

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Caractérisation des dangers et des expositions du DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy) ethanol)

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Caractérisation des dangers et des expositions du DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy) ethanol)

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 décembre 2015

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à la caractérisation des dangers et des expositions du
4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol (n° CAS 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy)ethanol) (n° CAS 11-77-3), 4-*tert*-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin d'effectuer une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 2 (R2) (selon la directive 67/548/CE)¹ et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France.

Cette expertise visait la population générale, incluant les populations vulnérables, et les personnes en milieu de travail manipulant des produits de consommation dits «grand public» du fait de leur activité professionnelle (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). Une liste d'une trentaine de substances chimiques reprotoxiques de catégorie 2 (selon le Règlement (CE) No 1272/2008 dit CLP)² et/ou PE susceptibles d'être présentes dans des mélanges et/ou articles mis sur le marché à destination du public a été annexé à la saisine. Cette liste incluait des dérivés phénoliques, des éthers de glycol, le toluène, le n-hexane ainsi que des bisphénols, phtalates, perfluorés, polybromés, etc...

¹ Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

² Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Ce règlement se substitue à partir de 2015 à la directive susmentionnée et à la directive 1999/45/CE.

Une première liste de 12 substances susceptibles d'être retrouvées dans des mélanges à usage grand public (vernis, colles, peintures, etc.) a été évaluée par l'Anses. Parmi ces substances, le chloroacétamide (n° CAS 79-07-2), ayant entre temps, fait l'objet d'une interdiction par voie réglementaire pour les usages entrant dans le champ de la saisine, a été écarté de la liste des substances soumises à l'expertise de l'Agence.

S'agissant de cinq d'entre elles, l'Agence a publié en mai 2014 un rapport d'expertise collective relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'o-phénylphénol (OPP), de toluène, de n-hexane, de chlorure de *cis*-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane (*cis*-CTAC) et de méthyl-*tert*-butyléther (MTBE) dans les produits de consommation. Le rapport comporte, outre les conclusions sur l'évaluation des risques substance par substance, des fiches complètes sur les expositions (usages, filières, estimation des expositions) et les dangers. Dans les cas jugés pertinents par les experts, les risques pour les professionnels amenés à utiliser ces produits en milieu de travail ont également été évalués, comme prévu dans la saisine de la DGS.

Le présent avis présente les résultats de l'expertise portant sur les six substances restantes de la liste : 4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol (n° CAS 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3), 4-*tert*-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5).

Le tableau 1 présente les réglementations applicables à ces substances.

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

Tableau 1 : Cadre réglementaire et classification PE appliqués aux six substances chimiques

| Substance | N°CAS | REACH - règlement (CE) n° 1907/2006 | CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR | Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012 | Réglementation MCDA | Autres réglementations ³ | Classement PE |
|---------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 4-chloro-3-méthylphénol ou <i>p</i> -chlorocrésol | 59-50-7 | | Acute tox.4 H302 Acute tox.4 H312 Skin Sens1, H317 Eye Dam.1 H318 Aquatic Acute 1. H400 (CLP00) ⁶ | <i>p</i> -chlorocrésol doit faire l'objet d'une évaluation pour : TP 1 : Produits biocides destinés à l'hygiène humaine TP 2 : Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux TP 3 : Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire TP 6 : Protection des produits pendant le stockage TP 9 : Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés TP 13 : Produits de protection des fluides de travail ou de coupe | Non concerné | Règlement (CE) n° 68/2004 relatif aux détergents : En tant qu'agent conservateur, le chlorocrésol doit être inscrit sur l'étiquetage quelle que soit sa concentration. Règlement (CE) n° 1107/2009 relatif aux produits phytopharmaceutiques : chlorocrésol non inclus comme substance active, donc tout produit phytopharmaceutique contenant du <i>p</i> -chlorocrésol doit être retiré du marché | PE2 (BKH, 2002 et DHI, 2007) |
| 4-tert-octylphénol | 140-66-9 | Substance SVHC ⁴ RMOA ⁵ Substance dans les articles | Skin Irrit 2. H315 Eye Dam 1. H318 Aquatic Acute 1 H400 Aquatic Chronic 1 | Substance non incluse dans le règlement « biocides » | Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires | Règlement (CE) n° 689/2008 concernant les exportations et importations de | PE1 (BKH ⁸ , 2002 et DHI ⁹ , 2007) |

³ Revue de la réglementation à l'exclusion des réglementations liées aux matériaux destinés aux produits de santé, et dispositifs médicaux ainsi qu'aux médicaments à usages humain et vétérinaire.

⁴ Substance of very high concern (substances extrêmement préoccupantes)

⁵ Risk Management Option Analysis

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substance | N°CAS | REACH - règlement (CE) n° 1907/2006 | CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR | Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012 | Réglementation MCDA | Autres réglementations ³ | Classement PE |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | | | H410 Limite de concentration spécifique : M = 10 (ATP01) ⁶ | | | produits chimiques dangereux, dit règlement « PIC ⁷ » : substance soumise à la procédure de notification d'exportation | |
| 4-nitrophénol | 100-02-7 | Substance enregistrée | Acute Tox. 4 H302 Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332 STOT RE 2 H373 ** (CLP00) | Substance non incluse dans le règlement « biocides » | Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires | | PE2 (DHI) |
| 2-(méthoxyéthoxy)éthanol ou DEGME | 111-77-3 | Annexe XVII : 0,1% _w DEGME dans les peintures, décapants, agents de nettoyage, émulsions auto-lustrantes et produits d'étanchéité pour planchers. | Repr.2 (susceptible de nuire au fœtus) (CLP00) | Substance non incluse dans le règlement « biocides » | Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires | VLEP (8h) = 5,1mg.m ⁻³ | NC |
| 4-tert-butylphénol | 98-54-4 | Substance enregistrée | Skin Irrit.2 H315 Eye Dam.1 H318 | Substance non incluse dans le règlement « biocides » | Peut être utilisé comme monomère ou autre | Arrêté du 18 Décembre 2012 = | PE2 (BKH, 2002 et DHI, |

⁸ BKH : Rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE

⁹ DHI : Rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE

⁶ La substance n'a pas de classification harmonisée concernant le caractère CMR, ce qui peut signifier : soit que ces effets n'ont pas été étudiés, soient que les données étaient indisponibles pour classer la substance CMR, soit que les données étaient suffisantes et ont conclu que la substance n'était pas CMR

⁷ PIC : Prior informed consent (consentement préalable informé)

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substance | N°CAS | REACH - règlement (CE) n° 1907/2006 | CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR | Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012 | Réglementation MCDA | Autres réglementations ³ | Classement PE |
|---------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| | | PACT List = RMOA et Evaluation des dangers | Repr.2 H361f (ATP06) | | substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne. Limite de migration spécifique = 0,05mg.kg-1 de denrée alimentaire. | Interdit comme substance parfumante, allergisante dans les jouets : | 2007 |
| 4-nonylphénol | 104-40-5 | Le 4-nonylphénol linéaire, le 4-nonylphénol ramifié, les nonylphénols (NPs) ainsi que les éthoxylates de nonylphénol (NPEs) sont inscrits sur la liste candidate des substances soumises à autorisation | Pas de classification harmonisée | Substance non incluse dans le règlement « biocides » | <u>Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires</u> | <u>Règlement (CE) n° 689/2008</u> : substance soumise à la procédure de notification d'exportation | PE1 selon le DHI ¹⁰ |

¹⁰ A noter que les mélanges de nonylphénols (n°CAS : 25154-52-3) et le 4-nonylphénol ramifié (n°CAS : 84852-15-3) sont également classés PE1 (BKH, 2000) et toxique pour la reproduction de catégorie 2 selon l'annexe VI du règlement CLP.

Certaines de ces 6 substances font l'objet de réglementations sectorielles (cf. tableau 1) et sont enregistrées au titre du règlement n° 1907/2006¹¹ (REACH).

- Le DEGME est inscrit à l'annexe XVII du règlement REACH concernant une restriction de mise sur le marché en tant que substance ou comme constituant de mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les peintures, les décapants peintures, les agents de nettoyage, les émulsions auto-lustrantes et les produits d'étanchéité pour plancher destinés à la vente au public.
- L'utilisation des nonylphénols et des éthoxylates de nonylphénols a fait l'objet de mesures restrictives dès 2005 (inscription en annexe I de la directive 2003/53/CE¹² puis en annexe XVII du règlement REACH), limitant leur concentration à 0,1 % en masse pour les utilisations dans les nettoyants industriels et domestiques, le traitement des textiles et du cuir, l'industrie du papier et carton, les cosmétiques et autres produits d'hygiène, les formulants ou co-formulants de phytosanitaires et biocides, les émulsifiants de produits agricoles, les produits pour l'usinage des métaux. La saisine concerne exclusivement le 4-nonylphénol linéaire, et la restriction détaillée ci-dessus s'applique aux mélanges de nonylphénols (dont le 4-nonylphénol linéaire peut faire partie) et aux nonylphénols ramifiés.
- Par ailleurs, le 4-*tert*-octylphénol et les nonylphénols ramifiés, linéaires, ainsi que les éthoxylates ont été inscrits sur la liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation de mise sur le marché respectivement depuis le 19/12/2011 et le 20/06/2013.

La caractérisation des expositions réalisée par l'Agence dans le présent avis porte sur les expositions à des produits commercialisés destinés au grand public, selon l'approche décrite dans le rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Elle exclut les expositions *via* l'alimentation ou liées à une exposition à ces six substances du fait de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de produits cosmétiques ou de dispositifs médicaux. Les substances utilisées dans les produits cosmétiques font l'objet de travaux de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), et aucun produit phytopharmaceutique utilisé en France n'est concerné par les substances initialement incluses dans la liste de la saisine de la DGS.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE), rattaché au Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) a été mobilisé par l'Anses pour répondre à cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 31 décembre 2014 et septembre 2015. Les rapports produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Les travaux des experts ont conduit à l'élaboration des documents suivants :

¹¹ Règlement N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

¹² Directive 2003/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2003 portant vingt-sixième modification de la directive 76/769/CEE du Conseil concernant la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (nonyl- phénol, éthoxylate de nonylphénol et ciment)

Pour chaque substance :

- Un rapport sur la caractérisation des dangers aux substances PE et/ou reprotoxiques 2 qui inclut le profil toxicologique des substances, jusqu'à la sélection des doses critiques à considérer pour une éventuelle ERS.
- Un rapport sur les filières, usages et exposition qui présente les données d'exposition à ces substances : les propriétés physico-chimiques, la réglementation applicable, les résultats de l'enquête de filières, de l'extraction des bases de données et de la revue bibliographique ayant servi à identifier les produits de consommation contenant ces substances et les données de composition associées ainsi que les données de contamination environnementale (air intérieur, air extérieur et poussières sédimentées).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ METHODOLOGIE DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Concernant la caractérisation des dangers, l'analyse des études scientifiques disponibles portant sur les effets des six substances, en particulier sur les effets reprotoxiques et perturbateurs endocriniens, a permis d'identifier des effets critiques jugés pertinents pour la conduite éventuelle d'une évaluation des risques pour la santé (ERS) pour ces 6 substances (analyse bibliographiques jusqu'en 2014).

Concernant la caractérisation des expositions et de l'approche par «usages», une enquête de filières a été réalisée auprès de 37 000 industriels français entre août 2010 et mai 2011 afin d'identifier les produits sur le marché contenant ces substances. Cette enquête a été complétée par une recherche bibliographique et l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation telles que la Banque nationale des produits et compositions (BNPC)¹³ gérée par les centres antipoison (CAP), et les banques de données Sepia¹⁴ de l'INRS et Simmbad¹⁵ du ministère en charge de l'environnement ; ou des mesures d'exposition aux substances chimiques pour des activités professionnelles (base de données Colchic). Ces recherches ont été réalisées sur la période 2000 – 2012. Pour rappel, dans le cadre de ces travaux, les expositions ont été évaluées pour la population générale (incluant les populations vulnérables, femmes enceintes, enfants) et, lorsque cela a été jugé pertinent, les professionnels manipulant des produits de consommation, dits «grand public» (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). En complément, les données de contamination dans l'air et les poussières sédimentés ont été recherchées à partir d'une revue de la littérature sur la période 2000-2014.

¹³La BNPC rassemble les informations validées utiles aux médecins des centres antipoison dans l'exercice de leurs activités de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique, d'information et d'expertise toxicologique, de toxicovigilance, de prévention des intoxications.

¹⁴ La base de données Sepia répertorie les mélanges chimiques très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, à déclaration obligatoire, mises sur le marché français ainsi que les mélanges transmis suite à une demande de l'INRS ou, dans une moindre mesure, les renseignements transmis spontanément par les industriels.

¹⁵ La base de données Simmbad accessible au grand public répertorie les produits biocides qui ont été déclarés par les industriels auprès du ministère de l'environnement et dont la déclaration a été acceptée.

■ RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

CARACTERISATION DES DANGERS ET DES USAGES

Les dangers pris en compte par les experts portent **sur les effets liés à la reproduction et au développement**. Les dangers retenus suite à une exposition de modèles expérimentaux animaux à ces molécules et qui ont servi à caractériser les effets chez l'Homme sont synthétisés ci-dessous (cf. annexe1).

4-chloro-3-méthylphénol (*p*-chlorocrésol) (n° cas 59-50-7)

Caractérisation des dangers : Les données *in vivo* sont essentiellement issues des rapports industriels non publiés de Bayer (1988, 1991). Une étude sub-chronique par voie cutanée [13 semaines, 6h/j et 5 j/semaine à 0, 20, 100, et 500 mg/kg pc/j (Bayer 1991a)] n'a pas montré d'effets chez des rats Wistar. Le NOAEL¹⁶ pour l'exposition par contact cutané fut établi par les auteurs à 500 mg/kg/j. Une étude sur le développement a été réalisée chez des rates exposées par voie orale à 0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc /j entre les jours 6 et 15 de gestation. Une toxicité maternelle est observée à 100 mg/kg/j. L'exposition *in utero* à la dose de 300 mg/kg/j, montre une toxicité sur le fœtus se traduisant par une baisse du poids fœtal et une augmentation de malformation au niveau oculaire (microphthalmie et anophthalmie). Un NOAEL a été établi par les auteurs à 30 mg/kg/j.

Identification des usages : Du fait de ses propriétés biocides, le *p*-chlorocrésol est utilisé en tant qu'agent conservateur et agent désinfectant dans des produits grand public et dans des produits et matériaux professionnels. Les données de concentration disponibles dans les produits concernent principalement les nettoyants et désinfectants. Chez l'Homme, des données relatives à des observations sur d'éventuels effets de sensibilisation et d'irritation de la substance après contact cutané, du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques permettent de conclure à l'absence d'effets pour les concentrations utilisées (1 à 5%).

Conclusion : Les études disponibles sont jugées de très bonne qualité et peuvent être retenues pour une ERS. Sur la base de ces données, les experts retiennent un NOAEL maternel de 30 mg/kg pc/j, basé sur l'absence d'effets chez des rates gravides Wistar (Bayer 1991b). La réalisation par l'agence d'une ERS liée à la présence du chlorocrésol dans les produits de consommation n'apparaît pas pertinente du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques (concentrations utilisées 1 à 5%) où aucun effet toxique n'est observé.

4-tert-octylphénol (n° cas 140-66-9)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées, dont 4 études sur la reprotoxicité et 4 études sur le développement, toutes chez le rat. Les NOAEL se situent entre 100 et 400 mg/kg/j. La plupart des études n'ont pas été conduites selon un protocole standardisé et ont été réalisées à des doses de 4-tert-octylphénol (4tOP) relativement fortes. De ce fait, les effets observés sont hétérogènes et parfois contradictoires. Les effets sur la reproduction et le développement chez les rats mâles montrent principalement une diminution du poids brut des organes reproducteurs et des paramètres spermatiques (NOAEL = 150 mg/kg pc/j, voie orale chez le rat adulte), des atteintes histologiques au niveau du testicule avec une réduction de la taille des tubes séminifères, une

¹⁶ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose maximale sans effet néfaste observé)

désorganisation des cellules de la spermatogénèse (LOAEL = 571 mg/kg/j, par voie sous-cutanée, chez les rats prépubères de 4 semaines), une diminution du nombre de spermatozoïdes et une augmentation significative des anomalies de la tête et du flagelle des spermatozoïdes (LOAEL = 66 mg/kg/j, voie sous-cutanée, chez les rats âgés de 8 semaines). Chez les femelles, est observée une diminution du nombre de cycles ovariens de 4 à 5 jours, une augmentation de la durée du dioestrus (NOEL = 100 mg/kg/j, voie orale, chez les rates âgées de 25 jours), des troubles du cycle œstral, l'apparition d'un œstrus persistant (NOAEL = 25 mg/kg/j, voie sous-cutanée, chez les rates âgées de 11 semaines), une baisse statistiquement significative du poids (relatif et absolu) de l'utérus chez les rates femelles [NOAEL = 2000 ppm (soit de 111 à 369 mg/kg/j, chez les rates âgées de 6-17 semaines), voie orale], une diminution des performances sexuelles, une baisse de la fertilité chez les mâles, une diminution du taux d'implantation. Sont observés également des effets sur le développement : une augmentation de la mortalité pré et postnatale, une diminution de la taille des portées (NOAEL = 250 mg/kg/j, voie orale), une augmentation statistiquement significative de l'incidence de pertes post-implantatoires par portée (NOAEL = 15,6 mg/kg/j, voie orale, chez les rates âgées de 12-15 semaines).

Identification des usages : Le 4tOP n'entre pas directement dans la formulation de produits finis. Il est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de résines phénoliques et d'éthoxylates d'octylphénol (OPEs), aux utilisations industrielles diverses.

Il n'est pas exclu que du 4tOP libre n'ayant pas été polymérisé soit libéré au cours de l'utilisation des produits fabriqués à partir des résines (colles, peintures, vernis, matières plastiques). Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles.

Conclusion : La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-*tert*-octylphénol dans des produits de consommation n'apparaît pas possible du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés. Cependant, les études identifiées et retenues par les experts autant pour ce qui concerne le développement que la reprotoxicité sont jugées de bonne qualité pour une ERS.

4-nitrophénol (n° cas 100-02-7)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées dont 5 études sur le développement (2 *in utero* et 3 périnatales) dont 4 études chez le rat et une *in utero* chez la souris. A des niveaux d'exposition relativement élevés, aucun effet n'est observé sur la reproduction et le développement chez l'animal, et ce même en approchant les valeurs létales (cas des souris traitées à 400 mg/kg/j, alors que la DL₅₀ déterminée pour cette espèce est de l'ordre de 625,7 mg/kg). Une exposition *in utero* montre des effets sur la viabilité des petits et leur poids corporel ; les mères ayant été exposées par voie orale à des doses comprises entre 300 et 400 mg/kg/j. A noter que cette substance a fait l'objet d'une étude sur deux générations et d'études de toxicité chroniques, considérées par la réglementation comme suffisantes pour étudier la fertilité. Par contre, ces études sur le développement ont été réalisées selon des protocoles non standardisés (une seule dose, temps d'exposition court ...) et ne peuvent être considérées comme suffisantes pour identifier un risque pour le développement.

Identification des usages : Les données de la bibliographie indiquent que le 4-nitrophénol est utilisé pour la fabrication de produits tels que les colorants azoïques aux utilisations industrielles diverses (teinturerie, cuir, peintures et vernis, papier, encres...), les matières plastiques, certains composants utilisés dans l'industrie de la photographie et certains produits pharmaceutiques, biocides et phytopharmaceutiques.

Pour toutes ces utilisations, le 4-nitrophénol est utilisé comme intermédiaire et n'entre donc pas directement dans la formulation du produit fini bien que le 4-nitrophénol puisse être retrouvé en

faibles quantités dans les mélanges et articles concernés. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC¹⁷ et concernent des produits phytopharmaceutiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine.

Conclusion : Une ERS liée à la présence du 4-nitrophénol dans des produits de consommation n'est pas pertinente du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public. De plus, les données de toxicité existantes semblent indiquer une sensibilité plus grande des animaux jeunes et prépubères quant aux effets de perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

DEGME (ou 2-(méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3)

Caractérisation des dangers : Les données toxicologiques chez l'animal portant sur la fertilité chez le mâle montrent, d'une manière générale, une absence d'effet ou des effets à des doses d'exposition élevées supérieures à 1000 mg/kg/j par voie orale. Quatre études sur le développement ont été identifiées entre 1983 et 2009 chez le rat et le lapin. Les effets sur le développement montrent principalement la présence de malformations cardiovasculaires (NOAEL : 720 mg/kg/j par voie orale), une diminution du poids de la portée et des retards d'ossification (NOAEL : 250 mg/kg/j par voie sous-cutanée), en particulier de l'os hyoïde (NOAEL : 50 mg/kg/j par voie cutanée).

Identification des usages : Le DEGME est utilisé comme solvant et entre dans la composition de produits tels que les peintures et leurs décapants, les produits phytosanitaires, les produits d'entretien et de finition du bois, les produits de nettoyage à usages domestique et industriel et les produits d'entretien mécanique. Le DEGME est également utilisé dans l'industrie des textiles et du cuir et entre dans la composition des encres. Le DEGME est également employé dans les produits biocides, les cosmétiques, les produits dérouillant, les produits pour le bâtiment, pour la céramique, la verrerie et les émaux et comme matière première dans la synthèse de plastifiants. Il serait enfin utilisé dans l'industrie électronique pour la fabrication de circuits imprimés. Parmi les usages identifiés, les données de concentration disponibles dans les produits concernent les produits nettoyants de surface, les produits lave – glace automobiles, les détachants textiles, les cires pour chaussures, les vernis et les produits d'entretien et de finition du bois. La présence de DEGME dans ces articles et préparations fait l'objet d'une restriction européenne.

Conclusion : Les données permettant de mener une ERS ne sont disponibles que pour les usages (cf. tableau 1) pour lesquels le DEGME est déjà réglementé et restreint à 0,1% massique en composition.

L'étude de Scortichini et coll. (1986) a été retenue comme étude de qualité avec un NOAEL identifié par les auteurs à 50 mg/kg/j par voie sous-cutanée. L'effet identifié pour une éventuelle ERS est un retard d'ossification, apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. Cependant, la pertinence de conduire une ERS est faible pour les usages déjà réglementés.

4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4)

Caractérisation des dangers : Concernant la fertilité, une étude de type OCDE 416 - étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, réalisée chez le rat aux doses de 70, 200 et 600 mg/kg pc/j par voie orale a montré des effets systémiques chez les animaux parents et des effets sur la reproduction à partir de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL de 70 mg/kg pc/j pour la reprotoxicité a été déterminé sur la base des effets ovariens et de l'atrophie vaginale observée à partir de 200

¹⁷ Base nationale des produits et compositions.

mg/kg pc/j. A noter que chez le rat l'administration par voie orale de 4-tertbutylphénol à une dose de 200 mg/Kg pc/j montre des effets reprotoxiques mais également des effets systémiques. Une seule étude de type OCDE 422, réalisée par voie orale chez le rat Sprague Dawley (exposition de 4 semaines, chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4^{émé} jour de lactation) n'a pas montré d'effet reprotoxique chez les parents ou la descendance jusqu'à la dose de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL de 60 mg/kg pc/j pour la toxicité systémique a été déterminé sur la base des effets observés à 200 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles (dyspnée chez les femelles et modifications des paramètres hématologiques chez les mâles).

Identification des usages : Le 4-*tert*-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates dont les applications industrielles sont diverses. Il n'est pas exclu que de faibles concentrations de 4-*tert*-butylphénol libre puissent se retrouver dans les produits ainsi fabriqués. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seuls produits destinés au grand public pour lesquels des données de concentration en 4-*tert*-butylphénol ont été identifiées sont un siccatif pour peintures à l'huile (utilisation marginale) et une colle (bois, caoutchouc, plastiques, cuir, liège, moquettes, métaux). Ce dernier usage apparaît comme l'utilisation prédominante du 4-*tert*-butylphénol telle que recensée dans la base de données Sepia et la bibliographie.

Conclusion : Le 4-*tert*-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates. Parmi les usages identifiés, des données de composition sont disponibles pour seulement les colles et les textiles. Pour l'usage colle, il existe une évaluation européenne (2008) qui conclut en l'absence de risque pour les usages domestiques. Pour l'usage textile, des travaux sont en cours à l'Agence en réponse à la saisine n°2014-SA-0237.

La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-*tert*-butylphénol dans des produits de consommation n'apparaît pas possible du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public.

Selon les données rapportées par l'ECHA¹⁸ (2011), une étude reprotoxique de «screening» (Japan, MHW, 1996) mentionne une absence de toxicité à la dose maximale (NOAEL : 200 mg/kg/j). Une étude sur le développement (Clubb and Jardine 2006) mentionne un NOAEL de 70 mg/kg/j sur la base d'une diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1. Les deux études sont jugées de bonne qualité. Néanmoins, seule l'étude sur le développement peut être retenue pour une ERS car l'ECHA ne recommande pas d'utiliser les études de screening ne montrant pas de toxicité.

4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été identifiées entre 2000 et 2014 dont 6 sur le développement et 2 sur la reproduction chez différentes espèces de rats exposés en prénatal et/ou postnatal ou sur plusieurs générations.

Des études réalisées chez des rats exposés en péri-, postnatal ou sur plusieurs générations par voie orale à au moins 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ont mis en évidence des effets chez la femelle (tels qu'une ouverture vaginale précoce, modification de la durée du cycle œstral, diminution du poids absolu et relatif des ovaires sans atteinte histologique associée, diminution de la LH sérique). Ces études ont également mis en évidence des modifications histologiques de la glande mammaire à des doses plus faibles (10 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Chez différentes espèces de rats exposés en pré et/ou postnatal ou sur plusieurs générations, des études ont décrit des effets sur l'appareil reproducteur mâle à

¹⁸ European chemicals agency / Agence européenne des produits chimiques.

partir de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ tels qu'une diminution du poids des testicules, de l'épididyme et de la prostate (poids absolu et/ou relatif), des altérations de la spermatogénèse avec un retentissement sur la production spermatique, une descente testiculaire précoce et une diminution de la testostérone sérique et des lésions de la prostate.

Identification des usages : Aucune information relative à l'emploi du 4-nonylphénol linéaire sous forme isolée n'est disponible dans la bibliographie. Les données disponibles indiquent que cet isomère entre dans la composition des mélanges de nonylphénols à chaînes linéaires (*a priori* moins utilisés que les mélanges ramifiés en industrie). Ces mélanges, désignés sous le terme générique de «nonylphénols » ne sont pas incorporés directement dans les formulations. Ils sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de éthoxylates de nonylphénol (NPEs), de résines formo-phénoliques, de résines époxy et de phosphite de tris(nonylphényle) (TNPP), aux utilisations industrielles diverses.

Dans les produits fabriqués à partir des résines et du TNPP (colles, peintures, vernis, matières plastiques), il n'est pas exclu que du nonylphénol libre n'ayant pas réagi (et par conséquent du 4-NP linéaire) soit libéré au cours de leur utilisation. Cependant, les données relatives aux concentrations en 4-NP résiduel ne sont pas disponibles.

Concernant les produits synthétisés à partir de NPEs, ceux-ci peuvent également contenir de faibles quantités de nonylphénols n'ayant pas été polymérisés. Cependant, l'utilisation des nonylphénols et des NPEs est déjà très réglementée au niveau européen et a fait l'objet de mesures restrictives depuis 2005 (cf. tableau 1), limitant leur concentration à 0,1 % pour différentes utilisations. Par ailleurs, la recherche bibliographique, l'enquête de filières et l'extraction des bases de données n'ont pas permis d'identifier de produits synthétisés à partir de NPEs non couverts par cette restriction¹⁹ (cf. contexte réglementaire), à l'exception des textiles (produits finis) dans lesquels des concentrations en NPEs ont été quantifiées. Des mesures de gestion permettant de couvrir cette voie d'exposition sont d'ores et déjà mises en œuvre, par l'intermédiaire d'un dossier de restriction dans le cadre de la réglementation REACH des nonylphénols et des NPEs dans les textiles.

Conclusion : Le manque d'informations relatives à l'emploi du 4-nonylphénol linéaire sous forme isolée et les niveaux de concentrations dans les produits synthétisés non disponibles, conduisent à ne pas réaliser d'ERS pour ces produits dans le cadre de la présente saisine.

Trois études de bonne qualité peuvent être retenues pour conduire une ERS. Deux portent sur le développement (Moon et coll., 2007 ; Woo et coll., 2007) fondées respectivement sur le développement des glandes mammaires et l'augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles et une faible augmentation de la LH sérique chez les femelles. La troisième étude porte sur les effets reprotoxiques (Nagao et coll., 2001) et montre une diminution de la LH sérique et sur une ouverture vaginale précoce chez le rat de la génération F1. Ces études ont été retenues pour établir des VTR sur le développement et l'effet reprotoxique à l'Agence.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence au vu de l'analyse et des conclusions du Comité d'experts spécialisés «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » relatives à la caractérisation des dangers et des expositions associée aux six substances, conclut comme suit :

¹⁹ Les travaux ont permis d'identifier des usages couverts par la restriction : nettoyants industriels et domestiques, traitement des textiles et du cuir, industrie du papier et carton, cosmétiques et autres produits d'hygiène, formulants ou coformulants de pesticides et biocides, émulsifiants de produits agricoles, produits pour l'usinage des métaux.

4-chloro-3-méthylphénol (p-chlorocrésol) (n° CAS 59-50-7) : cette substance est en évaluation dans le cadre de la réglementation biocide. Par conséquent, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS liée à la présence du chlorocrésol dans les produits de consommation.

4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9): Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC et concernent des produits cosmétiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine, et une colle pour laquelle il est uniquement fait mention d'octylphénol, sans précision supplémentaire sur l'isomère employé. De plus, le 4tOP a été inscrit sur la liste des substances candidate à l'annexe XIV du règlement REACH. Ce dispositif vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé et l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. A terme, une fois qu'une substance est incluse à l'annexe XIV, elle ne peut plus être fabriquée/importée/utilisée sans autorisation de la Commission européenne. Aucune ERS liée à la présence du 4-tert-octylphénol dans les produits de consommation ne sera conduite.

4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7) : La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-nitrophénol dans des produits de consommation n'apparaît pas pertinente du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liée aux usages identifiés grand public.

DEGME (n° CAS 111-77-3) : Les données permettant de mener une ERS ne sont disponibles que pour les usages (cf. tableau 1) pour lesquels le DEGME est déjà réglementé et restreint à 0,1% massique en composition, aussi, pour ces usages, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS. En revanche, si des données nouvelles permettant de quantifier les expositions à des usages non concernés par la restriction sont identifiées, l'Agence considérera alors l'éventualité de réaliser une ERS pour les expositions grand public et les usages professionnels concernés.

4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4) : Le 4-tert-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates. Parmi les usages identifiés, des données de composition sont disponibles pour seulement les colles et les textiles. Pour l'usage colle, il existe une évaluation de risque européenne (2008), qui conclut en l'absence de risque pour le consommateur. Pour l'usage textile, des travaux sont en cours à l'Agence en réponse à la saisine n°2014-SA-0237.

4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5) : Le 4-nonylphénol entre dans la composition des mélanges de nonylphénols pour lesquels une restriction d'usage à 0,1% massique appliquée depuis 2005, dans des articles grand public (nettoyants industriels et domestiques, traitement des textiles et du cuir, industrie du papier et carton, cosmétiques et autres produits d'hygiène, formulants ou coformulants de pesticides et biocides, émulsifiants de produits agricoles, produits pour l'usinage des métaux). Cette substance est inscrite également au Corap en 2014. Un nouveau dossier de restriction concernant la mise sur le marché de textiles contenant des nonylphénols ou des éthoxylates de nonylphénol est en cours). Pour les autres usages du 4-nonylphenol identifiés non concernés par la réglementation REACH (colles, peintures, vernis, matières plastiques), les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier les expositions des consommateurs (absence de données de composition). L'Agence ne conduira pas d'ERS en lien avec une exposition dans des produits de consommation, du fait de l'absence de données permettant de quantifier ces expositions.

De plus, les nonylphénols ont été inscrits sur la liste des substances à inclure à l'annexe XIV pour les procédures d'autorisation. Ce dispositif vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé et l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. A terme, une fois qu'une substance est incluse à l'annexe XIV, elle ne peut plus être fabriquée/importée/utilisée sans autorisation de la commission européenne. Compte tenu de ces éléments, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS pour ces produits.

A noter que cette substance est mesurée dans l'Etude de l'Alimentation Totale infantile (EATi) en cours de réalisation et fera donc l'objet d'une ERS dans les aliments.

Au total, les publications et autres sources d'informations disponibles ne rapportent pas de données suffisantes, sur les dangers ou/et les expositions pour les usages considérés dans la présente expertise, pour conduire une évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) pour les six substances.

De plus, trois substances, le 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), le DEGME (n° CAS 111-77-3) et le 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5), font déjà l'objet d'un encadrement réglementaire au niveau européen, ce qui conduit *de facto* à limiter, voire à exclure, l'exposition des consommateurs. Dans ces conditions, l'Agence considère qu'il n'est pas pertinent de conduire une ERS pour ces trois substances.

Par ailleurs, l'Agence prend acte du fait qu'en l'état actuel des discussions au niveau européen sur les critères de perturbation endocrinienne, les experts ne peuvent pas se prononcer sur le caractère perturbateur endocrinien des 6 substances investiguées. Lorsque les critères de perturbation endocrinienne auront été précisés dans la réglementation européenne, les données relatives à ces substances pourront être ré-analysées et une conclusion quant au caractère perturbateur endocrinien éventuel de ces substances pourra être proposée.

Une demande de classification pour la toxicité sur la reproduction et le développement pourra être proposée pour 3 de ces substances dès lors que de nouvelles données permettant de confirmer un effet éventuel sur la reproduction et le développement auront pu être recueillis (par exemple : 4-*tert*-octylphénol, 4-nitrophénol et 4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol). Il convient dans ces conditions de procéder à une veille bibliographique pour les composés de la famille des phénols.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

4-méthyl-3-chlorophénol ou chlorocrésol (n° cas 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 3-méthoxy éthoxy éthanol) (n° CAS 11-77-3), 4-ter-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5), effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence.

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2014) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, Maisons-Alfort.

Bian, Q.; Qian, J.; Xu, L.; Chen, J.; Song, L.; Wang, X. The toxic effects of 4-tert-octylphenol on the reproductive system of male rats. *Food and Chemical Toxicology* 2006, 44[8]; 1355-1361.

Blake, C. A. and Boockfor, F. R.: Chronic administration of the environmental pollutant 4-Tertoctylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biology of Reproduction* 1997, 57[2]; 255-266.

Harazono, A. and Ema, M: Effects of 4-tert-octylphenol on initiation and maintenance of pregnancy following oral administration during early pregnancy in rats. *Toxicology Letters* 2001, 119[1]; 79-84.

Kim SK, Lee HJ, Yang H, Kim HS, Yoon YD (2004) Prepubertal exposure to 4-tert-octylphenol induces apoptosis of testicular germ cells in adult rat. *Arch Androl* 50, 427-441.

Koizumi M, Yamamoto Y, Ito Y, Takano M, Enami T, Kamata E, Hasegawa R (2001). Comparative study of toxicity of p-NTP and 2,4-dinitrophenol in newborn and young rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, Vol 26, No5, 299-311.

Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL. (2000). Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. Toxicol Sci. 54(1):154-67.

Moon HJ, Han SY, Shin JH, Kang IH, Kim TS, Hong JH, Kim SH, Fenton SE. (2007) Gestational exposure to nonylphenol causes precocious mammary gland development in female rat offspring, *Journal of reproduction and development*, 53(2):333-44.

Nagao T, Wada K, Marumo H, Yoshimura S, Ono H. (2001) Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study, *Reproductive Toxicol*, 15(3):293-315.

OECD: PHENOL, 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL)-CAS N°: 140-66-9;SIDS Initial Assessment Report. National SIDS Contact Point in Sponsor Country:Mr Georg KARLAGANIS-MEYER. 1995, Switzerland, OECD.

Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW (1985). Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol,

sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *Journal of toxicology and environmental health*, 15:25-38.

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol*. 37, 4543-4553.

Rudel RA, Dodson RE, Perovich LJ, Morello-Frosch R, Camann DE, Zuniga MM, Yau AY, Just AC, Brody JG (2010) Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. *Environ Sci Technol*. 44, 6583-6590.

Schmidt, A., Walker, G., Hoffmann, W., Hostrup, O., et Butte, W. Chlorkresol (4-Chlor-3-methylphenol) im Hausstaub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings Chlorocresol (4-chloro-3-methylphenol) in house dust: results of a representative monitoring. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft A*. 62[n° 3], 95-98. 2002.

Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*. 1986 Jul;7(1):68-75.

Tyl, R. W.; Myers, C. B.; Marr, M. C.; Brine, D. R.; Fail, P. A.; Seely, J. C.; Van Miller, J. P.: Two-generation reproduction study with para-tert-octylphenol in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999, 30[2 II]; 81-95. European Chemicals Agency. Information on chemicals - Registered substances - Chemical Substance Search (2011).
<http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#search>.

UE. European Union Risk Assessment Report: p-tert-butylphenol. 2008.

Kavlock RJ (1990). Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: In vivo effects. *Teratology*, 41:43-59.

Woo GH, Shibutani M, Ichiki T, Hamamura M, Lee KY, Inoue K, Hirose M. (2007) A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening of endocrine-disrupting chemicals. *Arch Toxicol*. 81(2):77-88.

Yoshida M, Katsuda S, Takenaka A, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Effects of neonatal exposure to a high-dose p-tert-octylphenol on the male reproductive tract in rats. *Toxicol Lett*. (2001) 121, 21-33.

Zhang HY, Xue WY, Li YY, Ma Y, Zhu YS, Huo WQ, Xu B, Xia W, Xu SQ. (2014). Perinatal exposure to 4-nonylphenol affects adipogenesis in first and second generation rats offspring. *Toxicol Lett*. 3 ; 225(2):325-32.

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des doses et des effets critiques issues de données expérimentales.

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 4-chloro-3-méthylphénol (<i>p</i> -chlorocrésol) (n° CAS 59-50-7) | Rats, voie cutanée, 13 semaines | Toxicité générale | NOAEL = 500 mg/kg de pc/j | Aucun effet | Bayer, 1991a |
| | Rats, in-utéro GD6-GD15 | Développement in-utero | NOAEL maternel = 30 mg/kg de pc/j NOAEL développement intra-utérin = 100 mg/kg de pc/j | - A 100 mg/kg de pc/j : Respiration difficile, baisse de consommation alimentaire et d'eau, du gain de poids, et polyurie. - A 300 mg/kg/j : Baisse du poids moyen fœtal par portée, et légère augmentation significative du nombre de cas de microphtalmies et d'anophtalmies. | Bayer, 1991b |
| 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7) | Voie orale, gavage, souris CD-1 gravides, traitées de GD1 à GD14, dose unique. | Développement in-utero | LOAEL 400mg/Kg/j | Survie des souris traitées abaissée de 19 % versus témoins. Pas de diminution du nombre moyen de petits vivants par portée, du poids à PND1 et PND3, et de l'indice de reproduction (nombre de femelles ayant eu des petits / nombre de | Plasterer <i>et al.</i> , 1985 |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| | | | | femelles gravides survivantes). | |
| | Voie orale, gavage, rates gravides, une seule administration, à GD 11. Doses : 0, 100, 333, 667, 1000 mg/kg | Développement in-utero | NOAEL : 333 mg/kg | - Pas de modification de la viabilité, du poids corporel à PND1 – PND 6 postnataux à 333 mg/kg. -Pas de malformations manifestes ni de malformation de la queue, et du système urogénital. | Kavlock <i>et al</i> , 1990 |
| | Voie orale, gavage, rats nouveaux nés, PND 4 à PND 21 Doses : 0, 80, 110, 160 mg/kg | Période périnatale | NOAEL : 110 mg/kg/j | -Pas de modification de la séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale. - Pas de modification du poids des organes (cerveau, glande pituitaire, foie, reins, testicules, épидидyme, ovaires, et utérus) - pas de modification biologique ou biochimique du sang. | Koizumi <i>et al</i> . 2001 |
| | Voie orale, gavage pendant 28j, rats de 5-6 semaines, exposés pendant 28 j Doses : 60, 160, 400, | Période post-natale tardive | NOAEL : 400 mg/kg/j | A 1000 mg/kg/j : 5/6ème des animaux morts (bradypnée, position prostrée ± convulsions) -Pas de modification du | Koizumi <i>et al</i> . 2001 |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| | 1000 mg/kg/j | | | <p>poids corporel des organes ou de la consommation alimentaire</p> <p>-Pas de modification des paramètres hématologiques, biochimiques, et urinaires</p> <p>Seule modification pathologique significative = forte incidence de corps éosinophiles dans les cellules tubulaires proximales des reins. (Effet spécifique aux rats selon les auteurs)</p> | |
| | <p>Rats pré-pubères de 21j exposés pendant 14j par inj. s/c</p> <p>Doses : 0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/j</p> | Période pré-pubère | | Concentration de LH diminuée, et celle de prolactine augmentée dans tous les groupes de doses | Li <i>et al.</i> , 2009 |
| | | Période pré-pubère | LOAEL= 0.01 mg/kg/j | Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de la corticostérone | Li <i>et al.</i> , 2009 |
| | | Période pré-pubère | LOAEL = 0.1 mg/kg/j | Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de l'inhibine | Li <i>et al.</i> , 2009 |
| | | Période pré-pubère | LOAEL = 10 mg/kg/j | Augmentation significative | Li <i>et al.</i> , 2009 |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| | | | | de la concentration plasmatique de testostérone, et de prolactine. | |
| 4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9) | Voie orale (gavage), pendant 30 jours aux doses de 0, 50, 150, 450 mg/kg/j. rat SD mâles adultes. | Effets sur la fertilité et la reproduction | NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 150 mg/mg/kg pc/j, | Diminution du poids brut des organes reproducteurs et des paramètres spermatiques (numération et production spermatique) à 450mg/kg pc/j. | Bian <i>et al.</i> (2006) |
| | Voie orale (gavage), pendant 60 jours aux doses de 0, 25, 50, 125 mg/kg/j. Rats SD adultes. | Effets sur la fertilité et la reproduction | NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 125 mg/kg/j. NOAEL (toxicité systémique) = 50 mg/kg/j, | Aucun effet observé sur les organes reproducteurs, aucun anomalie histologique testiculaire ou épidydimaire. Diminution du poids corporel statistiquement significative à la dose de 125 mg/kg/j. | Gregory <i>et al.</i> (2009) |
| | Voie orale (gavage) pendant 25 jours aux doses de 0, 20, 100, 200 mg/kg/j. Rats femelles adultes Long Evans. | Effets sur la fertilité et la reproduction | NOEL (effets sur la reproduction) = 100 mg/kg/j, | Diminution du nombre de cycles de 4 à 5 jours et augmentation de la durée du dioestrus à 200 mg/kg/j. Effets systémiques non étudiés. | Laws <i>et al.</i> (2000) |
| | Voie orale (via l'alimentation) sur deux générations aux doses | Effets sur la fertilité et la reproduction | NOAEL (pour les effets systémiques et postnataux) = 200 | Baisse du poids corporel et du gain de poids corporel des parents (F0 et F1) et | Tyl <i>et al.</i> (1999) |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| | <p>de 0, 0.2, 20, 200, 2000 ppm.</p> <p>Rats femelles SD.</p> | | <p>ppm (soit de 1,05 à 3,2 mg/kg/j).</p> <p>NOAEL (effet sur la reproduction) = 2000 ppm (soit de 111 à 369 mg/kg/j).</p> | <p>des adultes de la génération F2 à 2000 ppm. Diminution du poids corporel des femelles des générations F0 et F1 à 2000 ppm pendant la période de lactation. Baisse statistiquement significative du poids (relatif et absolu) de l'utérus chez les femelles F0 exposées à 2000 ppm.</p> <p>Retard de l'ouverture vaginale et de la séparation du prépuce chez les petits F1 et F2 (attribué selon les auteurs à la diminution du poids corporel) à 2000 ppm.</p> <p>Etude sur deux générations de type OCDE 416 et ligne directrice de l'US EPA (870.3800 OPPTS).</p> | |
| | <p>Voie orale (gavage) pendant 2 semaines avant l'accouplement, 2 semaines pendant la période d'accouplement, et 4</p> | <p>Effet sur le développement</p> | <p>NOAEL (effet sur la reproduction/ développement) = 250 mg/kg/j.</p> | <p>A la dose de 500 mg/kg/j : Diminution des performances sexuelles, baisse de la fertilité chez les mâles, diminution du taux d'implantation et</p> | <p>Rapport SIDS, OCDE (1995)</p> |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| | jours en post-partum aux doses de 0-125-250-500 mg/kg pc/j. | | | augmentation de la mortalité pré et postnatale, diminution de la taille des portées. En présence d'une forte toxicité maternelle. Conduit selon la ligne directrice OCDE 421. | |
| | Voie orale (intubation gastrique) pendant la gestation GD0-GD8 aux doses de 0-15,6-31,3-62,5-125-250-500 mg/kg pc/j. Rats femelles wistar. | Effet sur le développement | NOAEL (effet sur le développement) = 15,6 mg/kg/j, | Augmentation statistiquement significative de l'incidence de pertes post-implantatoires par portée à la dose de 31,3 mg/kg/j. | Harazono <i>et al.</i> (2001) |
| | Voie orale (gavage) de PND1 à PND5 à des concentrations de 0-12,5-25-50-100 mg/kg/j (huile de maïs). Rats adultes wistar. | Effet sur le développement | NOAEL (effets de toxicité systémique) = 12,5 mg/kg/j NOAEL (effet sur le développement)=100 mg/kg/j. | Diminution statistiquement significative du poids corporel observé à partir de 25 mg/kg/j. Aucun effet observé sur le développement de l'appareil reproducteur mâle et femelle. Aucun effet postnatal précoce sur la fonction de reproduction (accouplement et fertilité). | Nagao <i>et al.</i> (2001) |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| DEGME (ou 2-(méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3) | Voie cutanée du 6ème jour au 18ème jour de gestation. Lapins NZ | Effet lié à une exposition prénatale | 50 mg/kg/j | Retards d'ossification, Apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. NOAEL _{tm} : 250 mg/kg/j. | Scortichini <i>et coll</i> , 1996 |
| 4-tert-butylphénol (n° cas 98-54-4) | Voie orale (gavage). Rat Sprague Dawley | Développement pré et postnatal | NOAEL (toxicité systémique) = 60 mg/kg pc/j NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 200 mg/kg pc/j parental | Toxicité systémique observée chez les femelles (dyspnée) à 200 mg/kg pc/j et chez les mâles F0, (modifications biologiques) à partir de 60 mg/kg pc/j. Absence d'effet reprotoxique jusqu'à la dose maximale testée de 200 mg/kg pc/j. Étude de screening de type OCDE 422 avec une exposition de 4 semaines approximativement chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4ème jour de lactation | MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 et CE, 2008. |
| | Voie orale (nourriture) traitement sur 2-génération. Rat Sprague Dawley | Développement pré et postnatal | NOAEL (reprotoxicité)= 70 mg/kg pc/j NOAEL (toxicité systémique)= 70 | Diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la | Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008. |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| | | | mg/kg pc/j | <p>portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1.</p> <p>Diminution Poids des petits et du poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F1 et à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0.</p> <p>Chez les F2, Diminution du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j à PND 14 ainsi que de la taille des portées et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j.</p> <p>Diminution pendant la lactation de PND1-4, du nombre de petits viables observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes) chez les F0.</p> <p>Effets ovariens, atrophie vaginale observée à partir de 200 mg/kg pc/j.</p> | |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| | | | | <p>Retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3j) et de la séparation préputiale (retard de 4j) à 600 mg/kg pc/j chez les F1.</p> <p>Modification du cycle oestral chez les F0 avec une prépondérance de femelles en pré-oestrus.</p> <p>Diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles</p> <p>Etude OCDE de type 416</p> | |
| 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5) | Nonylphénols ramifiés (n°CAS 90481-04-2 et 84852-15-3), Voie orale (gavage dans l'huile de maïs), du 15ème au 19ème jour de gestation, rat | Effet lié à une exposition prénatale. | LOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1 | Développement précoce de la glande mammaire chez les F1. | Moon <i>et al.</i> , 2007 |
| | Nonylphénols linéaires (n°CAS 104-40-5 et 25154-52-3), Voie orale (gavage dans l'huile de maïs), exposition sur 2 | Effet lié à une exposition périnatale | NOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1 | Diminution LH sérique, ouverture vaginale précoce, diminution du poids absolu et relatif des ovaires sans atteintes histologiques chez les femelles F1 | Nagao <i>et al.</i> , 2001 |

Avis de l'Anses
Saisine n° «2009-SA-0331»

| Substances | Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce) | Types d'effets | Doses critiques | Effets critiques | Références |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| | génération de manière continue de la première dose administrée aux F0 jusqu'à l'autopsie des F2 (PND21), rat | | | Diminution du nombre de petits par portée et du nombre de sites d'implantation dans la génération F2 | |
| | Nonylphénols ramifiés (n°CAS 84852-15-3), voie orale (gavage dans l'huile d'olive), 28 jours, rat | Marqueurs de perturbation endocrinienne | NOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1 | Augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles, faible Augmentation de la LH sérique chez les femelles | Woo <i>et al.</i> , 2007 |

Profil toxicologique
DEGME (diéthylène glycol monométhyl éther)
(n°CAS 111-77-3)

Saisine n°2009-SA-0331

RAPPORT
d'expertise collective

**Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances
chimiques »**

Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »

Décembre 2014

Mots clés

DEGME, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence

Avis et limitations de ce profil toxicologique

L'organisation de ce profil toxicologique et sa structure ont été élaborée et discutée dans le groupe de travail des perturbateurs endocriniens. L'objectif poursuivi est d'établir des profils toxicologiques sur la base des derniers rapports publiés par des organismes nationaux et dans la littérature récente afin d'identifier des études clés pouvant servir à l'évaluation du risque sanitaire. L'écriture de ce profil n'est pas faite dans l'intention de l'intégrer dans un profil toxicologique plus général. Au final, l'usage de ce document est destiné prioritairement à évaluer les effets reprotoxiques et/ou PE du DEGME. C'est pourquoi l'organisation des sections est propre aux documents issus de ces travaux.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

Mme Martine APPLANAT-Directeur de recherche – INSERM.

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Rémy BEAUDOUIN-Chargé de recherche - INERIS.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER-Chargé de recherche-INRA.

M. Nicolas CHEVALIER-Médecin endocrinologue-Praticien hospitalier- CHU de Nice.

Mme Cecile CHEVRIER –Chargé de recherche-INSERM.

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche – INSERM

Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directeur de recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste – INSERM

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340.

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – 11 décembre 2014.

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « *in vitro* », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de santé des armées

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

SOMMAIRE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Sigles et abréviations | 10 |
| Liste des tableaux | 11 |
| Liste des figures | 11 |
| 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine..... | 12 |
| 2 Identification de la substance..... | 13 |
| 2.1 Identité de la substance | 13 |
| 2.2. Propriétés chimiques | 14 |
| 2.3. Réglementation et classification | 15 |
| 3 Valeurs toxicologiques de référence existantes | 19 |
| 4 Evaluations européennes ou internationales | 20 |
| 5 Toxicocinétique | 22 |
| 5.1 Absorption | 22 |
| 5.2 Distribution | 22 |
| 5.3 Métabolisme | 22 |
| 5.4 Elimination | 23 |
| 5.5 Paramètres influençant la pharmacocinétique | 24 |
| 6 Toxicité..... | 25 |
| 6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement | 25 |
| 6.1.1 Données animales | 25 |
| 6.1.2 Données humaines..... | 27 |
| 6.1.1 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage | 28 |
| 6.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques | 28 |
| 6.3 Toxicité chronique et cancérogénicité | 30 |
| 6.4 Autres données | 31 |
| 6.4.1 Toxicité aiguë..... | 31 |
| 6.4.2 Toxicité locale | 31 |
| 7 Mécanisme d'action..... | 33 |
| 8 Résumé des effets observés | 34 |
| 9 Conclusion | 35 |
| 10 Bibliographie..... | 37 |
| ANNEXES | 40 |

Annexe :41

Sigles et abréviations

| | |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| BMD | Benchmark dose |
| IARC (CIRC) | International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche sur le Cancer) |
| GT | Groupe de travail |
| LOAEL observé) | Lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé) |
| NOAEL | No observed adverse effect level (dose maximale sans effet néfaste observé) |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| RfD | Dose de référence |
| UF | Uncertainty factor (facteur d'incertitude) |
| US EPA | United States Environmental Protection Agency |
| VTR | Valeur Toxicologique de Référence |

Liste des tableaux

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Identité de la substance_____ | 13 |
| Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DEGME _____ | 14 |
| Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentration du DEGME (n°CAS : 111-77-3) selon la directive 67/548/CEE _____ | 15 |
| Tableau 4 : Classification, étiquetage et limites de concentration du DEGME (n°CAS : 111-77-3) selon le règlement (CE) n°1272/2008 _____ | 16 |
| Tableau 5 : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle du DEGME (n°CAS : 111-77-3) _____ | 17 |
| Tableau 6 : Résumé des études identifiées concernant la toxicité maternelle et développementale: _____ | 26 |
| Tableau 7: Tableau récapitulatif des NOAELs issus de données expérimentales_____ | 34 |

Liste des figures

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

Afin d'évaluer la toxicité du DEGME, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

Par ailleurs, en plus des études publiées dans la littérature, l'Anses a pu avoir accès à certains rapports d'études soumis dans un cadre réglementaire (REACH, Biocide...). Ces études sont soumises à confidentialité ; elles sont citées et décrites dans cette fiche.

Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.

2 Identification de la substance

Les références annotées du symbole « * » sont extraites d'une étude réalisée pour le compte de l'Anses et dans le cadre spécifique de la saisine par un prestataire extérieur.

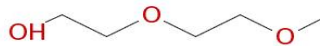
Cette substance entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que substance reprotoxique de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE (cf. Partie réglementation).

Le 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol, de formule brute $C_5H_{12}O_3$, est également désigné sous le nom de DEGME (Diéthylène Glycol Monométhyl Ether). À pression normale et température ambiante, il se présente sous la forme d'un liquide incolore (European Chemical Bureau, 1999).

Il fait partie de la famille des éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol (éther de glycol de série E).

2.1 Identité de la substance

Tableau 1 : Identité de la substance

| IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE | |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Numéros CAS | 111-77-3 |
| Numéro CE (EINECS) | 203-906-6 |
| Nom | 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol |
| Synonymes ¹ | DEGME diéthylène glycol méthyl éther 2-(2méthoxyéthoxy)-éthanol diglycol monométhyl éther 3,6-Dioxa-1-heptanol éthanol, 2,2'oxybis-, monométhyl éther éthylène diglycol monométhyl éther 1-hydroxy-3,6-dioxaheptan bêta-Méthoxy-beta'-hydroxydiéthyl éther Méthyldiéthoxol méthyl carbitol méthyldiglycol éther Méthyldiglykol méthyl dioxitol Méthoxydiglycol Dowanol DM |
| Famille chimique | Glycols et dérivés ou éther de glycol de série des éthyléniques. |
| Formule brute | $C_5H_{12}O_3$ |
| Formule semi développée |  |

¹ La terminologie anglosaxonne des synonymes a été utilisée.

2.2. Propriétés chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DEGME

| Paramètre | Valeur | Valeurs expérimentales ou modélisées | Référence ^{2,3} |
|-----------------------------------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Forme physique | Liquide | Expérimentale | [1] [2] [3] [4] |
| Poids moléculaire (g/mol) | 120,2 | - | [1] [2] [3] [7] [8] [9] [10] |
| Point d'ébullition (°C) | 193 | Expérimentale (à 1013 hPa) | [3] [2] [4] [7] [8] |
| Point de fusion (°C) | -85 | Expérimentale | [3] [5] [8] [10] |
| Point éclair coupelle ouverte (°C) | 93 à 96 | Expérimentales | [1] [2] [3] [7] [10] |
| Point éclair coupelle fermée (°C) | 86 - 91 | Expérimentales | [1] [5] [10] |
| Limite Inférieure d'explosivité LIE (%) | 1,4 à 1,6 | Non précisé | [1] [7] [10] |
| Limite Supérieure d'Explosivité LSE (%) | 16,1 à 22 | Non précisé | [2] [5] [7] [10] |
| Pression de vapeur (Pa) | 24 | Expérimentale | [9] |
| Densité vapeur | 4,1 | Non précisé | [3] [7] |
| Densité liquide | 1,02 - 1,04 | Non précisé | [2] [3] [4] [5] [6] [7] [9] [10] |
| Facteur de conversion | 5,01 | Non précisé | [10] |
| | 4,915 | Non précisé | [1] |
| Solubilité dans l'eau (g/L) | 1 000 | Expérimentale | [8] |
| Log Kow | -1,16 à -1,18 | Modélisée (à 25 °C) | [3] [8] [11] |
| | -0,682 | Modélisée | [6] [9] |
| Koc (L/kg) | 0,353 | Modélisé | [6] [9] |
| | 0,7 | Modélisée (à 25 °C) | [8] |

² [1] Base de données reptox. Site internet du CSST. Consultation : Septembre 2010 <http://www.reptox.csst.gc.ca/RechercheProduits.asp> ; [2] Fiches Internationales de Sécurité Chimique. NIOSH. Révision: Avril 2004 <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0040.html> ; [3] 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. Hazardous Substances Data Bank. Révision: 11/10/2007 <http://toxnet.nlm.nih.gov/> ; [4] European chemical Substances Information System <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/> ; [5] 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. IUCLID Database : Consultation Septembre 2010 <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/IUCLID-DataSheets/111773.pdf> ; [6] European Union Risk Assessment Report 2-(2-méthoxyéthoxy) ethanol. European Chemical Bureau. 1999 ; [7] Diethylene Glycol Monomethyl Ether. IPCS inchem. Révision: Avril 2004 [8] Screening Assessment for The Challenge Ethanol. 2-(2-méthoxyéthoxy). Environnement Canada. Février 2009 <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&xml=45825A5F-4C47-55A7-98F0-3A44A4F4F309> ; [9] 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. Fiches de données toxicologiques et environnementales. INERIS. Mars ;2010 <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/126> ; [10] Fiche Toxicologique : 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. INRS. 2006 [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/FT%20222/\\$file/ft222.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/FT%20222/$file/ft222.pdf) ; [11] Diethylene glycol monomethyl ether. NTP. Consultation: Septembre 2010 <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=E87C683B-BDB5-82F8-F29F760D1324ED76#Uses>

³ Une identification différente des références est utilisée ici pour permettre une meilleure lisibilité du tableau.


2.3. Réglementation et classification

Le DEGME est concerné par :

- La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n°1272/2008 (CLP),
 - Le Règlement Reach,
 - La directive 2006/15/CE,
 - La décision n° 1348/2008/CE.
- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

Le DEGME figure dans l'Annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres et est classé toxique pour la reproduction de catégorie 3.


Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentration du DEGME (n°CAS : 111-77-3) selon la directive 67/548/CEE

| Classification | Etiquetage | Symbole de danger |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Repr. Cat 3 ; R63 Xn Phrases de risque : R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant | Xn R63 S: 2-36/37 Phrases de sécurité : S2 : Conserver hors de la portée des enfants S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés |  |

Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Les données relatives au DEGME sont présentées dans le tableau 4 suivant :

Tableau 4 : Classification, étiquetage et limites de concentration du DEGME (n°CAS : 111-77-3) selon le règlement (CE) n°1272/2008

| Classification | | Etiquetage | | Pictogrammes |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Code(s) des classes et catégories de danger | Code(s) des mentions de danger | Code(s) des mentions de danger | Code(s) des mentions additionnelles de danger | |
| Repr. 2 | <u>H361d</u> *** | GHS08 Wng | <u>H361d</u> *** |  |
| Code de mention de Danger : (***) mention de danger concernant la toxicité pour la reproduction. H361d : susceptible de nuire au fœtus | | | Code(s) des pictogrammes : Wng : Warning GHS08: Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 | |

- Le règlement Reach (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le DEGME entre dans le champ du Règlement (CE) n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (ECHA, 2007).

Toutes les entreprises fabricantes, importatrices et/ou utilisatrices de substances chimiques sont concernées par ce règlement qui vise à évaluer et à contrôler les substances chimiques fabriquées, importées et utilisées à raison de plus d'une tonne par an sur le marché européen, afin d'en réduire les risques pour la santé et l'environnement liés à leurs utilisations. La procédure Reach prévoyait une phase de pré-enregistrement des substances du 1^{er} juin 2008 au 1^{er} décembre 2008 pour toutes les substances mises sur le marché de l'UE avant le 19 septembre 1981 (ECHA, 2007).

Après la phase de pré-enregistrement, les fabricants importateurs devaient enregistrer les substances auprès de l'ECHA avant le 1^{er} décembre 2010 si celles-ci étaient :

- Produites ou importées dans une quantité supérieure ou égale à 1000 tonnes/an
- CMR 1 et 2 produites ou importées à plus de 1 tonne/an
- Classées R50/53 produites ou importées à plus de 100 tonnes/an

Au 30 novembre 2010, 4 300 substances chimiques ont été enregistrées et l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) a reçu au total 24 675 dossiers. Concernant le DEGME, un ou des dossiers complets ont été déposés lors de la première vague d'enregistrement de substances supérieures à 1000 tonnes.

Les données publiques relatives au DEGME sont actuellement disponibles sur le site de l'ECHA (ECHA, 2011).

Suite à la décision n°1348/2008/CE⁴ du Parlement européen du 16 décembre 2008, le DEGME figure dans l'annexe XVII du règlement Reach qui définit les restrictions applicables à la fabrication, à la mise sur le marché et à l'utilisation de certaines substances dangereuses et de certains mélanges et articles dangereux. Cette décision établit une concentration maximale de 0,1 % de DEGME pour les peintures, les décapants à peinture, les agents de nettoyage, les émulsions autolustrantes et les produits d'étanchéité pour planchers, et ce, à compter du 27 juin 2010.

- La directive 2006/15/CE du 7 février 2006 établissant une deuxième liste de Valeurs Limites indicatives d'Exposition Professionnelle (VLEP) en application de la directive 98/24/CE du Conseil et portant modification des directives 91/322/CEE et 2000/39/CE.

Une première liste de VLEP indicatives a été établie pour 63 substances dans le cadre de la directive 2000/39/CE, relative à l'établissement de valeurs limites d'exposition professionnelle de caractère indicatif. Cette directive a été rédigée en application de la directive 98/24/CE du Conseil concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail.

La directive 2006/15/CE établit une deuxième liste de VLEP indicatives pour 33 substances, dont le DEGME. La transposition de cette directive au niveau national par le décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007 reprend exactement le niveau des VLEP fixées dans la directive européenne.

Ainsi, pour le DEGME, une VLEP a été fixée :

Tableau 5 : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle du DEGME (n°CAS : 111-77-3)

| VLEP | | | | Mention |
|-------------------|-----|-------------------|-----|---------|
| 8 h | | Court terme | | |
| mg/m ³ | ppm | mg/m ³ | ppm | peau |
| 50,1 | 10 | - | - | |

⁴ La décision n° 1348/2008/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 modifie la directive 76/769/CEE du Conseil relative à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol, 2-(2-butoxyéthoxy)éthanol, diisocyanate de méthylènediphényle, cyclohexane et nitrate d'ammonium. Les substances inscrites en annexe I de la directive 76/769/CEE du conseil du 27 juillet 1976 sont maintenant inscrites en annexe VII dy règlement Reach.

- Le règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Le DEGME figure dans l'annexe II du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les substances interdites dans les produits cosmétiques.

3 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Aucune information disponible. Il n'y a aucune VTR.

4 Evaluations européennes ou internationales

Dans le cadre d'une évaluation européenne, l'ECB (European Chemicals Bureau (ECB), European Union Risk Assessment Report of 2-(2-methoxyethoxy-ethanol) (European Chemical Bureau, 1999) résume ses conclusions sur les dangers et les risques du DEGME :

- La majorité des études de toxicité aiguë disponibles ne suivent pas les lignes directrices classiques. Les données disponibles montrent une faible toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée (respectivement LD50 > 5500 mg/kg pc (rat) et 6540 mg/kg pc (lapin)).
- Le DEGME n'est pas classé irritant oculaire ou cutané ou sensibilisant.
- Les études de toxicité à doses répétées par voie orale chez l'animal exposé pendant 6 semaines montrent un NOAEL de 900 mg/kg/pc. Les données par voie inhalée ne montrent pas d'effets chez le rat à la plus forte concentration administrée (1060 mg/m³) pendant 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 90 jours. Une étude de toxicité par voie dermique montre plusieurs effets : diminution du poids de la rate, à des doses supérieures à 200 mg/kg pc et des modifications histopathologiques modérées au niveau du foie et une élévation de la calciurie à une dose supérieure à 40 mg/kg pc.
- Le DEGME n'est pas considéré comme génotoxique.
- Il n'existe pas de données de cancérogénicité disponibles.
- Dans les études de fertilité, aucun effet n'est observé après administration de DEGME dans l'eau de boisson à une dose de 4000 mg/kg pc (rat) ou par gavage à la dose de 610 mg/kg pc (souris). Une étude à doses répétées pendant 6 semaines chez le rat, montre une diminution du poids des testicules, une atrophie testiculaire et une altération de la production spermatique à la dose de 3600 mg/kg pc.
- Dans les études sur le développement, par voie orale, aucun effet tératogène ou embryotoxique n'est observé à la dose de 200 mg/kg pc/j. A la plus forte dose (>1800 mg/kg pc) des malformations viscérales intéressant particulièrement le système cardiovasculaire sont observées.

- Dans les études sur le développement ou l'administration est réalisée par voie cutanée, un NOAEL de 50 mg/Kg pc/j a pu être établie (Scortichini et coll, 1996).

5 Toxicocinétique

5.1 Absorption

Les éthers de glycol dérivés du diéthylène glycol peuvent pénétrer dans l'organisme par toutes les voies (respiratoire, digestive et percutanée). Néanmoins leur faible volatilité laisse supposer une faible exposition aux vapeurs par la voie respiratoire (Inserm 1999).

Des travaux sur différents éthers de glycol montrent un passage cutané chez l'humain de 35 à 2800 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$, ces taux d'absorptions variant en fonction inverse du poids moléculaire des composés: EGME > 2PG1ME > EGEE > EGEEA > EGnPE > EGBE > DEGME > DEGEE > DEGBE, INSERM, 1999). Le DEGME est absorbé à une vitesse de $0,206 \pm 0,156 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (solution pure à 98%, étude in vitro sur de l'épiderme isolé humain) (Dugard et coll., 1984).

5.2 Distribution

Les éthers de glycol sont largement distribués dans l'organisme. Il n'y a pas de données disponibles spécifiques au DEGME. Cependant, il n'y pas de raison pour qu'il ne se comporte pas comme d'autres éthers de glycol de la série éthylénique. Il est également vraisemblable que le DEGME et ses métabolites puissent traverser la barrière placentaire et se retrouver dans le fœtus (Inserm, 1999).

5.3 Métabolisme

Comme pour les éthers de glycol disposant d'un alcool primaire, la voie principale de métabolisation est l'oxydation du groupement hydroxy en aldéhyde (alkoxyaldéhyde) puis en acide (alkoxyacides) par des alcool- et aldéhyde-déshydrogénases. Les principaux métabolites sont l'acide 2-méthoxyéthoxyacétique (MEAA) et l'acide 2-méthoxyacétique (MAA) (respectivement 70 et 6%) (Inserm 1999, 2006).

Différents alcools comme l'éthanol, le propanol etc, peuvent interférer avec le métabolisme du DEGME par compétition au niveau des alcools déshydrogénases (Inserm, 2006). L'administration d'éthanol est connue pour son efficacité à atténuer les manifestations cliniques des intoxications par voie orale aux éthers de glycol.

5.4 Elimination

Comme pour les éthers de glycol possédant une fonction hydroxyle, la principale voie d'élimination est la voie urinaire sous la forme d'alkoxyacides. Chez le rat, et après administration unique par voie orale de DEGME marqué au [¹⁴C]-carbone, 86 à 90 % de la radioactivité est éliminée par les urines en 96 heures. Approximativement 3 % sont retrouvés dans les fèces et 5 % dans l'air expiré (Inserm, 1999 ; UE, 1999).

5.5 Paramètres influençant la pharmacocinétique

L'âge et le sexe peuvent influencer la pharmacocinétique des éthers de glycol, mais aucune donnée n'est disponible concernant le DEGME. Les expositions chroniques au DEGME induisent la synthèse d'alcool et d'aldéhyde déshydrogénases, comme le font d'autres éthers de glycol tels que l'EGME et l'EGBE, (Inserm, 1999).

6 Toxicité

6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

6.1.1 Données animales

6.1.1.1 Effets sur la fertilité

Chez la souris, une exposition par voie orale dans de l'eau de boisson contenant 2% de DEGME pendant 25 jours n'a pas montré d'effets testiculaires ni de modifications du poids des testicules, des vésicules séminales ou du lobe antérieur de la prostate (Nagano et al. 1984). Chez le rat, une exposition par voie orale à la dose de 2000 mg/kg/j pendant 20 jours conduit à une diminution du poids relatif des testicules (Kawamoto et coll., 1990) alors que l'inhalation de 30 à 216 ppm, 6 h/j pendant 13 semaines ne montre pas d'effet (Miller et coll., 1985). Chez le cochon d'Inde, une exposition par voie cutanée, de 40 à 1000 mg/kg, 6h/j et pendant 13 semaines n'a pas montré d'effets testiculaires (Hobson et coll., 1986). La seule étude positive (Kawamoto et coll., 1990a) identifiée dans le cadre de cette revue conduirait à un NOAEL de 1000 mg/kg/j pour une diminution du poids relatif testiculaire. Selon Cheever et coll (1988), la toxicité testiculaire serait due à la présence du métabolite MAA et non pas du MEAA.

Aucune donnée n'a été rapportée sur les effets éventuels du DEGME sur la fertilité chez la femelle.

6.1.1.2 Effets sur le développement

La toxicité sur le développement a été étudiée dans trois espèces animales : trois souches différentes de rats, Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1986), Alpk/Ap (dérivé du Wistar) (Doe, 1984) et Wistar (Yamano et coll., 1993), souris CD-1 (Schuler et coll. 1984) et des lapins blancs de Nouvelle Zélande (Scortichini et coll., 1986).

Le DEGME a été testé par différentes voies d'administration, cutanée chez le lapin (Scortichini et coll., 1986), intracutanée chez le rat (Doe 1984) et orale chez le rat (Hardin et coll., 1986 ; Yamano et coll., 1993) et la souris (Schuler et coll. 1984).

Les rates gestantes ont été soumises à l'exposition au DEGME du 7^{ème} au 16^{ème} (Hardin et coll., 1986), du 6^{ème} au 20^{ème} (Doe 1984) ou du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation (Yamano et coll., 1993), les souris du 7^{ème} au 14^{ème} jour et les lapines (Scortichini et coll., 1986) du 6^{ème} au 18^{ème} jour.

Les doses étaient comprises entre 0 et 5175 mg/kg/j par voie orale chez le rat (Hardin et coll., 1986 ; Yamano et coll., 1993) et de 0 à 1000 µL/kg pour la voie intra-cutanée. Chez la souris, une seule dose a été testée (4000 mg/kg/j) (Schuler et coll. 1984). Chez les lapins, les doses variaient entre 0 et 750 mg/kg/j (Scortichini et coll., 1986).

Il existe une toxicité maternelle caractérisée par une restriction de la prise alimentaire, une réduction de la prise de poids et, dans certaines espèces (lapin), une anémie mal caractérisée. Ces manifestations ont été observées pour des doses, par voie orale, de 1800 mg/kg/j chez le rat Wistar (NOAEL_{tm} : 600 mg/kg/j) et de 5175 mg/kg/j chez le rat Sprague-Dawley (NOAEL_{tm} : 2165 mg/kg/j), et par voie cutanée de 750 mg/kg/j chez le lapin (NOAEL_{tm} : 250 mg/kg/j).

Tableau 6 : Résumé des études identifiées concernant la toxicité maternelle et développementale:

| Auteur | Espèce | Voie administration | Toxicité maternelle | Atteintes développementales | |
|---------------------------|--------------|---------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | | | | Anomalies | NOAEL/LOAEL |
| Hardin et coll, 1986 | Rats SD | orale | NOAEL _{tm} : 2165 mg/kg/j | Malformations cardiovasculaires Malformations des côtes | NOAEL : 720 mg/kg/j LOAEL : 720 mg/kg/j |
| Yamano et coll, 1993 | Rats Wistar | orale | NOAEL _{tm} : 600mg/kg/j | Retards ossification + diminution poids du thymus | NOAEL: 200 mg/kg/j |
| Doe, 1984 | Rats Alpk/Ap | Sous-cutanée | Absence de toxicité maternelle | Diminution du poids de la portée à j1 postnatal * | NOAEL : 250 mg/kg/j |
| Schuler et coll, 1984 | Souris CD-1 | orale | LOAEL _{tm} : 4000 mg/kg/j | Diminution du nombre de petits de la portée | LOAEL : 4000 mg/kg/j |
| Scortichini et coll, 1996 | Lapins NZ | cutanée | NOAEL _{tm} : 250 mg/kg/j | Retards ossifications | NOAEL : 50 mg/kg/j ** |

* Cette différence de poids n'est plus observée au 5^{ème} jour post-natal. A noter que cet effet n'a pas été observé à 1000 mg/kg/j.

** Pour des vraies malformations, la LOAEL est de 750 mg/kg/j (uretère rétrocave, dilatation du pelvis rénal) aboutissant à un NOAEL de 250 mg/kg/j.

Le NOAEL de 50 mg/kg/j retenue dans l'étude de Scortichini et coll (1996) est fondée sur l'apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossifications de l'os hyoïdien à des proportions significativement plus élevées que celles du groupe témoin. Les ostéophytes sont considérés comme des anomalies mineures se produisant spontanément chez le lapin NZ (Stadler et coll, 1983). En revanche, les retards d'ossification de l'os hyoïdien sont considérés dans cette espèce et lignée (NZ) comme des indicateurs d'un retard de développement fœtal (Stadler et coll, 1983).

6.1.2 Données humaines

6.1.2.1 Etudes de cas individuels

Une étude rapporté la présence de malformations (uretère rétrocave, anomalies du septum ventriculaire et absence unilatérale de la 12^{ème} côte) chez un garçon de 5 ans dont la mère a été exposée au DEGME (et apparamment aussi à l'EGME) en travaillant dans l'industrie textile (Karaman et coll, 2002). Aucune information n'est apportée par les auteurs sur les circonstances de l'exposition (intensité, durée, période d'exposition au cours de la grossesse) et des imprécisions subsistent sur les éthers de glycol concernés. Il se pourrait que de telles malformations soient la conséquence d'une exposition à l'EGME.

6.1.2.2 Etudes épidémiologiques

Les risques liés à l'exposition à des produits et préparations contenant des éthers de glycol ont été estimés au sein d'une étude cas-témoins conduite entre 1989 et 1992 à partir de six registres de malformations dans quatre pays Européens (France, Italie, Pays-Bas, Écosse) (Cordier et al, 1997). L'exposition au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse a été évalué sur la base d'un descriptif détaillé des professions des mamans couplé à un jugement d'experts. Le risque global (toutes malformations) associé à l'exposition aux éthers de glycol était 1,44 [IC95 % 1,1-1,9]. Le risque était statistiquement augmenté pour plusieurs groupes de malformations, statistiquement significatif pour les anomalies du tube neural (OR = 1,94 [1,2-3,2]), les anomalies multiples ⁵ (OR = 2,0 [1,2-3,2]) et les fentes labiopalatines (OR = 1,97 [1,2-3,3]). Dans ce dernier groupe, une relation dose-effet était observée entre divers indices d'intensité d'exposition aux éthers de glycol et le risque de fente labiale isolée. Néanmoins, les éthers de glycol le plus souvent présents à cette époque dans les produits et préparations déclarés ou susceptibles d'être employés en fonction des métiers exercés étaient principalement l'EGBE et le DEGBE et dans une moindre mesure l'EGEE, le DEGEE, l'EGnPE et le DEGME (J. Févotte, communication personnelle). Il est donc difficile d'attribuer les anomalies observées au seul DEGME compte-tenu que, pour d'autres éthers de glycols alors employés, leur toxicité développementale est bien connue.

⁵ Les auteurs ont considéré comme anomalies multiples la survenue simultanée d'au moins deux anomalies si elles appartenaient à différents champs morphogénétiques cours de l'embryogenèse et si l'une des anomalies ne dérivait pas de l'autre à travers une cascade d'évènements.

Plus récemment, une étude de cohorte mère-enfant en population générale a été mise en place en Bretagne (cohorte PELAGIE). L'un de ses objectifs principaux était d'étudier les conséquences des expositions maternelles aux éthers de glycol sur la grossesse et le développement intra-utérin. Parmi les mères qui ont fait l'objet d'un prélèvement d'urine au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et de dosages de divers métabolites alkoxyacides d'éthers de glycol, le MEAA (principal métabolite du DEGME) a été détecté dans 55 % des cas (319 sur 580) (Cordier et coll. 2012). Les concentrations mesurées parmi les valeurs détectables, variaient entre 0,06 (correspondant à la limite de détection) et 3,9 mg/L (médiane, 0,23 mg/L). Le MAA, métabolite mineur du DEGME, a été détecté chez 167 mères (28,8%) avec des concentrations parmi les valeurs détectables comprises entre 0,06 et 2,97 mg/L (médiane, 0,09 mg/L). Pour comparaison, d'autres métabolites tels que le BAA (métabolite de l'EGBE) et le PhAA (métabolite de l'EGPhE) ont été détectés chez 92,4 et 92,9 % des mères. Aucune association n'a été retrouvée entre les expositions au MEAA et le risque de survenue de malformations (tout type confondus) tout comme des anomalies de l'appareil urinaire, des membres ou des fentes labio-palatines. Des résultats similaires ont été observés pour le MAA dont sa présence pourrait être liée à une exposition au DEGME.

Dans une autre étude réalisée au sein de la cohorte PELAGIE, l'association entre l'exposition aux éthers de glycol et le délai nécessaire à concevoir a été étudiée sur un échantillon de 519 mères (Garlantezec et coll., 2013). La distribution des concentrations du MEAA et du MAA dans les urines était identique à celle observée chez les 580 femmes étudiées par Cordier et coll (2012). Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition aux éthers de glycol et la durée nécessaire à concevoir.

6.1.1 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Aucune donnée disponible

6.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

6.2.1. Toxicité hépatique

L'administration répétée d'éthers de glycol produit parfois des altérations fonctionnelles et/ou histologiques hépatiques. Elles sont toujours bénignes (modulation d'activités enzymatiques, gonflement des hépatocytes, augmentation du poids du foie) et traduiraient plus une réponse métabolique adaptative qu'un effet toxique hépatique.

Dans le cas du DEGME, des rats ont reçu 500, 1000 ou 2000 mg/kg/j, par voie orale, pendant 20 jours (Kawamoto et coll., 1990a et b, 1992). A la dose la plus élevée, le poids relatif du

foie était diminué et l'activité des enzymes microsomales du métabolisme hépatique augmentée. En revanche, il n'y avait pas de modification des activités de l'alcool déshydrogénase et de la gamma-glutamyltranspeptidase. Hobson et coll. (1986) ont administré, par voie percutanée, 40, 200 ou 1000 mg/kg/j de DEGME à des cobayes, 6 heures par jour/5 jours par semaine, pendant 13 semaines. Ils ont observé une diminution du poids de la rate à partir de 200 mg/kg/j (NOAEL : 40 mg/kg/j), une augmentation significative de la calciurie à toutes les doses (LOAEL : 40 mg/kg/j) ainsi qu'une discrète stéatose périportale dans tous les groupes traités (2 sur 6 animaux dans le groupe exposé à 40 mg/kg/j contre 0 sur 7 dans le groupe témoin ; $p = 0,18$).

Les cobayes, tout comme les lapins, possèdent un métabolisme calcique très particulier qui les distingue des autres mammifères. En effet, cobayes et lapins, absorbent sans restriction le calcium apporté par le bol alimentaire. Chez l'Homme, comme chez la plupart des mammifères, seul le calcium nécessaire est absorbé. Ce métabolisme particulier chez le cobaye, induit une élimination permanente et élevée de calcium par les urines qui facilite la formation, très fréquente et de manière spontanée, de dépôts cristallins (cristallurie) et de calculs urinaires. Il apparait des travaux de Hobson et coll (1986) que le DEGME augmente significativement la calciurie par rapport au groupe témoin. En absence d'une augmentation de résorption osseuse, de minéralisation rénale, d'atteinte rénale et d'une augmentation de la calcémie, les auteurs suggèrent que les métabolites acides du DEGME (excrétés par les urines) sont à l'origine, par chélation, de la formation des sels de calcium. La formation de ces sels faciliteraient l'excrétion urinaire de calcium en diminuant la concentration en ions calciums disponible pour la réabsorption tubulaire. Tenant compte de ces éléments, on peut raisonnablement considérer que la calciurie induite par le DEGME est espèce-spécifiques et non transposable à l'Homme.

6.2.2 Toxicité rénale

Une atteinte rénale a été observée dans de nombreuses études de la toxicité d'éthers de glycol. Il s'agit toujours d'une atteinte tubulaire. Une telle atteinte tubulaire rénale a été observée chez des rats ayant consommé une eau additionnée de 3 à 5 % de DEGME pendant 11 à 64 jours (Kesten et coll., 1939 selon Inserm 1999).

6.2.3 Toxicité neurologique

Si l'on écarte les signes de dépression du système nerveux central ⁶ observés dans les études où des éthers de glycol sont administrés à fortes doses, très peu de publications rapportent des effets neurotoxiques de ces solvants. Le DEGME n'a pas d'effet *in vitro* sur les courants membranaires induits par le N-méthylaspartate (Musshoff et coll. 1999)

6.2.4 Effets hématotoxiques

Certains éthers de glycol sont hémolysants. Cet effet n'a jamais été rapporté pour le DEGME. Kawamoto et coll (1990a) ont observé chez le rat à la dose d'exposition par voie orale de 1000 mg/kg/j pendant 20 jours une diminution du poids du thymus accompagnée d'une déplétion lymphocytaire. Cette observation pourrait être assimilée à un effet immunosuppresseur (NOAEL de 500 mg/kg/j).

6.3 Toxicité chronique et cancérogénicité .

6.3.1. Données animales

Quelques données de génotoxicité ont été rapportées dans le European Chemicals : Bureau : Risk Assessment Report de l'UE (2000) sur la base de rapports industriels (BASF et Hoechst). Les essais de mutation reverse des souches de *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique se sont avérés négatifs. Des essais d'aberration chromosomique sur des cellules V79 avec ou sans activation métabolique (OCDE n°473) ont été également négatifs.

Il n'existe pas d'études de cancérogenèse chez l'animal pour le DEGME.

6.3.2. Données humaines

A la suite d'une étude conduite parmi le personnel de la Royal Navy britannique sur les facteurs de risque professionnels de cancer du testicule, il a été émis l'hypothèse d'un rôle étiologique de certains éthers de glycol dont le DEGME (Ryder et coll., 1997). Cent dix cas diagnostiqués entre 1976 et 1994 ont été identifiés à partir des registres militaires d'hospitalisation et d'arrêts maladie. Quatre témoins ont été appariés à chaque cas sur la date de naissance et la durée de service, par tirage au sort à partir des listes du personnel. Les différentes affectations ont

⁶ La dépression du système nerveux central est un syndrome qui se caractérise par une diminution de l'état de conscience (vigilance) pouvant aller jusqu'au coma et pouvant être associé à une diversité de signes : somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice, etc.

été obtenues auprès de l'administration, ainsi que les doses cumulées d'exposition aux radiations. C'est dans le secteur aviation que le risque de cancer du testicule était particulièrement élevé (OR = 1,90 [1,0-3,5]) et plus particulièrement chez les mécaniciens (OR = 2,3 [1,2-4,5]). Les auteurs ont évoqué comme cause possible le contact régulier avec les carburants d'avion contenant 0,15 % d'EGME puis de DEGME plus récemment. Toutefois, la portée de cette étude est limitée du fait de l'absence de mesures des expositions (directe ou indirecte) et de l'absence de plausibilité biologique dans l'état actuel des connaissances (cf données animales).

6.4 Autres données

6.4.1 Toxicité aiguë

D'une manière générale, en raison de la faible volatilité des éthers de glycol, les intoxications systémiques produites par inhalation sont rarement sévères et, aux concentrations de vapeur saturantes, les animaux exposés présentent principalement des signes d'irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes. À doses externe égales, les intoxications produites par administration digestive sont plus sévères que celles résultant de l'application cutanée des éthers de glycol. Cependant, ces derniers sont bien absorbés à travers la peau et peuvent être également responsables d'intoxications systémiques. Ces intoxications montrent qu'à l'instar de n'importe quel solvant organique, ils induisent une dépression du système nerveux central et qu'en cas de surdosage massif une atteinte rénale, principalement tubulaire, est produite.

La DL50 du DEGME administré par voie orale est de 4,16 g/kg chez le cobaye, 7,19 g/kg chez le lapin, 9,21 g/kg chez le rat et 2,61 g/kg chez la souris (RTECS, 1999, Inserm 1999). Le seul effet toxique rapporté est une dépression du système nerveux central, mais les effets hématologiques et testiculaires potentiellement associés n'ont pas été recherchés.

Aucune donnée d'intoxication aiguë ou formellement prouvée et spécifique au DEGME n'a été rapportée chez l'Homme.

6.4.2 Toxicité locale

6.4.2.1 Irritation cutanée

Les éthers de glycol ont un pouvoir irritant nul ou faible pour la peau, en cas de contact bref. En revanche, ils peuvent tous être responsables de dermites d'irritation en cas de contact répété et certains d'entre eux sont fortement irritants en cas de contact cutané prolongé. Le DEGME est non irritant chez le lapin (ECETOC, 1995).

6.4.2.2 Irritation oculaire

Le DEGME est considéré comme modérément irritant (hyperhémie, oedème conjonctival, oedème cornéen) chez le lapin (RTECS, 1999 ; Inserm 1999).

6.4.2.3 Irritation respiratoire

D'une manière générale, à forte concentration, les vapeurs ou les aérosols d'éthers de glycol sont irritants pour les voies respiratoires (Inserm, 1999). Cependant, il n'existe pas de données spécifiques concernant le DEGME.

6.4.2.4 Sensibilisation

D'une manière générale, la plupart des éthers de glycol ne sont pas sensibilisants (Inserm, 1999). Cependant, il n'existe pas de données spécifiques concernant le DEGME.

7 Mécanisme d'action

Il est admis que la plupart des effets toxiques des éthers de glycol possédant un alcool primaire sont attribuables aux alkoxyaldéhydes et/ou aux alkoxyacides. Les effets toxiques imputables au DEGME proviennent donc, selon toute vraisemblance, de la toxicité des métabolites majoritaires alkoxyaldéhydes (MEALD) et/ou alkoxyacides (MEAA). Néanmoins, il n'existe pas à l'heure actuelle d'études spécifiques portant sur la toxicité du MEALD et du MEAA ni sur leur mécanisme d'action. Par ailleurs, il est difficile d'extrapoler la diversité de mécanismes d'actions attribuables aux alkoxy-métabolites étudiés dans la littérature (principalement MALD/MAA, EALD/EAA, BALD/BAA) dans la mesure où ces mécanismes se sont adressés spécifiquement aux effets testiculaires (observés à des doses de 2000 mg/kg/j pour le DEGME) ou hémolytiques (non observés pour le DEGME). Dans le cas du DEGME, il est difficile d'attribuer au MEAA et/ou au MAA la paternité des effets observés, en particulier sur l'effet le plus sensible, le retard d'ossifications. Une étude (Scofield et coll, 1990) s'est penchée sur les effets du DEGME et du EGME sur la prolifération cellulaire et la sécrétion de protéoglycanes d'une culture de cellules provenant de bourgeons embryonnaires des membres antérieures (un modèle couramment employé pour étudier la différenciation des chondrocytes). Il apparaît que le DEGME, tout comme l'EGME et le MAA (le MEAA n'a pas été étudié), diminuent la sécrétion de protéoglycanes et la prolifération cellulaire et augmentent le nombre de cellules apoptotiques. Le fait que ces effets soient observés pour le DEGME à des concentrations molaires 7 fois supérieures à celles de l'EGME, laissent penser que dans le cas du DEGME, c'est le MAA et non pas le le MEAA qui en serait responsable (rappelons que le MAA, qui est l'unique métabolite acide de EGME, ne représente que 6 % des métabolites acides du DEGME alors que le MEAA représente 70% des métabolites).

8 Résumé des effets observés

Les données toxicologiques chez l'animal portant sur la fertilité chez le mâle montrent, d'une manière générale, une absence d'effet ou des effets à des doses d'exposition élevées supérieures à 1000 mg/kg/j par voie orale.

Les effets sur le développement mis en évidence chez l'animal de laboratoire montrent principalement la présence de malformations cardiovasculaires (NOAEL : 720 mg/kg/j par voie orale), une diminution du poids de la portée (NOAEL : 250 mg/kg/j par voie sous-cutanée) et des retards d'ossification, en particulier de l'os hyoïde (NOAEL : 50 mg/kg/j par voie cutanée).

Parmi les autres effets à signaler, le DEGME induit une hypercalciurie chez le cochon d'Inde (LOAEL : 40 mg/kg/j par voie cutané). Etant donnée la particularité du métabolisme du calcium chez le cochon d'Inde, ces effets sont considérés comme espèce-spécifiques et non transposables à l'Homme.

Tableau 7: Tableau récapitulatif des NOAELs issus de données expérimentales

| | NOAEL / voie d'exposition/espèce ⁷ | Effet observé, type d'étude ⁸ | Population cible à considérer |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| NOAEL dvpt <i>in-utero</i> | 720 mg/kg/j, Voie orale du 7 ^{ème} jours au 16 ^{ème} jours de gestation, Rats SD | Malformations cardiovasculaires Malformations des côtes (Hardin et coll, 1986). NOAEL _{tm} : 2165 mg/kg/j | Femmes enceintes |
| | 200 mg/kg/j, voie orale du 6 ^{ème} jours au 17 ^{ème} jours de gestation, Rats Wistar | Retards ossification + diminution poids du thymus (Yamano et coll, 1993). NOAEL _{tm} : 600mg/kg/j | Femmes enceintes |
| | 250 mg/kg/j, voie sous-cutanée du 6 ^{ème} jours au 20 ^{ème} jours de gestation, Rats AlpK/Ap | Diminution du poids de la portée à j1 postnatal (Doe, 1984) Absence de toxicité maternelle. NOAEL=250 mg/kg/j | Femmes enceintes |
| | 50 mg/kg/j, Lapins NZ, voie cutanée du 6 ^{ème} jours au 18 ^{ème} jours de gestation. | Retards d'ossification, Apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. NOAEL _{tm} : 250 mg/kg/j. (Scortichini et coll, 1996) | Femmes enceintes |

⁷ Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

⁸ Renseigner l'effet critique identifié pour une période d'exposition donnée : atteinte testiculaire, embryotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, foetotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, effet sur le développement post-natal précoce ou pré-pubertaire avec ou sans toxicité maternelle

9 Conclusion

Le DEGME induit une hypercalciurie chez le cochon d'Inde (LOAEL : 40 mg/kg/j par voie cutané). Etant donnée la particularité du métabolisme du calcium chez le cochon d'Inde, ces effets sont considérés comme espèce-spécifiques et non transposables à l'Homme.

Le NOAEL de 50 mg/kg/j retenue dans l'étude de Scortichini et coll (1996) est fondée sur l'apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossifications de l'os hyoïdien chez le Lapin à des proportions significativement plus élevées que celles du groupe témoin. Les ostéophytes sont considérés comme des anomalies mineures se produisant spontanément chez le lapin NZ (Stadler et coll, 1983). En revanche, les retards d'ossification de l'os hyoïdien sont considérés dans cette espèce et lignée (NZ) comme des indicateurs d'un retard de développement fœtal (Stadler et coll, 1983). Le NOAEL de 50 mg/kg/j est donc retenu. Au final, l'étude Scortichini et coll, 1996 étant considéré comme une étude de bonne qualité et ayant la dose d'exposition externe par voie orale la plus faible, devrait être retenue pour l'évaluation du risque sanitaire afin de protégé la sous population de femme enceinte.

| Conditions d'exposition (voie, durée du traitement, période d'exposition) | Type d'effet | NOAEL et espèce | Nature d'effet | Période d'exposition humaine correspondante | Références |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| Voie cutanée du 6 ^{ème} jours au 18 ^{ème} jours de gestation. | Effet lié à une exposition pré-natale | 50 mg/kg/j, Lapins NZ | Retards d'ossification, Apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. NOAEL _{tm} : 250 mg/kg/j. | Femmes enceintes | (Scortichini et coll, 1996) |

Date de validation du rapport d'expertise collective par :

- le groupe de travail : Perturbateurs endocriniens
- le comité d'experts spécialisé : 11 décembre 2014

Signatures :

Maisons-Alfort, le _____,

Au nom des experts du GT
« Perturbateurs endocriniens »,

C Emond
Le président du GT

Maisons-Alfort, le _____,

Au nom des experts du CES
« Caractérisation des dangers des substances et
valeurs toxicologiques de référence »,

M Guerbet
Le président du CES

10 Bibliographie

Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB. Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988 Jun 15;94(1):150-9.

Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananché B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. Epidemiology.* 1997 Jul;8(4):355-63.

Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallet N, Roig B, Pulkkinen J, Chevrier C, Multigner L. Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology.* 2012 Nov;23(6):806-12.

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

Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect.* 1984 Aug;57:193-7.

ECETOC, The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. 1995, *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol of Chemicals* 1995,64: 1-348

Ethers de glycols. Quels risques pour la santé. Expertise collective de l'INSERM. Les éditions INSERM, 1999.

European Chemicals Bureau : European Union Risk Assessment Report : 2-(2-methoxyethoxy) ethanol, 1999, ISBN 92-828-8398.

European Chemicals Bureau : European Union Risk Assessment Report : 2-(2-methoxyethoxy) ethanol, 2000, ISBN 92-828-8399-X.

Garlantézec R, Warembourg C, Monfort C, Labat L, Pulkkinen J, Bonvallet N, Multigner L, Chevrier C, Cordier S. Urinary glycol ether metabolites in women and time to pregnancy: the PELAGIE cohort. *Environ Health Perspect.* 2013 Oct;121(10):1167-73.

Hardin BD, Goad PT, Burg JR. Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol.* 1986 Apr;6(3):430-9.

Hobson DW, D'Addario AP, Bruner RH, Uddin DE. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 Feb;6(2):339-48.

Inserm, Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ?, Expertise collective, Edition Inserm, 1999, ISBN 2-85598-761-X.

Karaman MI, Gürdal M, Oztürk M, Kanberoğlu H. Maternal exposure to diethylene glycol monomethyl ether: a possible role in the etiology of retrocaval ureter. *J Pediatr Surg.* 2002 Aug;37(8):E23.

Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol.* 44: 602-8, 1990 a.

Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology.* 62: 265-74, 1990 b

Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic gamma-glutamyl transpeptidase. *Toxicology.* 1992 Nov 22;76(1):49-57.

Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS, Weiss SK. Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1985 Dec;5(6 Pt 1):1174-9.

Musshoff U, Madeja M, Binding N, Witting U, Speckmann EJ. Effects of 2-phenoxyethanol on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated ion currents. *Arch Toxicol.* 1999 Feb;73(1):55-9.

Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect.* 1984 Aug;57:75-84.

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

Ryder SJ, Crawford PI, Pethybridge RJ. Is testicular cancer an occupational disease? A case-control study of Royal Naval personnel. *J R Nav Med Serv.* 1997;83(3):130-46.

Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V, Smith K. Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environ Health Perspect.* 1984 Aug;57:141-6.

Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 Jul;7(1):68-75.

Scofield EH, Henderson WM, Funk AB, Anderson GL, Smith MA. Diethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monomethyl ether and the metabolite, 2-methoxyacetic acid affect in vitro chondrogenesis. *Reprod Toxicol.* 2006 Nov;22(4):718-24.

Stadler J, Kessedjian MJ, Perraud J. Use of the New Zealand white rabbit in teratology: incidence of spontaneous and drug-induced malformations. *Food Chem Toxicol.* 1983 Oct;21(5):631-6.

Yamano T, Noda T, Shimizu M, Morita S, Nagahama M. Effects of diethylene glycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1993 Feb;24(2):228-35.

ANNEXES

Annexe :

Annexe I : Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse

Mentionner les mots clefs utilisés : DEGME (diéthylène glycol monométhyl éther), n°CAS 111-77-3.

Mentionner la date de recherche : novembre 2014

Bases de données consultées

- TOXNET
- ChemIDplus
- Toxline
- INCHEM :
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- Fiches du CSST (français) : www.reptox.csst.qc.ca/
- OCDE-SIDS initial assessment profile :
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html> et
<http://webnet3.oecd.org/echempportal/et>
- EPA
- IARC
- NTP
- DART
- CDC Chemical Emergency Response and
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry.
- CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents
- CCHST Canadian Center for Occupational Health and Safety (French);
- INRS Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques
- NICNAS Australian government - National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, chemical assessment reports
- PUBMED
- NIEHS http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
- Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : _
- Chemfinder
- EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles
- OEHHA
- Santé Canada
- RIVM
- JECFA (ADI/ TDI)
- OMS
- FURETOX.

- TERA-ITER (International Toxicity Estimates for Risk Assessment).
- JMPR (Joint Meeting on Pesticides Residues)
- EPA Pesticide reregistration status (fact sheets)
- AGRITOX (AFSSA, DIVE)
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety).

•

Annexe I - extrait du rapport d'Environnement Canada et Santé Canada : Evaluation préalable pour le Défi concernant le 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol - février 2009

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet ² /Résultats |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Animal de laboratoire et <i>in vitro</i> | |
| Toxicité aiguë | <p>DL₅₀ la plus faible, par voie orale (cobaye) = 4 160 mg/kg-p.c. (Smyth <i>et al.</i>, 1941) [autres études : Smyth <i>et al.</i>, 1941; MB Research Laboratories Inc., 1977a; Krasavage et Terhaar, 1981; Union Carbide Corporation, 1984.]</p> <p>DL₅₀ la plus faible, par voie cutanée (lapin) = 6 540 mg/kg-p.c. (Union carbide, 1967) [autres études : Browning, 1965; MB Research Laboratories Inc., 1977b; Krasavage et Terhaar, 1981.]</p> <p>CL₅₀ la plus faible, par inhalation (rat, 1 heure) = > 200 mg/L (aucun cas de mortalité (0/10), aucun signe de toxicité clinique observé, taches foncées sur le foie et les reins chez 3 animaux), soit 200 000 mg/m³ (MB Research Laboratories Inc., 1977c). [autres études sur la toxicité par inhalation : BASF AG, 1960; Union Carbide Corporation, 1984.]</p> |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet ² /Résultats |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxicité à court terme, doses répétées | <p>DME(N)O la plus faible, par voie orale = 1 000 mg/kg-p.c./j. (rats Wistar, 4 à 8 rats mâles/groupe, gavage, 20 jours) basé sur un poids relatif du thymus réduit de façon importante. Aucun changement du poids absolu des organes n'a été signalé. À des doses plus élevées (2 000 mg/kg-p.c./j.), une baisse significative du poids relatif des testicules et une grave diminution des lymphocytes dans le cortex du thymus ont été observées. DSEO = 500 mg/kg-p.c./j. (Kawamoto <i>et al.</i>, 1990).</p> <p>[autres études : effets observés sur le poids du corps et des organes, notamment le thymus, les testicules, le foie, les reins, la rate, le cerveau, le cœur, l'hypophyse et les paramètres hématologiques (Smyth et Carpenter, 1948²; Krasavage et Vlaovic, 1982; Nagano <i>et al.</i>, 1984; Schuler <i>et al.</i>, 1984; Hardin <i>et al.</i>, 1986; Kawamoto et Kodama, 1989; Kawamoto <i>et al.</i>, 1990, 1991, 1992; Smialowicz <i>et al.</i>, 1992; Yamano <i>et al.</i>, 1993).]</p> <p>DME(N)O la plus faible, par voie cutanée = 750 mg/kg-p.c./j (lapines gravides, 25/groupe, jours de gestation 6 à 18), d'après les effets de toxicité maternelle, notamment la diminution significative du nombre de globules rouges et des valeurs d'hématocrite, et la réduction du gain en poids corporel. DSE(N)O par voie cutanée = 250 mg/kg-p.c./j. (Dow Chemical, 1983a, b; Scortichini <i>et al.</i>, 1986.).</p> |

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxicité subchronique | <p>Aucun effet attribuable à l'exposition n'a été enregistré chez les rats ayant reçu de l'EMDEG à 1 % dans l'eau potable (1 400 mg/kg-p.c./j, 4 rats/groupe) pendant 110 jours. Les 4 rats traités ainsi que 5 autres rats ont ensuite reçu de l'EMDEG en concentration de 3 à 5 % dans l'eau potable (4 200 à 7 000 mg/kg-p.c./j) pendant 11 à 64 jours. Un sujet est mort le 64^e jour. Des dommages aux reins ont été observés chez 3 rats, dont 2 sacrifiés à 28 jours et 1 à 45 jours. On a enregistré une baisse de la consommation d'eau potable (aucune autre précision) [Kesten <i>et al.</i>, 1939]. [Aucune autre étude sur la toxicité par voie orale n'a été recensée.]</p> <p>La Commission européenne (EURAR, 2000) a défini un seuil d'effets « marginal » par voie cutanée (DMEO la plus faible, par voie cutanée) de 40 mg/kg-p.c./j (cobaye; 6 sujets/dose; exposition par voie cutanée : 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines), d'après les légers changements histopathologiques observés au niveau du foie et la concentration élevée de calcium dans l'urine. Aux doses plus élevées (≥ 200 mg/kg-p.c./j), on a noté une hausse significative des concentrations de lactico-déshydrogénase et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, une baisse significative du poids de la rate, ainsi qu'une hausse significative des modifications graisseuses au niveau des cellules hépatiques (Hobson <i>et al.</i>, 1986).</p> <p>CSE(N)O par inhalation = ≥ 216 ppm, soit 1 060 mg/m³ (la plus forte concentration à l'essai) [rats F344, 10/sexe/groupe, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 90 jours]. On n'a observé aucun effet attribuable au traitement sur le poids corporel, le poids des organes, ou sur les résultats des analyses hématologiques, des analyses de chimie clinique, des analyses d'urine ainsi des examens cliniques et histopathologiques (Miller <i>et al.</i>, 1985).</p> |
| Toxicité chronique et cancérogénicité | Aucune donnée recensée |

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effet ² /Résultats |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxicité sur le plan de la reproduction | <p>DME(N)O la plus faible, par voie orale = 2 000 mg/kg-p.c./j (rats Wistar, 4 à 8 mâles/groupe, gavage pendant 20 jours), d'après la baisse significative du poids relatif des testicules. Aucun changement du poids absolu des organes n'a été signalé. DSE(N)O par voie orale = 1 000 mg/kg-p.c./j (Kawamoto <i>et al.</i>, 1990).</p> <p>Bien qu'une augmentation importante du poids relatif des testicules ait été observée à 1 800 mg/kg-p.c./j. (rats albinos, 10 mâles/groupe, gavage pendant 6 semaines), le poids absolu des testicules n'a pas changé à cette concentration. Il est possible que les changements du poids relatif des testicules soient la conséquence d'une baisse importante du poids corporel du rat. À des doses plus élevées (3 600 mg/kg-p.c./j.), une baisse significative du poids absolu et relatif des testicules, conséquence d'une atrophie testiculaire ainsi qu'une dégénérescence des spermatozoïdes ou une hypospermie dans l'épididyme ont été observées. DSE(N)O par voie orale = 900 mg/kg-p.c./j (Krasavage et Vlaovic, 1982).</p> <p>[Autres études : Nagano <i>et al.</i>, 1984 (EMDEG à 2 % administré à des souris mâles {4/groupe} dans l'eau potable, soit 4 000 mg/kg-p.c. par jour, pendant 25 jours. Enregistrement d'une légère baisse du poids des testicules, mais n'atteignant pas un degré statistiquement significatif)].</p> |

Annexe II : Références Bibliographiques utilisées lors de l'élaboration de cette synthèse

Mots clefs utilisés :

- diéthylène glycol monométhyl éther
- DEGME
- CAS N° 111-77-3

Date de recherche : Février 2010

- TOXNET (Haz-Map), disponible sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- European Chemicals Bureau : European Union Risk Assessment Report : 2-(2-methoxyethoxy)ethanol 1999, disponible sur <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>
- Fiche toxicologique du 2-(2 -Méthoxyéthoxy)éthanol – INRS, FT 222, 2006
- Environnement Canada / Santé Canada, Evaluation préalable pour le Défi concernant le 2-(2 -Méthoxyéthoxy)éthanol, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 111-77-3, février 2009
- IUCLID, 1998

Annexe III : Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse

Mots clefs utilisés :

- diethylene glycol monomethyl ether
- DEGME
- CAS N° 111-77-3

Début recherche : 08/02/2010

- ECB : EURAR /ESIS
- TOXNET
- IUCLID
- INCHEM <http://www.inchem.org/index.html>
- Fiches du CSST (français) www.reptox.csst.gc.ca/
- OCDE-SIDS initial assessment profile. Consultable à l'adresse suivante : <http://webnet3.oecd.org/echempportal/>
- IARC
- ATSDR
- CDC Chemical Emergency Response
- CEHRH Expert Panel Reports and Monographs of the American NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) : <http://cerhr.niehs.nih.gov/>
- BIA GESTIS <http://biade.itrust.de/biaen/lpext.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0>
- CCHST Canadian Center for Occupational Health and Safety (available online with a subscription) <http://ccinfoweb.cchst.ca/> (French)
- Site de l'EPA danois
- INERIS
- INRS : Fiche toxicologique du DEGME
- NIOSH Pocket Guide
- Database search application.
- <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/index.html>
- OPPT <http://www.epa.gov/chemfact/>
- Site de l'OSHA
- RAIS Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System : <http://risk.lsd.ornl.gov/>
- Santé Canada : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot-3/index-fra.php>
- SIDS <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>

- Centre International de Sécurité et de Santé au Travail (CIS) Bases de données bibliographiques et Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail <http://www.ilo.org/public/french/protection/safework/cis/products/dbs.htm>



**Filières, usages et expositions liées à la présence de
substances PE et/ou R2 dans les produits de
consommation**

2-(2(méthoxyéthoxy)éthanol

(DEGME)

(n° CAS : 111-77-3)

Saisine « n° 2009-SA-0331 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisés
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »**

Groupe de travail

« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »

Novembre 2015

Mots clés

DEGME, substances reprotoxiques, perturbateur endocrinien, produits de consommation, exposition.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche

Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBiGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Carole LEROUX– Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Céline DUBOIS - Chef de projet scientifique - Anses

M Stéphane LECOMTE- Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Audrey MALRAT DOMENGE - Chef de projet scientifique – Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité - Anses

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Lauranne VERINES-JOIN – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Anita VIGOUROUX-VILARD– Chargée de projet scientifique – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

Mme Véronique QUESNEL– Assistante – Anses

SOMMAIRE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Présentation des intervenants..... | 3 |
| Sigles et abréviations | 7 |
| Liste des tableaux..... | 9 |
| 1 Présentation de la substance..... | 10 |
| 1.1 Identité de la substance | 11 |
| 1.2 Propriétés physico-chimiques du DEGME..... | 12 |
| 1.3 Synthèse du DEGME | 13 |
| 2 Réglementation..... | 14 |
| 3 Résultats de l'enquête de filières..... | 18 |
| 3.1 Production, distribution et importation du DEGME | 18 |
| 3.1.1 Informations issues de la bibliographie | 18 |
| 3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières | 18 |
| 3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités | 19 |
| 3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie | 23 |
| 3.2.1.1 Industrie chimique | 23 |
| 3.2.1.2 Industrie agrochimique | 24 |
| 3.2.1.3 Industrie de l'électronique | 24 |
| 3.2.1.4 Autres secteurs | 24 |
| 3.2.2 Usages identifiés via les industriels..... | 25 |
| 3.3 Contact auprès des fédérations | 25 |
| 4 Résultats de l'extraction des bases de données | 26 |
| 4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC)..... | 26 |
| 4.2 Extraction de la base de données Sepia..... | 27 |
| 5 Synthèse des mélanges et articles identifiés | 29 |
| 6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs..... | 30 |
| 6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur..... | 30 |
| 6.2 Données sur les poussières sédimentées | 31 |
| 7 Discussions et conclusions | 32 |
| 8 Références bibliographiques | 34 |
| ANNEXES..... | 36 |

Sigles et abréviations

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CARSAT : Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail

CAS : Chemical Abstract Service

CDC : Center for Disease Control and prevention

CE : Commission européenne

CESE : Comité économique et social européen

CMR : Cancérogène, mutagène et reprotoxique

COV : Composé organique volatil

CLP : Classification, Labelling and Packaging

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

CSST : Commission de la santé et de la sécurité au travail

DEGME : DiEthylène Glycol Méthyl Ether

ECHA : European CHemicals Agency - Agence européenne des produits chimiques

EINECS : European INventory of Existing Commercial chemical Substances

ERS : Evaluation des risques sanitaires

ESIS : European chemical Substances Information System

FDS : Fiche de données de sécurité

FIPEC : Fédération des industries de peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs

HPV : High Production Volume

HSDB : Hazardous Substances DataBase

Ineris : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRS : Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IPCS : International Programme on Chemical Safety

IUCLID : International Uniform Chemical Information Database

JO : Journal officiel

Koc : Coefficient d'adsorption du sol

Kow : Coefficient de partage octanol-eau

LD : Limite de détection

LIE : Limite inférieure d'explosivité

LQ : Limite de quantification

LSE : Limite supérieure d'explosivité

NAF : Nomenclature des activités françaises

NTP : National Toxicology Program

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique

OSPA : Association des producteurs de solvants oxygénés

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals - Enregistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction applicables aux substances chimiques

SFT : Société française de toxicologie

SGH : Système global harmonisé

UE : Union européenne

UFIP : Union française des industries pétrolières

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

Liste des tableaux

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Identité de la substance | 11 |
| Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DEGME | 12 |
| Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du DEGME (n°CAS : 111-77-3) selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008 | 14 |
| Tableau 4 : Entrée 3 de l'annexe XVII du règlement REACH..... | 15 |
| Tableau 5 : Valeur limite d'exposition professionnelle du DEGME (n° CAS : 111-77-3) | 17 |
| Tableau 6 : Comparaison des secteurs d'activité recensés dans la bibliographie et lors de l'enquête de filières..... | 20 |
| Tableau 7 : Surfaces de parquet fabriquées et quantités de DEGME mises en œuvre en France déclarées par l'industriel | 25 |
| Tableau 8 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) : produits contenant du DEGME destinés au grand public | 26 |
| Tableau 9 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) : produits contenant du DEGME destinés aux professionnels..... | 26 |
| Tableau 10 : Synthèse des produits contenant du DEGME à destination de la population générale et/ou professionnelle..... | 27 |
| Tableau 11 : Pourcentages et nombre de mélanges de la base Sepia contenant du DEGME par intervalles de concentration..... | 28 |
| Tableau 12 : Synthèse des usages répertoriés..... | 29 |
| Tableau 13 : Concentrations de DEGME relevées dans l'air intérieur ($\mu\text{g.m}^{-3}$) | 31 |

1 Présentation de la substance

Le 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol, de formule brute $C_5H_{12}O_3$, est également désigné sous le nom de DEGME (Diéthylène Glycol Monométhyl Ether). A pression et température ambiante, il se présente sous la forme d'un liquide incolore (UE*, 1999 ; INRS*, 2004)¹.

Il fait partie de la famille des éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol (éther de glycol de série E).

Le DEGME entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que substance reprotoxique de catégorie 2 (cf. Partie réglementation).

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en termes de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE².

En 2008, le règlement CLP ³(règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) a introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI dudit règlement CLP et coexistent jusqu'en 2015. Le règlement CLP remplace la classification préexistante des substances CMR par une nouvelle classification. Ainsi les anciennes catégories 1,2 ou 3 pour les CMR de la directive 67/548/CEE sont remplacées par les catégories 1A, 1B ou 2.

De même, le terme « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE est remplacé par le terme « mélange » dans le règlement CLP. Par conséquent la classification et les termes utilisés dans les différents documents, rapports, notes d'expertise collective et avis, sont ceux en vigueur dans le cadre du règlement CLP n° 1272/2008.

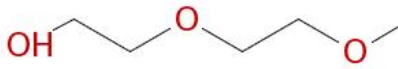
¹ Les références annotées du symbole « * » sont extraites d'une étude réalisée pour le compte de l'Anses et dans le cadre strict de la saisine par le prestataire extérieur Néodyme

² Directive Européenne 67/548/CEE du 27 juin 1967 du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

³ Classification, Labelling and Packaging

1.1 Identité de la substance

Tableau 1 : Identité de la substance

| IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE | |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Numéros CAS | 111-77-3 |
| Numéro CE (EINECS) | 203-906-6 |
| Nom | 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol |
| Synonymes ⁴ | DEGME diglycol monomethyl ether diethylene glycol methyl ether |
| Famille chimique | Ethylène glycols de la série des éthyléniques |
| Formule brute | C ₅ H ₁₂ O ₃ |
| Formule semi développée |  |

⁴ La terminologie anglo-saxonne des synonymes a été utilisée

1.2 Propriétés physico-chimiques du DEGME

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DEGME

| Paramètre | Valeur | Valeurs expérimentales ou modélisées | Sources ⁵ |
|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Forme physique (à T° ambiante) | Liquide | Expérimentale | [1] [2] [3] [4] |
| Masse Molaire (g.mol ⁻¹) | 120,2 | Non documenté | [1] [2] [3] [7] [8] [9] [10] |
| Point d'ébullition (°C) | 193 | Expérimentale (à 1013 hPa) | [3] [2] [4] [7] [8] |
| Point de fusion (°C) | -85 | Expérimentale | [3] [5] [8] [10] |
| Point éclair coupelle ouverte (°C) | 93 à 96 | Expérimentale | [1] [2] [3] [7] [10] |
| Point éclair coupelle fermée (°C) | 86 - 91 | Expérimentale | [1] [5] [10] |
| Limite Inférieure d'explosivité LIE (%) | 1,4 à 1,6 | Non documenté | [1] [7] [10] |
| Limite Supérieure d'Explosivité LSE (%) | 16,1 à 22 | Non documenté | [2] [5] [7] [10] |
| Pression de vapeur saturante (Pa) | 24 (température non précisée) | Expérimentale | [9] |
| Densité vapeur (air=1) | 4,1 | Non précisé | [3] [7] |
| Densité liquide | 1,02 - 1,04 | Non documenté | [2] [3] [4] [5] [6] [7] [9] [10] |
| Facteur de conversion | 5,01 | Non documenté | [10] |
| | 4,915 | Non documenté | [1] |
| Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹) | 1 000 | Expérimentale | [8] |
| Log Kow | -1,16 à -1,18 | Modélisée (à 25 °C) | [3] [8] [11] |
| | -0,682 | Modélisée | [6] [9] |
| Koc (L.kg ⁻¹) | 0,353 | Modélisé | [6] [9] |
| | 0,7 | Modélisée (à 25 °C) | [8] |

⁵ [1] Base de données reptox. Site internet du CSST. Consultation : Septembre 2010 <http://www.reptox.csst.qc.ca/RechercheProduits.asp> ; [2] Fiches Internationales de Sécurité Chimique. NIOSH. Révision: Avril 2004 <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0040.html> ; [3] 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. Hazardous Substances Data Bank. Révision: 11/10/2007 <http://toxnet.nlm.nih.gov/> ; [4] European chemical Substances Information System <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/> ; [5] 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. IUCLID Database : Consultation Septembre 2010 <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/IUCLID-DataSheets/111773.pdf> ; [6] European Union Risk Assessment Report 2-(2-méthoxyéthoxy) ethanol. European Chemical Bureau. 1999 ; [7] Diethylene Glycol Monomethyl Ether. IPCS inchem. Révision: Avril 2004 <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0040.htm> ; [8] Screening Assessment for The Challenge Ethanol. 2-(2-méthoxyéthoxy). Environnement Canada. Février 2009 <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&xml=45825A5F-4C47-55A7-98F0-3A44A4F4F309> ; [9] 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. Fiches de données toxicologiques et environnementales. INERIS. Mars ;2010 <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/126> ; [10] Fiche Toxicologique : 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol. INRS. 2006 [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/FT%20222/\\$file/ft222.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/FT%20222/$file/ft222.pdf) ; [11] Diethylene glycol monomethyl ether. NTP. Consultation: Septembre 2010 <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=E87C683B-BDB5-82F8-F29F760D1324ED76#Uses>

A température ambiante, le DEGME se présente sous forme liquide. Il est très soluble dans l'eau et modérément volatil.

1.3 Synthèse du DEGME

Le DEGME n'existe pas à l'état naturel. Il est produit par le biais d'une réaction entre l'oxyde d'éthylène et le méthanol en présence d'un catalyseur alcalin.

2 Réglementation

Le DEGME est concerné par :



- La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n°1272/2008 (CLP),
- Le règlement n° 1907/2006 (REACH),
- La directive 2006/15/CE (VLEP),
- Le règlement CE n° 1223/2009 (Cosmétiques)

La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, et le Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses

Le DEGME figure dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres et est classé toxique pour la reproduction de catégorie 3.

Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. A ce titre, le DEGME est classé toxique pour la reproduction de catégorie 2.

Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du DEGME (n°CAS : 111-77-3) selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008

| | Classification | Limites de concentration spécifiques | Symbole de danger |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Règlement (CE) n°1272/2008 | H361d*** Repr. Cat. 2 | - |  GHS08 |
| Directive 67/548/CEE | Repr. Cat 3 ; R63 | - |  |

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA⁶. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités
- si elles ne sont pas classées « dangereuses » mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement REACH.

⁶ <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

Bien qu'il ne s'agisse pas de la classification harmonisée, cet inventaire constitue une source centrale d'informations sur la classification et l'étiquetage des substances pour tous les utilisateurs de produits chimiques.

Attention, tous les notifiants n'ont pas forcément classé cette substance avec toutes ces classes de danger. Il s'agit d'une compilation des différentes classifications proposées par un ou plusieurs déclarants.

Inventaire des notifications des autotaxonomies pour le DEGME :

- H319 : provoque une sévère irritation des yeux
 - H361 : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus
 - H312 : Nocif par contact cutané
 - H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques
 - H350 : Peut provoquer le cancer
- Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le DEGME fait partie des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le DEGME sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

Le DEGME est concerné par l'entrée 3 de l'annexe XVII du règlement REACH « Restrictions applicables à la fabrication, à la mise sur le marché et à l'utilisation de certaines substances dangereuses et de certains mélanges et articles dangereux ».

Tableau 4 : Entrée 3 de l'annexe XVII du règlement REACH

| Entrée 3 : Substances ou mélanges liquides qui sont considérés comme dangereux au sens des définitions de la directive 67/548/CEE et de la directive 1999/45/CE |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Ne peuvent être utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans des articles décoratifs destinés à produire des effets de lumière ou de couleur obtenus par des phases différentes, par exemple dans des lampes d'ambiance et des cendriers, - dans des farces et attrapes, - dans des jeux destinés à un ou plusieurs participants ou dans tout article destiné à être utilisé comme tel, même sous des aspects décoratifs. |
| <p>2. Les articles non conformes aux exigences du paragraphe 1 ne peuvent être mis sur le marché.</p> |
| <p>3. Ne peuvent être mis sur le marché s'ils contiennent un colorant, excepté pour des raisons fiscales, un parfum ou les deux et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - s'ils peuvent être utilisés comme combustible dans des lampes à huile décoratives destinées au grand public, - s'ils présentent un danger en cas d'aspiration et sont étiquetés R65 ou H304. |
| <p>4. Les lampes à huile décoratives destinées au grand public ne peuvent être mises sur le marché que si elles sont conformes à la norme européenne sur les lampes à huiles décoratives (EN 14059) adoptée par le Comité européen de normalisation (CEN).</p> |
| <p>5. Sans préjudice de l'application d'autres dispositions communautaires relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des substances et mélanges dangereux, les fournisseurs veillent à ce que les produits qu'ils mettent sur le marché respectent les exigences suivantes :</p> <p>a) l'emballage des huiles lampantes étiquetées avec R65 ou H304 et destinées au grand public porte</p> |

la mention ci-après, inscrite de manière lisible et indélébile: "Tenir les lampes remplies de ce liquide hors de portée des enfants" et, à compter du 1^{er} décembre 2010, "L'ingestion d'huile, même en petite quantité ou par succion de la mèche, peut causer des lésions pulmonaires potentiellement fatales";

b) l'emballage des allume-feu liquides étiquetés avec R65 ou H304 et destinés au grand public porte, à compter du 1^{er} décembre 2010, la mention ci-après, inscrite de manière lisible et indélébile: "Une seule gorgée d'allume-feu peut causer des lésions pulmonaires potentiellement fatales";

c) les huiles lampantes et les allume-feu liquides étiquetés avec R65 ou H304 et destinés au grand public sont conditionnés dans des récipients noirs opaques d'une capacité qui ne peut excéder un litre, à compter du 1^{er} décembre 2010.

6. Au plus tard le 1^{er} juin 2014, la Commission invite l'Agence européenne des produits chimiques à élaborer un dossier, conformément à l'article 69 du présent règlement, en vue de l'interdiction éventuelle des huiles lampantes et des allume-feu liquides étiquetés avec R65 ou H304 et destinés au grand public.

7. Les personnes physiques ou morales qui mettent sur le marché, pour la première fois, des huiles lampantes et des allume-feu liquides étiquetés avec R65 ou H304 communiquent, pour le 1^{er} décembre 2011, puis sur une base annuelle, à l'autorité compétente de l'État membre concerné des informations sur les produits de substitution pour les huiles lampantes et les allume-feu liquides étiquetés avec R65 ou H304. Les États membres mettent ces données à la disposition de la Commission."

La restriction liée au DEGME implique que celui-ci ne peut être mis sur le marché après le 27 juin 2010 pour la vente au public, en tant que constituant de peinture, décapant de peinture, agent de nettoyage, émulsion autolustrante et produit d'étanchéité pour les planchers à des concentrations égales ou supérieures à 0,1 % en poids.

- La directive 2006/15/CE du 7 février 2006 établissant une deuxième liste de valeurs limites indicatives d'exposition professionnelle (VLEP) en application de la directive 98/24/CE du Conseil et portant modification des directives 91/322/CEE et 2000/39/CE.

En complément de la réglementation sur la santé et la sécurité applicable pour les agents chimiques en milieu professionnel, le DEGME fait l'objet d'une valeur limite indicative européenne (valeur fixée par la directive 2006/15/CE du 07 février 2006 établissant une deuxième liste de valeurs limites indicatives d'exposition professionnelle (VLEP)). Sa transposition en droit français a conduit à la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures contraignante de 50,1 mg.m⁻³ (soit 10 ppm) par le décret n° 2007 - 1539 du 26 octobre 2007.

Tableau 5 : Valeur limite d'exposition professionnelle du DEGME (n° CAS : 111-77-3)

| VLEP | | | | Mention |
|--------------------|-----|--------------------|-----|---------|
| 8 h | | Court terme | | |
| mg.m ⁻³ | ppm | mg.m ⁻³ | ppm | peau |
| 50,1 | 10 | - | - | |

- Le règlement CE n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Le DEGME figure dans l'annexe II du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les substances interdites dans les produits cosmétiques.

3 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le DEGME et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire électronique adressé aux industriels présents sur le territoire français.

3.1 Production, distribution et importation du DEGME

3.1.1 Informations issues de la bibliographie

Le DEGME est classé HPV (High Production Level) par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) : il est donc fabriqué ou importé à raison d'au moins 1000 tonnes par an dans l'Union européenne, et ce par au moins un Etat membre (OCDE, 2009).

Au cours de la période 1990 -1993, la production annuelle de DEGME en Europe s'élevait à 20 000 tonnes (UE*, 1999). Environ 9 000 tonnes étaient mises en vente sur le marché européen et 11 000 tonnes étaient exportées. Six pays européens produisaient à l'époque plus de 1000 tonnes par an de DEGME, dont la France (UE*, 1999).

Les informations rassemblées lors de l'étude bibliographique ne permettent pas d'estimer la quantité de DEGME actuellement produite sur le territoire français. Toutefois, d'après l'INRS, les quantités liées à l'importation et l'exportation de cette substance en France s'élevaient en 2005 à (INRS*, 2005) :

- Importation : 2 436 t/an,
- Exportation : 1 420 t/an.

Cette même année, l'utilisation totale de DEGME en France était estimée à 1 500 tonnes par an (INRS*, 2005). Depuis, les évolutions réglementaires visant à réduire l'utilisation du DEGME dans les produits destinés au grand public (décision n° 1348/2008/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008) laissent penser que ces quantités sont amenées à diminuer d'ici les prochaines années.

Un potentiel importateur/distributeur/fabricant de DEGME, en France a été identifié dans la bibliographie. Lorsqu'il a été interrogé par téléphone afin de vérifier ces informations, celui-ci a confirmé être potentiellement utilisateur de cette substance, toutefois la société ne l'emploie plus depuis cinq ans.

Il est à noter, que 5 fournisseurs européens ont déposé un dossier d'enregistrement du DEGME pour des tonnages compris entre 10 000 et 100 000 tonnes par an de DEGME.

3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

L'enquête de filières, menée auprès des industriels, a permis d'obtenir une liste non exhaustive d'entreprises concernées par le DEGME.

Ainsi 5 entreprises⁷ ont répondu, via le questionnaire en ligne, être concernées par le DEGME. Seule une d'entre elles a clairement déclaré les quantités mises en œuvre

⁷ Les entreprises ayant répondu au questionnaire ne sont pas obligatoirement celles ayant été contactées pour vérifier les informations issues de la bibliographie

(fabriquées, utilisées, distribuées, importées) sur les cinq dernières années et a indiqué en utiliser quelques kilos par an.

Les quatre autres entreprises n'ont pas répondu à cette question.

3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités

Vingt-neuf secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le DEGME en France. Le tableau 6 liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

Tableau 6 : Comparaison des secteurs d'activité recensés dans la bibliographie et lors de l'enquête de filières⁸

| | Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie | Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne | Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le DEGME | Fabricant | Utilisateur aval | Distributeur | Importateur | « Autre » |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|------------------|--------------|-------------|-----------|
| 13.30Z : Ennoblement textile | x | | | | | | | |
| 13.92Z : Fabrication d'articles textiles, sauf habillement | x | | | | | | | |
| 13.93Z : Fabrication de tapis et moquettes | x | | | | | | | |
| 13.94Z : Fabrication de ficelles, cordes et filets | x | | | | | | | |
| 14.12Z : Fabrication de vêtements de travail | x | | | | | | | |
| 14.13Z : Fabrication de vêtements de dessus | x | | | | | | | |
| 14.19Z : Fabrication d'autres vêtements et accessoires | x | | | | | | | |
| 16.10B : Imprégnation du bois | x | | | | | | | |
| 19.20Z : Raffinage du pétrole | x | | | | | | | |
| 20.14Z : Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base | x | | | | | | | |
| 20.16Z : Fabrication de matières plastiques de base | x | | | | | | | |
| 20.20Z : Fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques | x | | | | | | | |
| 20.30Z : Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics | x | | | | | | | |
| 20.41Z : Fabrication de savons, détergents et produits d'entretien | x | | | | | | | |
| 20.42Z : Fabrication de parfums et de produits pour la toilette | x | | | | | | | |

⁸ Une entreprise peut avoir plusieurs activités

| | Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie | Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne | Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le DEGME | Fabricant | Utilisateur aval | Distributeur | Importateur | « Autre » |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|------------------|--------------|-------------|-----------|
| 22.21Z : Fabrication de plaques, feuilles, tubes et profilés en matières plastiques | x | | | | | | | |
| 22.22Z : Fabrication d'emballages en matières plastiques | x | | | | | | | |
| 22.23Z : Fabrication d'éléments en matières plastiques pour la construction | x | | | | | | | |
| 22.29A : Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques | x | | | | | | | |
| 22.29B : Fabrication de produits de consommation courante en matières plastiques | x | | | | | | | |
| 26.11Z : Fabrication de composants électroniques | x | | | | | | | |
| 28.23Z : Fabrication de machines et d'équipements de bureau (à l'exception des ordinateurs et équipements périphériques) | x | | | | | | | |
| 32.30Z : Fabrication d'articles de sport | x | | | | | | | |
| 32.40Z : Fabrication de jeux et jouets | x | | | | | | | |
| 32.99Z : Autres activités manufacturières n.c.a. | x | | | | | | | |
| 46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques | x | | | | | | | |
| 46.75Z : Commerce de gros (commerce interentreprises) de produits chimiques | x | x | 3 | | 1 | 2 | | |
| 16.22Z : Fabrication de parquets assemblés | | x | 1 | | 1 | | | |

| | Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie | Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne | Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le DEGME | Fabricant | Utilisateur aval | Distributeur | Importateur | « Autre » |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|------------------|--------------|-------------|-----------|
| 29.32Z : Fabrication d'autres équipements électroniques | | x | 1 ⁹ | | | | | |

⁹ Cette entreprise n'a pas précisé, dans le questionnaire, son type d'activité au sujet du DEGME.

3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie

Le DEGME possède un caractère amphiphile, c'est-à-dire qu'il est aussi soluble dans l'eau que dans les solvants organiques (INRS*, 2004). Il est principalement utilisé comme solvant.

Les différents usages du DEGME identifiés dans la bibliographie sont synthétisés dans les paragraphes ci-dessous.

3.2.1.1 Industrie chimique

3.2.1.1.1 Solvant dans les peintures, vernis et décapants pour peinture

De par son caractère amphiphile, le DEGME est utilisé en tant que solvant et co-solvant dans les formulations aqueuses et organiques de peintures et vernis, ainsi que dans les formulations de décapants de peintures (UE*, 1999 ; Environnement Canada*, 2009 ; Ineris*, 2011 ; INRS*, 2006 ; SFT*, 2007 ; CARSAT*, 2001).

L'étude bibliographique n'a pas permis d'obtenir plus de détails sur ces usages et sur d'éventuelles marques de produits.

La réglementation européenne impose depuis 2008 que le DEGME « ne peut être mis sur le marché après le 27 juin 2010 pour la vente au public, en tant que constituant de **peinture, décapant de peinture** [...] à des concentrations égales ou supérieures à 0,1 % » (décision n° 1348/2008/CE). En dessous de cette concentration limite, la réglementation n'impose pas d'étiquetage des mélanges et articles indiquant la présence de DEGME. Cependant, même si l'usage du DEGME dans ce type de mélange a été réduit ces dernières années, il n'est pas exclu que certains produits en contiennent encore à une concentration inférieure à 0,1 %, sans que l'information soit disponible.

Par ailleurs, lors d'une enquête datant de 2001 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF), la Fédération des industries de peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs (FIPEC) a indiqué que le DEGME n'était plus utilisé par les industriels membres pour la fabrication de peintures et les décapants pour peinture. Seule une usine italienne utilisait encore le DEGME à l'époque de l'enquête (2001) (CSHPPF*, 2002).

3.2.1.1.2 Solvant dans les agents de nettoyage et produits d'entretien

Un grand nombre de sources mentionnent que le DEGME entre dans la composition de produits d'entretien, dans lesquels il est utilisé en tant que solvant (UE*, 1999 ; Environnement Canada*, 2009 ; Ineris*, 2011 ; INRS*, 2006 ; SFT*, 2007 ; CARSAT*, 2001 ; Afsset*, 2008).

Ces produits concernent notamment :

- des agents de nettoyage, des désinfectants,
- des produits d'étanchéité pour le plancher,
- des émulsions auto lustrantes,
- des liquides lave-glaces,
- des produits d'entretien pour les automobiles.

Ce type de mélange est également concerné par la réglementation européenne interdisant l'utilisation du DEGME dans des concentrations supérieures à 0,1 %. En deçà de cette concentration, la mention d'une présence de DEGME n'est cependant pas obligatoire. Ceci peut expliquer le fait qu'aucune marque commerciale de mélange contenant du DEGME n'ait été identifiée pour ce type d'utilisation.

3.2.1.1.3 Solvant dans les produits pour cheveux

Cette utilisation a été identifiée dans le rapport de Santé Canada paru en 2009 qui précise que le DEGME entre dans la composition de sprays fixatifs pour cheveux (laques et gels en spray). Le DEGME figure en annexe II « liste des substances interdites dans les produits cosmétiques » du règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30

novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques et cette utilisation ne sera plus retrouvée en Europe.

3.2.1.1.4 Utilisation en tant qu'additif pour liquides de frein

Le DEGME entre dans la composition de certains liquides de freins (INRS*, 2006 ; Environnement Canada*, 2009). Cette information est confirmée par l'Union française des industries pétrolières (UFIP). Deux fiches de données de sécurité (FDS) indiquent respectivement que la concentration en DEGME dans ces produits est inférieure à 2 % (FDS*, 2006) et 5 % (FDS*, 2002).

3.2.1.2 Industrie agrochimique

De nombreuses sources mentionnent que le DEGME est utilisé pour l'imprégnation de granulés insecticides (INRS*, 2006 ; INRS*, 2005 ; CSHPF*, 2002 ; SFT*, 2007 ; CARSAT*, 2001). C'est un ingrédient inerte de ces formulations, jouant un rôle de stabilisant. En France, cette utilisation était estimée en 2005 à 20 tonnes par an (INRS*, 2005).

Cependant, un seul produit phytosanitaire présent sur le marché jusqu'en 2002 et contenant jusqu'à 3 % de DEGME a été identifié. Lors de la publication de cette information (novembre 2002), le producteur de la substance recherchait un solvant de substitution. Ce produit est aujourd'hui retiré du marché.

3.2.1.3 Industrie de l'électronique

Le DEGME pourrait être utilisé pour la fabrication de circuits imprimés. Au cours de la recherche bibliographique, il n'a pas été possible d'obtenir de détails sur cette utilisation.

3.2.1.4 Autres secteurs

D'après le rapport d'Environnement Canada paru en 2009, il est précisé que le DEGME est utilisé au Canada, comme solvant dans :

- certains produits cosmétiques (crèmes pour la peau),
- certains parfums,
- des produits antiparasitaires employés dans l'industrie des pâtes et papiers,
- la fabrication de revêtements de couvercles de canettes ; le solvant est évaporé lors de la phase de durcissement du revêtement (Environnement Canada*, 2009).

Selon la même source, le DEGME est également utilisé (sans localisation identifiée) :

- en tant que solvant :
 - pour la teinture de tissus en cuve,
 - pour l'impression de tissus en acétate de cellulose et en polyester,
 - pour le fixage de la torsion de fils d'étoffes,
 - dans les encres à tampon, les encres de stylos à bille et de crayons-feutres,
 - dans des produits dérouillant.
- en tant que matière première pour la synthèse de plastifiants ; en l'absence d'information sur le rendement des réactions ou sur les étapes de purification du procédé, on peut supposer que le DEGME peut exister à l'état de traces dans ces produits.

Aux Etats-Unis, Dodson *et al.*, ont mesuré le DEGME dans 50 types de produits de consommation, en ciblant particulièrement les produits d'entretien et des produits cosmétiques (Dodson *et al.*, 2012). Les produits testés sont des produits en vente aux Etats-Unis. Pour chaque type de produit testé, les auteurs en ont identifié plusieurs, dits « conventionnels » et un, dit « alternatif ». Un produit « alternatif » est défini, selon les auteurs, comme un produit ne devant pas avoir dans sa composition donnée sur l'étiquette, l'un des termes suivants : parabens, éthanolamines, 1,4-dichlorobenzène, surfactants non ioniques, parfums, triclosan, triclocarban, antibactérien, vinyle, résistant aux tâches, huile

d'arbre à thé, lavande, à base de pétrole.

Le DEGME n'a été quantifié que dans le produit « vernis/cire », à une concentration supérieure à $1000 \mu\text{g.g}^{-1}$ (0,1 % massique). Le DEGME n'a été détecté dans aucun des autres produits testés (la limite de détection est établie à $1 \mu\text{g.g}^{-1}$). Pour rappel, l'utilisation de DEGME dans les produits d'étanchéité pour planchers est soumise à une restriction de concentration à 0,1 % en Europe (inscription en annexe 17 du règlement REACH).

L'annexe 1 présente un récapitulatif des articles et mélanges susceptibles de contenir du DEGME selon l'étude bibliographique.

3.2.2 Usages identifiés via les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite dans le chapitre 3.4 du rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Cinq entreprises se sont déclarées, via l'enquête en ligne, comme étant concernées par le DEGME, qu'elles soient productrices ou utilisatrices de la substance, d'un sous ensemble d'articles ou de mélanges contenant du DEGME ou bien d'un article ou d'un mélange.

Une seule entreprise a déclaré un article contenant du DEGME. Celle-ci l'utilise pour la fabrication d'un vernis de finition appliqué sur les parquets qu'elle commercialise.

Pour la synthèse de ce vernis, l'industriel indique utiliser 2,5 à 5 % d'un mélange contenant 1,5 à 2,5 % de DEGME, puis mélanger ce mélange à d'autres produits. Les mélanges obtenus sont ensuite appliqués sur des parquets destinés à tous les publics.

Le nombre de m^2 de parquet verni avec ce mélange et la quantité de DEGME utilisée correspondante sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7 : Surfaces de parquet fabriquées et quantités de DEGME mises en œuvre en France déclarées par l'industriel

| Année | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|----------------------------------------------|----------------|---------|---------|---------|---------|
| Surface de parquet fabriqué (m^2) | Pas de données | 202 236 | 189 963 | 21 130 | 14 049 |
| Consommation totale de DEGME correspondante | 5,34 kg | 5,1 kg | 3,83 kg | 2,49 kg | 0,38 kg |

3.3 Contact auprès des fédérations

Par ailleurs, des fédérations professionnelles ont également été contactées, la liste complète est disponible en annexe 2

L'Union française de l'industrie pétrolière (UFIP) indique que le DEGME entre dans la composition des liquides de freins. Elle précise que le DEGME est utilisé à une concentration de 5 % maximum. Les fluides de freins sont vendus en station-service et en grande distribution et par conséquent au grand public. Les volumes écoulés dans ces canaux de vente doivent cependant être très limités, la vidange des circuits de freins étant en général faite par les professionnels.

4 Résultats de l'extraction des bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et compositions a été consultée en août 2010. Elle liste les mélanges chimiques pour lesquels une déclaration a été faite auprès des centres antipoison entre 2000 et 2010 : sur cette période les mélanges contenant du DEGME ont été recensés. Ils sont synthétisés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) : produits contenant du DEGME destinés au grand public

| Date composition | Nombre de produits | concentration (% massique) | Type de produit | Forme | Remarques |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Traitement ménager des textiles>>Détachant Ménager >> Détachant des textiles automobiles | | | | | |
| 31/05/2002 | 1 | 2 | Détachant | Bidon/liquide | (1b) |
| Traitement cuir et peau ménager>>entretien cuir >>cirage cuir | | | | | |
| 2007 à 2008 | 3 | 0,09 | Cirage chaussures | Flacon embout applicateur/liquide | (2) |
| Nettoyant ménager >>nettoyant de surface >>dégraissant | | | | | |
| 12/08/2002 | 1 | 3,8 | Dégraissant | Aérosol/mousse | (1b) |
| Produit entretien véhicules>>entretien mécanique>>fluide hydraulique | | | | | |
| 2003 à 2008 | 17 | 4,9 (n=1) 5 (n=15) 95 (n=1) | Liquide de freins | Bidon/liquide | (3) N = 6 (1a) N = 8 (1b) N = 2 (2) N = 1 |
| Produit entretien véhicules>>entretien vitres>>lave glace | | | | | |
| 29/06/2005 | 1 | 2,5 | Lave glace | Bidon/liquide | (1b) |

Tableau 9 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) : produits contenant du DEGME destinés aux professionnels

| Date composition | Nombre de produits | concentration (% massique) | Type de produit | Forme | Remarques |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|-------|-----------|
| Produit de nettoyage industriel>>cire polish industrielle | | | | | |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|-------------|-----|
| 03/12/2004 | 2 | 4,98 | Cire polish | Non précisé | (3) |
| Traitement de matière dure>>entretien des sols>>détergent | | | | | |
| 10/12/2002 | 1 | 5 | Détergent | Non précisé | (2) |

(1) : Produit faisant l'objet d'une FDS (1a : la FDS mentionne le DEGME ; 1b : la FDS ne liste pas le DEGME)

(2) : FDS indisponible pour ce produit

(3) : Produit non retrouvé

(4) : Produit décommercialisé

Sur les vingt-six produits enregistrés dans la BNPC en août 2010 :

- Vingt-trois sont référencés comme des produits à usage grand public. Il s'agit de produits pour le traitement des textiles, de produits nettoyants pour les surfaces ou de produits pour l'entretien mécanique des véhicules. Ces produits sont répartis en cinq catégories. Certains de ces produits, comme les liquides de freins, peuvent également être utilisés par des professionnels.
- Trois sont référencés comme des produits à usage strictement professionnel. Il s'agit de produits nettoyants à usages industriels. Ces produits sont répartis en deux catégories.

Les FDS postérieures aux dates d'enregistrement des produits dans la BNPC ont systématiquement été recherchées pour ces vingt-six produits. Il ressort de cette recherche que :

- huit produits n'ont pas été retrouvés en raison de données insuffisantes mentionnées dans la BNPC,
- treize produits font l'objet d'une FDS : huit d'entre elles mentionnent le DEGME à des concentrations équivalentes à celles reportées dans la BNPC.
- Pour les FDS ne mentionnant pas le DEGME, deux hypothèses peuvent être faites :
 - le produit ne contient plus de DEGME,
 - le mélange n'est pas classé et la teneur en DEGME dans le produit est inférieure à la limite imposée par la Directive 1999/45 pour sa classification comme reprotoxique de catégorie 2 (CLP).
- Pour sept produits, les FDS n'étaient pas disponibles.

4.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les mélanges chimiques mis sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des mélanges classés très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010. Elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

Tableau 10 : Synthèse des produits contenant du DEGME à destination de la population générale et/ou professionnelle

| Catégorie de mélanges ou articles | Nombre de références |
|-----------------------------------|----------------------|
| Produits pour le bâtiment | 1 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Produits pour le cuir | 1 |
| Matières colorantes | 1 |
| Produits à usage métallurgique et mécanique (fluide de coupe, fluide hydraulique et caloporteur, additifs pour lubrifiant et fluides hydrauliques) | 10 |
| Vernis, encre d'imprimerie et diluant | 5 |
| Produits phytosanitaires (fongicide N = 1 ; bactéricide, biocide N = 6) | 7 |
| Produits d'entretien ménagers et industriels | 2 |
| Divers : produits pour céramiques, verrerie, émaux, frites | 5 |
| Biocides (désinfectant domaine privé, santé publique ; produits de protection des pellicules, films ; produits antimoisissures) | 5 |
| Total | 37 |

Pour 3 mélanges, la classe d'utilisation n'est pas renseignée.

Les intervalles de concentration sont précisés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Pourcentages et nombre de mélanges de la base Sepia contenant du DEGME par intervalles de concentration

| Intervalles de concentration | <1 % | [1-5 %] |]5-20 %] |]20-50 %] |]50-100 %] | % non précisé |
|---------------------------------------------------------|------------|-------------|----------|------------|------------|---------------|
| Nombre de mélanges contenant du DEGME N = 40 (100 %) | 9 (22,5 %) | 13 (32,5 %) | 6 (15 %) | 9 (22,5 %) | 3 (7,5 %) | |

5 Synthèse des mélanges et articles identifiés

Les articles et mélanges recensés et leurs sources ont été regroupés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse des usages répertoriés

| Catégorie de mélanges ou d'articles | Présence dans la BNPC | Présence dans Sepia | Informations extraites de l'enquête de filière | Informations issues de la bibliographie |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Produits phytosanitaires (insecticides, fongicides) | | X | | X |
| Produits d'entretien et de finition du bois (vernis/vitrificateurs/produits d'étanchéité) | | X | X | X |
| Produits de nettoyage domestique - Nettoyants surface/désinfectants -Emulsions auto-lustrantes -Liquides lave-glaces -Produits nettoyant textiles | X X X | X | | X X X X |
| Produits de nettoyage industriel | X | X | | X |
| Produits d'entretien mécaniques : fluides hydraulique/ liquides de frein | X | X | | X |
| Industrie du textile et du cuir (teinture, fixage) | | X | | X |
| Peintures, diluants/décapants, encres (imprimerie, tampon, stylo bille), vernis | | X | | X |
| Autres -Produits biocides (désinfectants, produits de protection des pellicules/films, produits antimoisissures) -Produits cosmétiques -Fabrication de matières plastiques -Produits dérouillant -Industrie électronique/fabrication de circuits imprimés -Produits pour le bâtiment -Produits pour céramique, verrerie, émaux | | X X X | | X X X X |

6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

La méthode employée pour la recherche bibliographique est explicitée dans le chapitre 3.7 du rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014).

Une mise à jour de la bibliographie sur la période 2010-2014 n'a pas permis d'identifier de nouvelles études relatives à l'exposition de la population générale au DEGME via l'air et les poussières.

6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur

Aucune donnée relative aux concentrations en DEGME dans l'air extérieur n'est disponible dans la littérature. Pour l'air intérieur, aucune donnée française n'est disponible. Trois études portant sur l'exposition de la population générale et des travailleurs au DEGME dans les logements en Europe ont été recensées.

Dans le cadre du projet DBH (Dampness in Buildings and Health), initié en Suède dans les années 2000 afin d'identifier les déterminants d'exposition d'enfants suédois atteints de maladies respiratoires chroniques, les concentrations intérieures de quatre groupes de composés organiques volatils (COV) ont été mesurés dans 390 logements d'octobre 2001 à avril 2002 (Bornehag *et al.*, 2004). Les composés recherchés sont connus pour être employés dans les peintures ou les produits ménagers.

Le mode opératoire et les résultats de ces mesures sont présentés dans l'étude de Choi *et al.*, 2010. Les COV ont été échantillonnés dans la chambre de l'enfant par prélèvement actif pendant une heure, une fois dans chaque logement. L'analyse s'est faite par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Aucune information relative aux conditions d'aération du logement au moment des prélèvements n'a été collectée. En revanche, plusieurs paramètres relatifs à l'état général et aux caractéristiques de chaque logement ont été évalués par des inspecteurs (date de construction, travaux, dégâts des eaux, moisissures visibles, structure du bâtiment, type de chauffage, système de ventilation, types de revêtements aux sols et aux murs).

Le DEGME a ainsi été retrouvé dans 6 logements et les concentrations mesurées sont présentées dans le tableau 13. Cette étude a permis de mettre en évidence une corrélation entre les concentrations en DEGME d'une part et l'humidité relative de l'air intérieur et la fréquence de nettoyage d'autre part (il convient cependant de garder à l'esprit que cette analyse n'a été réalisée que sur 6 logements).

Les études de Norbäck *et al.* (1995) et Hansen *et al.* (1987) s'intéressent quant à elles à l'exposition des peintres professionnels aux COV au cours d'une journée de travail consacrée à l'application de peintures dans des logements.

Dans les deux études, il s'agit de peintures à base d'eau, appliquées à l'aide de rouleaux. La composition des peintures n'est connue que pour l'étude de Hansen *et al.*, (1987) et la teneur moyenne en DEGME est de 4 % (Norbäck *et al.*, 1995 ; Hansen *et al.*, 1987).

Le DEGME a été mesuré par prélèvement actif à l'aide de pompes individuelles, dans la zone de respiration des peintres. La durée de prélèvement a été adaptée au temps de travail consacré uniquement à l'application de peinture (1 heure pour l'étude de Norbäck *et al.* et 20 minutes pour l'étude de Hansen *et al.*). Les concentrations mesurées dans ces deux études sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Concentrations de DEGME relevées dans l'air intérieur ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

| Choi <i>et al.</i> , 2010 | | Norbäck <i>et al.</i> , 1995 | | Hansen <i>et al.</i> , 1987 | |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Logements (chambre d'enfant) (2001- 2002) | LD : Non précisée N = 6 Valeurs : Moyenne : 6,3 Écart type : 4,5 Minimum : 3,2 25 th : 3,7 50 th : 4,5 75 th : 8,7 Maximum : 15,1 | Logements pendant l'application de peinture (1989- 1992) | LD : Non précisée N = 12 Valeurs : Moyenne : 2 Maximum : 20 | Logements pendant l'application de peinture (1987) | LD : Non précisée N = 15 Valeurs : Minimum : $8 \cdot 10^3$ Maximum : $15 \cdot 10^3$ |

LD : Limite de Détection

Le GT souligne qu'à l'époque de ces prélèvements, le DEGME était autorisé dans les produits de consommation et les peintures sans limites de concentration. La limite de 0,1 % obligatoire depuis juillet 2010 concerne tous les produits susceptibles d'être utilisés par le grand public. Les concentrations mesurées dans ces trois études ne sont donc pas représentatives de l'exposition actuelle au DEGME.

6.2 Données sur les poussières sédimentées

Aucune donnée relative à l'exposition au DEGME via les poussières n'est disponible dans la littérature.

7 Discussions et conclusions

Le DEGME est utilisé comme solvant et entre dans la composition de produits tels que les peintures et leurs décapants, les produits phytosanitaires, les produits d'entretien et de finition du bois, les produits de nettoyage à usages domestique et industriel et les produits d'entretien mécanique. Le DEGME est également utilisé dans l'industrie des textiles et du cuir et entre dans la composition des encres. Ces utilisations ont été rapportées dans plusieurs sources d'informations.

Le DEGME serait également employé dans les produits biocides, les cosmétiques, les produits dérouillant, les produits pour le bâtiment, pour la céramique, la verrerie et les émaux et comme matière première dans la synthèse de plastifiants. Il serait enfin utilisé dans l'industrie électronique pour la fabrication de circuits imprimés. Ces utilisations, décrites soit dans la base Sepia, soit dans la bibliographie, n'ont pas été confirmées dans les autres sources d'informations et les données disponibles ne permettent ni d'identifier précisément de mélange/article, ni de concentration associée à la présence de DEGME. De plus, le DEGME figure en annexe II du règlement européen (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2003 interdisant ainsi son utilisation dans les produits cosmétiques.

Concernant l'utilisation du DEGME comme composant des produits phytosanitaires, les informations issues de la bibliographie sont anciennes et indiquent qu'en 2002, le DEGME était en cours de substitution dans le seul produit phytosanitaire retrouvé (aujourd'hui retiré du marché). De plus, l'évaluation de ces produits n'entre pas dans le champ de la saisine.

Parmi les autres produits recensés dans la bibliographie, un seul a été signalé lors de l'enquête de filières, il s'agit d'un vernis de finition pour les parquets dans lequel le DEGME est utilisé en faible quantité en mélange avec d'autres solvants. Le mélange employé n'est pas vendu au public mais les parquets traités le sont.

L'emploi du DEGME dans les décapants et les vernis, ainsi que dans les produits de nettoyage à usages domestique ou industriel a quant à lui été confirmé par l'extraction des bases de données BNPC et/ou Sepia. De façon plus spécifique, il s'agit de produits dégraissants de surface, de lave-glaces automobiles, de détachants textiles et de produits pour le cirage des chaussures (usage strictement domestique).

Bien que l'utilisation du DEGME dans les peintures et leurs décapants soit décrite dans plusieurs sources bibliographiques, elle n'a pas été confirmée dans les bases de données. De plus, dès 2001 la FIPEC a indiqué que le DEGME n'était plus utilisé par les industriels membres pour la fabrication de peintures et les décapants pour peinture. Cette information a été confirmée en 2006 lorsque les industriels du secteur ont été consultés sur la proposition de restriction du DEGME dans ces produits.

Enfin, l'utilisation domestique de liquide de freins est très restreinte, son emploi se faisant dans la majorité des cas au cours de l'entretien du véhicule par un garagiste.

Parmi les usages listés dans le tableau 12, les produits susceptibles d'engendrer une exposition directe du grand public au DEGME sont donc :

- les produits nettoyants de surface,
- les produits lave – glace automobiles,
- les détachants textiles,
- les cires pour chaussures,
- les vernis et les produits d'entretien et de finition du bois,

L'emploi du DEGME dans ces mélanges fait l'objet d'une restriction européenne limitant sa concentration à 0,1 % en masse depuis juillet 2010 (décision n° 1348/2008/CE du 16 décembre 2008, inscription en annexe XVII du règlement REACH). Aucune donnée postérieure à cette date n'indique que le DEGME est encore utilisé dans ces mélanges.

Les recherches bibliographiques n'ont pas permis d'identifier d'autres produits domestiques susceptibles de contenir du DEGME.

Au vu de ces éléments, il n'est pas possible de réaliser une évaluation quantitative de l'exposition du grand public liée à l'utilisation de produits de consommation contenant du DEGME selon l'approche décrite dans le rapport « méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014).

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail: 7 février 2012

8 Références bibliographiques

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2008) Les éthers de glycol. Synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France.

Anses (2014) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, Maisons-Alfort.

CARSAT* (Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail) (2001). Ethers de glycol, dérivés des séries E et P. [page web]. En ligne : <http://www.carsat-pl.fr> .

CSHPF* (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France) (2002) Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé.

Directive 67/548/CEE du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (JOCE L196 du 16 août 1967).

Directive 2006/15/CE du 7 février 2006 établissant une deuxième liste de Valeurs Limites indicatives d'Exposition Professionnelle (VLEP) en application de la directive 98/24/CE du Conseil et portant modification des directives 91/322/CEE et 2000/39/CE (JOUE L38/36 du 9 février 2006).

Bornehag, CG, Sundell, J, et Sigsgaard, T (2004) Dampness in buildings and health (DBH) : report from an ongoing epidemiological investigation on the association between indoor environmental factors and health effects among children in Sweden. *Indoor air* 14, 59-66.

Choi H, Schmidbauer N, Spengler J, Bornehag C-G (2010) Sources of propylene glycol and glycol ethers in air at home. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7, 4213-4237.

Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Green Brody J, Rudel RA (2012) Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environmental Health perspectives* 1-41.

Environnement Canada* (2009) Proposed risk management approach for ethanol, 2-(2-methoxyethoxy) (DEGME).

Environnement Canada* (2009) Screening assessment for the challenge ethanol, 2-(2(methoxyethoxy) (DEGME).

FDS* (Fiche de donnée de sécurité) (2002). Liquide de frein BENDIX 55 + DOT 4. Fiche de données de sécurité.

FDS* (Fiche de données de sécurité) (2006). Liquide de frein Original ATE SL.6. Fiche de données de sécurité.

Hansen M, Larsen M, Cohr K (1987) Waterbone paints, a review of their chemistry and toxicology and the results of determinations made during their use. *Scand J Work Environ Health* 13, 473-785.

Ineris* (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2011). Portail des substances chimiques : 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol [base de données en ligne]. En ligne : <http://www.ineris.fr> .

INRS* (Institut national de recherche et de sécurité) (2004). Fiche solvant (ED 4222) : les éthers de glycol [page web]. En ligne : <http://www.inrs.fr> .

INRS* (Institut national de recherche et de sécurité) (2005). Inventaire 2005 des agents CMR [base de données en ligne]. En ligne : <http://www.inrs.fr> .

INRS* (Institut national de recherche et de sécurité) (2006) Fiche toxicologique (FT 222) : 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol [base de données en ligne]. En ligne : <http://www.inrs.fr> .

Norbäck D, Wieslander G, Edling C (1995) occupational exposure to volatile organic compounds (VOCs), and other air pollutants from the indoor application of water based paints. *Ann. occup. Hyg.* **39**, 783-794.

OCDE (2009) The 2007 OECD list of High Production Volume chemicals [rapport en ligne]. En ligne : <http://www.oecd.org> .

Règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (JOUE L353 du 31 décembre 2008).

Règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JOUE L396 du 30 décembre 2006).

Règlement CE n° 1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (JOUE L342/59 du 22 décembre 2009).

SFT* (Société française de toxicologie) (2007). 33ème congrès annuel de la SFT - Montpellier, 25 et 26 octobre 2007. les éthers de glycol (dr Alain Baert) [présentation en ligne]. En ligne : <http://www.sftox.com> .

UE* (Union Européenne) (1999) European Risk Assessment Report : 2-(2-methoxyethoxy)ethanol (DEGME).

ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif des usages et des articles et mélanges susceptibles de contenir du DEGME

Les catégories d'article et de mélange, citées ci-dessous, sont établies selon des nomenclatures existantes. Elles peuvent couvrir une liste de produits plus large que ceux concernés par le DEGME.

| Utilisation | Catégorie d'article ou de mélange susceptible de contenir du DEGME |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEGME utilisé comme agent inerte entrant dans la composition d'insecticides | Insecticide |
| DEGME utilisé comme solvant / additif entrant dans la composition de liquides de freinage | Fluide hydraulique /de transmission/ liquide de frein |
| DEGME utilisé comme solvant entrant dans la composition de peintures, vernis, et décapants pour peinture | Peinture/vernis |
| | Vernis sauf bois |
| | Décapant peinture / vernis |
| DEGME utilisé comme solvant entrant dans la composition de produit d'entretien | Produit de nettoyage/lavage professionnel |
| | Nettoyant ménager |
| | Vernis / Vitrificateur bois parquet |
| | Cirant / lustrant ménager pour sol |
| | Cirant lustrant ménager |
| DEGME utilisé pour fabrication de circuits imprimés | Lave glace véhicule |
| | Articles contenant des circuits imprimés (téléphone, carte à puce etc...) |
| DEGME utilisé comme solvant entrant dans les compositions de produits fixatifs pour cheveux | Laque capillaire |
| DEGME utilisé comme solvant utilisé lors de la teinture, l'impression et le fixation de la torsion de tissus | Textile (habillement) : Tee shirt, pantalon, chaussette... |
| | Textile (hors habillement) : Corde, filet, tapis, moquette... |
| DEGME utilisé comme solvant entrant dans la composition d'encre de tampons, stylo à bille et feutres | Stylo à bille |
| | Stylo feutre |
| | Tampons encres |
| DEGME utilisé comme solvant entrant dans la composition d'agents dérouillant | Agent dérouillant / antirouille |
| DEGME utilisé comme matière première pour la fabrication de plastifiants | Produits en caoutchouc et en plastique, produits informatiques, électroniques et optiques, équipements électriques, machines et équipements de bureau (à l'exception des ordinateurs et équipements périphériques), machines diverses d'usage général, machines agricoles et forestières, véhicules automobiles, autres matériels de transport remorques et semi-remorques, meubles, matériel scolaire et de bureau, autres produits manufacturés, bâtiments et travaux de construction de bâtiments |

Annexe 2 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens

AIMCC : Association des industries de produits de construction
ALUTEC : Association lunetière technologique
APST-BTP-RP Santé au travail
Association syndicale professionnelle minéraux industriels
ATILH : Association technique de l'industrie les liants hydrauliques
Centre technique du cuir
Chambre syndicale des fabricants de sacs en papier
CICF : Confédération des industries céramiques et France
Cimbéton
COMIDENT : Comité de coordination des activités dentaires
COPACEL : Confédération française de fabricants de papiers, cartons
CTICM : Centre technique industriel de la construction
CTIF : Centre technique des industries de la fonderie
CTP : Centre technique du papier
CTTN-IREN : Centre technique de la teinture et du nettoyage – Institut de recherche sur l'entretien et le nettoyage
Elipso : Les entreprises de l'emballage plastique et souple
FCBA : Institut technologique bois
Fédération de l'horlogerie
Fédération de la plasturgie
Fédération des chambres syndicales de l'industrie du verre
Fédération française des industries du jouet et de la puériculture
Fédération française du bâtiment
Fédération française du cartonnage
FFC : Fédération française de la chaussure
FICG : Fédération de l'imprimerie et de la communication graphique
FIEEC : Fédération des industries électriques, électroniques et communication
FIEV : Fédération des industries des équipements pour véhicules
FIF : Fédération des industries ferroviaires
FIPEC : Fédération des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs
GESIM : Groupement des entreprises sidérurgiques et métallurgiques
GIFAS : Groupement des industries françaises aéronautiques et spatiales
GIFO : Groupement des industriels et fabricants de l'optique
IFTH : Institut français du textile et de l'habillement
Institut du verre
ONDEF : Organisation professionnelle des fabricants d'emballage en carton ondulé de France
PlasticsEurope
PROCELPAC - Association club MCAS « Matériaux pour contact alimentaire et santé » :
Filière papier- carton
SCMF : Syndicat de la construction métallique de France
SFIC : Syndicat français de l'industrie cimentière
SFP : Société française des parfumeurs
SFTAS : Syndicat français des textiles artificiels et synthétiques
SNFBM : Syndicat national des fabricants de boîtes, emballages et bouchages métalliques
SNFORES : Syndicat national des formulateurs de résines synthétiques
SNITEM : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
Syndicat national du caoutchouc et des polymères
UCAPLAST : Union des syndicats des PME du caoutchouc et de la plasturgie
UFIP : Union française des industries pétrolières
UIB : Union des industries du bois

UIC : Union des industries chimiques

UIMM : Union des industries et métiers de la métallurgie

UIPP : Union des industries des panneaux de process

UIT : Union des industries textiles

UNFEA : Union nationale des fabricants d'étiquettes adhésives

UNIFA : Union nationale des industries françaises de l'ameublement

UNIPAS : Union des industries papetières pour les affaires sociales



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)