même si l'on sait qu'ils sont utilisés à 50 % pour les produits de traitement de surface (peinture, vernis, encre, etc). Sur les quatre producteurs des éthers de glycol interdits dans les produits de consommation (EGME et EGMEA, EGEE et EGEEA), deux arrêteront leur production au mois de juillet. Les deux autres producteurs devraient faire de même dans un avenir proche. Pour deux autres éthers de glycol classés toxiques pour la reproduction de catégories 2 et 3, aucune décision n'a été prise. Il est nécessaire, au préalable, de déterminer les niveaux d'exposition de ces produits en fonction de leur application afin d'en évaluer les risques. Il conviendra également d'aider les entreprises qui utilisent ces produits à trouver des produits de substitution.

Le Docteur WILMER, toxicologue, indique qu'il travaille sur les éthers de glycol depuis plusieurs années, au sein de grandes entreprises du secteur de la chimie. Il représente l'Oxygenated Solvents Producers Association (OSPA).

Il précise que les études disponibles sur les éthers de glycols, depuis 1998, proviennent à la fois des associations comme celle qu'il représente, mandatées par le complexe industriel chimique, notamment américain, et de la recherche publique. De part et d'autre, ces études ont notamment recherché la responsabilité éventuelle des éthers de glycols dans les cancers du foie. D'autres études seraient sur le point d'être publiées très prochainement, notamment grâce aux producteurs américains d'éthers de glycols. Ces études porteront notamment sur les effets de l'exposition orale au EGBE, et sur l'influence de ces produits sur l'environnement. Les éthers de glycol ne présenteraient aucun risque pour la santé aux concentrations où ils sont actuellement utilisés.

En Europe, est signalé l'existence d'un projet cherchant à évaluer les effets sur la santé des éthers de glycols lors de contacts prolongés avec ce produit, notamment dans le cadre d'une activité professionnelle. Une publication de l'Université de Lausanne sur ce sujet est imminente et présentera les résultats observés sur des volontaires qui ont accepté de s'exposer à court terme au PGME en laboratoire ainsi que sur une population de travailleurs exposée de manière prolongée en milieu professionnel.

Le Docteur WILMER précise également qu'une liste exhaustive des travaux en cours est disponible au sein du rapport de l'American Chemistry Council (ACC). L'OSPA et l'ACC gèrent un programme volontaire de recherche portant sur les principaux éthers de glycols des séries E haute (TEGBE, TetraEGBE, TetraEGME), E basse (EGPhE, EGHE, DEGEE, DEGnPE, DEGHE, EGBEA, DEGEA, DEGBA, EGPE), ainsi que P (PGBE, PGPhE, TPGME, DPGnBE, DPGMEA).

Ainsi, depuis 1998, le complexe industriel chimique a parrainé un nombre considérable de recherches sur les éthers de glycols, sans pour autant y trouver de motif d'inquiétude.

Monsieur de KETTENIS indique que le programme HPV (high production volume) couvrait à l'origine une dizaine d'éthers de glycol produits à plus de 1 000 tonnes par an. Les producteurs européens et américains ont souhaité profiter des études en cours pour y inclure d'autres éthers. Le programme HPV va donc étudier 17 éthers de glycol.

L'EPA, qui devait présenter le programme de tests devant l'OCDE, a demandé de subdiviser la série E en deux catégories, une pour les bas poids moléculaires et une autre pour les hauts poids moléculaires. L'EPA n'a pas encore pu valider le programme de test proposé et a demandé de reporter les présentations au SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting) 15 qui aura lieu au mois de novembre 2002. Il existe 9 produits parmi les EG de bas poids moléculaires. Pour les caractéristiques physico-chimiques, quasiment toutes les données sont disponibles. Pour les tests environnementaux, les données sont formées d'une combinaison de

résultats existants et de calculs effectués sur la base des niveaux d'activité de ces éthers de glycol. Si les données ne sont pas extrapolables ou si elles sont manquantes, des tests seront organisés. La démarche est similaire pour les éthers de glycol de poids moléculaire plus élevé. Pour la série P, qui comprend 5 éthers de glycol, des tests sont également prévus au niveau de l'écotoxicité. Les industriels s'engagent à ce que ces données soient disponibles avant 2004. Certaines études sont actuellement mises à jour, et leurs versions définitives pourraient être disponibles à l'automne 2002.

En réponse à une question du groupe d'experts, il est indiqué que le butoxyéthanol (EGBE) a fait l'objet de recherches sur deux axes distincts. Il s'agissait, d'une part, de comprendre l'occurrence des effets tératogènes de ces substances sur les animaux, et, d'autre part, d'étudier les modalités d'extrapolation des données animales à l'homme. De tels travaux ont été menés aux Etats-Unis et en Europe.

Sans éventer le contenu de la prochaine publication qui présentera ces résultats, le groupe est informé que les troubles hépatiques chez la souris observés après une exposition au butoxyéthanol (EGBE) pourraient être le symptôme de l'hémolyse, laquelle est également observée chez d'autres mammifères testés mais pas chez l'homme. Même si la nature de l'effet du butoxyéthanol (EGBE) sur les organismes vivants reste à être précisée, il semble survenir un processus d'irritation, qui peut dégénérer en des troubles plus graves chez la souris.

Le Docteur WILMER estime que des études tératologiques sont disponibles pour tous les éthers de glycols de série P disponibles dans le commerce. Selon lui, aucun de ces produits n'est néfaste pour les organismes vivants. Il précise, en outre, que les études tératologiques concernant tous les éthers de glycol en usage commercial seront poursuivies.

Le processus de production et les usages des éthers de glycols sont exposés au groupe d'experts. Selon leur nature et leur volatilité, ceux-ci peuvent permettre de produire des encres et des produits nettoyants, ou bien des fluides hydrauliques. Les différentes natures d'éthers de glycols sont obtenues successivement au cours de trois phases :

- la phase de réaction ;
- l'évaporation de l'alcool ;
- la distillation.

La production de tri-éthers de glycols implique la production préalable de mono et di-éthers de glycols.

Les proportions respectives de ces éthers de glycol sont contrôlées, en influant sur la température de la réaction et la proportion des réactifs.

Interrogé sur le seuil de 0,5% d'isomère beta dans les productions de PGME, le Docteur WILMER confirme qu'une concentration d'isomère beta inférieure à 0,5 % n'a été jugée nocive par aucune des études dont il a connaissance. Le CEFIC et l'OSPA indiquent que les études sur lesquelles ils s'appuient datent, pour certaines, des années 80, et qu'elles demandent d'être réactualisées, avant d'être publiées. Cependant, tous les tests ont été réalisés avec des produits qui contenaient plus de 2 % d'isomère beta, alors que les produits qui sont sur le marché n'en contiennent jamais plus de 0,5 %. Dès lors, il se montre certain que les quantités d'isomères contenues dans les produits destinés au public ne sont pas nocives.

Le Dr Wilmer annonce également l'organisation d'un symposium, les 17 et 18 octobre 2002, à Paris. La première journée de cet événement sera consacrée aux études en cours sur les éthers de glycol de la série E et la deuxième journée sera consacrée aux études en cours sur les éthers de glycol de la série P. Des chercheurs éminents en la matière venant des Etats-Unis

et d'Europe, notamment, seront présents à cette occasion, afin de présenter leurs derniers travaux sur ces sujets.

Les membres du groupe regrettent que 90 % des rapports qui soutiennent le point de vue présenté par le CEFIC et l'OSPA n'aient jamais été publiés et sont difficilement accessibles. Les membres du groupe pensent que dans ce domaine, la règle devrait être la publication systématique de tous les travaux réalisés, quels qu'en soient les résultats. C'est seulement ainsi qu'on peut assurer le caractère non biaisé des données toxicologiques

L'OSPA s'engage à communiquer immédiatement au groupe de travail toutes les études qui seront acceptées pour publication.

Concernant la durée des études toxicologiques en cours, la majeure partie devrait être achevée avant deux ans.

Séance du 28 mars 2002

Audition de Séverine KIRCHNER Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)

En préambule sont rappelés les objectifs de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur :

- l'identification des substances, agents et situations affectant la qualité de l'air à l'intérieur des espaces clos ;
- l'évaluation de l'exposition des populations aux polluants ;
- la mise au point de recommandations relatives à l'optimisation des systèmes de ventilation
- la coordination des recherches liées à son fonctionnement.

Dans ce cadre, l'Observatoire a mené entre mars et juillet 2001 une campagne pilote portant sur 90 logements et neuf écoles répartis sur trois sites géographiques : la région Nord-Pas-de-Calais et les communautés urbaines de Strasbourg et d'Aix-Marseille. Parmi les trente composés organiques volatils (COV) recensés lors de cette étude, figurent trois éthers de glycol :

- Le 1-méthoxy-2-propanol (2PG1ME) ;
- Le 2-butoxyéthanol (EGBE) ;
- Le 2-éthoxyéthanol (EGEE).

Les questionnaires d'enquête portaient sur la description détaillée des pièces, des ménages et des comportements en matière d'aération. En outre, ces questionnaires mesuraient les budgets espace-temps-activités, à l'aide de semainiers et de carnets journaliers. L'exploitation des questionnaires révèlent que les temps de présence dans les logements varient de 11 à 15 heures. Les éthers de glycol étaient mesurés de manière hebdomadaire dans les logements (dans le séjour, la cuisine et la chambre des parents et en extérieur) et les écoles (dans la classe et en extérieur). Ces prélèvements, effectués à l'aide de tubes adsorbants (Radiello rempli de Carbograph), étaient ensuite analysés par chromatographie gazeuse, sur une colonne 100 % apolaire.

Répartition des logements selon la concentration en éthers de glycol (57 logements validés)

	Extérieur	Chambre	Cuisine	Ratio Cint/Cext
1-méthoxy-2-propanol	95 % des valeurs<1µg/m3	88 % des valeurs<7µg/m3	100 % des valeurs<11µg/m3	2,5
2-butoxyéthanol	100 % des valeurs<1µg/m3	79 % des valeurs<3µg/m3	82 % des valeurs<3,5µg/m3	1,4
2-éthoxyéthanol	100 % des valeurs<1µg/m3	87 % des valeurs<1µg/m3	90 % des valeurs<1µg/m3	1,1

Concernant les six écoles pour lesquelles les concentrations ont été validées, les données en matière d'éthers de glycol ne font pas apparaître de concentrations élevées.

Une seconde étude sera menée sur 800 sites (720 logements et 80 écoles). Cette étude permettra de fournir des données environnementales et comportementales plus fiables, dans la mesure où elle sera nationale et où les logements seront échantillonnés de manière probabiliste sur tout le territoire.

Reconnaissant le faible nombre de données dont le CSTB dispose en matière d'éthers de glycol, il est signalé que les autres pays européens contactés (Allemagne, Finlande, Italie) ne se sont pas non plus intéressés particulièrement à ce type de molécules. Afin de combler cette lacune dans ses prochaines études de terrain et de fournir des données plus pertinentes, le CSTB est ouvert aux propositions et demandes du Groupe concernant la liste des éthers de glycol étudiés ainsi que les protocoles, les stratégies d'échantillonnage et les modes d'analyse retenus.

Données recueillies à partir des matériaux de construction et de décoration testés en laboratoires

Concernant les COV émis par les produits de construction, qu'ils soient solides, liquides ou composites, des normalisations existent, tant au niveau européen (CEN : TC 264 WG 7) qu'international (ISO : TC 146 SC 6). La détermination de ces émissions par le CSTB s'effectue soit en chambre environnementale, soit à l'aide de cellules d'essai placées à même le matériau. Les études réalisées conjointement par le CSTB et l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) sur les peintures font apparaître que les principaux COV sortis en éthers de glycol sont le 2-butoxyéthanol et le 1-méthoxy-2-propanol.

Pour les produits liquides, à l'instar des peintures, les émissions en éthers de glycol sont très rapides et importantes mais elles décroissent rapidement (des pics de concentrations de l'ordre du milligramme/mètre cube sont atteints). A l'inverse, les produits solides se caractérisent par une faible émission de départ. Celle-ci perdure toutefois plus longtemps, jusqu'à plusieurs mois. Les diverses données collectées par le CSTB posent problème dans la mesure où elles sont à la fois non représentatives et incomplètes : actuellement, il n'existe pas, en France, d'évaluation systématique des produits de construction et de décoration en termes d'émission de COV, donc d'éthers de glycol.

En conséquence, malgré une tentative datant de 1996 (étude ECA définissant des LCI lowest concentration of interest) il demeure très difficile de quantifier les risques en matière de concentration de COV et donc de procéder à l'évaluation sanitaire des produits de construction. A l'étranger, des labels existent mais ils sont très disparates selon les pays (Danemark, Finlande avec la prise en compte de données portant sur les effets : cancérogène,

irritation et odeurs) . Ici également, le CSTB souhaite recueillir les propositions du Groupe pour améliorer les procédures, notamment pour les composés sur lesquels le Groupe travaille. Concernant les phénomènes d'adsorption et de désorption des matériaux de construction, les données du CSTB sur les émissions primaires et secondaires, relevées à partir d'essais faits en chambre environnementale ou à l'aide de micro-balances, sont également peu nombreuses et montrent que les phénomènes mis en jeu sont fonction du couple « matériau/substance » ainsi que des paramètres environnementaux (température, humidité relative etc.) rendant ainsi très complexe la quantification de ces effets. Les concentrations sont généralement plus faibles dans un environnement réel que celles recueillies en chambre d'essai, notamment en raison de phénomènes d'inertie. On peut toutefois dans certaines conditions avoir de forts relargages de substances.

Concernant d'éventuels effets de saturation, il est précisé que l'effet diffère selon le matériau : il peut être linéaire, comme c'est le cas pour les moquettes, mais un effet de saturation peut aussi intervenir (cas du plâtre). En conclusion, elle réaffirme la complexité de ces phénomènes, et donc la difficulté de classer les matériaux en termes d'adsorption ou de désorption. Il est certes possible d'observer certains cas où les concentrations sont importantes et durables (un cas est cité où les relargages sont observés deux ans après l'application d'une peinture), mais il demeure très périlleux d'identifier précisément les sources responsables. Dans ce domaine, le Laboratoire d'Etude des Phénomènes de Transfert Appliqués aux Bâtiments (LEPTAB) de La Rochelle, dirigé par le Professeur ALLARD, pourrait peut être apporter une aide au groupe de travail. Ce laboratoire dispose en effet de données sur les coefficients d'adsorption de divers matériaux, données qui pourraient être utilisées pour établir des modèles de prédiction de concentration environnementale.

Le groupe devant construire des scénarios d'exposition s'interroge sur la période de temps à prendre en compte pour modéliser l'exposition compte tenu de la rémanence de concentrations associées aux travaux de construction et de décoration.

Le CSTB n'effectue des essais en chambre que sur une durée maximale de 28 jours, pour des raisons de normalisation; ces essais étant par ailleurs très coûteux. En revanche, le CSTB peut fournir au Groupe les courbes de décroissance des émissions jusqu'à 28 jours pour les éthers de glycol qu'il a étudiés.

A la demande du groupe, le CSTB fournira également les informations relatives aux comportements individuels en matière de travaux issus des l'exploitation des questionnaires de l'étude pilote. A ce sujet le CSTB précise que sur l'échantillon ayant participé à la campagne pilote de l'Observatoire, 60 % des ménages avaient réalisé des travaux de rénovation dans les douze mois précédent l'enquête.

En réponse aux questions relatives aux méthodes de mesures, Le CSTB indique que les prélèvements se font essentiellement par tubes passifs ce qui implique un temps d'exposition minimum de sept jours. Des prélèvements actifs, plus sensibles, ne sont envisageables que sur des populations ciblées plus restreintes, en raison des coûts élevés et des désagréments que ce dispositif comporte (utilisation de pompes bruyantes et présence d'un technicien à domicile pour effectuer les relevés).

Séance du 25 avril 2002

Audition de Madame Valérie FERRIER

Note : Madame V. FERRIER a été interrogée par le groupe d'experts parce qu'elle a rassemblé et synthétisé une importante documentation scientifique sur la présence d'EG dans l'air intérieur, et en particulier sur le pouvoir émissif des peintures posées sur des matériaux de revêtement.

Cette intervention s'intéresse à l'exposition aiguë et chronique des résidents (consommateurs) ainsi qu'à l'exposition indirecte *via* l'environnement domestique (effet réservoir).

Si d'autres produits ou matériaux (vernis, vitrificateurs pour parquets...) peuvent avoir un impact équivalent du point de vue de l'exposition des consommateurs, l'exemple le plus développé dans ce qui suit est celui des peintures, à ce jour certainement le plus documenté.

Le DEGBE, inscrit sur la première liste des substances prioritaires et très présent dans ce secteur des matériaux et des peintures, fait l'objet d'une attention particulière en raison des restrictions d'usage envisagées à son encontre.

Les documents ayant servi de base à la présentation sont listés en annexe.

Les principaux travaux concernant l'émissivité des peintures remontent à la fin des années 1980. Ils ont été menés surtout par des nordiques et, notamment, une équipe suédoise (D. NORBÄCK et G. WIESLANDER). Des équipes danoises, allemandes, suisses, américaines, australiennes... et françaises ont également publié sur le sujet. En réalité, deux types d'approche doivent être distinguées : celle de médecins hygiénistes (comme ces suédois cités) dont l'abord métrologique est celui du terrain et alimente l'approche clinique, voire épidémiologique ; celle "technique", mais complémentaire, d'ingénieurs, comme ceux du CSTB, en France, qui se consacrent plus spécifiquement à l'étude des matériaux. Le rapport de l'EPA intitulé "Capstone report on the development of a standard test method for VOC emissions from interior latex and alkyd paints (EPA/600 R-01-093, nov 2001)" est particulièrement intéressant puisqu'il fait le point de cinq ans de recherche sur la toxicité des peintures à l'eau. Il s'agit probablement de la démarche la plus aboutie dans ce domaine.

Ces différents travaux mettent en cause une classe circonscrite de produits dont l'émissivité se révèle préoccupante et les peintures "à l'eau" (on parle aussi de peintures en phase aqueuse, latex ou acrylique) viennent sur le devant de la scène. Il faut cependant savoir que les éthers de glycol se retrouvent aussi, et parfois en concentrations non négligeables, dans certaines peintures solvantées.

Rapidement, ces recherches se sont recentrées autour d'une famille bien particulière de substances chimiques utilisées dans ces peintures principalement comme agents de coalescence et co-solvants : des éthers de glycol parmi lesquels le DEGBE ou l'EGBE, le propylène glycol, le texanol (ester de glycol dont le comportement physico-chimique est proche de celui du DEGBE).

Dès 1987, HANSEN identifie "quelques éthers de glycol", le propylène glycol, le texanol... parmi les quelques substances majoritaires émises par les peintures en phase aqueuse.

D'emblée, NORBACK et col. attirent l'attention sur ces mêmes substances polaires et peu volatiles, COV majeurs des peintures à l'eau. Le programme de recherche interlaboratoire européen " Indoor Air Quality & its impact on man " engagé, au milieu des années 1990, sur l'émissivité des matériaux, cible quatre ou cinq polluants dont le DEGBE et le texanol.

Les travaux de l'EPA comme ceux du CSTB, se sont également intéressés aux éthers de glycol dont le DEGBE.

Ces dérivés des glycols, introduits dans les formulations "à l'eau" pour y remplacer les solvants classiques, se distinguent de ces derniers par un "comportement" très spécifique. Polaires, peu volatiles, particularité attribuable, selon les auteurs, à leur point d'ébullition

(NORBACk) et/ou à leur volume moléculaire (BROWN) élevé - ils présentent en conséquence, une émissivité beaucoup plus prolongée qui les fait rapidement identifier comme source potentielle de pollution intérieure et d'exposition chronique des usagers des locaux repeints. Cette émissivité et la pollution domestique qu'elle entraîne est au centre des recherches dont ces peintures ont fait l'objet.

Les données permettant de se faire une idée sur l'exposition des consommateurs sont donc issues, à la fois, de mesures en chambre environnementale, des résultats de modélisations et de mesures de terrain.

Il est important de noter qu'il y a lieu de tenir compte, non seulement de la concentration dans l'air, mais également dans l'environnement en général, le phénomène d'effet réservoir étant sous estimé et relativement peu documenté.

Les mesures en chambre environnementale et les modélisations disponibles fournissent des indications sur l'émissivité immédiate intéressant de courtes périodes : jusqu'à 4 semaines le plus souvent. Elles ont l'avantage d'être reproductibles et de permettre des comparaisons interprétables entre différentes formulations testées. En contre partie, elles ne reproduisent pas les conditions environnementales réelles ce qui peut introduire des biais considérables.

De ce point vue, les mesures de terrain peuvent être considérés comme des indicateurs plus fiables, avec ces limites : 1° que les taux mesurés sont tributaires des conditions d'application (ventilation, nature et préparation du support...) et, ultérieurement, de variables liées à l'aménagement et à l'usage des locaux, 2° que les conditions de prélèvements et les méthodes métrologiques plus disparates peuvent rendre ces données d'interprétation aléatoire.

Les données concernant l'émissivité immédiate (pics de concentration) sont issues de ces trois types d'approche. Les concentrations en éthers de glycol mesurées lors de l'application de ces peintures en phase aqueuse varient de quelques mg à quelques dizaines de mg.

Des pics de concentration en DEGBE de 7,5 mg/m³ sont relevés par le CSTB (mesures en chambres environnementale plus de 24 heures après application). Ces pics d'émission sont également rapportés dans les travaux australiens (4 mg/m³ de DEGBE) et américains (de 4 à 9 mg/m³ de DEGBE) alors que la concentration en DEGBE dans la peinture américaine est de 0,5% contre 2 à 3 % dans certaines peintures actuellement commercialisées en France (1).

Le rapport européen d'évaluation de risque du DEGBE cite des concentrations allant de 4 à 5 mg/m³ de DEGBE au moment de l'application de la peinture et de 2 mg/m³ trois jours après l'application et après ventilation pour une peinture contenant 1,5% de DEGBE (HANSEN, 1987). NORBACK donne des ordres de grandeur comparables (8 mg/m³ de DEGBE au moment de l'application). Des concentrations sensiblement supérieures sont cependant relevées. HANSEN mesure jusqu'à 60 mg/m³ d'EGBE. Les concentrations modélisées par le CSTB donnent, pour l'utilisation en peinture murale 42,8 mg de DEGBE à la 6ème heure, 19,9 mg au bout de 24 heures et toujours près de 6 mg après 3 jours.

Le niveau d'émission initial dépendra essentiellement des conditions d'application et de la concentration de l'éther de glycol dans la peinture considérée. On peut cependant retenir 1° que le pic d'émission des éthers de glycol se trouve décalé : il intervient le plus souvent au-delà de la 4ème, voire de la 6ème heure, plus tardivement que celui des solvants "classiques" des peintures glycérophthaliques 2° que ce pic se révèle beaucoup plus durable, puisque des concentrations de plusieurs mg sont retrouvées plusieurs jours, s'il ne s'agit pas de semaines, après l'application (2).

Ces observations sont fondamentales car elles remettent en cause la validité des scénarios d'exposition retenant, pour base du calcul, la période de séchage comprise entre la 24ème et la 48ème heure ; l'exposition passive du consommateur se poursuivant bien au-delà.

L'émissivité de long terme est essentiellement appréciée par des mesures de terrain. Il est rapporté une série de mesures effectuées dans un appartement parisien après un chantier de mise en peinture (laque acrylique pour laquelle le fabricant donne une concentration de 2,5 à 3 % de DEGBE).

Quatre séries de mesures effectuées sur 2 ans de temps à six mois d'intervalle (analyses réalisées par le CSTB) ont mis en évidence la présence de 1,2-propanediol, de DEGBE et de texanol.

- à 4 mois du chantier : $[DEGBE] = 123 \mu\text{g}/\text{m}^3$; les 3 dérivés des glycols cités représentant la moitié de la concentration en composés organiques volatils ($1100 \mu\text{g}$),
- à 9 mois du chantier : $[DEGBE] = 76 \mu\text{g}/\text{m}^3$,
- à 18 mois du chantier, le DEGBE était toujours présent,
- deux ans après le chantier : $[DEGBE] = 6 \mu\text{g}/\text{m}^3$; texanol $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les travaux de l'EPA montrent que l'émissivité de cette famille de peinture est possible trois ans et demi après application. Ces mesures sur le long terme ne prennent pas en compte l'effet réservoir qui sera abordé ultérieurement.

L'UFC-Que Choisir avait participé à la deuxième campagne réalisée dans cet appartement et testé dans le même temps un autre logement où ont été mises en évidence la présence de DEGBE à une concentration de $82 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et celle de texanol à une concentration de $49 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (sans qu'il y ait eu de travaux récents).

Le CSIRO (équivalent australien de notre CNRS français) mentionne des concentrations en COV de $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ trois ans après rénovation d'une salle de classe, dont $260-310 \mu\text{g}$ d'EGBE attribués (bien que sans certitude) à l'application d'une peinture acrylique. De même, des mesures d'EGBE dans des logements neufs donnent respectivement à 2 jours de l'application, 19 jours, 72 jours et 8 mois, les concentrations suivantes : $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $81 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $46 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et enfin $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le séjour et $51, 74, 5,9$ et $11 \mu\text{g}$ dans une chambre d'enfant.

Des travaux allemands (PITTEN) cités dans le rapport de l'EPA donnent après rénovation (mise en peinture) d'un bureau des concentrations en COV de 2000 à $3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ deux mois après l'application, le DEGBE mesuré dans cette série, appartenait à la famille de polluants le plus représentée (plus de $600 \mu\text{g}$). Huit à neuf mois après l'application on mesurait encore une concentration en COV de $1300 \mu\text{g}/\text{m}^3$. On peut relever que les interventions de ces équipes australienne ou allemande étaient motivées par les troubles (collectifs dans ces deux cas), signalés par les usagers (3).

Les données de modélisation du CSTB (rapports publiés en 1996 et 1999) montrent des profils de peinture toujours identiques et mettent en avant les mêmes substances DEGBE (parfois associé à l'EGBE), texanol, propylène glycol. Elles envisagent les émissions à moyen terme. Une concentration de $245 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en DEGBE (pour une concentration en COV supérieure à 5000) est ainsi relevée 28 jours après application.

Il convient cependant d'être prudent sur ces résultats de modélisation dans la mesure où de nombreux paramètres influencent l'émissivité dans des conditions réelles d'application. L'épaisseur du film est ainsi déterminante : l'émissivité se révélant plus que proportionnelle (KIRCHNER, CLAUSEN). En outre, ces modélisations ne prennent pas toujours en compte l'adsorption des substances entrant dans la composition des peintures sur les matériaux contenus dans la pièce où est la peinture est appliquée et leur relargage progressif dans le temps (effet réservoir). En conséquence, l'émissivité immédiate (des premiers jours) peut être surestimée alors que l'émissivité de moyen et long terme est généralement sous-estimée. Le support sur lequel la peinture se trouve appliquée est déterminant à cet égard, mais tous les matériaux, revêtements ou objets présents dans la pièce peuvent participer de ce phénomène.

Des courbes d'émissions de COV en fonction de différents supports indiquent que les concentrations peuvent être réduites d'un facteur dix lorsque la peinture se trouve appliquée sur un support poreux (plâtre) et non plus sur des plaques de verre ou d'aluminium utilisées classiquement pour les mesures en chambre environnementale avec, en contre partie, une émission fortement prolongée. Ces adsorptions peuvent concerner jusqu'à 80 % des émissions totales. Trois rapports du CSTB sur les mécanismes de ces transferts entre polluants organiques gazeux et revêtements des sols et des murs établissent des coefficients d'adsorption en fonction de l'affinité de différentes substances sur des supports variés (dalle acoustique, moquette, papier peint, plâtre....).

Il convient de noter que les évaluations de risque européennes ne tiennent pas compte de cet effet réservoir.

Dans le cas cité précédemment, de rénovation d'un appartement parisien, des mesures par head spaces (en l'occurrence mesures faites sur des cartons à archives), réalisées deux ans après le chantier, montrent des concentrations de 20 à 30 mg de DEGBE par kg d'échantillons testés. Des head spaces ont également concerné un moquette changée un mois après le chantier et qui se trouve aussi imprégnée, ce qui laisse penser que les concentrations dans l'air se trouvaient encore élevées à cette époque (4).

Sont ensuite évoqués les résultats en cours d'exploitation d'une enquête de l'UFC Que Choisir portant sur des mesures de COV et d'aldéhydes dans l'air intérieur de plus de 850 logements. Mme FERRIER exploite actuellement ces résultats et précise que ces données sont la propriété de l'UFC Que Choisir.

En valeur absolue, les concentrations moyennes en éthers de glycol retrouvées dans les logements ne sont pas très élevées. On constate cependant que les éthers de glycol se retrouvent chez un grand nombre de lecteurs et parfois à des niveaux conséquents. Ainsi, pour le 2-butoxyéthanol, la concentration maximale est de 98 µg/m³. 60 logements ont des concentrations comprises entre 10 et 50 µg/m³, 73 logements entre 5 et 10 µg/m³ et 340 logements entre 1 et 5 µg/m³.

Pour le 2-(2 -butoxyéthanol), la concentration maximale est de 113 µg/m³. Quatre logements ont des concentrations supérieures à 50 µg/m³ et 150 résultats sont compris entre 5 et 10 µg/m³. Le périodique de l'UFC Que Choisir mentionne dans son numéro de janvier 2002 les résultats de ces mesures.

L'interprétation de ces valeurs est délicate et nécessite de contacter les occupants des logements pour caractériser le logement et identifier les sources potentielles des polluants détectés (travail actuellement en cours). Les matériaux et revêtements (peintures, vitrificateurs, en particulier) et dans une moindre mesure, les produits d'entretien, apparaissent comme les sources les plus souvent associées à la présence d'éthers de glycol.

Il est intéressant de noter, que des travaux de rénovation dans l'année concernent 50 % des logements testés dans le cadre de l'étude pilote de l'Observatoire de l'air intérieur. Il s'agit ainsi d'une situation banale à laquelle se trouve exposée l'ensemble (ou quasiment) de la population à intervalles réguliers.

Enfin, sont listés les axes de recherche prioritaires :

- améliorer la connaissance de la photochimie et de la formation de polluants secondaires dans l'air intérieur (comme la plupart des COV, les éthers de glycol peuvent être émis directement dans l'air (polluants primaires) ; il pourraient aussi générer des produits de dégradation ou interagir avec l'ozone, notamment, pour contribuer à la formation de radicaux libres ou d'autres espèces réactives).

- caractériser les expositions intérieures par famille de substances (on peut remarquer que les nordiques et les américains, dans ce contexte, ne raisonnent pas en terme d'éthers de glycol, mais en terme de COV et s'intéressent aux propriétés physico-chimiques des dérivés des glycols polaires, peu volatiles avant même de s'intéresser à la toxicité intrinsèque des éthers jugés préoccupants, ce qui les amène à envisager des stratégies de réduction globale des composants émissifs présents dans les peintures).
- étudier les co-expositions, ce qui suppose 1° de caractériser les plus courantes dans le contexte de l'air intérieur (pour les peintures en phase aqueuse, les éthers de glycol sont systématiquement associés à des niveaux élevés d'aldéhydes, par exemple) 2° d'étudier le comportement des éthers (et dérivés) des glycols en terme de potentialisation et de synergie, 3° d'élargir le champ de ces recherches, non seulement aux toxiques chimiques (benzène, toluène, styrène...), mais aussi à certaines substances inertes, certains auteurs (GYNTELBERG, NORBÄCK, MOLHAVE...) suggèrent que ces COV peuvent se lier aux poussières, les rendant plus agressives pour les muqueuses (chemicals bound to dust) (5).
- étudier le phénomène d'effet réservoir en situation réelle et pas seulement en chambre environnementale et d'étendre l'étude de ces effets au champ de la physiologie (réservoir cutané - rétention au niveau du stratum corneum), de nombreux travaux sur les éthers de glycol attirent l'attention sur la participation de l'exposition cutanée.

Mme FERRIER conclut en soulignant qu'il n'y a pas lieu de distinguer les produits à usage professionnel de ceux à usage domestique : 1° les formulations apparaissent très voisines (les peintures testées dans le cadre des travaux du CSTB étaient des produits disponibles dans les magasins de bricolage et les grandes surfaces accessibles au grand public) ; une peinture appliquée par un professionnel exposera de façon identique les usagers des locaux.

Sans minimiser son importance, la ventilation des lieux de vie qu'il convient, par ailleurs, d'encourager, n'est dans le cas présent, qu'un palliatif qui ne remplace en aucune façon la réduction à la source des pollutions.

Enfin, elle précise, qu'à son avis, le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) est un faux concept : un inconfort d'ordre olfactif n'est jamais décrit lors d'exposition aux éthers de glycol ; une certaine fraction des cliniciens français se raccrochent manifestement à cette approche " psychogénique " qui les détourne d'une approche médicale rationnelle et retarde le diagnostic et la prise en charge de troubles qui peuvent se révéler sérieux (6).

Le groupe note qu'il est difficile d'apprécier la durée d'exposition au-delà de l'échelle d'un mois mais constate que l'unité de temps se compte en mois, voire en années.

Sur la base des travaux présentés, Mme FERRIER fait remarquer que des mesures de gestion de risque ont été prises à l'étranger concernant ce groupe de peintures bien défini que constitue les peintures " à l'eau " riches en glycol et éthers de glycol. Ainsi, la Suède a remplacé cette génération de peinture dès les années 1995 pour leur substituer des peintures moins émissives " low-VOC " (7). Les Etats Unis ont également entrepris la reformulation des peintures latex conventionnelles sur recommandation de l'EPA qui considère que ces peintures émissives constituent un risque majeur. C'est aussi le cas de l'Australie qui en est à la mise sur le marché d'une troisième génération de peintures " zéro COV " ou " No-VOC ". Ces peintures sont évaluées et certaines donnent, semble-il, de bon résultats techniques.

Elle s'étonne que l'Europe, qui a pourtant développé des programmes de recherche ciblés sur l'émissivité des peintures, ne pose pas clairement le problème : des restrictions d'usage sont

actuellement discutées pour le DEGBE : or, ni l'évaluation de risque publiée il y a deux ans, ni le rapport remis à la DG Entreprise à l'automne 2001 n'aborde le risque pour le consommateur en termes de pollution intérieure et d'exposition chronique des résidents. Se référant également aux récentes discussions sur l'exclusion des éthers de glycol dans le cadre de l'Eco-label européen, elle relève les "incohérences" (selon elle), du débat sur les propositions de restriction.

Alors que d'autres pays ont choisi de diminuer globalement l'émissivité de leurs peintures, l'Europe propose de substituer au DEGBE d'autres éthers ou dérivés des glycols qui présentent des inconvénients similaires. Elle observe que le pays rapporteur (les Pays Bas) avaient initialement proposé l'interdiction du DEGBE et rappelle qu'il existe des peintures de substitution (que l'on commence d'ailleurs à trouver en France).

Elle est en outre très surprise du choix restrictif des éthers de glycol suivis par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur.

Elle constate l'inertie de l'industrie française qui s'exerce en pleine connaissance de cause puisque la FIPEC et certains fabricants, parmi les plus gros du marché (Sigma Coatings, Euridep...) sont cités comme partenaires des travaux du CSTB sur l'émissivité des peintures.

Enfin, concernant l'évaluation des risques, elle se demande, au-delà des approches toxicologiques classiques, quel est l'impact réel de la présence diffuse d'éthers de glycol sur une longue durée et des modifications induites de l'environnement (effet réservoir), en particulier pour certaines populations sensibles (personnes agées, enfants atopiques, insuffisants respiratoires...) qui n'a jamais été étudié pour tel.

Concernant les mesures d'air intérieur réalisées par l'UFC-Que Choisir, le groupe, souhaitant pouvoir les confronter aux valeurs obtenues par calcul dans les différents scénarios, fera une demande officielle à l'UFC-Que Choisir.

NOTES

(1) A ce propos, les formulations variant considérablement selon les époques et les pays, il serait important de vérifier que les indications fournies par certaines publications sont bien extrapolables (dosage sur extrait sec ou produit liquide). En première approche, l'EPA donne une concentration totale de COV de 2 à 5 % pour les peintures latex conventionnelles ; les travaux français les plus récents donnant des concentrations de solvants organiques équivalentes, de 2 à 5 % pour les peintures hydrodiluables, mais supérieures (jusqu'à 20 %) pour les peintures hydrosolubles. En l'absence de prise en compte de l'impact environnemental, la France se distingue actuellement par l'utilisation "anarchique" faite de ces dérivés des glycol dans les matériaux. Il est possible que certaines formulations présentent des concentrations nettement supérieures à celles couramment distribuées à l'étranger.

(2) Sur ce point précis, les comparaisons établies par le CSTB entre les profils des peintures acryliques (riches en éthers de glycol) et des peintures glycérophthaliques (solvantées) fournissent des indications démonstratives. Très supérieure en volume, l'émission en COV des peintures glycéro décroît beaucoup plus rapidement. A 28 heures de l'application, elle n'est plus que de 400 à 1500 µg/m³ contre 3700 à 6300 µg pour les acryliques. Au total, le CSTB conclut que, si les peu de composés sont émis par ces peintures en regard d'autres types de produits de construction tels que les revêtements de mur ou de sol, les émissions en COV sont de plusieurs ordres de grandeur supérieures à celles des matériaux solides qui ne dépassent que rarement 50 à 100 µg/m³.

(3) De nombreuses séries confirment la présence prolongée sur plusieurs mois de COV parmi lesquels des éthers de glycol dans le contexte de constructions ou de rénovation récente. La série P (l'enquête en cours de l'UFC Que Choisir en apporte de nombreux exemples) semble aussi concernée : le CSIRO retrouve ainsi dans un immeuble de bureau en rénovation 680 µg/m³ d'air de 2 methyl 1 propanol 14 jours après le début des travaux et encore 12 µg à 81 jours. Des séries plus anciennes font état de la même rémanence pour l'EGME. La récente évaluation canadienne de la substance indique ainsi "Dans le cadre d'une étude effectuée en Allemagne, on a

prélevé des échantillons d'air intérieur après imperméabilisation du parquet d'une salle de classe avec un produit contenant du 2-méthoxyéthanol. Les concentrations dans les échantillons prélevés 10, 18, 25, 35, 52 et 90 jours après les travaux se chiffreraient respectivement à 220, 150, 180, 160, 59 et 26 µg/m³ (SCHRIEVER et MARUTZKY, 1990).

(4) Les travaux du CSTB indiquent que même après dégazage "actif" (sous courant d'azote pur et/ou sous vide), la désorption des matériaux testés en chambre n'est pas parfaite. Les études américaines de l'EPA (Chang, Tichenor) portant sur le propylène glycol, l'éthylène glycol, l'EGBE et le texanol, indiquent que ces substances se retrouvent adsorbée de façon beaucoup plus importante que la plupart des autres COV. Les propriétés physico/chimiques de ces composés oxygénés polaires sont suspectés d'être responsables de ce comportement particulier. Les auteurs concluent sur l'incertitude que la totalité des composés adsorbés soient réémis à terme, estimant qu'une complète désorption prendrait des années. On peut remarquer les superlatifs : "the extremely slow remission process reflects the extraordinarily high sink strength estimated from the adsorption data."

(5) Dans une publication (Int Arch Occup Environ Health. 1997) relevant une incidence augmentée de troubles respiratoire (asthme, hyperréactivité bronchique) dans des locaux fraîchement repeints, WIESLANDER et co. indiquent "there is also a possibility that paint chemicals bound to dust could explain some of the observed effects. A relation between the dust-bound chemicals in settled dust offices and mucosal irritation has been demonstrated previously ... High-boiling-point compounds may bind to dust and thus give a higher local exposure on mucous membranes. Emissions from paint may affect both painters and inhabitants in newly painted buildings. Recently, an increased prevalence of asthmatic symptoms and BHR (bronchial hyperresponsiveness) has been demonstrated in Swedish house painters occupationally exposed to mainly water-based paints."

(6) On peut cependant constater que cette absence d'odeur que les fabricants de peinture exploitent comme un argument commercial, constitue un facteur de nature à majorer l'exposition des résidents puisque ces produits recommandés "pour une réintroduction rapide des locaux" sont, en conséquence, couramment appliqués dans des lieux mal ventillés, repeints en hiver, en présence des occupants, y compris dans des endroits (hôpitaux, crèches, écoles...) où se trouvent exposées des populations sensibles.

(7) A ne pas confondre avec les peintures dites "naturelles" qui représentent un groupe à part. Cette nouvelle génération de peintures en phase aqueuse peu émissives exploitent différentes technologies (dispersions réticulables, "core and shell" ...). Le bénéfice en terme réduction des COV est chiffré par plusieurs auteurs. (NORBÄCK, BROWN, CHANG). Le Capstone Report donne des concentrations de 0,01 à 0,3 % contre 3 à 5 % pour les peintures latex conventionnelles. Des produits sans COV commencent à faire leur apparition. Les premiers produits de ces catégories sont disponibles en France depuis environ un an (plusieurs références "sans éthers de glycol"). Des "sans COV" sont en développement et devrait être commercialisés à brève échéance. Les fabricants concernés regrettent la relative indifférence du public (et des distributeurs) peu sensibilisé à l'impact environnemental de ce type de produits.

ANNEXE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'AUDITION DE V. FERRIER

Liste des sources (références concernant l'émissivité des matériaux et la pollution de l'air intérieur).

La plupart de ces publications impliquent explicitement les éthers de glycol. Quelques travaux plus généraux sont également cités pour leur contribution à la compréhension du contexte ou de certains aspects particuliers.

Bibliographie générale par ordre chronologique de publication - revue détaillée de certaines séries spécifiques.

- De Bortoli M et al. Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in Northern Italy. 3rd International conference on indoor air quality and climate, Stockholm, Environ int 12 (1-4) : 343-350, 1986.

- De Bortoli M et al. Measurement of Indoor Air Quality and comparison with ambient air : a study on 15 homes in Northern Italy. GRA & I Issue 08, 1986.
- Hansen MK et al. Waterborne paints. A review of their chemistry and toxicology and the result of determination made during their use. Journal of Work, Environment and Health. 13 : 473-485. 1987.
- Maintz G et al. Do paints and varnishes damage the respiratory system. Gesamte Hyg Grenzgeb 34 (5) : 274-78, 1988. (?)
- Schriever E et al. VOC emissions of coated parqueted floors. The 5th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Toronto, Vol. 3 : 551-55, 1990.
- Engstrom K. Building Materials ; a source of Indoor Air Pollution. Indoor Air 90 (3) : 677-681, 1990.
- van Faassen A et al. Indoor Air Pollution and Health hazards by Waterborne Construction Paints (WPC). Indoor Air 90, The 5th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, (3) : 695-700, 1990.
- van Faassen A et al. Composition and Health Hazards of Water-Based Construction Paints Results from a Survey in the Netherlands. Environmental Health Perspective 92 : 147- 154, 1991.
- Clausen PA et al. Long term emission of volatile organic compounds from waterborne paints. Indoor air 4 : 562-76, 1991
- Clausen PA. Emission of volatile and semivolatile organic compounds from waterborne paints - The effect of the film thickness. Indoor Air 3 : 269-275, 1993.
- Birkeland G et al. Illness caused by water-based paints ? Tidsskrift for den norske laegeforening 114 (9) : 2269 -2271, 1994.
- Berlin K. et al. Hypersensitivity to 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. Contact Dermatitis, 32 (1) :54, 1995.
- Beach JR et al. The effects on asthmatics of exposure to a conventional water-based and a Volatile Organic Compound-free. European Respiratory Journal (10) : 563-66, 1997.
- Zellweger et al. Emissions of volatile organic compounds (VOC) from building materials. Swiss Federal Office of Energy. 1997.
- Hodgson AT. Common indoor sources of volatile organic compounds : emission rates and techniques for reducing consumer exposures. GRA & I Issue 21 1999.
- Dentan A et al. Propylene glycol monomethyl ether (PGME) exposure 2 identification of products containing PGME, their importance and their use in Switzerland. Int Arch Occup Environ Health 73 (5) : 349-51, 2000.
- Hodgson AT et al. Volatile organic compounds concentrations and emission rates in new manufactured and site-built houses. Indoor Air 10 :178-192, 2000.
- Anonym. Review of VOC emissions and drying mechanisms for interior paints and coatings. (Review based on 120 key references published over the 30 years) GRA & I Issue 05, 2000. NTIS.
- Pitten FA et al. In Deutsch. Air pollution by volatile organic compounds (VOC) and health complaints. Dtsch.Med.Wschr 125 (18) : 545-550, 2000.

- Les travaux européens

European Collaborative Action “ Indoor Air Quality & its impact on man ”

- Report N° 16 Determination of VOCs emitted from indoor materials and products.
- Report N° 18 Evaluation of VOC Emission from building products.

Programme Européen d'évaluation des substances existantes

- Evaluation de risque CE du DEGME, 1999.
- Evaluation de risque CE du DEGBE, 1999.

- The advantages and drawbacks of introducing community-wide restrictions on the marketing & use of 2-(2-butoxyethoxy)ethanol (DEGBE). Prepared for European Commission Enterprise Directorate-General. Contract N° : ETD/00/503314. Oct.2001.

Eco-Label européen pour les peintures et vernis (en cours de discussion)

- Establishing the ecological criteria for the award of the Community Ecolabel to indoor paints and varnishes Afnor certification. Revision of commission decision 99/10/EC. Draft Report 30 June 2001.

- European Ecolabel paints and varnishes. 2nd working group meeting of october 29 st 2001. Bio Intelligence service.

- Establishing the ecological criteria for the award of the Community Eco-label to paints and varnishes. Draft commmission decision. 2002.

- Critères votés le 29 mai 2002. Rapport final demandé (en attente).

- *Les travaux français*

Série de rapports (convention CSTB/ADEME) sur l'émissivité des peintures et l'étude des mécanismes d'adsorption/désorption.

- Kirchner S. Caractérisation des émissions en composés organiques volatiles des peintures. Convention de recherche N° 95.04.112. Oct 1996.

- Kirchner S. et col. Caractérisation des émissions en composés organiques volatils des peintures. Convention de recherche CSTB/ADEME 1996 N° 96.04.019. 1997.

- Kirchner et col. Caractérisation des émissions en composés organiques volatils des peintures. Convention de recherche CSTB/ADEME 1997 N° 97.04.004. 1999.

- Kirchner S. et col. Etude des mécanismes d'adsorption-désorption des polluants organiques gazeux sur les surfaces des revêtements de sols et de murs. Convention de recherche CSTB/ADEME 1994. N° 4.04.0026 - Juin 1995.

- Kirchner S. et col. Etude des mécanismes d'adsorption-désorption des polluants organiques gazeux sur les surfaces des revêtements de sols et de murs. Convention de recherche CSTB/ADEME 1995. N° 4.04.0026 - Av. n°1. 1996.

- Kirchner S. et al. Etude des mécanismes d'adsorption-désorption des polluants organiques gazeux sur les surfaces des revêtements de sols et de murs. Convention de recherche CSTB/ADEME . N° 96.04.019. 1997.

Les premiers résultats de l'Observatoire.

- Kirchner S. Observatoire de la qualité de l'air intérieur - Rapport exécutif. De la phase préparatoire aux premiers résultats de l'étude pilote. Mars 2002.

Les publications de l'UFC-Que Choisir

- Que Choisir 378 janvier 2001.

- Que Choisir 390 janvier 2002.

- Ethers de glycol - Bilan chiffré intermédiaire (Série 2001), UFC-Que Choisir Juin 2002.

Autres publications abordant l'exposition des consommateurs

- Evaluation des risques pour les consommateurs liés aux éthers de glycol. Cicolella A. et col. INERIS EMA - ACi/SG - 97 - 16FA33/Ethers de glycol. (Rapport réalisé à la demande de la Commission de Sécurité des Consommateurs).

- Ethers de glycol. Quels risques pour la santé ? Expertise collective INSERM 1999.

- Avis relatif aux éthers de glycol. Commission de Sécurité des Consommateurs, 8/11/2000.

- *Les travaux suédois de D. Norbäck et G. Wieslander sur les peintures en phase aqueuse*

- Wieslander G. et al. Health effects of waterbased paints. *Revue épidémiol Santé publique* 40 (supplément 1). 1992. S154.
- Wieslander G et al. Occupational exposure to water-based paints and self-reported asthma, lower airway symptoms, bronchial hyperresponsiveness, and lung function. *Int Arch Occup Environ Health*, 66 : 261-267, 1994.
- Wieslander G et al. Occupational exposure to water based paint and symptoms from the skin and eyes. *Occupational and Environmental Medicine*, 51 : 181-186, 1994.
- Wieslander G et al. Skin diseases and contact sensitivity in house painters using water-based paints, glues and putties. *Contact dermatitis* 32 : 39-45, 1995.
- Norbäck D et al. Occupational Exposure to Volatile Organic Compounds (VOCs) and Other Air Pollutants from the Indoor Application of Water-Based Paints. *Annals of Occupational Hygiene*. 39 : 783-794, 1995.
- Wieslander G, Norbäck D et al. Eye irritation, nasal congestion and facial skin itching in relation to emissions from newly painted indoor surfaces. *Indoor Built Environ*, 5 : 270-279, 1996.
- Norbäck D et al. House painter's exposure to glycols and glycol ethers from water based paints. *Occupational Hygiene* Vol.2 111-17, 1996.
- Wieslander G et al. Airways symptoms among house painters in relation to exposure to volatile organic compounds (VOCs). A longitudinal study. *Ann Occup Hyg*, vol 41 n°2, 155-166, 1997.
- Wieslander G et al. Asthma and indoor environment : the significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int Arch Occup Environ Health*, 69 : 115-124, 1997.
- Wieslander G, Norbäck D. Water-based paints in construction industry. The workplace Vol 2. CIS, 1997.
- Wieslander G, Norbäck D. Asthma, respiratory symptoms, and nasal inflammation in house painters mainly exposed to water-based paints. *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*. Elsevier, 1998.
- Wieslander G. et al. Inflammation markers in nasal lavage, and nasal symptoms in relation to relocation to a newly painted building : a longitudinal study. *Int arch Environ Health* 72 (8) : 507-15, 1999.
- Wieslander G. System for hygienic evaluation of waterborne paints. *GRA & I Issue* 05, 2000.

- *Les travaux australiens du CSIRO (Commonwealth Scientific & Industrial Research Organisation)*
 - Brown S.K VOC emissions from interior coatings - measurements and mechanisms RACI Advances in Polymers Symposium " V. Coatings " oct. 15, 1998.
 - Brown S.K Air toxics in a new victorian dwelling over an eight - month period. (Texte communiqué par l'auteur).
 - Brown S.K Case studies of poor indoor air quality in Australian buildings.14th International Conference on Clean Air & Environment. Melb. (Texte communiqué par l'auteur).
 - Brown S.K Volatile Organic Pollutants in New and Established Buildings in Melbourne, Australia. *Indoor air* 12 (1) : 55-63, 2002.

- *Les travaux américains*
 - Chang JC. VOC emission from latex paint : sink effect Inside IAQ (publication interne EPA) spring/summer 1997.

- Chang JC et al. Evaluation of sink effects on VOCs from a latex paint. Air Pollution Prevention Agency, Research Triangle Park, 1998.
- Guo Z et al. Modeling the VOC emissions from interior latex paint applied to gypsum board. GRA & I Issue 22, 1997.
- Chang JC. Substrate effects on VOC emissions from a latex paint. Indoor Air 7 : 241-47, 1997.
- Krebs K et al. Test Methods for determining short and long term VOC emissions from latex paint. Gov. Reports Announcements & Index, issue 20, 1998.
- Sparks LE et al. *Volatile organic compound emission from latex paint Part 1 Chamber experiments and source model development. Part 2 Test house studies and indoor air quality (IAQ)*. Indoor Air 9 (1) : 10-25, 1999.
- Chang JC et al. Evaluation of low-VOC latex paints. Air pollution Prevention and Control Division. U.S EPA, 1999.
- Chang JC. Capstone report on the development of a standard test method for VOC emissions from interior latex and alkyd paints (EPA/600 R-01-093 nov 2001).

- Les travaux canadiens

Evaluations de risque (LSIP)

- Rapport d'évaluation 2-méthoxyéthanol Draft 2000.
- Rapport d'évaluation 2-éthoxyéthanol Draft 2000.
- Rapport d'évaluation 2-butoxyéthanol Draft 2000.

Divers

- Fingley DA & al Building materials : Volatile organic chemical emission characterisation and database development. GRA & I, Issue 10, 1997.
- Anon. Plan to reduce volatile organic compound emissions by 20 percent from consumer surface coatings. (National Work Group on the reduction of VOC Emissions from Consumer Surface Coatings). GRA & I, issue 12, 1998.

Quelques publications sur certains aspects particuliers :

Peintures en phase aqueuse : aspects toxicologiques

- Charretton M. Peintures en phase aqueuse - Composition, risques toxicologiques, mesures de prévention. Cahier de notes documentaires - Hygiène et Sécurité du travail (ND 2142) 182 : 5-16, 2001.
- Maitre A. Les peintures à l'eau entre croyance et réalité, 1999.
- Evaluation du risque chimique des peintures : comment réduire ces risques ? (1998, version actualisée en 2001). Texte accessible sur le site de l'AIMT 67.
- Maitre A. et co. Evaluation des risques liés aux éthers de glycol lors de l'application de peintures en phase aqueuse. A propos d'expériences menées dans la région Rhône Alpes. XXVIIe Congrès national de médecine et santé au travail. 4-7 juin 2002. Grenoble. Arch. mal pro. 63 (3-4) : 138- "9, 2002.
- Perdrix A. et co. Les effets sur la santé des composants des peintures en phase aqueuse ou la réalité contre l'idée d'innocuité. id 139-40.
- Marez T. Toxicité des éthers de glycol dans les peintures à l'eau. id 140-41.
- Baud J.P. Prévention technique et surveillance médicale des salariés du B.T.P utilisant des peintures en phase aqueuse. Point de vue du médecin du travail. id 141-42.

Photochimie et émissions secondaires

- Reiss R et al. Ozone reactive chemistry on interior latex paint. Environmental Science and Technology. 29 (8) : 1906-12, 1995.

- Sundell J. Ozone and other photolological oxidants in ambient and indoor air properties, sources and concentrations, Scandinavian journal of work and health Vol. 22. Suppl. 3 : 5-14, 1996.

- Moriske H-J. Concentrations and decay rates of indoor air in dependence on building and surface materials. Toxicology letters 96-97 (spec. issue) 319-23, 1998.

- Wolkoff P. How to measure and evaluate volatile organic compound emission from building products. A perspective. Sci Total Environ 227 (2-3) : 197-213, 1999.

- Weschler CJ. Ozone in indoor environments : concentration and chemistry. Indoor air 10 (4) : 269-88, 2000.

- Aschmann SM. & al. Kinetic and product studies of the reaction of selected glycol ethers with OH radicals. Environ. Sci Technol 35 (20) : 4080-8, 2001.

Mécanismes d'adsorption/désorption (effet réservoir)

- Cf. les travaux du CSTB (S. Kirchner).

- Cf. les travaux américains déjà cités.

- Cf. les travaux australiens de S. Brown.

- Dunn JE. Compensating for sink effects in emision test chambers by mathematical modeling. Atmospheric Environment 22 : 885-94, 1988.

- Tichenor BA. Overview of source-sink characterization methods. 1996. Cf. aussi beaucoup d'autres publications de Tichenor.

- Jorgensen RB. et al . Introduction of a sink-diffusion model to describe the interaction between volatile organic compounds (VOCs) and material surfaces. Indoor Air 10 (1) : 27-38, 2000.

- Cf. Programme Indoor Air 2002 (section 3C3 Indoor Air Chemistry and Pollutant-Surface Interaction, en particulier.

Modélisation des émissions (méthodologie)

- Xu D et al. (Development of emission models for volatile organic compounds from indoor materials). In Chinese. Wei Sheng Yan Jiu 27 (3) : 167-72, 1998.

- Guo Z et al. Estimation of the rate of VOC emissions from solvent-based indoor coating materials based on product formulation. Atmospheric environment 33 (8) : 1205-15, 1999.

- van Veen MP et al. Indoor air exposure to volatile compounds emitted by paints : experiment and model. J Expo Anal Environ Epidemiol. 9 (6) : 569-74, 1999.

- Yang X. et al Effects of environmental and test conditions on voc emissions from " wet " coating materials. Indoor Air 11 (4) : 270-8, 2001.

- Yang X et al. A coupled airflow and source/sink model for simulating indoor VOC exposures. Indoor Air. 11 (4) : 257-69, 2001.

- Wall paint exposure model, Designing wall paint for the indoor environment, by GEOMET Technologies for USEPA Office of Pollution Prevention and Toxics and National Paint and Coating Association, 2001.

- Sparks LE, Molhave L, Dueholm S. *Source testing and data analysis for exposure and risk assessment of indoor pollutant source. Symposium on methods for characterizing indoor sources and sinks.* 1998.

Annexe XI : Données quantitatives synthétiques sur les dangers

(sont indiquées en gras* la ou les référence/s utilisée/s pour définir la valeur repère du danger du tableau III dans le rapport)

Ether de glycol	Effet critique	Espèce étudiée	Voie	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
EGME	DEF	Lapin	Inhalation	6-18 j 6h/j	3,10, 50 ppm 10 ppm = 3 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	10 ppm VO (Sternum) + ↑ Résorptions (11%) % portée avec résorptions (témoins 22% 3ppm 42% ; 10ppm 58% ; 50 ppm 67%) 50ppm Malformation à ↑malformations + variations viscérales et osseuses ,↑résorptions ↓poids foetal 50 ppm Tox Mat (↓ gain de poids j6-8, ↑ poids foie absolu mais pas relatif +14%) Pas d'effet hématologique	Hanley 1984*
						CSENO	10	10	3		
						CMENO	50 légère	50	10		
		Rat	Inhalation	6-15 j 6h/j	3,10, 50 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	50 ppm : VO Retard d'ossification vertèbres centrales, sternum, lombaires 50 ppm Tox Mat (↓ gain de poids j6-8, ↑ poids foie absolu mais pas relatif +4%) Effets hématologiques ≥ 3ppm	Hanley 1984
						CSENO	10		10		
						CMENO	50 ppm légère 3 ppm Hémato		50		
		Souris	Inhalation	6-15 j 6h/j	3,10, 50 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	50 ppm ↓ Nbre fœtus vivants/portée VO Côtes extra lombaires ; hypoplasie testiculaire 50 ppm Tox Mat (↓ gain de poids j12-15 ; 6-15, pas de donnée sur le poids du foie) Pas d'effet sur la consommation	Hanley 1984
						CSENO	10		10		
						CMENO	50 légère		50		
		Rat	Orale	7-13 j	0, 25, 50 mg/kg		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	25 mg/kg/j anomalie fonctionnelle (QRS aberrants) 50 mg/kg/j Malformations cardiovasculaires	Toraason 1985
						DSENO		25			

				DMENO		50	25		
Rat	Inhalation	J7-15 7h/j	50, 100, 200 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	50 ppm Malformations osseuses 100 ppm Malformations + viscérales Variations osseuses et viscérales ↓ poids foetal ↑ résorption/portée Résorption totale à 200 ppm	Nelson 1984a
				CSENO	200				
				CMENO		50 ppm	50 ppm		
Rat	Inhalation	Femelles J7-13 7h/j J14-20 7h/j Ou Mâles 7h/j 7j/sem 6 sem			Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	Atteinte fonctionnelle (anomalies comportementales + neurochimiques)	Nelson 1984b
				CSENO					
				CMENO			25 Mâles ou Femelles		
Souris	Orale	7-14 j gestation	31,25 ; 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 ; 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	31 à 125 Malformations osseuses + Anomalies sévères à 250 mg/kg/j 500 mg/kg/j mort embryonnaire ; totale à 1000 mg/kg/j	Nagano 1984
				DSENO					
				DMENO		31,25			
Rat	Cutanée	10-14 j gestation 12 j	0 2000 mg/kg/j 250 ; 500 ; 1000		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	≥ 500 mg/kg/j Malformations osseuses , viscérales, extermes Baisse de poids maternel j12-13 ≥ 1000 ↓ poids foetal	Feuston 1990*
				DSENO	250	250	500		
				DMENO	500 légère	500	1000		
Singe	Orale	20-45 j	12 , 24, 36 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	Mortalité embryonnaire 12 mg/kg/j (3/13 23%) 24 mg/kg/j (3/10 30 %) 36 mg/kg/j (8/8 100%)	Scott, 1989
				DSENO					
				DMENO			12 mg/kg/j		

EGME	Effet critique	Espèce étudiée	Voie	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence			Analyse des données	Références biblio
ARM	Rat	Inhalation	4h, sacrifice j14	150, 300, 625, 1250, 2500, 5000 ppm			Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Atteinte des spermatides à 625 ppm ; atrophie et changements microscopiques testiculaires à 1250 ppm	Samuels, 1984
						CSENO (DSENO)	300 ppm (108 mg/kg/j)			
						CMENO	625 ppm			
	Rat	Orale	Dose unique	50 à 200 mg/kg/j			Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité		Holloway, 1990
						DSENO				
						DMENO	50 mg/kg/j	50 mg/kg/j		
	Rat	Orale	5 j	50, 100, 200 mg/kg			Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité		Chapin 1985
						DSENO				
						DMENO	50 mg/kg/j	50 mg/kg/j		
	Rat	Inhalation	3 j	300 ppm			Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité		Lee 1989
						CSENO				
						CMENO	300 ppm (108 mg/kg/j)			
Lapin	Orale	12 sem	0, 12,5 ; 25 ; 37,5 ; 50 mg/kg/j				Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Oligospermie à partir de 6 sem (50mg/kg/j) et 9sem (37,5 mg/kg/j). ↓ taille testicule ↓sperme (37,5 et 50 mg/kg/j) Pas d'effet sur la fertilité. Pas d'autres effets .	Foote 1995
						DSENO	12,5 mg/kg/j			
						DMENO	25 mg/kg/j			
	Lapin	Inhalation	13 sem 5j/sem 6h/j	30, 100, 300 ppm			Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Lésions testiculaires ; relation dose-effet	Miller 1983a*
						CSENO				
						CMENO	30 ppm (9,1 mg/kg/j)			

	ARM	Rat	Ip	Dose unique	Mâles : 0,5, 15, 50, 100mg/kg		Atteinte ARM	Atteinte fertilité	Fertilisation in vitro Fertilisation réduite à 50 et 100 mg/kg	Berger 2000		
						DSENO		15				
						DMENO		50				
	ARF	Rat	Eau	14j	0,15% (200mg/kg/j) ; 0,25 % (333 mg/kg/j) 0,3% (400 mg/kg/j)		Atteinte ARF	Atteinte fertilité	↓ ovulation à 0,15 et 0,25 % suppression ovulation à 0,3% Fertilité réduite des ovocytes des femelles traitées à 0,25 %	Berger 2000		
						DSENO						
						DMENO	0,15 %	0,25 %				
	ARM/A RF	Rat	Inhalation	6h/j 5j/sem 13 sem	0, 30, 100, 300 ppm		Atteinte ARM	Atteinte fertilité	Fertilité réduite mâle et femelle à 300 ppm ↓ poids testicule, cerveau à 300ppm mâles	Rao 1983		
						CSENO	100 ppm	100 ppm				
						CMENO	300ppm	300 ppm				
	ARM	Rat	Orale	Dose unique	0, 500, 750, 1000, 1500 mg/kg		Atteinte ARM	Atteinte fertilité	Stérilité à partir de 750 après 6semaines	Anderson 1987		
						CSENO						
						CMENO						
	ARM	Rats mâles	Cutanée	7 5j	Avec occlusion : 625, 1250 ; 2500 mg/kg/j Ouvert :1250 ; 2500 ; 5000 mg/kg/j		Atteinte ARM	Atteinte fertilité	↓ fertilité à toutes doses ; ↓poids testiculaire et nbre spermatozoïdes ; effets plus sévères en exposition avec occlusion	Feuston 1989*		
						CSENO						
						CMENO	625	625				
	Sang	Lapin	Inhalation	6h/j 5j/ sem 13 sem	3, 10 , 30 ppm		Effets hématologiques		Baisse GB,Plaquettes,Hb à 30 ppm Atrophie du thymus après 4 et 12 sem	Miller 1982a		
						CSENO (DSENO)	10 ppm (3 mg/kg/j)					
						CMENO	30 ppm					
	Sang	Lapin	Inhalation	6-18 j 6h/j	3,10, 50 ppm		Effets hématologiques		HGB, PCV à 3 et 10 ppm HGB, PCV, RBC à 50 ppm	Hanley 1984		
						CSENO	10 ppm ?					
						CMENO	50 ppm ? 3 ppm ?					

Ether de glycol	Effet critique	Espèce étudiée	Voie	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
EGEE	DEF	Rat	Orale	1-21 j gestation	23, 46, 93, 186, 372 mg/kg/j,		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	Durée d'expo non conventionnelle Relation dose-effet 46 : ↓ nbre fœtus et implantations 93 : ↑ VO (21%) 186 : ↑ VO (90%)	Stenger 1971
						CSENO			23 mg/kg/j		
						CMENO			46 mg/kg/j		
		Rat	Inhalation	1-19 j gestation 7h/j	202 ppm (755 mg/m ³), 767 ppm (2869 mg/m ³) préexposition 3sem à 150 et 649 ppm 5j/sem		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	202 ppm Malformations osseuses mineures malformations cardiovasculaires	Andrew Hardin 1984
						CSENO					
						CMENO	202 ppm (↓ poids foie, reins, rate)	202 ppm (malformations mineures osseuses et cardio-vasculaires)	202 ppm (variations, ↓ poids foetal) ↑ Résorptions/portée ↓ fœtus vivant/portée		
	DEF	Lapin	Inhalation	1-18j gestation 7h/j	0, 160 ppm (598 mg/m ³ ; 49,9 mg/kg/j), 617 ppm (2308 mg/m ³)		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	160 ppm : VO , malformations majeures (cardiovasculaires « ventral wall ») mineures (rénales, 617 ppm 100% embryomortalité	Andrew Hardin 1984
						CSENO					
						CMENO	160 ppm ↓ conso nourriture, ↑ poids du foie,	160 ppm	160 ppm		

EGEE		Rat	Inhalation	6-15 j 6h/j gestation	37, 187mg/m3 (50 ppm) soit 30,9 mg/kg/j x 0,7 soit 21,6 250 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	Variations osseuses à 250 ppm	Doe 1984a Tinston 1983 Cités par ECETOC
						CSENO			50 ppm		
						CMENO			250 ppm		
EGEEA	DEF	Lapin	Inhalation	6-18 j 6h/j gestation	0, 50, 100, 200, 300 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	275 mg/m3 (50 ppm) soit 38 mg/kg/j x 0,7 = 26,6 mg/kg/j 100 ppm : variations osseuses et viscérales 200 ppm : malformations osseuses et viscérales , ↓nbre progéniture vivant 300 ppm id Tox Mat ↓ gain de poids j6-9 100ppm et 200ppm 6-18 300ppm ; pas de variation du poids maternel ↑ poids foie absolu, mais non relatif à 300ppm	Tyl 1988*
						CSENO		100 ppm	50 ppm		
						CMENO	100 ppm-300ppm légère	200 ppm	100 ppm		
		Rat	Inhalation	6-15 j 6h/j gestation	275 mg/m3 (50 ppm) soit 45 mg/kg/j x 0,7 = 31,9 mg/kg/j 0, 50, 100, 200, 300 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	50 ppm : ↑ VO 100ppm : ↑résorptions/ portée ; 200ppm : ↑ malformations viscérales et osseuses ; ↓poids fœtal Tox Mat ↓ gain de poids j6-9 j6-15 :200ppm 300ppm ; pas de variation du poids maternel ↑ poids foie ≥50ppm ↓ conso nourriture j6-15 (-7% à 200 ppm ; -13% à 300ppm) Tox hémato ≥ 100ppm	Tyl 1988
						CSENO		100 ppm			
						CMENO	50 ppm-300ppm Légère	200 ppm	50 ppm		

EGEEA		Lapin	Inhalation	6-18 j 6h/j gestation	0, 25, 100, 400 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	100 ppm : ↓poids foetal, ↑pertes postimplantation, variations osseuses et viscérales 400 ppm ↓poids foetal ↑pertes postimplantation, malformations osseuses	Doe 1984a
						CSENO		100 ppm	25 ppm		
						CMENO		400 ppm	100 ppm		
	ARM	Lapin	Inhalation	13 sem 6h/j	25, 100 ; 400 ppm		Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	400 ppm Poids testiculaire, modif histologiques	Barbee 1984	
						CSENO	100 ppm				
						CMENO	400 ppm				
	ARM	Rat	Inhalation	Dose unique temps ?	17 000mg/m ³ (4557 ppm)				Atrophie testiculaire	Doe 1984	
EqEGEE	DEF					18,2 mg/kg/j				Tyl 1988	

Ether de glycol	Effet critique	Espèce	Voie	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
EGDME	DEF	Rat	Orale	8-18 j gestation sacrifice j 19	0 ; 30 ; 60 ; 120 ; 250, 500 ; 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malforma tion	Effets non tératogènes	DMENO : 30 mg/kg/j (↑ morts nés 8 % p<0,05 / 2% témoins) Mêmes effets à 60 mg/kg (49 % p<0,01) + retard ossification, ↓poids foetal + résorptions +oedèmes); 100% foetoléthali té à partir de 120 mg/kg avec toxicité maternelle)	Leonhardt 1991
						DSENO	60 mg/kg/j				
						DMENO	120 mg/kg/j		30 mg/kg/j		
		Souris	Orale	J 11 gestation sacrifice j18	0 ; 361 mg/kg/j		Tox Mat	Malforma tion	Effets non tératogènes	Pas de toxicité maternelle, malformations pattes (86 ,7 %des portées ; « 33,8% des foetus), ↓poids foetal	Hardin 1987
						DSENO	361				
						DMENO		361mg/kg /j	361mg/kg/j		
		Souris	Orale	7-10 j gestation	0, 250, 350, 490 mg/kg/j		Tox Mat	Malforma tion	Effets non tératogènes	Pas de toxicité maternelle. Dose- Réponse pour Mortalité foetale et malformations externes. (46% à 490 mg/kg) Résorptions.	Uemura, 1980*
						DSENO	490				
						DMENO		250 mg/kg/j	250 mg/kg/j		
EGDEE	DEF	Lapin	Orale	6-19 gestation sacrifice j 30	0; 25 , 50, 100 mg/kg/j		Tox Mat	Malforma tion	Effets non tératogènes	Malformations à 50 mg/kg/j :% portées avec foetus malformés 67 % vs 22 % témoins ; 86 % à 100 mg/kg/j 100 mg/kg/j : ↓ % foetus vivants + pertes postimplantations Pas de toxicité maternelle	George 1992
						DSENO	100	25	50		
						DMENO		50	100		
		Souris	Orale	6-15 Sacrifice 17	0, 50, 150, 500, 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malforma tion	Effets non tératogènes	Malformations à 150 mg/kg : Nbre portées avec foetus malformés/Total 6/21 ; 11/22 à 500 mg/kg ; 21/21 à 1000 mg/kg ↓ poids maternel à 1000 mg/kg/j	George, 1992
						DSENO	500	50	50		
						DMENO	1000	150	100		

Ether de glycol	Effet critique	Espèce	Voie	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
DEGME	DEF	Rat	Orale	7-17 j gestation	Etude préliminaire (recherche de dose) : 0, 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 mg/kg/j 0, 200 ; 600, 1800 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	↓poids fœtal à 600 mg/kg/j et 1800 mg/kg/j ↓ Nbre fœtus vivants à 1800 mg/kg/j Variations osseuses et viscérales à 600 et 1800 mg/kg/j Malformations osseuses, viscérales, externes à 1800 mg/kg/j Tox Mat : ↓poids à 1800 mg/kg/j	Yamano 1993*
						DSENO	600	600	200		
						DMENO	1800	1800	600		
		Lapin	Cutanée	6-18 j gestation	0, 50, 250, 750 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	Embryofœtotoxicité à 250 mg/kg/j (retard d'ossification crâne, vertèbres cervicales) sans toxicité maternelle Toxmat à 750 mg/kg/j (effets hématologiques RBC+PCV + ↓ gain poids maternel 9-11 j)	Scorticini, 1986
						DSENO	250		50		
						DMENO	750		250		
		Rat	Orale	7-16 j gestation	Essai préliminaire (recherche de dose) 0, 1000, 1495, 2235, 3345, 5175 mg/kg/j 0, 720, 2165 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	720 mg/kg/j malformations osseuses + variations osseuses et viscérales 2165 mg/kg/j malformation osseuses viscérales, ↓poids fœtal et taille des portées, ↓poids maternel, consommation (7-12j)	Hardin , 1986
						DSENO	720				
						DMENO	2165	720	720		

DEGEE	DEF	Souris	Eau de boisson	14 sem	0, 440, 2200 , 4400 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	Appareil reproducteur mâle F1 (↓ motilité sperme) à 4400 mg/kg/j Examen non fait à 2200 mg/kg/	Williams, 1990				
						DSENO			440						
						DMENO			4400						
		Rat	Cutanée	7-16 j gestation	6615 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	ToxMat 6615 mg/kg/j VO à 6615 mg/kg/j	Hardin, 1984				
DEGDME	DEF					DSENO									
						DMENO	6615		6615						
	Souris	Orale	6-15 j gestation	0 ; 62,5 ; 125, 500 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	Toxicité maternelle légère à 250 mg/kg/j : ↓ poids -7 % ; -16% à 500 mg/kg/j ↓ poids fœtal à 125 mg/kg/j ; ↑ perte postimplantation /portée, fœtus malformés/portée à 250 mg/kg/j	Price , 1987					
					DSENO	125	125	62,5							
					DMENO	250 légère	250	125							
	Lapin	Orale	6-19 j gestation sacrifice j30	0, 25, 50, 100, 175 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	↓ Implantations/portée à 50 mg/kg/j Malformations à partir de 100 mg/kg/j Toxicité maternelle 175 mg/kg/j mortalité 15% vs 4% témoins (légère ↓ gain de poids pendant traitement à 50 et 100 mg/kg/j)	Schwetz 1992*					
					DSENO	25 (légère) ou 100 (significative)	50	25							
					DMENO	Légère 50 et 100 Signifi 175 selon l'auteur	100	50							
	Rat	Inhalati on	7-16j 6h/j	0, 25 (16,1 mg/kg/j) , 100, 400 ppm		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	Malformations à toutes doses non significatives Tox mat 100 ppm ↑ résorptions à 25 ppm et 400 mais pas à 100 ↓ poids fœtal à 100ppm mortalité fœtale tot à 400 ppm	Driscoll 1998					
					CSENO	25									
					CMENO	100		25							
ARM/ Sang	Rat	Inhalati on	2sem 5j 6h/j	0, 110, 370, 1100 ppm			Effets testiculaires		Sang	Pas de seuil d'effet	Valentine 1999				
					CSENO										
					CMENO	110		110							

DEGDEE	DEF	Lapin	Orale	6-19 j gestation	0 ; 50 ; 200, 400 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	400 mg/kg/j ↓ poids femelle ToxMat 400 mg/kg/j	Kimmel 1996
						DSENO	200		200		
						DMENO	400		400		
		Souris	Orale	6-15 j gestation	0, 300, 1500 ; 3000, 4500 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	3000mg/kg/j :↓ poids fœtal VO ToxMat ≥ 1500 mg/kg/j mortalité	Kimmel 1996
						DSENO	300		1500		
						DMENO	1500		3000		

Ether de glycol	Effet critique	Espèce	Voie d	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
TEGME	DEF	Rat	Orale	6-15j gestation	0 ; 625 ; 1250 ; 2500 ; 5000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	VO \geq 1250 mg/kg/j (% Fœtus avec altération : témoin : 3,7 % ; 625 : 7,96 % ; 1250 : 13,06 % ; 2500 : 23,15 %; 5000 : 48,24 %) ↓ poids foetal \geq 2500 mg/kg/j ↑ résorptions à 5000 mg/kg/j ToxMat ↓ consommation à 2500 mg/kg/j j12-16 ; durée gestation à 5000 mg/kg/j ↓ poids maternel j 6-16 à 5000 mg/kg/j	Hoberman, 1996
						DSENO	1250		625		
						DMENO	2500 légère 5000 sévère		1250		
	DEF	Lapin	Orale	6-18 j gestation	0 ; 250 ; 500 ; 1000; 1500 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	↓ implantations ↑ résorptions, ↑VO à 1500 mg/kg/j ToxMat à 1000 mg/kg/j (Mortalité, poids, avortements)	Hoberman 1996
						DSENO	250		1000		
						DMENO	5 00		1500		
TEGDME	DEF	Lapin	Orale	6-19 j gestation	0 ; 75 ; 125 ; 175 ; 250 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	↑ malformations (externes et viscérales) \geq 175 mg/kg/j ToxMat : 175 mg/kg/j (↓ poids pendant traitement) 250 ↓ implantations, ↓ poids pendant traitement , ↓ poids foie ; mortalité	Schwetz, 1992*
						DSENO	125	125	125		
						DMENO	175 légère 250 modérée	175	175		
	DEF	Souris	Orale	6-15 j gestation	0 ; 250 ; 500 ; 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	↓ poids foetal \geq 500 mg/kg/j Malformations (externes et osseuses) à 1000 mg/kg/j Tox Mat (↑ poids relatif du foie à 500 (+6%) et 1000 (+8%) mg/kg/j, donnée non retenue par Kimmel)	George, 1987
						DSENO	250	500	250		
						DMENO	500 légère 1000 légère	1000	500		
	DEF/ARM/AR F	Souris	Eau de boisson	Continuous Breeding protocol	440, 880, 1630, 1850 mg/kg		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	↓Poids nouveau-nés à 880 et au dessus	Morrissey 1989

						DSENO			440		
						DMENO			880		
DEF/A RM/AR F	Souris	Eau de boisso n	Continuous Breeding protocol	0, ; 0,25 ; 0,5 ; 1% (1470 mg/kg/j)			Tox Mat	Malform ation	Effets non tératogènes	↓Poids nouveau-nés à 0,5%	Bossert 1992
						DSENO			365		
						DMENO			730		
TEGEE		Rat	Orale	6-15 j	1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malform ation	Effets non tératogènes	Pas d'effet ; données insuffisantes dose unique	Leber,, 1990
						DSENO					
						DMENO					

Ether de glycol	Effet critique	Espèce	Voie	Durée	Doses	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
EGiPE	DEF	Lapin	Inhalation	6-18 j gestation	0, 20, 90, 490 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	↓ poids fœtal ↓ maturation à 490 ppm ToxMat : hémolyse à 490 ppm	Koeter 1988 in ECETOC 1995
						DSENO	90		90		
						DMENO	490		490		
	Rat	Inhalation	6-15 j gestation	0, 100, 300, 600ppm			Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	ToxMat à 300 et 600ppm (↓ consommation) 600ppm (↓poids) ↑ baisse implantations/portées à 600 ppm	Tyl, 1997 cité par Boatman in Patty 2001
						DSENO	100		300		
						DMENO	300		600		
EGnPE	DEF	Rat	Inhalation	6-15 j gestation	100, 200, 300, 400 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	↑ VO à 200ppm	Krasavage 1985
						DSENO			100		
						DMENO	200		200		
	DEF	Lapin	Inhalation	6-18 j gestation	125, 250, 500 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	ToxMat ↑ poids rate à Pas de toxicité du développement Tox Mat légère à 500 ppm. Pas d'effets hématologiques, de perte de poids absolue ou relative des organes.	Krasavage, 1990
						DSENO					

						DMENO	500 Légère				
DEF	Rat	Inhalation	6-15 j 6h/j	50, 150, 450 ppm			Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	Hémolyse mat 150 ppm Fœtus immatures à 450 ppm	Koeter cité par Ecetoc
						DSENO					
						DMENO	150			Mortalité fœtale	
EGnPEA	DEF	Rat	Inhalation	6-15 j gestation	0, 100, 200, 400, 800 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	Légère embryo-foetotoxicité à 200 et 400 ppm Foetotoxicité à 800 ppm Tox Mat : Pas d'indication	Krasavage, 1984
						DSENO			100		
						DMENO			200		
EGBE	DEF	Rat	Inhalation	6-15 j gestation	25, 50, 100, 200 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	100 et 200 ppm : V0, ↓ nbre de progéniture viable 100 et 200 ppm : ToxMat Irritation, ↓ consommation eau + mourriture, hémoglobinurie	Tyl 1984
						DSENO	50		50		
						DMENO	100		100		
	DEF	Lapin	Inhalation	6-18 j gestation	25, 50, 100, 200 ppm		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	200 ppm ↓ fœtus vivants 200 ppm ToxMat	Tyl 1984
						DSENO	100		100		
						DMENO	200		200		
	DEF	Souris	Orale	8-14 j gestation	350, 650, 1000, 1500, 2000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	1000 mg/kg/j ↑ résorptions, fente orale 1/ portée sur 5 4 : 43 fœtus 1500 mg/kg/j 3/6 morts maternelles ↑ résorption fentes orales 1/3 portée (1/25 fœtus) 2000 mg/kg/j 6 morts maternelles	Wier, 1987
						DSENO	1000	650 ?	650		
						DMENO	1500	1000 ?	1000		
		Souris	Eau	14 sem (CB)	700, 1300, 2100 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	700 mg/kg/j ↓ poids fœtal 1 cas de mort maternelle/20 1300 mg/kg/j 6 morts maternelles ↓ fertilité ; ↓ poids fœtal, nbre portées et de fœtus, ↑ mortalité foetale 2100 mg/kg/j 13 morts maternelles ↓ fertilité ; ↓ poids fœtal, nbre portées et de fœtus ↑ mortalité foetale	Heindel, 1990

						DSENO	700				
						DMENO	1300		700		
		Rat	Orale	9-11 j ou 11-13 j gestation (Recherche d'effets cardio-vasculaires)	30, 100, 200 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	200 mg/kg/j ↓ viabilité prénatale 100, 200 mg/kg/j ToxMat (Hématotoxicité, ↓ poids)	Sleet, 1989
						DSENO	30		100		
						DMENO	100		200		
EGPhE		Souris	Nourriture	14 sem (20 f)	400, 2000, 4000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	2000 mg/kg/j : ↑ mortalité néonatale et fœtale ↓ poids foetal 1 mort maternelle ; pas d'effets maternels 4000 mg/kg/j : 2 morts maternelles ↓ fertilité Foetotoxicité sévère toxicité néonatale	Heindel, 1990
						DSENO	2000 ?		400		
						DMENO	4000 ?		2000		
		Lapin (25 f)	Cutanée	6-18 j gestation	300, 600, 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformation	Effets non tératogènes	600 mg/kg/j Mortalité maternelle (5 morts) 1000 mg/kg/j Mortalité maternelle (9 morts) Pas d'effets embryo ou foetotoxiques	Scorticchini, 1987
						DSENO	300				
						DMENO	600				

Ether de glycol	Effet critique	Espèce étudiée	Voie d'exposition	Durée d'exposition	Doses d'exposition	Dose (Concentration) de Référence				Analyse des données	Références biblio
DEGBE	DEF	Rat	Orale	0-20 j gestation	25, 115, 633 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	ToxMat > 25 mg/kg/j ↓ poids. Pas d'autres effets	Ema, 1988
						DSENO					
						DMENO	25				
		Rat	Orale	1er groupe :0-13 j gestation 2 ^{ème} groupe + 14j	250, 500, 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	↓ poids fœtal fin lactation à 1000 mg/kg/j Pas d'autres effets fœtaux ou maternels	Nolen, 1985
						DSENO					
						DMENO			1000		
TEGBE		Rat	Orale	6-15j gestation	250, 1000 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati on	Effets non tératogènes	Pas d'effet	Leber, 1990
						DSENO					
						DMENO					
2PG1ME		Lapin	Inhalation	6-18 j gestation	500, 1500, 3000 ppm		Tox Mat	Malformati ons	Effets non tératogènes	Pas d'effet ; léthargie maternelle légère (2 premiers jours)	Hanley 1984a
						DSENO					
						DMENO					
		Rat	Inhalation	6-15 j gestation	500, 1500, 3000 ppm		Tox Mat	Malformati ons	Effets non tératogènes	VO à 3000 ppm (1304 mg/kg.j ; léthargie maternelle légère (2 premiers jours)	Hanley 1984a
						DSENO					
						DMENO	3000		3000		
		Rat	Orale	1-18 j gestation	46, 92, 185, 370, 740 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati ons	Effets non tératogènes	VO à 740 mg/kg/j	Stenger 1972
						DSENO					
						DMENO			740		
		Lapin	Inhalation	6-18 j gestation	230, 460, 924 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati ons	Effets non tératogènes	Pas d'effet	Stenger 1972
						DSENO					
						DMENO					
		Rat	Injection s.c	6-18 j gestation	46, 92, 185, 370, 740 mg/kg/j		Tox Mat	Malformati ons	Effets non tératogènes	VO à 740 mg/kg/j	Stenger 1972
						DSENO					
						DMENO			740		

1PG2ME		Rat	Inhalation		1000, 2000, 3000 ppm		Tox Mat	Malformati ons	Effets non tératogènes	Aux trois doses, anomalies vertébrales thoraciques	Merkle 1987 (cité par ECETOC 1995)
						DSENO					
						DMENO		1000			
		Lapin	Inhalation	6-8 j gestation	36, 145, 550 ppm		Tox Mat	Malformati ons		550 ppm : tous les fœtus sévèrement malformés ; pas de Tox mat	Merkle 1987*
						DSENO					
						DMENO		550			
		Lapin	Inhalation	6-8 j gestation	145, 225, 350, 545 ppm		Tox Mat	Malformati ons		145 ppm : malformations malformations>225 ppm	Hellwig 1994
						DSENO		145			
						DMENO	225	225	225		

Références :

- Aasmoe L, Aarbakke J. Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 1997 ; 27, 12 : 1237-1244.
- Anderson D, Brinkworth MH, Jenkinson PC, Clode SA, Creasy DM and Gangolli SD, 1987. Effect of ethylene glycol monomethyl ether on spermatogenesis, dominant lethality, and F1 abnormalities in the rat and the mouse after treatment of F males. *Teratogen, Carcinogen and Mutagen*. 7, 141-158.
- Andrew FD and Hardin BD, 1984. Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environ. Health Persp.* 57, 13-23.
- Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ and Conaway CC, 1984. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat en rabitt. *Environ. Health Persp.* 57, 157-163.
- Berger T, Miller Marion G, Horner Catherine M, 2000. In vitro fertilization after in vivo treatment of rats with three reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology* 14, 45-53.
- Bois F. 1996. La proposition 65 de l'Etat de Californie. In *Science et décision en santé environnementale*. Santé et Société n°6.
- Bossert Nancy L, Reel Jerry R, Lawton A. Davis, H+George Julia D and Lamb James C, 1992. Reproductive toxicity of triethylene in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundamental and applied toxicology* 18, 602-608.
- Chapin R.E., Dutton SL, Roos MD, Lamb JC IV, 1985a. Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F 344 rats. *Fund. Appl. Toxycol.* 5, 182-189.
- Cordier S, Bergeret A, Goujard J; Ha MC, Aymé S, Bianchi F et al. 1997. Congenital malformation and exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 8, 4 : 355-363.
- Cordier S, Szabova E, Févotte J, Bergeret A, Plackova S, Mandereau L. 2001 Congenital malformation and maternal exposure to glycol ethers in the Slovak Republic. Letter to the editor *Epidemiology* 12, 5: 592-593.
- Dill Jeffrey A, Lee Kyeonghee M, Bates Derrick J, Anderson David J, Johnson Renee E, Chou Billy J, Burka Leo T and Roycroft Joseph H, 1998. Toxicokinetics of inhaled 2-Butoxyethanol and its major metabolite, 2-Butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 153, 227-242.
- Doe JE, 1984a. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environm. Health Perspect.* 57, 33-41.
- Donald James M, Hooper K and Hopenhayn-Rich C, 1991. Reproductive and developmental toxicity of toluene : a review, *Environm. Health Perspect.* 94, 237-244.
- Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chrome NC, Kennedy GL. Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1998 ; 21, 2 : 119-136

Droz PO in Expertise collective Inserm

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) : The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Technical report n°64, 1995.

Ema M, Itami T and Kawasaki H, 1988. Teratology study of diethylene mono-n-butyl ether in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 11(2), 97-111.

Feuston M. H., Bodnar K.R., Kerstetter S.L., Grink C.P., Belcak M.J. and Singer E.J., 1989. Reproductive toxicology of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in maledrats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 100, 145-161.

Foote Robert H., Farrell Paul B., Schlafer Donald H., McArdle Margaret M, Trouern-Trend V., Simkin Michael E., Brockett Charles C., Giles James R. and Li J., 1995. Ethylene glycol monoethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits, Vol. 9, No. 6, 527-539.

Foster PMD, Lloyd SC, Blackburn DM. Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-ethoxy- and n-butoxyacetic acids in the rat. *Toxicol* 1987 ; 43 : 17-30

Gargas M L., Tyler TR., Sweeney LM., Coley R A., Weitz KK., Mast TJ, Paustenbach DJ. and Hays SM., 2000. A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicology and Applied Pharmacology* 165, 53-62.

George JD, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA, Schwetz BA and Morrissey RE, 1992. The developmental toxicity of ethylene glycol diethyl ether in mice and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 11119, 15-25.

George JD, Price CJ, Kimmel CA and Marr MC, 1987. The Developmental Toxicity of Triethylene Glycol Dimethyl Ether. *Fund. Appli. Toxicol.* 9, 173-181.

Giavini E, Broccia ML, Menegola E, Prati. Comparative *in vitro* study of the embryotoxic effects of three glycol ethers and their metabolites, the alkoxyacids. *Toxic. in vitro.* 1993 ; 6 : 777-784

Guittin P, Eléfant E, Saint-Salvi B. 2000. Hierarchization of animal teratology findings for improving the human risk evaluation of drugs. *Reproductive Toxicology* 14 : 369-375.

Hallenbeck W. H. and Cunningham K. M. 1986. Quantitative Risk Assessment for Environmental and Occupational Health. LEWIS PUBLISHERS, INC 363.1

Hanley TR, Calhoun LL, Yano BL and Rao KS, 1984a. Teratologic evaluation of inhaled propylene glycol monomethyl ether in rats and rabbits. *Fund. Appli. Toxicol.* 4, 784-794.

Hanley TR, Young JT, Sohn JA and Rao KS, 1984b. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME). Inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ. Health Persp.* 57, 7-12.

Hoberman A.M., Krasavage W.J., Christian M.S. and Stack C.R., 1996. Developmental toxicity studies of triethylene glycol mono methyl ether administered orally to rats and rabbits. Jopurnal of the American College of Toxicoly 15, 349-370.

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

Hardin BD and Eisenmann CJ, 1987. Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. Teratology, 35 321-328.

Hardin BD, Goad PT and Burg JR, 1986. Development toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). Fund. Appl. Toxicol. 6, 430-439.

Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD and Lamb JC, 1990. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. Fund. Appl. Toxicol. 15, 683-696.

Hellwig J, Klimisch HJ, Jäckh R, 1984. The prenatal toxicology of inhalation exposure to 2-methoxypropanol in rabbits. Fund. Appl. Toxicol. 23, 608-613.

Jakobsen BM. In vitro embryotoxicity of glycol ethers and alkoxyacetic acids. *Teratology* 1995 ; 51 : 25A

Johanson G., 1996. An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. Occupational Hygiene, Vol. 2, pp. 5-24.

Johanson G., 1994. Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. Arch. Toxicol. 68 : 588-594.

Koeter H, van Marwijk MW, Zwart A and Reuzel P, 1988. Embryotoxicity/teratogenicity study with isopropylethylenglycolether in New Zealand White rabbits. CIVO/TNO report V 8822; sponsored by BG Chemie, Germany.

Krasavage WJ and Katz GV, 1985. Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. Teratology 32, 93-102.

Krasavage WJ, Hosenfeld RS, Katz GV, 1990. Ethylene glycol monopropyl ether. A developmental toxicity study in rodents. Fund. Appl. Toxicol. 15, 517-527.

Krasavage WJ and Katz GV, 1984. Developmental toxicity of ethylene glycol mono propyl ether acetate (EGPEA) in the rat. Environ. Health Persp. 57, 25.32.

Lamb JC, Gulati DK, Hommel LM, Poonacha KB. 1997a. Ethylene glycol monobutyl ether. Environ. Health Persp. 105, 1 : 217.

Lamb JC, Reel JR, Lawton D, Feldman DB. 1997a. Ethylene glycol monophenyl ether. Environ. Health Persp. 105, 1 : 225.

Lee KP and Kinney LA, 1989. The Ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat. *Toxicol. Pathol.* 17, 759-773.

Leonhardt DE, Coleman LW and Bradshaw, 1991. Perinatal toxicity of ethylene glycol dimethyl ether in the rat. *Reprotoxicol.* 5, 157-162.

Leber AP, Scott RC, Hodge MCE, Johnson D and Krasavage WJ, 1990. Triethylene glycol ethers. Evaluations of in vitro adsorption through human epidermis, 21-Day dermal toxicity in rabbits and a developmental toxicity screen in Rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9, 507-515.

Miller RR, Calhon LL and Yano BL, 1982a. Dow Chemical Company. Ethylene glycol monomethyl ether. 13-week vapor inhalation study with male rabbits, 1-14.

Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ, 1983a. Ethylene glycol monomethyl ether.I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fund Appl. Toxicol.*, 3, 49-54.

Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R, 1987. Prenatal toxicity of 2-methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits. *Fund Appl. Toxicol.* 8, 71-79.

Morrissey RE, Lamb JC, Morris RW, Chapin RE, Gulati DK and Heindel JJ, 1989. Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fund. And Appl. Toxicol.* 23 : 747-777.

Nelson B.K., Setzer James V, Brightwel W. Stephen, Mathinos Patricia R, Kuczuk Maureen H, 1984. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and amino derivative in rats, *Env. Health Perspec.* 57 : 261-271.

Nolen GA, Gibson WB, Benedict JH, Briggs DW and Schardein JL, 1985. Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fund Appl. Toxicol.* 5, 1137-1143.

Price CJ, Kimmel CA, George JD and Marr MC, 1987. The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fun. Appl. Toxicol.* 8, 115-126.

Rao KS, Cobel-Geard SR, Yiung JT, Hanley Jr TR, Hayes WC, John JA, Miller RR, 1983. Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 3, 80-85.

Rawlings SJ, Shuker D, Webb M, Brown N. The teratogenic potential of alkoxyacids in post-implantation rat embryoculture : structure activity relationships. *Toxicol Lett* 1985 ; 28 : 49-58

Sabourin Patrick J., Medinsky Michele A., Birnbaum Linda S., Griffith William C. and Henderson Rogene F., 1992. Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 114, 232-238.

Scott WJ, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H, 1989. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratol.* 39, 363-373.

Samuels DM, Doe JE, Tinston DJ, 1984. The effects of the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monalkyl ethers in particular ethylene glycol monomethyl ether. *Arch. Toxicol. Suppl.* 7, 167-170.

Shih TS, Hsieh AT, Liao GD, Chen YH, Liou SH, 2000. Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. *Occup. Environ. Med.* 57 : 348-352.

Shih TS, Chen CY, 2001. Urinary 2-methoxy acetic acid accumulation in response to 2-methoxy ethanol exposure. *Archives of Environmental Health*, Vol. 56 (No 1).

Söhnlein B., Letzel S., Weltle D., Rüdiger W. and Angerer J, 1993. Occupational chronic exposure to organic solvents. *Int. Arch. Occupational Environmental Health* 64 : 479-184.

Stenger EG, Aeppli L, Müller D, Peheim E and Thomann P, 1971. Zur Toxikologie des Äthylenglykol-Monoäthyläthers *Arzneim.-Forsh.* 21, 880-885.

Stenger EG, Aeppli L, Machemer L, Müller D and Trokan J, 1972. Zur Toxizität des propylenglykol-monomethyl ethers. *Arznheim-Forsch.* 22, 569-574.

Scortichini BH, John-Greene J.A., Quast JF and Rao KS, 1986. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 7, 68-75.

Scortichini BH, Quast JF and Rao KS, 1987. Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand white rabbits following dermal exposure. *Fund Appl. Toxicol.* 8, 272-279.

Tinston DJ, 1983. Ethylene Glycol Monoethyl Ether Acetate (EEAc). Probe inhalation Teratogenicity Study in Rabbits. ICI Central Toxicol. Lab. Report No CTL/t/2043.

Tyl RW, Prittis IM, France KA, Fisher LC and Tyler TR, 1988. Developmental Toxicity Evaluation of Inhaled 2-Ethoxyethanol Acetate in Fischer 344 Rats and New Zealand White Rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 10, 20-39.

Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Prittis IM, France KA and Fisher LC, 1988. Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. *Env. Health Perspec.*, 57, 47-68.

Uemura K, 1980. The teratogenic effects of ethylene glycol dimethyl ether on mouse. *Acta. Obst Jpn.*, 32 (1) 113-121 (In Japanese).

US Department of Health and Human services (Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research) 2001. Reviewer Guidance. Integration of Study Results to Assess Concerns about Human Reproductive and Developmental Toxicities. Draft Document.

Valentine R., O'Neill A.J., Lee K.P. and Kennedy G.L., 1999. Subchronic inhalation toxicity of diglyme. *Food and Chemical Toxicol.* 37 37, 75-86.

Veulemans H., Groeseneken D., Masschelein R, Van Vlem E. Survey of ethylene glycol ethers exposures in Belgian industries using ethylene glycol ethers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987 ; 48, 8 : 671-676

Veulemans H., Steeno O., Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man : a case-control study. *Brit. J. Ind. Med.* 1993 ; 50 : 71-78

Vincent R., Rieger B., Subra I. and Poirot P. 1996. Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occupational Hygiene*, Vol. 2, pp. 79-90.

Welsch F., Terry K.K., Stedman D.B., Elswick B.A., 1996. Linking embryo dosimetry and teratogenic responses to 2-methoxyethanol at different stages of gestation in mice. *Occupational Hygiene*, Vol. 2, pp. 121-130.

Williams J, Reel JR, George JD and Lamb JC, 1990. Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in swis CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fund. Appl. Toxicol.* 14, 622-635.

Wier PJ, Lewis SC and Traul KA, 1987. A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol. *Terat. Carc. Mutagen.* 7, 55-64.

Yamano T, Noda T, Shimizu M, Moriata S and Naguhama M, 1993. Effects of diethylene glycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 24, 228-235.



le futur en construction

EAUX, AIR & ENVIRONNEMENT

"Santé et Bâtiment"

84 avenue Jean Jaures

77421 Champs sur Marne

Tél. : 01 64 68 82 66 - Fax : 01 64 68 88 23

E-mail ramalho@cstb.fr

kirchner@cstb.fr

Annexe XII : Réponse du CSTB à la question du groupe d'experts relative à la durée à prendre en compte pour atteindre des niveaux de concentration d'EG appréciables suite à la pose de peintures et de vernis

17 juin 2002

Olivier Ramalho
Séverine Kirchner

Contexte

Le 28 mars dernier, le CSTB a présenté au membres du groupe de travail du CSHPF sur les éthers de glycol (EG) des résultats concernant (1) les teneurs en éther de glycol dans des logements et des écoles obtenus dans le cadre de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (2) les taux d'émission en éthers de glycol de certains produits de construction et de décoration testés en laboratoire. Suite à cette présentation une demande a été faite auprès du CSTB pour estimer la durée à prendre en compte, à partir de 24h après la pose d'une peinture sur les murs et d'un vernis sur le sol, pendant laquelle les émissions et concentrations d'EG dans l'air intérieur sont encore appréciables (durée qui devraient servir au calcul des expositions).

Méthodologie

Aucune donnée n'étant disponible sur les vernis, les calculs n'ont été effectués que sur des peintures.

Le calcul présenté ci-après repose sur des données d'émissions en chambre de 8 peintures en phase aqueuse différentes, réalisées entre 1997 et 1999. Ces peintures sont de type mat, satiné ou brillant. Pour ces produits, seul le Butylène Glycol (EGBE ou 2-Butoxyéthanol) a été observé au niveau des émissions. Une application murale est discutée ici.

Le calcul est basé sur une pièce modèle dont les paramètres sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres de la pièce modèle

Paramètres de la pièce modèle	
surface totale de murs (m ²)	30
surface sol (m ²)	10
Température (°C)	18
Fenêtres ouvertes (h ⁻¹)	5
Fenêtres fermées (h ⁻¹)	0,5
Hauteur (m)	2,4
Volume (m ³)	24
Taux de charge mur (m ² /m ³)	1,3
Taux de charge sol (m ² /m ³)	0,4

Deux situations de ventilation sont étudiées :

1. Toutes fenêtres ouvertes pendant la journée complète de pose.
2. Pose de la peinture les fenêtres fermées.

Pour la première situation, un taux de renouvellement d'air (TRA) de 5 vol/h a été utilisé pour rendre compte des conditions fortement aérées liées à l'ouverture des fenêtres. Puis au bout de 24 heures, on retrouve une situation similaire à la deuxième (fenêtres normalement fermées), avec les TRA correspondant.

Pour la seconde situation, trois différents niveaux de renouvellement d'air ont été étudiés pour rendre compte des différences existantes de perméabilité du bâtiment, d'entrées d'air et d'ouverture occasionnelle des ouvrants. Ainsi, des TRA de 0,2 / 0,5 / 1 vol/h ont été étudiées. Ces valeurs sont supposées rester constantes lors et après application (Tableau 2).

Tableau 2 : Ventilation spécifique selon les situations

Peintures murs	
$Q_{(exposition)}$	Ventilation spécifique ($m^3/m^2/h$)
Fenêtres ouvertes 5 vol/h	3,95
Fenêtres fermées 0,2 vol/h	0,16
Fenêtres fermées 0,5 vol/h	0,40
Fenêtres fermées 1 vol/h	0,79

Le calcul de la concentration d'exposition est basé sur le rapport du facteur d'émission au temps t déterminé lors de l'essai en chambre, sur la ventilation spécifique déterminée au niveau de la pièce modèle. La ventilation spécifique $Q_{exposition}$ exprimée en $m^3/m^2/h$ est le rapport entre le TRA et le taux de charge en peinture dans la pièce.

$$C_{Exposition} = \frac{EF}{Q_{Exposition}}$$

Résultats

Le Tableau 3 rassemble les données d'émission déterminées en chambre d'essai et les concentrations d'exposition résultantes selon les conditions de ventilation.

La Figure 1 montre l'évolution de la concentration d'exposition en EGBE pour toutes fenêtres fermées lors de l'application. Une grande variation est observée selon les peintures. L'émission à partir d'une peinture étant relativement complexe et faisant intervenir à la fois un phénomène d'évaporation et de diffusion en plusieurs étapes qu'il est difficile de modéliser fidèlement ici. Néanmoins, un modèle de décroissance en puissance, permet de rendre compte au mieux de l'évolution des données et de déterminer une valeur moyenne de concentration d'exposition par rapport à toutes les peintures étudiées.

La figure 2 montre l'évolution de cette même concentration d'exposition en EGBE pour une application avec fenêtres ouvertes. Les niveaux d'exposition sont alors abattus d'un facteur 5 à 25. Après les premières 24 heures, les concentrations en EGBE deviennent alors négligeables.

A partir des modèles de décroissance utilisés, les temps nécessaires pour obtenir des niveaux de concentrations cibles ont été déterminés. Ces valeurs cibles sont les suivantes :

- 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (concentration limite d'intérêt (LCI), telle qu'elle est définie pour l'EGBE dans le rapport européen ECA n° 18, 1997¹⁹).
- 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Le Tableau 4 est une synthèse des temps calculés selon les différentes valeurs cibles en fonction du scénario.

Pour une application murale de peintures **fenêtres ouvertes, un peu plus de 24 heures** suffit pour réduire les niveaux d'exposition en EGBE à des niveaux de traces. La fermeture des fenêtres à 24 heures entraîne seulement une diminution de la décroissance sur des niveaux de EGBE déjà relativement faibles.

Par contre, une application **fenêtres fermées** nécessitent à peu près **2 jours** pour atteindre un niveau de **100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en EGBE et jusqu'à 1 mois pour que le niveau de l'EGBE soit de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** , en situation très mal ventilée (TRA de 0,2 vol/h).

LIMITATIONS

- Ces calculs reposent sur l'hypothèse que le modèle utilisé peut être extrapolé hors du domaine d'étude.
- Ils supposent également que les paramètres d'émissions ne varient pas avec le TRA. La vitesse d'air au-dessus de l'échantillon (différent du TRA) est très importante et est supposée ne pas varier.
- Les phénomènes d'adsorption qui peuvent survenir notamment lors de l'application sont supposés négligeables.
- L'influence de la variation de température entre les essais (23 °C) et l'exposition (18 °C) sur les émissions est supposée faible, devant la variabilité des produits.
- Il n'est pas tenu compte également de la différence en pouvoir couvrant de chaque peinture, qui va jouer sur le nombres de couches à appliquer pour recouvrir totalement une surface.

¹⁹ ECA-IAQ (1997), *Evaluation of VOC emissions from building products: Solid flooring materials*, rapport n° 18, EUR 17334 EN.

Tableau 3 : Synthèse des données d'émissions de peintures et concentrations d'expositions résultantes

Matériaux	(Heures)	(µg/m ² /h)	Fenêtres fermées			Fenêtres ouvertes 24 H (5 vol/h)		
			Temps	Emission	0,2 vol/h	0,5 vol/h	1 vol/h	0,2 vol/h
Peinture acrylique blanche brillante	1	6324	39525	15810	8005	1601	1601	1601
Peinture acrylique blanche mat	1	113356	708475	283390	143489	28698	28698	28698
Peinture acrylique blanche satinée	1	14620	91375	36550	18506	3701	3701	3701
Peinture acrylique blanche mat	1	120	750	300	152	30	30	30
Peinture polyuréthane blanche satinée	1	171596	1072475	428990	217210	43442	43442	43442
Peinture vinyl acrylique blanche mat	1	5968	37300	14920	7554	1511	1511	1511
Peinture acrylique blanche brillante	3	744	4650	1860	942	188	188	188
Peinture acrylique blanche mat	3	6836	42725	17090	8653	1731	1731	1731
Peinture acrylique blanche satinée	3	1444	9025	3610	1828	366	366	366
Peinture acrylique blanche mat	3	68	425	170	86	17	17	17
Peinture polyuréthane blanche satinée	3	8368	52300	20920	10592	2118	2118	2118
Peinture vinyl acrylique blanche mat	3	104	650	260	132	26	26	26
Peinture phase aqueuse satinée blanche	6	624	3900	1560	790	158	158	158
Peinture phase aqueuse mat blanche	6	33	206	83	42	8	8	8
Peinture acrylique blanche brillante	6	240	1500	600	304	61	61	61
Peinture acrylique blanche mat	6	1672	10450	4180	2116	423	423	423
Peinture acrylique blanche satinée	6	484	3025	1210	613	123	123	123
Peinture acrylique blanche mat	6	28	175	70	35	7	7	7
Peinture polyuréthane blanche satinée	6	2176	13600	5440	2754	551	551	551
Peinture vinyl acrylique blanche mat	6	56	350	140	71	14	14	14
Peinture phase aqueuse satinée blanche	24	60	375	150	76	15	15	15
Peinture phase aqueuse mat blanche	24	5	31	13	6	1	1	1
Peinture acrylique blanche brillante	24	20	125	50	25	5	5	5
Peinture acrylique blanche mat	24	104	650	260	132	26	26	26
Peinture acrylique blanche satinée	24	32	200	80	41	8	8	8
Peinture acrylique blanche mat	24	12	75	30	15	3	3	3
Peinture polyuréthane blanche satinée	24	100	625	250	127	25	25	25
Peinture vinyl acrylique blanche mat	24	16	100	40	20	4	4	4
Peinture acrylique blanche brillante	48	12	75	30	15	0,0	0,1	0,0
Peinture acrylique blanche mat	48	32	200	80	41	0,0	0,0	0,0
Peinture acrylique blanche satinée	48	12	75	30	15	0,0	0,1	0,0
Peinture acrylique blanche mat	48	4	25	10	5	0,0	0,7	0,0
Peinture polyuréthane blanche satinée	48	32	200	80	41	0,0	0,0	0,0
Peinture vinyl acrylique blanche mat	48	16	100	40	20	0,0	0,1	0,0
Peinture phase aqueuse satinée blanche	72	13	81	33	16	0,0	0,1	0,0
Peinture acrylique blanche brillante	72	8	50	20	10	0,0	0,2	0,0
Peinture acrylique blanche mat	72	16	100	40	20	0,0	0,1	0,0
Peinture acrylique blanche satinée	72	12	75	30	15	0,0	0,1	0,0
Peinture polyuréthane blanche satinée	72	12	75	30	15	0,0	0,1	0,0
Peinture vinyl acrylique blanche mat	72	24	150	60	30	0,0	0,0	0,0

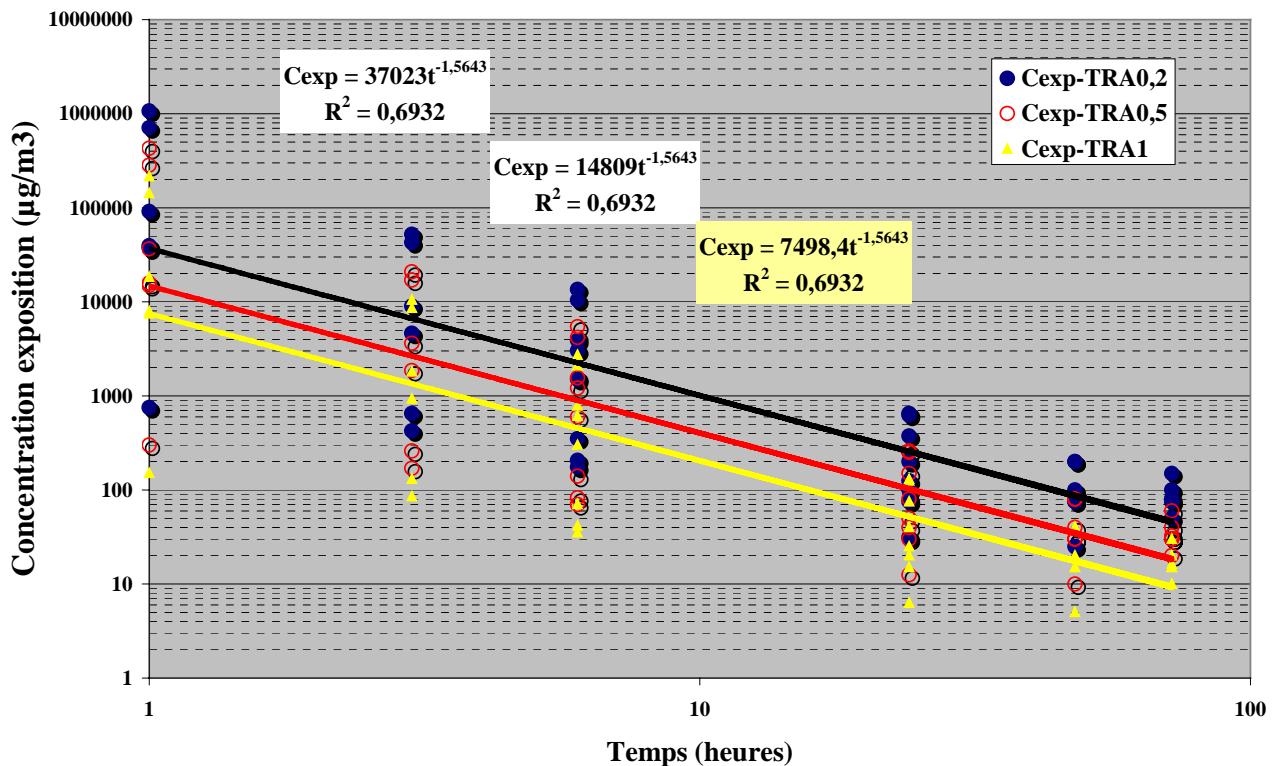


Figure 1 : Evolution de la concentration d'exposition en EGBE pour une application de peintures fenêtres fermées.

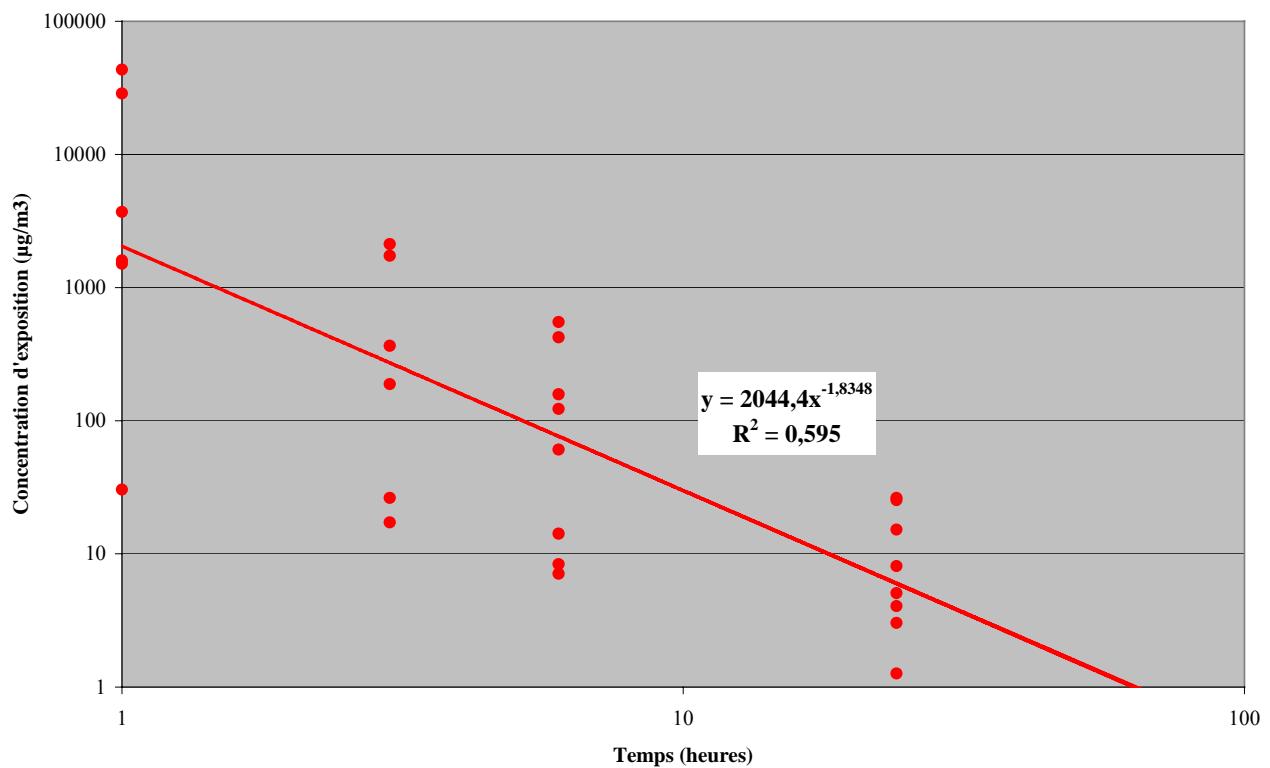


Figure 2 : Evolution de la concentration d'exposition en EGBE pour une application de peintures fenêtres ouvertes.

Tableau 4 : Synthèse des temps moyens calculés pour atteindre des niveaux cibles en fonction des différents scénarios.

Scénario	C° exposition après 24 H ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)										
Application fenêtres fermées + Exposition fenêtres fermées	257	10	44	191	8	833	35	0,2	0,2	0,2	0,2
Application fenêtres fermées + Exposition fenêtres fermées	103	6	24	106	4	464	19	0,5	0,5	0,4	0,4
Application fenêtres fermées + Exposition fenêtres fermées	52	4	16	69	3	300	13	1	1	0,8	0,8
Application fenêtres ouvertes + Exposition fenêtres fermées	6	1	5	18	<1	27	1	5	0,2	4,0	0,2
Application fenêtres ouvertes + Exposition fenêtres fermées	6	1	5	18	<1	27	1	5	0,5	4,0	0,4
Application fenêtres ouvertes + Exposition fenêtres fermées	6	1	5	18	<1	27	1	5	1	4,0	0,8
						Tps moyen pour $\text{Cexp} < 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (heures)					
						Tps moyen pour $\text{Cexp} < 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (heures)					
						Tps moyen pour $\text{Cexp} < 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (heures)					
						Tps moyen pour $\text{Cexp} < 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (heure)					
						TRA (vol/h) 24 H					
						TRA (vol/h) $t > 24$ H					
						Ventilation spécifique par unité de surface à 24 H					
						Ventilation spécifique par unité de surface $t > 24$ H					

Annexe XIII : Bases pour le calcul des expositions et la caractérisation des risques

En préambule, sont proposées toutes les abréviations des paramètres utilisés dans les différentes équations

Liste des abréviations :

C_0 : concentration dans l'air à l'instant t_0 (mg/m³)

C_{air} : concentration dans l'air (mg/m³)

C_{cut} : concentration sur la peau (mg/cm²)

D : dose interne toutes voies d'exposition confondues (mg/kg/j)

D_{inh} : dose interne provenant d'une inhalation (mg/kg/j)

D_{cut} : dose interne provenant du passage cutané (mg/kg/j)

q : quantité de produit de consommation (mg)

F_m : fraction massique de l'Eg dans le produit de consommation (%)

f_{inh} : fraction d'absorption respiratoire (%)

f_{cut} : fraction d'absorption cutanée (%)

f_{oral} : fraction d'absorption orale (%)

S_{der} : surface cutanée en contact avec le produit (cm²)

V_{abs} : vitesse d'absorption cutanée (mg/cm²/h)

V_p : volume de la pièce (m³)

t : durée de l'activité (h)

BW : poids de l'individu (kg)

Q_{vent} : ventilation de la pièce

Q_{inh} : taux ventilation de l'individu (m³/h)

E : évaporation (%)

N_{gouttes} : nombre de gouttes dans la réparation

V_{goutte} : volume d'une goutte (mL)

C_{Eg} : Concentration d'Eg dans la préparation (%)

$D_{\text{oral(ext)}}$: dose ingérée externe (mg/kg.j)

$D_{\text{oral(int)}}$: dose interne après ingestion (mg/kg.j)

1- Peintures et vernis

a. Exposition due à l'inhalation des vapeurs d'EG

i. Durée d'exposition totale

Pour le scénario peinture (ou vernis), on considère une durée d'activité de 3h (ou 2h) suivie d'une période de séchage de 24h. Les expositions étant calculées sur une journée, répétées deux fois (2 couches de peinture), alors le calcul est simplifié en considérant une durée d'activité de 3h (ou 2h) et une durée de séchage de 21h (ou 22h).

L'exposition, en mg/m³, ou en mg/kg/j, est valable pour une durée de 48h.

- Chez la femme, on a considéré que l'exposition pendant une telle durée pouvait, le cas échéant, suffire à entraîner des effets nocifs si l'exposition avait lieu pendant l'organogenèse.
- Chez l'homme, le scénario peinture entraîne une exposition de 48h répétée une semaine après, pour la réalisation de la seconde pièce ; alors que le scénario vernis ne considère que 24h d'exposition une seule fois.

ii. Evaporation

On considère que 100% des éthers de glycol contenus dans la peinture et dans le vernis s'évaporent dans la pièce. De plus, pour simplifier les calculs, on considère que cette évaporation est instantanée dans le temps. Ainsi, la concentration des EG dans la pièce à l'instant t₀ est :

$$C_0 = \frac{q \times F_m}{V_p} \text{ en mg/m}^3.$$

La concentration dans la pièce va ensuite décroître de façon exponentielle en fonction du temps et du renouvellement d'air, dépendant lui même de l'ouverture ou non d'une fenêtre. On peut schématiser la variation de la concentration dans l'air selon une fonction exponentielle décroissante. Aussi, la concentration à un instant t dans la pièce est :

$$C_t = C_0 \times e^{-Q_{vent} \times t} \text{ en mg/m}^3.$$

Pour rapporter cette exposition à une exposition journalière, on peut faire une moyenne des expositions de chaque instant t . Or il faut considérer 2 phases car le volume d'air inhalé par heure des individus varie en fonction de l'activité. On distinguera donc une phase d'activité et une phase de non activité, soit une moyenne des concentrations pendant les trois heures de l'activité et une moyenne des concentrations pendant la période de séchage.

On peut écrire :

$$MOY(C_{air})_{activité} = \frac{C_0}{3} \times (e^{-Q_{vent}} + e^{-2Q_{vent}} + e^{-3Q_{vent}}) \text{ et}$$

$$MOY(C_{air})_{séchage} = \frac{C_0}{21} \times (e^{-4Q_{vent}} + e^{-5Q_{vent}} + \dots + e^{-24Q_{vent}})$$

La concentration externe dans l'air à laquelle l'individu est exposé est ensuite rapportée en dose interne en mg/kg/j, si nécessaire, pour la comparaison avec les valeurs repères chez l'animal. Le coefficient d'absorption pulmonaire est fixé à 75%, valeur numérique la plus élevée rapportée dans la littérature (de 70 à 75%).

On obtient :

$$D_{inh} = \frac{MOY(C_{air})_{activité} \times Q_{inh} (\text{modéré}) \times f_{inh} \times t}{BW} + \frac{MOY(C_{air})_{séchage} \times Q_{inh} (\text{léger}) \times f_{inh} \times t}{BW}$$

Remarque : la concentration à l'instant t_0 , ainsi que l'heure "0" ne sont pas considérées dans les calculs de concentrations dépendant du temps. Ce choix est justifié par le fait qu'en pratique, la pose de peinture n'est pas instantanée, donc les EG vont s'évaporer dans l'air de la pièce de façon progressive pendant les 3 heures d'activité, pour atteindre un équilibre.

b. exposition cutanée due aux vapeurs d'EG

Dans ce cas, d'après l'étude de Kezic et al (1997) qui a montré que l'exposition cutanée aux vapeurs atmosphériques d'Eg, exprimée en dose interne, était égale à 50% (42-55%) la valeur totale de la dose interne par exposition par la voie atmosphérique (cutanée aux vapeurs + inhalation), pour l'EGEE et l'EGME. On pourrait donc calculer une dose interne cutanée en mg/kg/j à partir des valeurs de doses internes inhalées suivant l'équation :

$$D_{cut} (\text{atmo}) = D_{inh} \times 1$$

Les résultats sont cependant à discuter du fait de la généralisation de cette équation à l'ensemble des éthers de glycols.

c. exposition totale exprimée en dose interne

Les expositions pour chaque voie peuvent être additionnées en terme de dose interne, une fois pris en compte les taux de pénétration propres aux différentes voies.

Si les phénomènes d'adsorption et de relargage secondaire des EG sont ignorés, les résultats d'estimation de l'exposition exprimée en mg/kg/j sont valables uniquement deux jours consécutifs répétés une semaine après pour la peinture ; et une seule journée pour le vernis.

Cependant, ces phénomènes d'adsorption et de relargage existent réellement et peuvent intervenir de façon importante en fonction des matériaux présents dans la pièce (moquette, dalles de placo-plâtre...) (voir à ce sujet l'audition de Valérie Férrier en annexe V-8).

2- Salle de bain

a. exposition par contact cutané

Le scénario « salle de bain » est une activité répétée chaque jour, le matin et/ou le soir. Les expositions pour chaque EG ont été additionnées, quelle que soit l'heure de l'activité pendant la journée, car ce scénario est composé de plusieurs « micro-scénarios » (ex : la douche, la crème hydratante et le maquillage). Aussi, on maximise les résultats, en considérant que l'élimination des EG dans l'organisme est toujours supérieure à une journée.

Les activités retenues pour ce scénario sont les plus fréquentes et celles qui potentiellement vont impliquer le plus de produits contenant des EG, et sur une plus grande surface. Par exemple, pour le maquillage, a été délibérément préféré le micro-scénario « pose de fond de teint » à celui correspondant à un autre maquillage (ex : rouge à lèvre, mascara).

Pour une exposition cutanée par contact, on calcule une concentration externe en mg/cm², à partir des quantités de cosmétiques et des surfaces corporelles concernées, en tenant compte du fait que le produit se rince ou non (différence entre une crème hydratante et un gel douche) :

$$C_{cut} = \frac{q \times F_m}{S_{der}} \text{ en mg/cm}^2$$

Cette concentration est ensuite rapportée en dose interne, si nécessaire. Le coefficient d'absorption cutané n'est pas connu et a donc été maximisé, par prudence (100%). On obtient :

$$D_{cut}(contact) = \frac{q \times F_m \times f_{cut}}{BW} = \frac{C_{cut} \times S_{der} \times f_{cut}}{BW} \text{ en mg/kg/j}$$

Notons que nous ne prenons pas en compte, dans ces calculs, la vitesse d'absorption cutanée des éthers de glycol, n'ayant pas retenu de valeurs pour chacune des substances. Pour les activités utilisant des produits qui se rincent, nous préférons la négliger du fait des durées d'activité extrêmement courtes.

b. exposition par les vapeurs d'EG : cutanée et respiratoire

Ces voies d'exposition ont été négligées, du fait du manque de données (part de produit qui s'évapore lors des activités de salle de bain), de caractéristiques environnementales difficiles à prévoir (température et humidité), et de temps d'exposition très courts. En effet, l'individu est exposé aux EG au moment où il se trouve dans la salle de bain. L'exposition « résiduelle » aux vapeurs d'EG en dehors de la salle de bain, tout au long de la journée peut être négligée.

c. exposition totale exprimée en dose interne

Les expositions pour chaque voie peuvent être additionnées en terme de dose interne.

Les résultats de cette estimation sont valables en mg/kg/j sur une durée longue.

3- Activité « entretien la voiture et nettoie les vitres »

a- Exposition par inhalation

Les deux scénarios sont similaires. On considère un individu qui nettoie sa voiture dans le garage ou qui nettoie ses vitres ouvertes. La durée de l'activité est de 30 à 45 minutes, équivalente à la durée pendant laquelle l'individu est présent dans la pièce. On ne considère donc aucune exposition au delà de 30 ou 45 minutes. Ceci nous contraint à moyenner les concentrations de substance en contact avec l'individu sur l'unité temporelle retenue pour la démarche, qui est de 1 journée (24h).

Dans ce contexte, la concentration d'Eg dans l'atmosphère de la pièce, comme pour les peintures et vernis, décroît de façon exponentielle en fonction du temps et du renouvellement d'air. L'unité temporelle choisie étant l'heure, pour ce scénario, on négligera cette décroissance dans le temps et on considérera la concentration maximale à l'instant t_0 comme exposition pendant les 45 minutes.

De plus, ces activités correspondent à des activités ponctuelles. Il a donc été décidé de tenir compte pour le calcul des concentrations plutôt d'un micro-environnement de 2 m^3 autour de l'individu que d'un volume total d'une pièce. Ceci est justifié par l'utilisation de ce type de micro-environnement par la commission européenne pour l'évaluation du risque de certains éthers de glycol lors de l'utilisation d'aérosols.

L'activité de nettoyage se fait avec un chiffon qui retient une grande partie des Eg. L'évaporation des Eg dans l'atmosphère est 1/3 de la quantité contenue dans le chiffon.

On obtient : $C_{air} = \frac{q \times w_f \times E \times t}{v \times T}$ en mg/m³.

Ainsi, l'individu est exposé à une concentration dans l'air pendant 30 ou 45 minutes, moyennée sur la journée.

b- Exposition par contact cutané

L'exposition par contact cutané se fait à partir des mains. La surface considérée dans ce cas est ½ de la surface totale des mains, car on considère que seulement l'intérieur de la main peut être exposé à partir du chiffon.

Pour une exposition cutanée par contact, on calcule une concentration externe en mg/cm², à partir des quantités de produits nettoyants et des surfaces corporelles concernées :

$$C_{cut} = \frac{q \times F_m \times (1 - E)}{S_{der}} \text{ en mg/cm}^2$$

Cette concentration est ensuite rapportée en dose interne, si nécessaire. Le coefficient d'absorption cutané n'est pas connu et est donc maximisé (100%). On obtient :

$$D_{cut}(\text{contact}) = \frac{q \times F_m \times (1 - E) \times f_{cut}}{BW} = \frac{C_{cut} \times S_{der} \times f_{cut}}{BW} \text{ en mg/kg/j}$$

Notons que ce scénario est pénalisant dans la mesure où on maximise le contact cutané avec le produit et que la vitesse d'absorption cutanée est également négligée.

c- Exposition cutanée par les vapeurs d'EG

Dans ce cas, d'après l'étude de Kezic et al (1997) qui a montré que l'exposition cutanée aux vapeurs atmosphériques d'Eg, exprimée en dose interne, était égale à 50% (42-55%) la valeur totale de la dose interne par exposition par la voie atmosphérique (cutanée aux vapeurs +

inhalation), pour l'EGEE et l'EGME. On pourrait donc calculer une dose interne cutanée en mg/kg/j à partir des valeurs de doses internes inhalées suivant l'équation :

$$D_{cut}(atmo) = D_{inh} \times 1$$

d- Exposition totale exprimée en dose interne

Les expositions pour chaque voie peuvent être additionnées en terme de dose interne :

$$D = D_{inh} + D_{cut}(contact) + D_{cut}(atmo).$$

4- Activité nettoyage du four, fabrication d'un modèle réduit, prendre des cours de peinture et soigner des plantes

On considère simplement une exposition à partir des vapeurs d'EG. L'évaporation est totale.

a- Exposition par inhalation

La durée des activités est de 5 minutes pour le décapant four, 2h pour le modèle réduit et pour le cours de peinture et 1h pour l'application de pesticides, équivalentes à la durée pendant laquelle l'individu est présent dans la pièce. On ne considère donc aucune exposition au delà de ces durées. Ceci nous contraint à moyenner les concentrations de substance en contact avec l'individu sur l'unité temporelle retenue pour la démarche, qui est de 1 journée (24h).

Dans ce contexte, la concentration d'Eg dans l'atmosphère de la pièce, comme pour les peintures et vernis, décroît de façon exponentielle en fonction du temps et du renouvellement d'air. L'unité temporelle choisie dans les modélisation (1 heure) étant proche ou supérieure aux durées des activités considérées pour ces scénarios pour ce scénario, on négligera cette

décroissance dans le temps et on considérera la concentration maximale à l'instant t_0 comme exposition pendant la durée de l'activité.

De plus, ces activités correspondent à des activités ponctuelles. Il a donc été décidé de tenir compte pour le calcul des concentrations plutôt d'un micro-environnement de 2 m^3 autour de l'individu que d'un volume total d'une pièce, pour les activités four, modèles réduits et soins des plantes. Ceci est justifié par l'utilisation de ce type de micro-environnement par la commission européenne pour l'évaluation du risque de certains éthers de glycol lors de l'utilisation d'aérosols.

Pour l'activité « cours de peinture », l'utilisation du volume de la pièce totale (V au lieu de v) est préférée du fait d'un activité commune pour une quinzaine d'individus dans la même pièce.

On obtient : $C_{air} = \frac{q \times w_f \times E \times t}{v \times T}$ en mg/m^3 .

Ainsi, l'individu est exposé à une concentration dans l'air pendant 5 minutes à 2 heures, moyennée sur la journée.

b- Exposition cutanée à partir des vapeurs

Dans ce cas, d'après l'étude de Kezic et al (1997) qui a montré que l'exposition cutanée aux vapeurs atmosphériques d'Eg, exprimée en dose interne, était égale à 50% (42-55%) la valeur totale de la dose interne par exposition par la voie atmosphérique (cutanée aux vapeurs + inhalation), pour l'EGEE et l'EGME. On pourrait donc calculer une dose interne cutanée en mg/kg/j à partir des valeurs de doses internes inhalées suivant l'équation :

$$D_{cut} (atmo) = D_{inh} \times 1$$

c- exposition totale exprimée en dose interne

Les expositions pour chaque voies peuvent être additionnées en terme de dose interne :

$$D = D_{inh} + D_{cut} (atmo).$$

5- Activité laver la vaisselle

Ce scénario ne considère qu'une exposition par contact cutané.

L'exposition par contact cutané se fait à partir des mains. La surface considérée dans ce cas est la surface totale des mains. Pour une exposition cutanée par contact, on calcule une concentration externe en mg/cm^2 , à partir des quantités de produits nettoyants et des surfaces corporelles concernées :

$$C_{cut} = \frac{q \times F_m}{S_{der}} \text{ en } \text{mg/cm}^2$$

Cette concentration est ensuite rapportée en dose interne, si nécessaire. Le coefficient d'absorption cutané n'est pas connu et est donc maximisé (100%). On obtient :

$$D_{cut} (\text{contact}) = \frac{q \times F_m \times f_{cut}}{BW} = \frac{C_{cut} \times S_{der} \times f_{cut}}{BW} \text{ en } \text{mg/kg/j.}$$

Là encore, on négligera la vitesse d'absorption cutanée des éthers de glycol, ce qui majore encore les résultats de l'exposition du fait de la faible durée de l'activité.

Notons que ce scénario est pénalisant dans la mesure où on maximise le contact cutané avec le produit et qu'on n'applique pas de facteur de dilution.

6- Activité coiffure

Ce scénario se décrit de la même manière que les cosmétiques. La teinture capillaire est un produit qui se rince, mais au bout d'un certain temps. En effet, on prend 30 minutes comme durée de contact. Si la vitesse d'absorption cutanée, pour ces 30 minutes, est plus importante que la concentration réelle sur la tête, alors l'Eg sera absorbé avant d'être rincé, donc on considère que le produit ne se rince pas.

Dans le cas contraire, le rinçage doit être pris en compte.

Cela ne pose pas de problème si l'on a une valeur repère chez l'animal exprimée en dose externe, c'est à dire en mg/cm^2 . Toutefois ceci est rarement le cas.

Pour les calculs, on a donc pris les deux cas extrêmes : une quantité restant sur la peau égale à 100% la quantité de départ, et une quantité restant sur la peau égale à 10% la quantité de départ. Le résultat est une fourchette de valeurs.

Les équations sont les mêmes que pour les scénarios salle de bain.

$$C_{cut} = \frac{q \times F_m}{S_{der}} \text{ en } \text{mg/cm}^2$$

Cette concentration est ensuite rapportée en dose interne, si nécessaire. Le coefficient d'absorption cutané n'est pas connu et est donc maximisé (100%). On obtient :

$$D_{cut}(\text{contact}) = \frac{q \times F_m \times f_{cut}}{BW} = \frac{C_{cut} \times S_{der} \times f_{cut}}{BW} \text{ en } \text{mg/kg/j.}$$

Notons que nous ne prenons pas en compte, dans ces calculs, la vitesse d'absorption cutanée des éthers de glycol, n'ayant pas retenu de valeurs pour chacune des substances. Cette négligence majore encore les résultats en terme de doses internes car :

$$D_{cut} = \frac{V_{abs} \times S_{der} \times f_{cut} \times t}{BW} \text{ si pendant la durée de l'activité, } V_{abs} \times t < C_{cut} \text{ en terme de}$$

quantités sur un temps donné ;

$$D_{cut} = \frac{q \times F_m \times f_{cut}}{BW} = \frac{C_{cut} \times S_{der} \times f_{cut}}{BW} \text{ si pendant la durée de l'activité, } V_{abs} \times t > C_{cut} \text{ en}$$

terme de quantités sur un temps donné.

Mais dans les calculs, du fait du manque de données, la vitesse d'absorption cutanée ne sera pas prise en compte. Ceci est pénalisant pour les scénarios où les produits sont rincés après un temps déterminé (par exemple, l'utilisation d'une couleur capillaire).

8- Activité « traitement médicamenteux »

On ne considère que l'exposition par ingestion puisqu'il s'agit d'une ingestion délibérée. Les médicaments contenant des EG sont les formes liquides (sirop, gouttes), les pommades et crèmes ainsi que les vaccins. Les pommades, crèmes et vaccins sont d'utilisation très ponctuelle. De plus, il s'agit pour la plupart de médicaments plus usités chez la femme, et proscrit chez la femme enceinte.

Par contre, le lysanxia en gouttes contient du DEGEE et est un médicament anxiolytique très utilisé, c'est pourquoi nous l'avons retenu dans ce scénario.

Dans ce cas, on connaît la concentration d'éther de glycol dans la préparation, le volume d'une goutte. On calcule la dose externe d'EG ingérée en mg/kg/j :

$$D_{orale(ext)} = \frac{N_{gouttes} \times V_{goutte} \times C_{Eg}}{BW}$$

ou la dose interne :

$$D_{orale(int)} = \frac{N_{gouttes} \times V_{goutte} \times C_{Eg} \times f_{oral}}{BW} \quad \text{en} \quad \text{mg/kg/j}$$

ANNEXE XIV : Exemple de détail de calcul des expositions et doses internes : l'EGBE dans les peintures

PEINTURE concentrations externes dans l'air, exposition par inhalation

	q (mg)	Fm	durée de l'activité (h)	renouvellement air fenêtre ouverte	renouvellement air fenêtre fermée	Vp	Cair en mg/m ³ à 10	fenêtres tout le temps ouvertes	Cair en mg/m ³ moyenée sur la durée de l'activité	fenêtres tout le temps fermées	Cair en mg/m ³ moyenée sur la durée de séchage	fenêtres tout le temps fermées
EGBE max	4800000	3,00%	3	1	0,5	25	5760	EGBE max	1061,8	94,3	1061,8	94,3
EGBE min	2400000	0,03%	3	1	0,5	25	28,8	EGBE min	5,3	0,5	5,3	0,5

Doses internes inhalées

	durée de l'activité (h)	durée du séchage (h)	Qinh femme léger (m ³ /h)	Qinh femme modéré (m ³ /h)	Qinh homme léger (m ³ /h)	Qinh homme modéré (m ³ /h)	Poids femme (kg)	Poids homme (kg)
EGBE max	3	21	1,5	0,6	1,7	0,7	60	70
EGBE min	3	21	1,5	0,6	1,7	0,7	60	70

fenêtre ouverte pendant l'activité puis fermée	fenêtres tout le temps ouvertes	fenêtres tout le temps fermées
dose interne inhalée HOMME en mg/kg/	dose interne inhalée FEMME en mg/kg/	dose interne inhalée HOMME en mg/kg/
dose interne inhalée FEMME en mg/kg/	dose interne inhalée HOMME en mg/kg/	dose interne inhalée FEMME en mg/kg/

Doses internes cutanées par exposition aux vapeurs

coefficient de proportionnalité exposition cutanée aux vapeurs / respiratoire : 50%	fenêtre ouverte pendant l'activité puis fermée	fenêtres tout le temps ouvertes	fenêtres tout le temps fermées
dose interne cutanée FEMME en mg/kg/j	dose interne cutanée HOMME en mg/kg/j	dose interne cutanée FEMME en mg/kg/j	dose interne cutanée HOMME en mg/kg/j
1 74,6	72,9	61,0	59,3
1 0,4	0,4	0,3	0,3

Doses internes toutes voies

fenêtre ouverte pendant l'activité puis fermée	fenêtres tout le temps ouvertes		fenêtres tout le temps fermées
dose interne femme mg/kg/j	dose interne homme mg/kg/j	dose interne femme mg/kg/j	dose interne homme mg/kg/j
EGBE max 149,17	145,75	121,95	118,54
EGBE min 0,75	0,73	0,61	0,59

Annexe XV : Eléments de réglementation concernant les Ethers de Glycol

Classification étiquetage

Dans le cadre de la directive 67/548/CEE, concernant la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, 15 dérivés de l'éthylène glycol et 9 du propylène glycol font l'objet d'une classification et d'un étiquetage harmonisé dans l'annexe I (de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié) ; le tableau « Ethers de glycol étudiés dans le cadre réglementaire UE/OCDE » présente la classification actuelle des différents dérivés. Les éthers de glycol les plus utilisés ont été récemment expertisés au niveau européen, les phrases de risque reflètent donc généralement bien leur toxicité.

La classification «Toxique pour la reproduction» comprend trois catégories (Cat.) A ce jour, aucun EG n'est classé dans la Cat 1 qui comprend les "substances connues pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine". Les éthers de glycol classés en Cat.2 sont "des substances devant être assimilés à des substances altérant la fertilité et/ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine" et ceux classés en Cat.3, sont "des substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine et/ou des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possible sur le développement". Une quinzaine d'EG sont classés dans les catégories « Nocif » ou « Irritants ».

Outre leur examen dans un but de la classification et de l'étiquetage, un certain nombre d'éthers de glycol ont fait ou feront l'objet d'une évaluation de risque dans le cadre du règlement européen 93/793/CEE (Cf tableau).

Mesures de réduction de risque

Depuis plusieurs années, des dispositions sont prises tant au niveau européen que français. Par arrêté du 7 août 1997 modifié (transposant en droit français les directives européennes 94/60/CE du 20 décembre 1994 et 97/56/CE du 20 octobre 1997), relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi de certains produits contenant des substances dangereuses, le ministère français en charge de la santé 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, dont font partie les quatre éthers de glycol les plus toxiques à savoir l'EGME, l'EGEE et leurs acétates ainsi que les préparations en contenant 0,5% ou plus. Les dérivés, récemment classés reprotoxiques subiront la même réglementation.

Les produits contenant l'EGME, l'EGEE et leurs acétates ont par ailleurs été interdits par deux décisions de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé du 24 août 1999, réglementant ces substances dans certains produits destinés à l'homme (médicaments) et produits cosmétiques.

Ethers de glycol étudiés dans le cadre réglementaire UE/OCDE

Actualisé en septembre 2002

Dérivés de l'éthylène-glycol :

Substances :	N° CAS INDEX CE	Annexe I Classification / Etiquetage de la directive 67/548/CEE	Projet d'introduction dans l'Annexe I (29 ^e adaptation aux progrès techniques-ATP)	Evaluation de Risques UE / Pays (règlement 793/93)	Evaluation de Risques OCDE / pays
EGME Ethylene Glycol Methyl Ether $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	109-86-4 603-011-00-4	R 10 Repro. Cat.2; R 60-61 Xn; R 20/21/22 (19 ^{ème} ATP)			CA
EGME Acétate Ethylene Glycol Methyl Ether Ac $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	110-49-6 607-036-00-1	Repro. Cat.2; R 60-61 Xn; R 20/21/22 (19 ^{ème} ATP)		1 ^{ère} liste NL : annulé, pas de producteurs ni d'importateurs dans UE	
EGDME Ethylene Glycol Dimethyl Ether $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$	110-71-4 603-031-00-3	R 10 – R 19 Xn; R 20 (19 ^{ème} ATP)	R 11 – R 19 Xn; R 20 Repro. Cat.2; R 61 Repro. Cat.2; R 60		
EGEE Ethylene Glycol Ethyl Ether $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	110-80-5 603-012-00-X	R 10 Repro. Cat.2; R 60-61 Xn; R 20/21/22 (19 ^{ème} ATP)		2 ^{ème} liste DE ne sera pas prêt avant 2003	DE: EU
EGEE Acétate Ethylene Glycol Ethyl Ether Ac $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	111-15-9 607-037-00-7	Repro. Cat.2; R 60-61 Xn; R 20/21/22 (19 ^{ème} ATP)		2 ^{ème} liste DE ne sera pas prêt avant 2003	DE: EU

EG : Ethers de glycol pour lesquels des propositions de classification sont réalisées par l'INRS

SN : figurent sur la liste des substances nouvelles notifiées (ELINCS)

EGnPE Ethylene Glycol n-Propyl Ether <chem>C3H7-O-CH2-CH2-OH</chem>	2807-30-9 603-095-00-2	R 10 Xn; R 21 Xi; R 36 (19 ^{ème} ATP)	Xn; R 21 Xi; R 36		US
EGBE Ethylene Glycol n-Butyl Ether <chem>C4H9-O-CH2-CH2-OH</chem>	111-76-2 603-014-00-0	Xn; R 20/21/22 Xi; R 36/38 (28 ^{ème} ATP)		4 ^{ème} liste FR(draft niveau national prévu fin 2002)	AUS SIAR SIAP (lien)
EGBE Acétate Ethylene Glycol n-Butyl Ether Ac <chem>C4H9-O-CH2-CH2-O-CO-CH3</chem>	112-07-2 607-038-00-2	Xn; R 20/21 (19 ^{ème} ATP) lim. spéci. conc.		4 ^{ème} liste FR(draft niveau national prévu fin 2002)	US ICCA
EGtertBE Ethylene Glycol tert-Butyl Ether <chem>C(CH3)3-O-CH2-CH2-OH</chem>	7580-85-0 <i>Pas dans EINECS ni dans ELINCS</i>				JP
EGHE Ethylene Glycol n-Hexyl Ether <chem>C6H13-O-CH2-CH2-OH</chem>	112-25-4		C; R 34 Xn; R 21/22		US ICCA
EGPhE Ethylene Glycol Phenyl Ether <chem>C6H5-O-CH2-CH2-OH</chem>	122-99-6 603-098-00-9	Xn; R 22 Xi; R 36 (19 ^{ème} ATP)	Après étude par l'INRS des données disponibles pas de nouvelle proposition de classement envoyée à l'ECB		US ICCA
EGisoPE Ethylene Glycol iso-Propyl Ether <chem>(CH3)2CH-O-CH2-CH2-OH</chem>	109-59-1 603-013-00-5	Xn; R 20/21 Xi; R 36 (19 ^{ème} ATP) limites. Spécifiques de concentration.			

EG : Ethers de glycol pour lesquels des propositions de classification sont réalisées par l'INRS

ICCA : International Council of Chemical Associations

[] : proposition à discuter ([classement] ou non classement)

SIDS : Screening Information Data Set / SIAR : SIDS Initial Assessment Report / SIAP : SIDS Initial Assessment Profile (lien = lien sur le site de l'OCDE)

ECB : bureau des produits chimiques (UE)

Dérivés du diéthylène glycol

CMR : groupe de travail classification/étiquetageSubstances :	N° CAS INDEX CE	Annexe I : classification /Etiquetage	Projet d'introduction dans l'Annexe I	Evaluation de Risques UE / pays	Evaluation de Risques OCDE / pays
DEGME Diethylene Glycol Methyl Ether CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -OH	111-77-3 603-107-00-6	Repro. Cat.3; R 63 (25 ^{ème} ATP)		1 ^{ère} liste NL Publiée EUR 18999EN	NL:EU SIAR SIAP (lien)
DEGME Acétate Diethylene Glycol Methyl Ether Ac CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -O-O-CCH ₃	629-38-9				
DEGDME Diethylene Glycol Dimethyl Ether CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -O-CH ₃	111-96-6 603-139-00-0	R 10-R 19 Repro. Cat.2; R 60-R61 (28 ^{ème} ATP)			
DEGEE Diethylene Glycol Ethyl Ether C ₂ H ₅ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -OH	111-90-0		<i>Aucune classification retenue après discussion groupe CMR</i>		US ICCA
DEGEE Acétate Diethylene Glycol Ethyl Ether Ac C ₂ H ₅ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -O-CO-CH ₃	112-15-2		Après étude par l'INRS des données disponibles pas de proposition de classement envoyée à l'ECB		US ICCA
DEGBE Diethylene Glycol Butyl Ether C ₄ H ₉ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -OH	112-34-5 603-096-00-8	Xi; R 36 (25 ^{ème} ATP)		1 ^{ère} liste NL Publiée EUR 18998 EN	NL:EU SIAR SIAP (lien)

DEGBE Acétate Diethylene Glycol Butyl Ether Ac C ₄ H ₉ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -O-CO-CH ₃	124-17-4		Après étude par l'INRS des données disponibles pas de proposition de classement envoyée à l'ECB		US ICCA
DEGPE Diethylene Glycol n-Propyl Ether CH ₃ -(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ OH	6881-94-3				US ICCA
DEGHE Diethylene Glycol n-Hexyl Ether C ₆ H ₁₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₂ -OH	112-59-4		Xn; R 21 Xi; R 41		

EG : Ethers de glycol pour lesquels des propositions de classification sont réalisées par l'INRS

ICCA : International Council of Chemical Associations

SIDS : Screening Information Data Set / SIAR : SIDS Initial Assessment Report / SIAP : SIDS Initial Assessment Profile (lien = lien sur le site de l'OCDE)

Dérivés du triéthylène-glycol :

Substances :	N° CAS INDEX CE	Annexe I Classification /Etiquetage	Projet d'introduction dans l'Annexe I	Evaluation de Risques UE /pays	Evaluation de Risques OCDE /pays
TEGME Triethylene Glycol Methyl Ether CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -OH	112-35-6		<i>aucune classification n'a été retenue après discussion groupe CMR</i>		US SIAR
TEGME Acétate Triethylene Glycol Methyl Ether Ac CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -O-CO-CH ₃					
TEGDME Triethylene Glycol Dimethyl Ether CH ₃ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -O-CH ₃	112-49-2		R 19 Repro. Cat.2; R 61 Repro. Cat.3; R 62	Ether de glycol uniquement produit aux Etats-Unis	
TEGEE Triethylene Glycol Ethyl Ether C ₂ H ₅ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -OH	112-50-5		Après étude par l'INRS des données disponibles pas de proposition de classement envoyée à l'ECB		US SIAR SIAP (lien)
TEGEE Acétate Triethylene Glycol Ethyl Ether Ac C ₂ H ₅ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -O-CO-CH ₃					
TEGBE Triethylene Glycol n-Butyl Ether C ₄ H ₉ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -OH	143-22-6		Xi; R41		US ICCA Sera examiné au SIAM 15 (oct 2002)
TEGBE Acétate Triethylene Glycol n-Butyl Ether Ac C ₄ H ₉ -(O-CH ₂ -CH ₂) ₃ -O-CO-CH ₃					

EG : Ethers de glycol pour lesquels des propositions de classification sont réalisées par l'INRS

ICCA : International Council of Chemical Associations

SAR : structure activity relationship

SIDS : Screening Information Data Set / SIAR : SIDS Initial Assessment Report / SIAP : SIDS Initial Assessment Profile (lien = lien sur le site de l'OCDE)

Dérivés du propylène-glycol :

Substances :	N° CAS INDEX CE	Annexe I Classification /Etiquetage	Projet d'introduction dans l'Annexe I	Evaluation de Risques UE / pays	Evaluation de Risques OCDE / pays
2PG1ME (isomère α) 2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(OH)}$ CH ₃	107-98-2 603-064-00-3	R 10 (19 ^{ème} ATP)		4 ^{ème} liste FR (draft niveau national prévu fin 2002)	US SIAR
2PG1ME Acétate 2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-Ac $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(O-CO-CH}_3$ CH ₃	108-65-6 607-195-00-7	R 10 Xi; R 36 (19 ^{ème} ATP)		4 ^{ème} liste FR (draft niveau national prévu fin 2002)	JP ICCA SIAR
PGDME ^{SN} Propylene Glycol Dimethyl Ether $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(O-CH}_3$ CH ₃	7778-85-0 603-100-00-8	R 11-19 (20 ^{ème} ATP)	Pas de classement effets sur santé humaine		
1PG2ME (isomère β) 1-Propylene Glycol 2-Methyl ether $\text{CH}_3\text{-O-CH(CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ CH ₃	1589-47-5 603-106-00-0	R 10 Reproto. Cat.2; R 61 Xi; R 37/38-41 (25 ^{ème} ATP)			
PGDEE ^{SN} Propylene Glycol diethylether) $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$ CH ₃	10221-57-5	R11-19	Pas de classement effets sur la santé humaine		

SN : figurent sur la liste des substances nouvelles notifiées (ELINCS)

ICCA : International Council of Chemical Associations

SAR : structure activity relationship

1PG2ME Acétate 1-Propylene Glycol 2-Methyl ether 1-Ac CH ₃ -O-CH-CH ₂ -O-CO-CH ₃ CH ₃	70657-70-4 607-251-00-0	R 10 Repro. Cat.2; R 61 Xi; R 37 (25 ^{ème} ATP)			
1PG3ME ^{SN} CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH	1589-49-7		R20-R43 proposé (pas discuté)		
2PG1EE 2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether C ₂ H ₅ -O-CH ₂ -CH-OH CH ₃	1569-02-4		R 10 – R 67		
2PG1EE Acétate 2-Propylene Glycol 1-Ethyl Ether 2-Ac C ₂ H ₅ -O-CH ₂ -CH-O-CO-CH ₃ CH ₃	54839-24-6		R 10 – R 67		
2PG1BE or PGnBE 2-Propylene Glycol 1-n-Butyl Ether CH ₃ -CH-CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ -CH ₃ OH	5131-66-8 603-052-00-8	Xi; R36/38 (19 ^{ème} ATP) lim. spé. conc.			US ICCA
2PGtBE Propylene Glycol tert-Butyl Ether (CH ₃) ₃ -C-O-CH ₂ -CH-OH CH ₃	57018-52-7	R 10 Xi; R41 (26 ^{ème} ATP)			

EG : Ethers de glycol pour lesquels des propositions de classification sont réalisées par l'INRS

ICCA : International Council of Chemical Associations

SIDS : Screening Information Data Set / SIAR : SIDS Initial Assessment Report

DPGME Dipropylene Glycol Méthyl Ether <chem>CH3-(O-CH2-CH2)-OH</chem> CH ₃	34590-94-8				US ICCA
DPGME Acetate ^{SN} Mélange d'isomères <chem>CH3-O-CH2-CH2)-O-COCH3</chem>	88917-22-0		Pas de classement Tests 1-generation en cours		
DPGDME ^{SN} Dipropylene glycol dimethyl ether Mélange d'isomères	111109-77-4		Pas de classement		
DPGEE ^{SN} Dipropylene glycol ethyl ether Mélange d'isomères	30025-38-8		Pas de classement		
DPGBE Dipropylene Glycol Butyl Ether <chem>C4H9-(O-CH2-CH2)-OH</chem> CH ₃	24083-03-2 603-050-00-7	Xn; R 21/22 (19 ^{ème} ATP) lim. spéci. conc.			
DPGnBE 2-Propanol, 1-(2-butoxy-1-methylethoxy)	29911-28-2				US ICCA
TPGME : • 2-Propanol, 1-(2-(2-methoxy-1-methylethoxy))-1-methylethoxy • [2-(2-methoxymethylethoxy) methylethoxy] propanol (mélange d'isomères)	20324-33-8 25498-49-1				US ICCA
2PG1PhE 2-Propylene Glycol 1-Phenyl Ether <chem>C6H5-O-CH2-CH(OH)-CH3</chem>	770-35-4				US ICCA

SN : figurent sur la liste des substances nouvelles notifiées (ELINCS)

ICCA : International Council of Chemical Associations