

Éthers de glycol

Antoine VILLA

Éthers de glycol

- Dérivés de l'éthylène glycol
- Dérivés du propylène glycol

Dérivés de l'éthylène glycol

- **Ethers monoalkylés**



- **Les plus utilisés** : EGME, EGEE, EGBE, EGPhE
- **Synonymes** :alkylglycols, alcoxyéthanols, Dowanols, Cellosolves

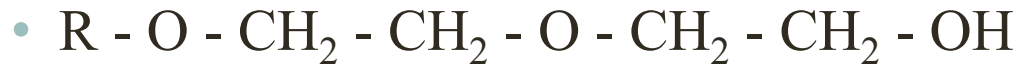
Dérivés de l'éthylène glycol

- **Acétates d'éthers monoalkylés**
 - $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}$
 - **Les plus utilisés** : EGMEA, EGEEA, EGBEA, EGPhEA
- **Éthers dialkylés**
 - $\text{R} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}'$
 - **Les plus utilisés** : EGDME (glyme), EGDEE

Dérivés du diéthylène glycol

Dérivés du triéthylène glycol

- **Éthers monoalkylés**



- **Les plus utilisés** : DEGME, DEGEE, DEGBE

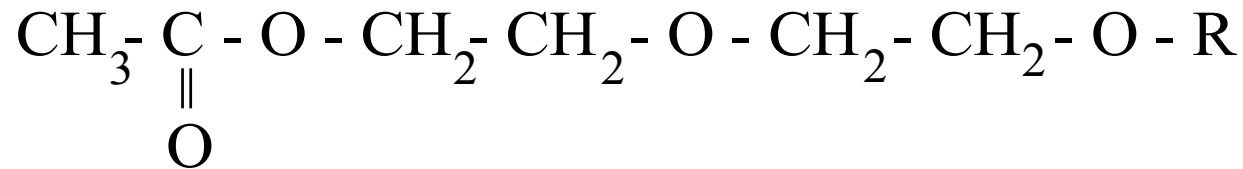


- **Les plus utilisés** : TEGME, TEGEE

Dérivés du diéthylène glycol

Dérivés du triéthylène glycol

- Acétates d'éthers monoalkylés



- Les plus utilisés : DEGEEA, DEGBEA

Dérivés du diéthylène glycol

Dérivés du triéthylène glycol

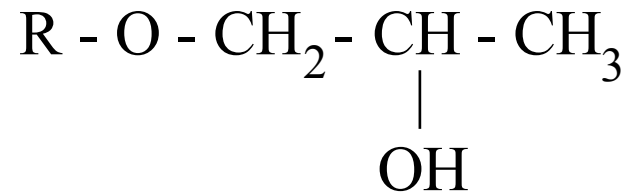
- **Ethers dialkylés**

- $R - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - R'$
 - **Les plus utilisés** : DEGDME (diglyme), DEGDEE
- $R - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - R'$
 - **Le plus utilisé** : TEGDME

Dérivés du propylène glycol

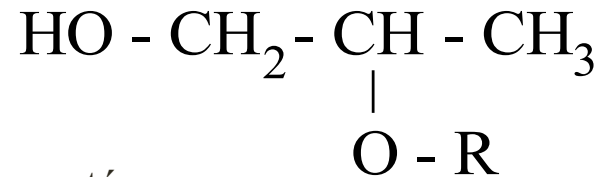
- **Éthers monoalkylés**

- **isomères α**



- **Les plus utilisés** : 2PG1ME, 2PG1EE, 2PG1BE, 2PG1PhE

- **isomères β**

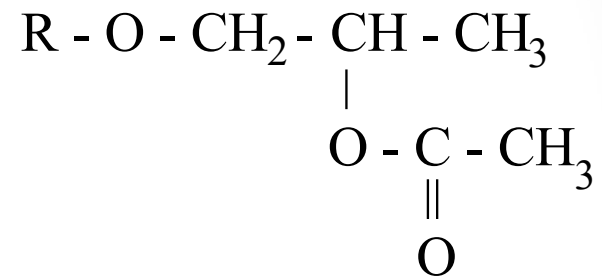


- En principe, pas utilisés, mais impuretés

Dérivés du propylène glycol

- **Acétates d'éthers monoalkylés**

- isomères α : les seuls utilisés



- Les plus utilisés : 2PG1MEA, 2PG1EEA

- **Éthers dialkylés**

- Très peu utilisés (PGDME)

Éthers du dipropylène glycol

Éthers du tripropylène glycol

- Nombreux isomères et énantiomères
- Produits commerciaux :
 - mélanges
 - composition pas définie
- \Rightarrow Toxicité ?

Propriétés physiques

- Liquides incolores, odeur fruitée
- Miscibles à l'eau et à la plupart des solvants organiques
- Assez peu volatils
- Vapeurs plus denses que l'air
- Combustibles

Utilisations

- **Peintures, encres, vernis, colles**
- **Cosmétiques, médicaments, pesticides**
- **Dégraissants, détachants, décapants**
- **Fluides de coupe**
- **Détergents ménagers et industriels**
- **Antigels...**

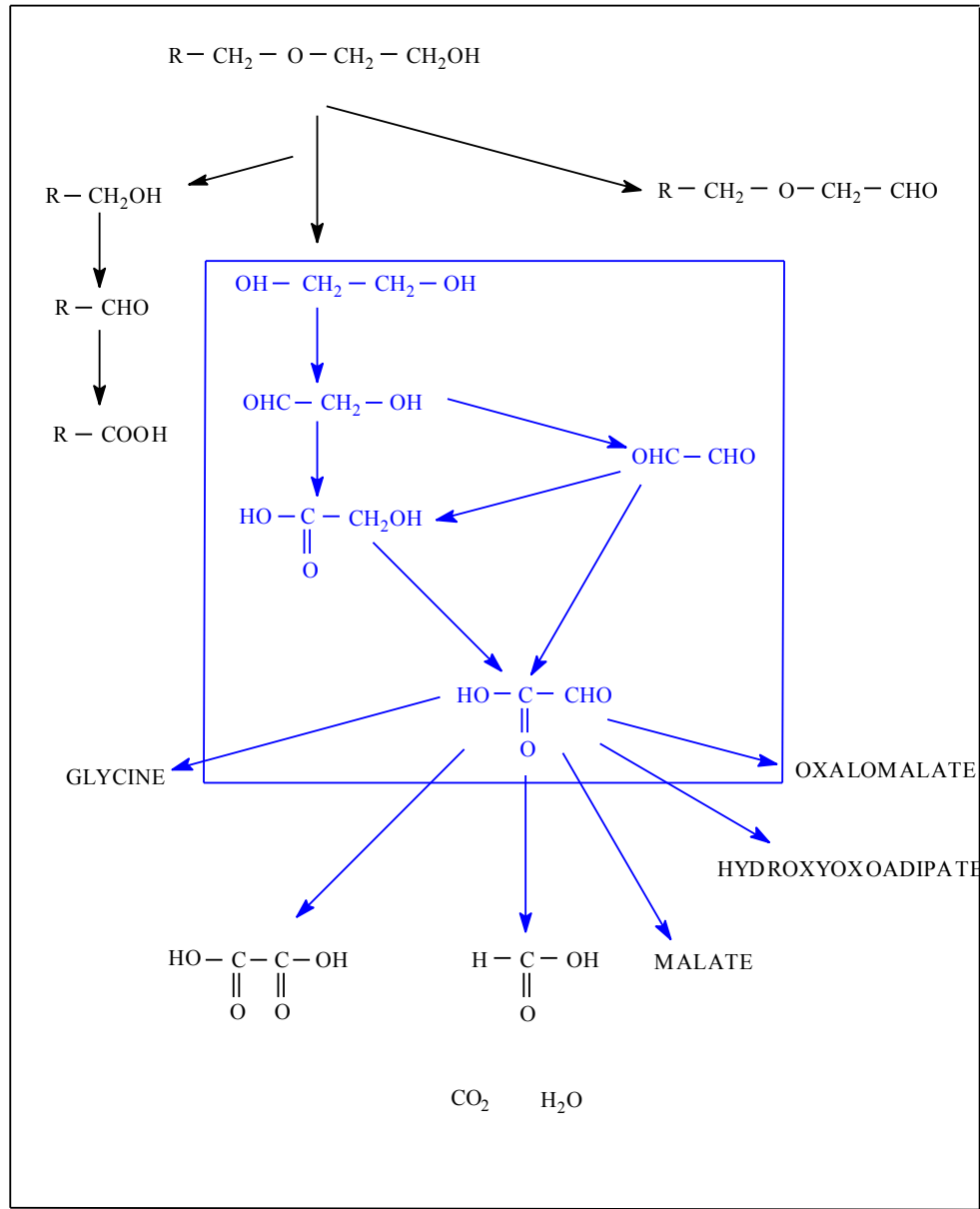
Toxicocinétique

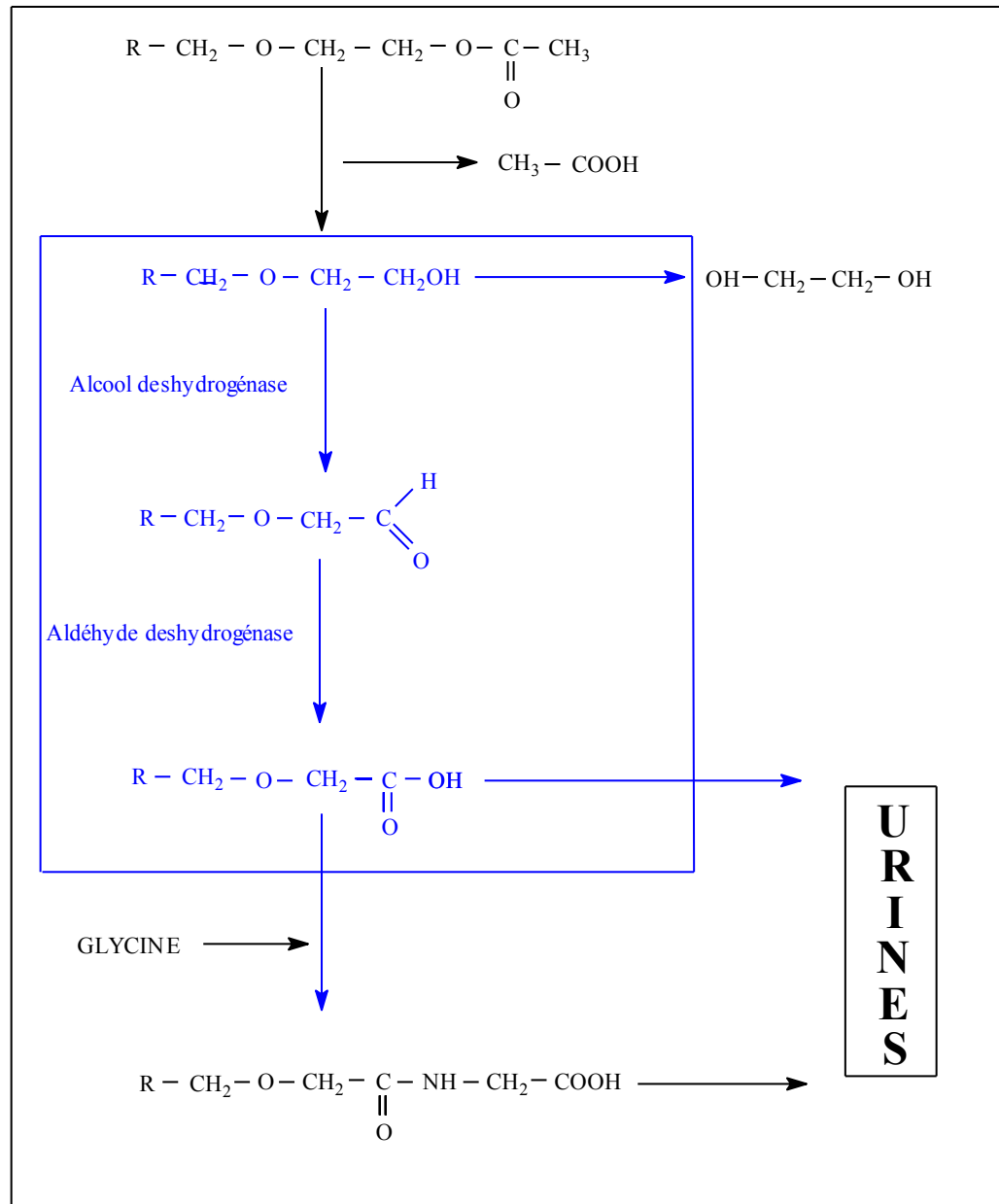
- **Absorption**

- Respiratoire, percutanée et digestive
- Importante et rapide pour la plupart d'entre eux
 - EGME > 2PG1ME > EGEE > EGEEA > EGnPE > DEGME > DEGEE > DEGBE
- Attention : adjonction d'eau peut augmenter absorption
 - - Ex : Passage percutanée
EGBE (40 - 80 %) > EGBE (100 %) = EGBE (5 - 20 %)

Toxicocinétique

- **Diffusion**
 - $V_d = 0,5 - 1 \text{ l/kg}$
 - Organes richement vascularisés
 - Pas de concentration plus élevée au niveau des organes cibles
 - Passage placentaire





Éthers du diéthylène et du triéthylène glycol

- Mêmes voies métaboliques que les éthers de l'éthylène glycol
 - Production d'alcoxyéthoxyacétaldéhyde et d'acide alcoxyéthoxyacétique
 - Puis d'alcoxyacétaldéhyde et d'acide alcoxyacétique

Glymes

- Désalkylation d'un des groupements méthoxy ou éthoxy
- Puis formation d'alcoxyacétaldéhyde et d'acide alcoxyacétique

Toxicocinétique

- **Élimination**
 - **Éthers de l'éthylène glycol**
 - **Rénale +++**
 - Acide alcoxyacétique (ou alcoxyéthoxyacétique, voire alcoxyéthoxyéthoxyacétique)
 - $t_{1/2}$ MAA (77 h) > $t_{1/2}$ EAA (42 h) > $t_{1/2}$ BAA (6 h)
 - Éthylène glycol et ses métabolites

Toxicocinétique

- **Élimination**
 - **Éthers du propylène glycol**
 - **isomères α**
 - alcool + acide lactique \rightarrow respiratoire (CO_2)
 - **isomères β**
 - acide alcoxypropionique
 - élimination rénale

Irritation

- **Non irritants ou faiblement irritants**
EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGnPE,EGnPEA,
EGDEE, DEGME, DEGEE, DEGEEA, DEGBEA,
DEGDME, TEGME,TEGEE, 2PG1ME, 2PG1MEA,
2PG1EE, 2PG1EEA, 2PG1tBE, 2PG1PhE, PGDME,
PGDEE, DPGME, DPGMEA, DPGEE, DPGBE,
DPGDME, TPGME, TPGBE
- **Modérément ou fortement irritants**
EGiPE, EGBE, EGBEA, EGHE, EGPhE, EGDEE,
DEGBE, DEGHE, DEGDEE, TEGBE, 2PG1BE

Sensibilisation

- **Expérimentalement**
 - pas de pouvoir sensibilisant
- **Cas rapportés**
 - quelques cas de dermite de contact
 - mécanisme allergique incertain

Toxicité aiguë

- Dépression du SNC
- Acidose métabolique
- Atteinte tubulaire rénale ?
- ± Signes spécifiques

Toxicité aiguë

- **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA**
 - Dépression du SNC
 - Acidose métabolique
 - Atteinte tubulaire rénale
 - Cytolyse hépatique (modérée)
 - **Dépression médullaire**
 - **Atteinte des organes lymphoïdes**
 - **Lésions testiculaires**

Toxicité aiguë

- EGBE, EGBEA, EGPhE, DEGBE, DEGBEA
 - Dépression du SNC
 - Acidose métabolique
 - **Hémolyse**
 - Atteinte tubulaire rénale
 - Hypokaliémie (EGBE, EGBEA)

Toxicité aiguë

- **Traitement**
 - Décontamination
 - Traitement symptomatique
 - Inhibition alcool deshydrogénase
 - éthanol ou
 - 4 MP
 - Hémodialyse (\pm)

Toxicité à terme

- **Troubles mentaux organiques**
 - Céphalées, asthénie, fatigabilité, idées dépressives, hyperémotivité, irritabilité, difficultés mnésiques et de concentration, altération de la dextérité et de la coordination, troubles du sommeil, idées dépressives, diminution de la libido, activation ou réactivation de traits névrotiques ou psychotiques...
 - Rapportés avec EGME et EGPhE

Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**
 - **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGnPE, EGnPEA, EGDME, DEGME, DEGMEA, DEGDME, TEGDME**
 - Données expérimentales
 - **Dépression médullaire**
 - Prédominant sur granulocytes
 - Dose-dépendante
 - $EGME = EGMEA > EGEE = EGEEA$
 - Semble réversible

Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**

- **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGnPE, EGnPEA, EGDME, DEGME, DEGMEA, DEGDME, TEGDME**

- **Dépression médullaire**

- Ce sont les acides et les aldéhydes méthoxyacétiques ou éthoxyacétiques qui sont responsables des effets hématologiques
- Mécanisme discuté
 - Inhibition synthèse bases puriques et pyrimidiques
 - Liaison des alcoxyacétaldéhydes avec ADN (ponts intercaténares...)

Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**
 - **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, DEGME, DEGMEA, DEGDME, TEGDME**
 - **Données expérimentales**
 - **Atteinte des organes lymphoïdes**
 - Lymphopénie
 - Diminution des lymphocytes, particulièrement lymphocytes T CD4⁺
 - Pas d'atteinte numérique ou fonctionnelle cellules NK
 - Atrophie du cortex thymique et de la rate
 - Diminution des réponses aux stimuli antigéniques
 - Dose-dépendante
 - EGME = EGMEA > EGEE = EGEEA
 - Semble réversible
 - NB : Ce sont les acides et les aldéhydes méthoxyacétiques ou éthoxyacétiques qui sont responsables des effets hématologiques

Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique données humaines**
 - **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA**
 - **Cas rapportés de :**
 - leucopénie,
 - anémie,
 - dépression médullaire
 - **Données épidémiologiques**
 - Plusieurs études transversales :
 - Prévalence élevée de cytopénie
 - Et/ou ↓ des éléments figurés du sang,
 - significativement diminués (par comparaison avec groupe témoin) chez travailleurs exposés à EGME, EGEE ou leurs acétates
 - Ou inversement corrélés à indicateurs d'exposition
 - Correction des anomalies à l'arrêt de l'exposition

Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**
 - **EGBE, EGBEA**
 - **Données expérimentales**
 - Hémolyse induite dans plusieurs espèces
 - Rat, souris, hamsters, lapins, babouins : très sensibles
 - Chats, chiens, porcs, cobayes, hommes : peu sensibles
 - Animaux âgés plus sensibles
 - A dose égale, diminution de l'effet après exposition répétée
 - Hémolyse induite, *in vitro* et *in vivo*
 - Quelle que soit voie administration
 - NOAEL_{EGBE} rat
 - IV : 62,5 mg/kg ; PO : 129 mg/kg ; Cutanée : 150 mg/kg

Toxicité à terme

- **Toxicité hématologique**
 - **EGBE, EGBEA**
 - **Données expérimentales**
 - Hémolyse précédée par sphérocytose et augmentation VGM
 - Due à BAA, pas à EGME
 - Précédée par
 - Déplétion érythrocytaire en ATP
 - Augmentation de la natricytie
 - Effet procoagulant associé à l'hémolyse
 - Mais mécanisme précis inconnu de l'effet hémolysant
 - Effets hémolysants chez petits rongeurs d'autres éthers de glycol
 - DEGBE, EGnPE, EGiPE, EGPhE

Toxicité à terme

- EGBE - Données cliniques et épidémiologiques
 - Plusieurs cas d'hémolyse, généralement modérée, après ingestion d'EGBE
 - Aucun cas rapporté après exposition répétée
 - Haufroid et al (1997)
 - 31 exposés ; 21 témoins
 - Diminution discrète (3,3 %), mais significative ($p = 0,03$) de l'hématocrite
 - Augmentation discrète (2,1 %), mais significative du VGM

Effets sur la reproduction

- **Toxicité testiculaire**

- **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EG_nPE, EGDME, DEGME, DEGEE, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME**
- **Données expérimentales**
 - Toxicité dose-dépendante
 - EGME = EGMEA > EGEE = EGEEA
 - Blocage de la spermatogenèse
 - au stade de spermatocytes I zygotènes
 - lésion initiale = mitochondriale
 - Inhibition synthèse bases puriques et pyrimidiques
 - par acide alcoxyacétique
 - Pas d'effet sur les autres cellules testiculaires

Effets sur la reproduction

- **Toxicité testiculaire**
 - Données épidémiologiques
 - Plusieurs études transversales et une étude cas témoin indiquent un risque élevé d'anomalies du spermogramme (oligospermie, asthénospermie), associé à l'exposition à l'EGME, l'EGEE ou leurs acétates

Effets sur la reproduction

- **Pas de toxicité ovarienne démontrée**
- Mais peu d'études expérimentales et épidémiologiques publiées

Effets sur la reproduction

- **Térogénicité**
 - **EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME**
 - **Données expérimentales**
 - A dose unique ou répétée
 - Dans toutes les espèces testées
 - Tous types de malformations
 - C'est l'acide alcoxyacétique qui est en cause
 - Blocage synthèse bases puriques et pyrimidiques et apoptose

Effets sur le développement foetal

- **Données humaines**
 - Avortements spontanés
 - Malformations

Malformations

- **Plusieurs cas ou séries de cas publiés**
 - Imputabilité douteuse
- **Etudes épidémiologiques**
 - Résultats contradictoires, mais globalement plutôt en faveur d'un risque d'effet tératogène

Malformations

- **Études épidémiologiques**
 - **Cordier et al (1997)**
 - Etude cas témoins : 984 cas de malformations, 1134 témoins
 - Interrogatoire des mères sur profession pendant la grossesse
 - Evaluation de l'exposition aux éthers de glycol par un chimiste, en aveugle
 - OR = 1,44 (1,10 - 1,90)
 - Surtout
 - défaut de fermeture du tube neural : RR = 1,94
 - malformations multiples : RR = 2,00
 - fente palatine : RR = 2,03

Malformations

- **Études épidémiologiques**

- **Shaw et al. (1998)**

- Etude cas témoin :
 - 538 cas de malformation du tube neural
 - 539 témoins
 - En Californie
 - Pas d'association avec l'exposition professionnelle ou domestique à des éthers de glycol (EdG)
 - OR : 0,93 [0,7 - 1,3]

Malformations

- **Études épidémiologiques**
 - **Lorente et al. (2000)**
 - 100 cas de fente palatine
 - 751 témoins
 - Evaluation de l'exposition pendant la grossesse
 - par hygiénistes
 - en aveugle
 - Association exposition aux EdG et fentes orofaciales :
 - OR = 2,8 (1,1 - 7,2)
 - Probablement, cas communs avec Cordier et coll (1997)

Malformations

- **Études épidémiologiques**
 - **Cordier et al (2000)**
 - Slovaquie
 - 107 cas de malformations
 - 131 témoins
 - Évaluation de l'exposition pendant la grossesse
 - par hygiénistes
 - en aveugle
 - Malformations plus fréquentes si exposition à EdG
 - OR = 2,3 (0,7 – 7)

Malformations

- **Études épidémiologiques**
 - **Brender et coll (2000)**
 - USA-Mexique
 - 184 cas de malformations par défaut de fermeture du tube neural
 - 225 témoins
 - Évaluation de l'exposition pendant la grossesse
 - par investigateur principal
 - Malformations plus fréquentes si exposition à EdG (7/0)

Malformations

- **Études épidémiologiques**
 - **Chevrier et coll (2006)**
 - France
 - 240 cas de fente oro-faciale
 - 236 témoins
 - Evaluation de l'exposition pendant la grossesse
 - par hygiénistes
 - en aveugle
 - Malformations plus fréquentes si exposition à solvant oxygénés
 - OR : 1,65 (1,1-2,6)

Avortements spontanés

- Plusieurs études rétrospectives montrent
 - un excès de risque d'avortement et/ou
 - une diminution de la fécondabilité
- des femmes exposés à des éthers de glycol pendant la grossesse
- En particulier à l'EGME, l'EGEE ou leurs acétates
- Avec dans plusieurs études une augmentation du risque avec l'exposition

Génotoxicité

Composé	Mut. B	Mut. CM	SCE	AC	MN	Aneupl.
EGME	-	-	±	-	+	+
MALD	+	+	+	+	+	+
MAA	-	-	+	-	+	+
EGEE	-	-	+	-	+	+
EALD	-	-	+	+	+	+
EAA	-	-	-	-	+	+
EGBE	±	-	+	-	+	+
BALD	-	-	+	+	+	+
BAA	-	-	-	-	+	+

Génotoxicité

- **Ethers du diéthylène et du triéthylène glycols**
 - mal étudiés
- **Ethers du propylène glycol**
 - tous les tests sont négatifs

Cancérogénicité

• EGEE

- Rat F 344 ; souris B₆C₃F₁
- 500, 1000 ou 2000 mg/kg/j
- 5 j/sem x 103 sem

- Pas de cancer induit
- ⇒ mortalité ++ à 200 mg/kg/j ⇒ arrêt à S18 mortalité due à ulcères gastriques
- ⇒ en fin d'étude, hypertrophie surrénalienne, chez les rats mâles à 500 et 1000 mg/kg/j

Cancérogénicité

- **EGBE**
 - Rat F 344, inhalation
 - 0 - 31,2 - 62,5 ou 125 ppm EGBE
 - 6 h/j x 5/sem x 105 sem
 - ↑ (NS) tumeurs surrenaliennes chez femelles à 125 ppm

Cancérogénicité

- **EGBE**

- Souris B₆C₃F₁ inhalation
- 0 - 62,5 - 125 ou 250 ppm EGBE
- 6 h/j x 5 j/sem x 105 sem
- ↑ papillomes et épithéliomas partie antérieure de l'estomac chez les femelles à 250 ppm
- ↑ mêmes tumeurs chez mâles, dose-dépendante, mais NS
- ↑ dose-dépendante des ulcères et des hyperplasies de l'épithélium de la partie antérieure de l'estomac
- ↑ hémangiosarcomes hépatiques chez les mâles

Cancérogénicité

- **EGBE**
 - CIRC : groupe 3
 - UE : NC

Cancérogénicité

• 2PG1ME

- **Rat F 344**, inhalation
- 0, 300, 1000 ou 3000 ppm
- 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- Pas d'↑ significative de l'incidence des tumeurs
- Quelques tumeurs rénales (3/50 à 1000 ppm, 1/50 à 3000 ppm)

- **Souris B₆C₃F₁**, inhalation
- 0, 300, 1000 ou 3000 ppm
- 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- Pas d'↑ significative de l'incidence des tumeurs

Cancérogénicité

- **2PG1tBE**

- **Rat F 344**, inhalation
- 0, 75, 300 ou 1200 ppm
- 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- ↑ incidence adénomes et adénocarcinomes tubulaires rénaux chez les mâles
- ↑ dose-dépendante adénomes hépatocellulaires chez les mâles

- **Souris B₆C₃F₁**, inhalation
- 0, 75, 300 ou 1200 ppm
- 6 h/j x 5 j/sem x 2 ans
- ↑ significative de l'incidence des adénomes, des adénocarcinomes hépatiques et des hépatoblastomes

Cancérogénicité

- **2PG1tBE**
 - CIRC : groupe 3

Cancérogénicité

- **Etudes épidémiologiques**
 - **Hours et coll. (1996)**
 - Etude cas-témoin LAM
 - 198 paires
 - Association LAM - exposition au benzène
 - Pas d'association LAM - exposition aux EdG
 - **Ryder et coll. (1997)**
 - Etude cas-témoin cancer du testicule
 - Royal Navy (1976-1994)
 - 110 cas ; 4 témoins par cas
 - OR = 1,90 (1,0 - 3,5) dans aviation
 - OR = 2,3 (1,2 - 4,5) chez mécaniciens
 - → rôle additifs des carburants (EGME, DEGME) ?

Cancérogénicité

- **Etudes épidémiologiques**
 - **Parent et coll. (1998)**
 - Etude cas-témoin cancer gastrique
 - Montréal
 - 250 cas ; 2280 autres cancers ; 533 témoins population générale
 - OR : 2,3 (1,2 - 4,5) expo faible
 - OR : 2,1 (0,2 - 1,8) expo forte

Prévention technique

- Utiliser les dérivés les moins nocifs
- Éviter contact
- Protections collectives (si adaptées)
- Protections individuelles :
 - gants ++ (ex PVC les seuls efficaces contre AEG)
- Information des travailleurs
- Étiquetage

Prévention médicale

- **Ecarter :**
 - dermatoses parties découvertes
 - maladies hématologiques (pour dérivés hématotoxiques)
 - maladies neurologiques chroniques
 - femmes enceintes... selon dérivé
- **Hémogramme avant exposition aux dérivés hématotoxiques**
- **Surveillance**
 - hématologique (s'il y a lieu)
 - difficulté à concevoir (s'il y a lieu)

BIOMETROLOGIE

- **EGEE - EGEEA**

- BEI : 100 mg/g créat, fin de semaine, fin de poste
- BAT : 50 mg/L, fin de semaine, fin de poste

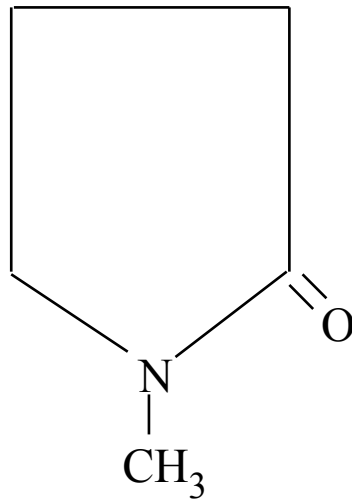
- **EGBE, EGBEA**

- BAT : 100 mg/L, fin de semaine, fin de poste

BIOMETROLOGIE

- **METHOXYPROPANOL**
 - Produit inchangé
 - Acide 2-méthoxypropionique
- **ETHOXYPROPANOL**
 - Produit inchangé
 - Acide éthoxypropionique

N-Méthylpyrrolidone



N-Méthylpyrrolidone

- Liquide incolore, discrète odeur aminée
- Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
- Dissout un grand nombre de substances minérales et organiques
- Faiblement volatile
- Vapeurs plus lourdes que l'air

N-Méthylpyrrolidone

- **Utilisations**
 - Décapant peintures et vernis
 - Solvant d'extraction
 - Solvant peintures, vernis, encres, pesticides
 - Détachants
 - Intermédiaire de synthèse

N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicocinétique**

- **Absorption**

- percutanée +++ (> 70 %)
 - bonne aussi par les autres voies

- **Distribution**

- Vd élevé
 - passage placentaire

- **Métabolisme**

- extensif
 - hydroxylation en C5
 - ouverture du cycle
 - principaux métabolites : 5-OH-NMP, N-méthylsuccinimide (NMSI), 2-OH-NMSI

N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicocinétique**

- **Excrétion**

- demi-vies plasmatiques (homme) :
 - 4 h (NMP)
 - 6 h (5-OH-NMP)
 - 8 h (NMSI)
 - 16 h (2-OH-NMSI)
 - élimination urinaire
 - 90 % en 24 heures
 - NMSI : bon indicateur d'exposition

N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicité aiguë**
 - Irritation
 - Dépression du SNC

N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicité à terme**
 - Irritation
 - Atteintes hépatique et rénale (rat)
 - Dépression médullaire (fortes doses, rat)
 - Atteinte organes lymphoïdes (fortes doses, rat)
 - Atteintes testiculaires (fortes doses, rat)

N-Méthylpyrrolidone

- **Mutagénicité**
 - Pas de mutation dans cultures *S. typhimurium*
 - **Induction d'aneuploïdies** dans *S. cerevisiae*
 - Pas d'aberration chromosomique dans cellules de mammifères en cultures
 - Pas d'induction de micronoyaux, in vivo

N-Méthylpyrrolidone

- **Cancérogénicité**
 - Rat, inhalation
 - 40 ou 400 mg/m³, 6 h/j, 5j/sem, 2ans
 - Pas de tumeur induite
 - Rat, per os
 - 1600, 5000 ou 15 000 ppm dans nourriture, 2 ans
 - Pas de tumeur induite
 - Souris, per os
 - 600, 1200 ou 7200 ppm dans nourriture, 18 mois
 - ↑ adénomes et adénocarcinomes hépatocellulaires chez mâles

N-Méthylpyrrolidone

- **Effets sur la reproduction**
 - **Souris** (2 études)
 - résorptions
 - hypotrophie et retards d'ossification chez NN
 - fentes palatines dans une étude
 - **Lapins** (2 études)
 - effets foetotoxiques
 - malformations (osseuses et viscérales)

N-Méthylpyrrolidone

- **Effets sur la reproduction**
 - **Rats (7 études)**
 - résorptions
 - morts nés
 - retards ossification
 - hypotrophie
 - troubles du comportement
 - malformations (anasarque, atrésie anale, absence de queue)

N-Méthylpyrrolidone

- **Toxicité pour l'espèce humaine**
 - Peu d'effets rapportés
 - Irritation

N-Méthylpyrrolidone

- **Effets sur la reproduction**
 - F., âge NP
 - Exposée pendant les 20 premières semaines
 - Contamination cutanée à la 16e semaine
 - Mort foetale à la 31e semaine
 - hypotrophie
 - pas de malformation
 - pas d'anomalie génétique

N-Méthylpyrrolidone

- **Effets sur la reproduction**
 - UE, 31ème ATP : catégorie 1B

N-Méthylpyrrolidone

- **Prévention**

- Eviter d'exposer
 - dermatoses des parties découvertes
 - maladies neurologiques ou psychiatriques chroniques
 - maladies rénales chroniques,
 - maladies hématologiques
 - femmes enceintes

N-Méthylpyrrolidone

- **Prévention**
 - Informer
 - les femmes de la nécessité d'une éviction précoce en cas de grossesse
 - Avant la prise de poste
 - examen clinique
 - hémogramme
 - ALT, AST, GGT
 - créatininémie

N-Méthylpyrrolidone

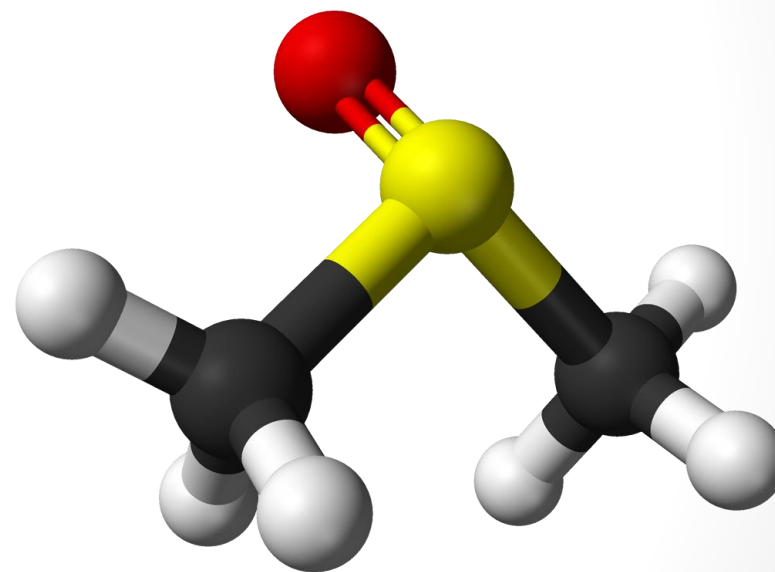
- **Prévention**
 - Protéger la peau
 - gants caoutchouc butyle
 - Surveillance médicale
 - clinique
 - rechercher difficulté à concevoir
 - rechercher signes d'irritation ou d'intoxication
 - hémogramme
 - biométrie

N-Méthylpyrrolidone

- **Prévention**
 - Biométrieologie
 - pas d'indicateur validé
 - bonne corrélation entre exposition et concentrations urinaires en fin de poste de NMP, 5-OH-NMP et de NMSI
 - NMSI probablement préférable, en raison de sa demi-vie
 - VME
 - 20 ppm (80 mg/m³)

Diméthylsulfoxyde

- Propriétés physico-chimiques
 - Liquide incolore
 - Odeur légèrement soufrée
 - Peu volatil aux températures habituelles
 - Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
 - Bon solvant de la plupart des matières organiques

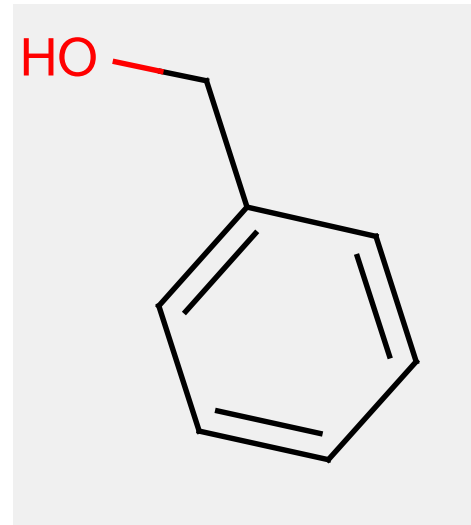


Diméthylsulfoxyde

- Très bien absorbé
 - Passage cutané ++
- Irritant
 - Solutions > 10 %
- Urticaire de contact
 - Histaminolibérateur
- Dépression du SNC
- Odeur alliagée de l'haleine
- Hyperéosinophilie
- Troubles mentaux organiques
- Expérimentalement
 - Anémie hémolytique
 - Stéatose hépatique
 - Atteinte tubulaire rénale
 - Atteintes cristalliniennes (cataracte et myopie)
- Pas d'effet génotoxique significatif
- Pas de donnée sur cancérogénicité
- Pas d'effet significatif sur la fertilité et le développement foetal

Alcool benzylique

- Liquide incolore
- Odeur aromatique
- Modérément volatil
- Miscible à de nombreux solvants organiques
- Faiblement miscible à l'eau
- Bon solvant de nombreuses matières organiques

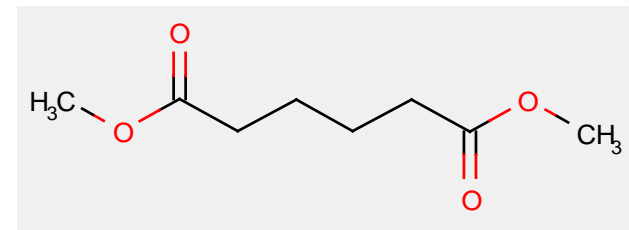
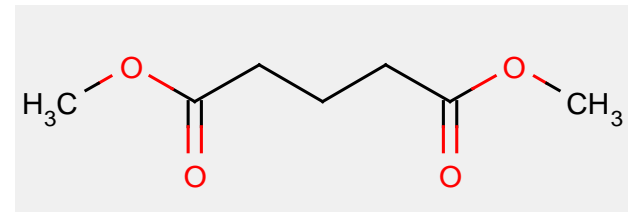
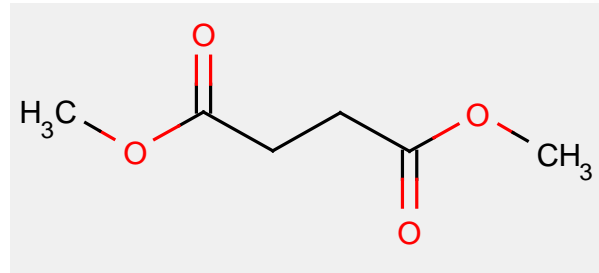


Alcool benzylique

- Premier métabolite du toluène
- Passage percutané
- Toxicité aiguë
 - Dépression SNC
 - Acidose métabolique
 - Convulsions
- Irritation
 - En cas de contact direct
 - En cas d'exposition à des aérosols
- Toxicité chronique
 - Eczéma de contact
 - Urticaire, rhinite, asthme
- Toxicité chronique
 - *Troubles mentaux organiques*
 - *Aggravation pathologie rénale préexistante*
 - *Sclérodémie systémique*
 - *Avortement/ accouchement prématuré*
 - Pas d'effet cancérogène observé
 - Chez le rat et la souris (voie orale)
 - Pas d'effet sur le développement fœtal
 - Aux doses sans effet toxique pour les mères

Esters dibasiques

- Succinate de diméthyle
- Glutarate de diméthyle
- Adipate de diméthyle

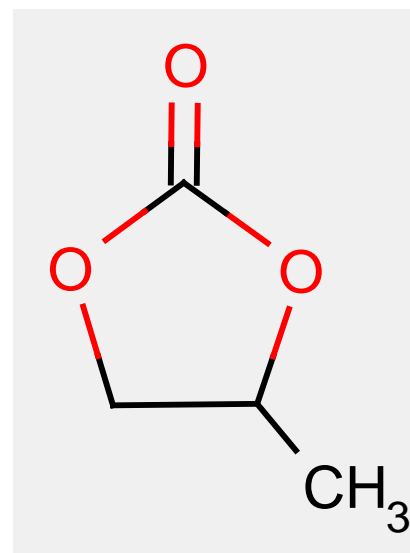


Esters dibasiques

- Liquide incolore
- Faiblement odorant
 - Odeur agréable
- Modérément à faiblement volatil
- Passage percutané non évalué
- Faiblement à modérément irritants
 - Expérimentalement exposition répétée aux vapeurs a produit atteintes épithélium olfactif
- Toxicité aiguë
 - Dépression SNC
- Toxicité chronique
 - Probablement celle de tous les solvants organiques
 - Pas d'effet sur le développement foetal
 - À des doses sans effet toxique pour les mères

Carbonate de propylène

- Liquide incolore et inodore
- Peu volatil
- Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
- Passage transcutané pas évalué
 - Probablement important
 - Même si une étude in vitro indique un faible passage



Carbonate de propylène

- Modérément irritant
- Pas d'étude de la toxicité aiguë
 - Dépression SNC attendue
 - Acidose attendue
 - Probable métabolisme en propylène glycol (puis acide lactique) et CO₂
- Toxicité chronique
 - Mal connue
 - Pas d'effet neurotoxique observé après exposition répétée (90 j) chez le rat
 - Pas d'effet cancérigène local après application cutanée répétée, chez la souris
 - Pas d'effet sur le développement foetal observé, après administration répétée chez la ratte gestante