

**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère de  
l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de  
l'Aménagement du Territoire.**

**Seuils de Toxicité aiguë**

**2-Méthoxyéthanol**

**n° CAS : 109-86-4**



Document préparé par :

Violaine Jabbour  
Interne en pharmacie

Version du 02/06/2008

## TABLE DES MATIERES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>8</b>
<b>4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>9</b>
4.1 Données épidémiocliniques .....	9
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	9
<b>5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>11</b>
5.1 Etude des effets létaux.....	11
5.2 Etude des effets non létaux.....	12
<b>6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>16</b>
6.1 Analyse des données de mortalité .....	16
6.2 Analyse des effets non létaux .....	18
<b>7. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>20</b>
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	20
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	20
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	21
7.4 Seuils des effets réversibles.....	23
7.5 Seuil de perception.....	24
<b>8. CONCLUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>9. REFERENCES .....</b>	<b>27</b>
<b>10. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>30</b>

## 1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le groupe d'experts propose des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS) et des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) pour le 2-méthoxyéthanol.

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	5093	1638
10	2364	760
20	1876	603
30	1639	527
60	1301	418
120	1033	332
240	820	264
480	595	191

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	6691	2152
10	3106	999
20	2465	793
30	2153	692
60	1709	550
120	1357	436
240	1077	346
480	782	251

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1106	356
10	513	165
20	408	131
30	356	114
60	283	91
120	224	72
240	178	57
480	117	38

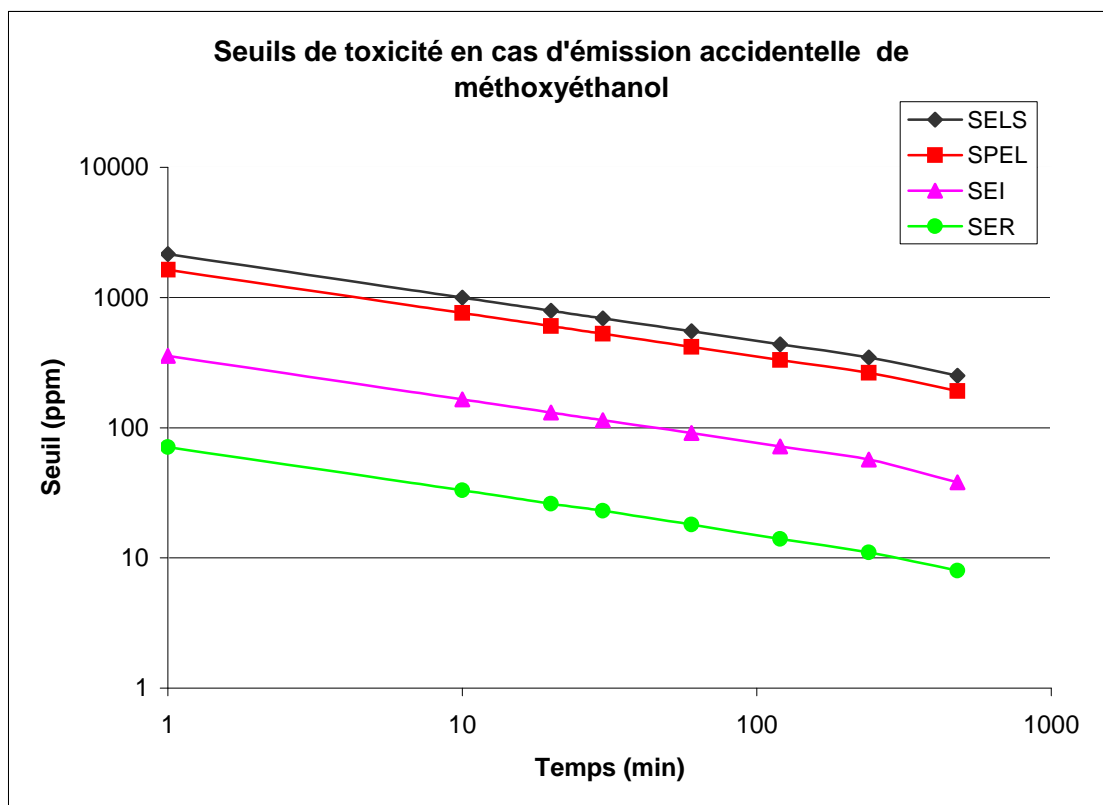
◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	221	71
10	103	33
20	82	26
30	71	23
60	57	18
120	45	14
240	36	11
480	23	8

◆ **Seuil de perception**

Le seuil de perception du 2-méthoxyéthanol est estimé à 2,3 ppm (Amoore et col., 1983) mais des valeurs plus élevées ont été rapportées.

## Graphe récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



## **2. INTRODUCTION**

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007 (INERIS, 2007).

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI) et les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

Le "**seuil des effets létaux significatifs**" (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des premiers effets létaux**" (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets irréversibles**" (SEI) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

Le "**seuil des effets réversibles**" (SER) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

Le "**seuil de perception**" (SP) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

**NB** : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception" lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 Novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

Les principales caractéristiques physico-chimiques du méthoxyéthanol sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	2-méthoxyéthanol (ou Ethylène glycol méthyl éther ou Ethylène glycol monométhyl éther)	INRS, 1999
Numéro CAS	109-86-4	INRS, 1999
Numéro EINECS	203-713-7	INRS, 1999
Formule chimique	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	INRS, 1999
Etat physique	Liquide incolore	INRS, 1999
Poids moléculaire	76,09 g.mol <sup>-1</sup>	INRS, 1999
Tension de vapeur	13 hPa (25°C)	IPCS, 2004
Concentration de vapeur saturante	40,6 mg/l (13 000 ppm) à 20°C et 1033 hPa	Calculée
Solubilité	complètement soluble dans l'eau	ECETOC 1994
Températures d'ébullition/fusion	123-126°C / -85°C	INRS, 1999
Point d'éclair	37-39 °C en coupelle fermée	INRS, 1999
Limites d'explosibilité	(en volume) Limite inférieure : 2,4 %, Limite supérieure : 20 %	INRS, 1999
Facteurs de conversion à 20°C et 1013 hPa	1 ppm = 3,11 mg/m <sup>3</sup> 1mg/m <sup>3</sup> = 0,32 ppm	INRS, 1999

Le 2-méthoxyéthanol est principalement utilisé comme solvant pour la fabrication de peintures, vernis, encres, colorants. Il est également utilisé comme antigel pour les carburants de l'aviation et comme produit de nettoyage et de dégraissage.

### **3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

Il n'existe pas en France de valeur officielle publiée de seuils d'effets létaux et irréversibles.

Par ailleurs, il n'existe ni ERPG, ni A.E.G.L.s pour le 2-méthoxyéthanol.

Des valeurs s'apparentant aux ERPGs mais basés sur une méthodologie spécifique, sont disponibles. Il s'agit des **TEELs** (Temporary Exposure Emergency Limits) définis par le Ministère des transports et utilisés lorsque les ERPGs ne sont pas disponibles. Ils sont destinés à évaluer les effets sur une population générale en cas d'exposition accidentelle pour une durée de 60 minutes. Ils sont définis sans facteur de sécurité et caractérisés comme suit:

- TEEL-0 : seuil pour lequel il n'y a aucun risque appréciable pour la santé
- TEEL-1 : seuil d'irritation et d'effets mineurs
- TEEL-2 : seuil d'effets irritants et réversibles
- TEEL-3 : seuil d'effets sérieux, effets létaux possibles.

Pour le 2-méthoxyéthanol, ces seuils sont :

TEEL-0	0,1 ppm
TEEL-1	0,35 ppm
TEEL-2	2,5 ppm
TEEL-3	200 ppm

#### **Remarque:**

Une concentration seuil I.D.L.H. (NIOSH, 1994) a été déterminée. Cette valeur représente la valeur maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé. Pour le 2-méthoxyéthanol, cette valeur est de 200 ppm.

#### **Classement du 2-méthoxyéthanol :**

La substance est classée selon la directive D. 67/548/CEE modifiée par la directive D. 93/72/CEE (19<sup>ème</sup> APT) :

- T : Toxique  
R60 : Peut altérer la fertilité.  
R61 : Risques pendant la grossesse d'effets néfastes chez l'enfant.  
R20/21/22 : Nocif par inhalation, par contact avec la peau et en cas d'ingestion.



## **4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

### **4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES**

Le 2-méthoxyéthanol possède une odeur agréable, qui serait détectable à partir de 2,3 ppm (Amoore et col., 1983). Des seuils olfactifs plus élevés ont été rapportés, mais les études d'origine n'ont pu être retrouvées: une étude rapporte que le seuil olfactif est de 60 ppm ; une autre étude rapporte que l'odeur maximale tolérée sur une journée de travail est de 25 ppm (Patty, 1982).

Plusieurs cas d'intoxication aiguë accidentelle par ingestion au 2-méthoxyéthanol ont été rapportés, mais pas par inhalation. Les effets, qui se manifestent généralement après plusieurs heures, associent des troubles digestifs et neurologiques pouvant mener jusqu'au coma. Le bilan biologique est perturbé, avec notamment une acidose métabolique et des perturbations des enzymes hépatiques (INRS, 1999). Une hyperventilation peut être associée.

Dans les années 1950, 5 travailleurs sur 38, utilisant le 2-méthoxyéthanol comme solvant, ont été sujets à des troubles sévères tels qu'une perte d'appétit, une confusion, des troubles de la vision, des maux de tête importants, une asthénie, une somnolence, et même un état léthargique. Trois des cas ont été directement attribués à l'exposition au 2-méthoxyéthanol. Les concentrations en 2-méthoxyéthanol ont été mesurées ; elles étaient de 61 ppm, 196 ppm ou 3960 ppm selon les zones de travail. Les travailleurs ont été exposés plusieurs mois mais les durées quotidiennes d'exposition ne sont pas connues (Zavon; 1963).

Quelques études chroniques permettent d'obtenir des informations intéressantes. Elles sont détaillées ci-après :

L'exposition chronique au 2-méthoxyéthanol chez des travailleurs peut conduire à des anomalies hématologiques : anémie, thrombopénie, agranulocytose (ECETOC, 1994 ; ACGIH, 2006). Des expositions répétées aux solvants contenant du 2-méthoxyéthanol pourraient entraîner des maux de tête, des vertiges, une ataxie et une encéphalopathie toxique (ECETOC, 1994). Les niveaux d'exposition sont mal documentés.

Des études épidémiologiques menées sur l'exposition des femmes enceintes aux éthers de glycol, dont fait partie le 2-méthoxyéthanol, ont mis en évidence une association entre l'exposition à ces composés et des effets reprotoxiques. Il n'a cependant pas été possible d'incriminer spécifiquement le 2-méthoxyéthanol. De plus, chez l'homme, les études épidémiologiques laissent présumer que le 2-méthoxyéthanol pourrait être responsable d'infertilité (ECETOC, 1994).

### **4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS**

Les vapeurs de 2-méthoxyéthanol sont largement absorbées par voie cutanée: l'absorption du composé par voie dermique représenterait plus de 50% de son absorption totale (Kezic et col. , 1997).

Des volontaires sains exposés pendant 4 h à 5 ppm de 2-méthoxyéthanol n'ont eu aucune modification de leur ventilation pulmonaire (Groesenken et col., 1989). Les concentrations en acide 2-méthoxyacétique - principal métabolite responsable de la toxicité - ont été dosées dans les urines, ce qui a permis d'évaluer à 85 % la proportion de 2-méthoxyéthanol métabolisée en acide 2-méthoxyacétique. Cette proportion est semblable chez le rat et la souris. Enfin, le 2-méthoxyéthanol n'est pas bio-accumulé, contrairement à son métabolite toxique, l'acide 2-méthoxyacétique, qui s'accumule fortement dans les tissus, en particulier les tissus fœtaux.

## **5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

### **5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX**

La cotation de la validité des études selon les critères de classification de Klimisch (Annexe 5) est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

#### **5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL<sub>50</sub>) par inhalation sont effectuées sur des rongeurs. Les espèces étudiées en toxicité aiguë par inhalation pour le 2-méthoxyéthanol sont le rat, la souris et le lapin. Par voie orale, le cobaye et le lapin apparaissent comme étant des espèces plus sensibles que le rat (INRS, 1992).

Chez toutes les espèces animales étudiées et quelle que soit la voie d'exposition, le 2-méthoxyéthanol provoque une dépression du système nerveux central, des lésions pulmonaires, rénales et hépatiques. Des signes d'irritation des muqueuses apparaissent également (INRS, 1999).

Le 2-méthoxyéthanol est toxique chez le rongeur adulte pour des concentrations moyennes à élevées, et reprotoxique pour des concentrations beaucoup plus faibles.

Il existe peu d'études sur la toxicité aiguë par inhalation au 2-méthoxyéthanol. Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après :

##### **◆ Shell Toxicology Laboratory (1982)- cotation 2**

*Cette étude, non BPL, est peu documentée, mais reste acceptable d'un point de vue scientifique.*

Trois groupes de 6 rats ont été exposés à des concentrations de vapeurs saturantes en 2-méthoxyéthanol (environ 9660 ppm). Les rats ont été suivis 14 jours après l'exposition au 2-méthoxyéthanol. Après une exposition de 7h, tous les rats sont morts dans les 24h. Après une exposition de 3h, un seul rat est mort 6 jours après l'exposition. Aucun rat n'est mort suite à une exposition de 1h. Avant de mourir, les animaux ont présenté une irritation nasale, un état léthargique et semi-comateux.

◆ **Wermer et col. (1943) – cotation 2** ( Etude publiée)

*Cette étude, non BPL, est acceptable d'un point de vue scientifique.*

8 groupes de 16 souris ont été exposés corps entier à des concentrations en 2-méthoxyéthanol comprises entre 930 et 6800 ppm pendant 7 heures. La mortalité des animaux a été suivie pendant 21 jours.

Les souris ont présenté des signes de dyspnée, des atteintes rénale et hépatique, ainsi que des troubles moteurs. Aux fortes concentrations, une irritation oculaire a été mise en évidence.

Les souris ont été observées pendant 3 semaines

La CL<sub>50</sub>/7h a été estimée à 1480 ppm.

### **5.1.2 CHEZ LE LAPIN**

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### **5.1.3 CHEZ LE CHIEN**

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

### **5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS**

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

## **5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX**

Il existe peu de données pertinentes disponibles en toxicité aiguë par inhalation chez l'animal adulte. Le 2-méthoxyéthanol est fœtotoxique et tératogène chez le rat, la souris et le lapin (Hanley et col., 1984). Chez le rongeur, les effets du 2-méthoxyéthanol sur la fertilité et la reproduction apparaissent à des concentrations faibles par rapport aux autres effets toxiques chez l'adulte.

### **5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

Les principaux résultats disponibles sont reportés ci-après. En raison des effets observés et de l'insuffisance des données toxicologiques lors d'une exposition unique, deux types d'études figurent en fonction de la durée de l'exposition.

## Expositions uniques au 2-méthoxyéthanol par inhalation

### ◆ Doe J.E. (1984), cotation 2

*Cette étude, a été menée dans le but de déterminer les changements précoces dans la spermatogenèse après exposition unique au 2-méthoxyéthanol. Elle n'a donc pas été effectuée selon une ligne directrice de l'OCDE, mais a été réalisée selon des critères acceptables d'un point de vue scientifique, ce qui justifie sa cotation 2. Elle n'est pas BPL.*

1. Des groupes de 20 rats mâles ont été exposés à des concentrations allant de 150 à 5 000 ppm pendant 4h, puis sacrifiés et autopsiés 14 jours après. A 150 et 300 ppm, aucun effet sur la spermatogenèse n'a été mis en évidence ; à 625 ppm, des effets sur les spermatides ont été observés, sans diminution du poids des testicules. A des concentrations supérieures, une diminution du poids des testicules et des désordres dans la spermatogenèse ont été mis en évidence : à 5000 ppm, beaucoup de tubules séminifères ne présentaient plus que des cellules de Sertoli et des cellules souches. A 2500 et 1250 ppm, le même type d'effets était observé, mais de manière moins prononcée qu'à 5000 ppm.

L'étude ne mentionne pas que les rats soient morts après ces expositions au 2-méthoxyéthanol. La concentration de 5000 ppm pendant 4 heures ne semble donc pas être létale pour le rat.

2. Des groupes de 90 rats mâles ont été exposés à 1000 et 2500 ppm de 2-méthoxyéthanol pendant 4h, et sacrifiés à différents moments après l'exposition. Une diminution du poids des testicules a été observée dès 48h après exposition à 1000 et 2500 ppm. Entre 24h et 96h, des effets ont été observés au niveau de l'épithélium séminifère avec notamment une altération des spermatocytes primaires, des modifications au niveau des cellules de Sertoli (grosses mitochondries) et des désordres dans l'épithélium (dont la nature n'est pas précisée). Dix-neuf jours après l'exposition à 2500 ppm, des désordres persistaient dans l'épithélium séminifère.

### ◆ Vachhrajani K.D. (2004), cotation 2

*Cette étude, a été menée dans le but de déterminer les changements précoces dans la spermatogenèse après exposition unique au 2-méthoxyéthanol. Elle n'a donc pas été effectuée selon une ligne directrice de l'OCDE, mais a été réalisée selon des critères acceptables d'un point de vue scientifique, ce qui justifie sa cotation 2. Elle n'est pas BPL.*

Des rats mâles ont été exposés corps entier pendant une heure à 1000 ppm de 2-méthoxyéthanol. Le nombre de rats exposés n'est pas précisé. Toutes les 8h, pendant 2 jours, quatre animaux ont été sacrifiés, afin de déterminer les effets précoces sur l'épithélium séminifère. Les effets suivants ont été observés entre 8h et 32h après l'exposition : atteintes des cellules de Sertoli (vacuoles), diminution du nombre de spermatoocytes et de spermatides.

### **Expositions uniques au 2-méthoxyéthanol par d'autres voies**

#### **◆ Sleet et col. (1996), cotation 2**

*Cette étude a été menée dans le but de déterminer la période d'exposition critique au 2-méthoxyéthanol, chez le rat. Elle n'a donc pas été effectuée selon une ligne directrice de l'OCDE, mais a été réalisée selon des critères acceptables d'un point de vue scientifique, ce qui justifie sa cotation 2. Elle n'est pas BLP*

En exposition unique par voie IV, les doses reprotoxiques sont nettement inférieures aux doses entraînant la mort des rats femelles. Une dose de 500 mg/kg en IV chez la rate gestante est sans conséquence visible pour la mère, mais est létale pour 98 % et 39 % des embryons respectivement aux 10<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> jour de la gestation, et est responsable de morts fœtales tardives et de malformations fœtales lorsqu'elle est administrée entre les 11<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jours de la gestation. Du 13<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour inclus, le 2-méthoxyéthanol a peu d'effets sur le nombre de fœtus par portée. Les 11<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup>, 13<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours, le 2-méthoxyéthanol est responsable de malformations chez 100% des fœtus, avec, selon les jours d'exposition : malformations externes parmi lesquelles bec de lièvre, polydactylie ou adactylie, hernie ombilicale etc., et malformations des viscères parmi lesquelles des malformations de la vessie, de l'aorte, du poumon, une agénésie rénale, etc... La fréquence des malformations viscérales est surtout élevée lorsque l'exposition a lieu au 11<sup>ème</sup> ou au 12<sup>ème</sup> jour de la gestation, et est presque nulle aux jours suivants.

Enfin, au 13<sup>ème</sup> jour de la gestation, la dose de 100 mg/kg (voie IV) est sans effets sur la viabilité et l'anatomie du fœtus. La dose de 250 mg/kg est responsable de morts fœtales tardives et d'un taux de malformations fœtales supérieur à 80 % par voie IV, et encore davantage par voie orale.

### **Expositions répétées au 2-méthoxyéthanol par inhalation**

#### **◆ Hanley et col., 1984a et 1984b, cotation 2**

*Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthodologie proche des lignes directrices n°414 et n°421 de l'OCDE.*

1. Des groupes d'une trentaine de rats adultes mâles et de rats femelles ont été exposés 6h/jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des

concentrations en 2-méthoxyéthanol allant de 30 à 300 ppm. Les rats mâles préalablement exposés ont été accouplés avec des rats femelles non préalablement exposées. A en juger par le nombre de petits par portée, la fertilité des rats mâles n'a pas été affectée lors d'une exposition à 100 ppm de 2-méthoxyéthanol. Les rats mâles exposés à 300 ppm sont devenus complètement infertiles.

2. Des groupes d'une trentaine de rats femelles ont été exposés à 0, 3, 10 ou 50 ppm de 2-méthoxyéthanol, 6h par jour entre le 6<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de la gestation ; en parallèle des souris ont été exposées à 0, 10 ou 50 ppm de 2-méthoxyéthanol, 6h par jour entre le 6<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de la gestation. Les animaux ont été sacrifiés le dernier jour de la gestation, et les portées ont été examinées.

Chez le rat et la souris, seules quelques variations mineures ont été observées à 50 ppm (telles qu'un léger retard de l'ossification de certaines vertèbres). Le taux de résorptions fœtales n'a été significativement modifié dans aucun groupe.

◆ **Nelson et col. (1984), cotation 2**

*Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthodologie proche de la ligne directrice n°414 de l'OCDE et est moins robuste que la précédente, mais reste acceptable d'un point de vue scientifique.*

Des groupes de 10 à 40 rats femelles ont été exposés corps entier à 0, 50, 100 ou 200 ppm de 2-méthoxyéthanol, 7h/jour, du 7<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation. La concentration de 200 ppm a été létale pour tous les embryons, celle de 100 ppm a été létale pour environ 50 % des embryons. A 50 ppm, le taux de résorptions fœtales était d'environ 20 % supérieur au taux observé dans le groupe témoin. Par ailleurs, à 50 et 100 ppm, les taux de malformations viscérales fœtales étaient augmentés, sans que cela soit statistiquement significatif dans le groupe exposé à 50 ppm. En revanche, l'association entre exposition au 2-méthoxyéthanol et variations mineures telles qu'un faible poids ou des côtes ondulées, était statistiquement significative à 50 ppm.

◆ **Doe et col., 1984, cotation 2**

*Cette étude, non BPL, n'a pas été réalisée selon une méthodologie proche de la ligne directrice n°414 de l'OCDE, mais est acceptable d'un point de vue scientifique.*

Trois groupes de 20 rats femelles gestantes ont été exposés à 100 ou 300 ppm de 2-méthoxyéthanol, 6h/jour, du 6<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> jour de la gestation. Dans le groupe contrôle, 100% des femelles ont mis bas. A 300 ppm, aucune femelle n'a mis bas. A 100 ppm, environ la moitié des femelles a mis bas, avec un nombre réduit de petits par portée.

## 5.2.2 CHEZ LE LAPIN

### ◆ Hanley et col., 1984a et 1984b, cotation 2

*Cette étude, non BPL, a été réalisée selon une méthodologie proche de la ligne directive n°414 de l'OCDE.*

Des groupes d'une trentaine de lapins femelles ont été exposés à 0, 3, 10 ou 50 ppm de méthoxyéthanol, 6h par jour entre le 6<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> jour de la gestation. Le taux de résorptions fœtales a été significativement augmenté dans le groupe exposé à 50 ppm. Aucun effet fœtotoxique ou tératogène n'a été attribuable au 2-méthoxyéthanol chez les lapins exposés à 3 ou 10 ppm. En revanche, plus de 60 % des lapereaux exposés à 50 ppm ont présenté au moins une malformation. Parmi elles : malformation des membres, des doigts, agénésie rénale etc.,

## 5.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

## 5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques.

# 6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

## 6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

### 6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Une étude répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats a été retenue. Cette étude est celle de Werner et col. (1943).

### 6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

L'étude retenue pour estimer les seuils d'effets létaux est l'étude de Wermer et col. (1943) réalisée chez la souris, qui est la seule étude connue et suffisamment robuste, ayant déterminé une CL<sub>50</sub>/7h pour le 2-méthoxyéthanol. Le protocole d'étude du laboratoire de Shell a été construit en vue de déterminer une LT 50 et seulement 3 groupes de rats ont été utilisés. De plus les incidences de mortalité



sont de 0/6, 1/6, 6/6 pour des expositions respectivement de 1h, 3h et 7h. Cette étude ne permet donc pas de déterminer des seuils de mortalité. Par ailleurs, à supposer que les résultats du laboratoire de Shell soient fiables, ils montreraient que par inhalation, la souris est une espèce plus sensible que le rat. Il est donc préférable, dans ce cas, de retenir la souris comme animal d'étude, comme cela a été fait dans l'étude de Werner et col.

Le modèle statistique employé est le modèle Probit. L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

$p$  est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration  $C$  de substance pendant un temps  $\tau$  présente une réponse (mortalité), en supposant une distribution lognormale des tolérances, c'est-à-dire que le logarithme des tolérances est distribué selon une loi Normale centrée réduite.

$F$  est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Nous pouvons alors écrire :

$$\mathbf{CL1\% = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))}$$

$$\mathbf{CL5\% = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))}$$

$$\mathbf{CL50\% = \exp(\mu - m\log(\tau))}$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- $B$  : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- $C_i$  : la concentration d'exposition des animaux du groupe  $i$
- $b_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe  $i$  et exposés à la concentration  $C_i$
- $y_i$  : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les  $n_i$  exposés à la concentration  $C_i$
- $\tau_i$  : le temps d'exposition du groupe  $i$ .

Le calcul des  $CL_{50}$ ,  $CL_{05}$  et  $CL_{01}$  en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression ( $m$ ,  $\mu$  et  $\sigma$ ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)].

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim<sup>®</sup>) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

Enfin, la valeur  $n$  de la relation de Haber ( $C^n.t = k$ ) a également été calculée à partir des données analysées et retenues.

Dans un premier temps l'analyse a été réalisée à l'aide du modèle Probit PKPD, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible. Le modèle PKPD, contrairement au modèle probit classique, tient compte de la physiologie respiratoire et est basé sur une dose toxique inhalée. La description de ce modèle est disponible sur le site de l'INERIS suivant : <http://toxi.ineris.fr/>

Les résultats obtenus avec le modèle PKPD sont disponibles en annexe 3. Le groupe a cependant jugé ces valeurs non pertinentes pour dériver les seuils de toxicité (notamment parce que la  $LT_{50}$  est à 9660 ppm entre 3 et 7h alors que le PKPD donne un  $LC_{50}$  à 10 minutes de 4000 ppm).

L'analyse a donc été effectuée avec le logiciel probit standard pour déterminer la  $CL_{50/7h}$ , puis couplée avec la loi de Haber en choisissant  $n = 3$ , comme cela est proposé dans la méthodologie ACUTEX pour extrapoler vers les faibles durées d'exposition, ou  $n = 1$  pour extrapoler vers les durées d'exposition plus importantes. Néanmoins, le point de départ étant à 7h, une extrapolation en dessous de 1h atteint les limites de l'extrapolation.

## **6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX**

### **6.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME**

L'exposition par inhalation au 2-méthoxyéthanol peut conduire à des anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie, agranulocytose) après une exposition répétée et est supposée toxique pour le développement.

### **6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'ANIMAL**

Aucune donnée de toxicité sur l'embryon ou le fœtus via l'exposition aiguë par inhalation de femelles gestantes n'a été retrouvée dans la littérature. En revanche, il a été montré que des expositions uniques par voie IV ou PO sont reprotoxiques, et on dispose de données en cas d'expositions répétées par inhalation pendant l'organogénèse.

### **Effets sur l'embryon et le fœtus**

Par voie IV ou PO, le 2-méthoxyéthanol est fœtotoxique et tératogène même après exposition unique (Sleet et col., 1996).

Le lapin est l'espèce étudiée la plus sensible (Hanley et col., 1984).

Le 2-méthoxyéthanol est sans effets sur le fœtus du rat à 10 ppm, 6h par jour pendant toute la période d'organogenèse. A 50 ppm, une légère embryotoxicité est observée (Hanley et col., 1984).

Le 2-méthoxyéthanol est sans effets sur le fœtus du lapin à 3 ppm et 10 ppm, lorsque les animaux sont exposés 6h par jour pendant toute la période d'organogenèse. A 50 ppm, des malformations et une résorption fœtale significatives sont mises en évidence (Hanley et col., 1984).

Enfin, chez le rat, au 13<sup>ème</sup> jour de la gestation, une dose de 100 mg/kg (voie IV) est sans effets sur la viabilité et l'anatomie du fœtus alors qu'une dose de 250 mg/kg (voie IV ou PO) est tératogène (Sleet et col., 1996)

### **Effets sur la fertilité**

Les effets sur la fertilité apparaissent à des concentrations plus faibles chez le mâle que chez la femelle. Les spermatoocytes sont la cible principale de 2-méthoxyéthanol.

Chez le rat mâle, les 1<sup>ers</sup> effets sur la spermatogenèse apparaissent pour des concentrations avoisinant 625 ppm pour une exposition unique de 4h. La concentration sans effets observés sur la fertilité est de 300 ppm pour une durée d'exposition inférieure à 4h (Doe et col., 1984).

Lorsque des rats sont exposés pendant plus de 1h à 1000 ppm de 2-méthoxyéthanol, des effets précoces sont observés au sein des tubules séminifères (morts de spermatoocytes, diminution importante du nombre de spermatoïdes, vacuolisation des cellules de Sertoli). Ces effets apparaissent comme étant réversibles (persistance de cellules souches) (Vachhrajani et col., 2005)

## **7. REVUE DES RESULTATS**

### **7.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME**

Les données épidémiocliniques et expérimentales disponibles chez l'homme, le rat et la souris permettent de penser que le mécanisme d'action toxique de cette substance est semblable dans ces espèces : le métabolisme du 2-méthoxyéthanol est comparable chez l'homme et chez l'animal et implique deux voies oxydatives principales : l'une produit, via l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénase, de l'acide 2-méthoxyacétique, qui serait responsable de la toxicité du 2-méthoxyéthanol; l'autre, mineure, utilise une mono-oxygénase à cytochrome P450 (INRS, 1999).

Le 2-méthoxyéthanol possède une toxicité systémique et agit sur la reproduction et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, les données de toxicité aiguë n'ont pas permis de déterminer si les animaux mouraient essentiellement des effets locaux du 2-méthoxyéthanol, ou bien de ses effets systémiques.

### **7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME**

L'étude de Werner et col. (1943) a permis de déterminer chez la souris des CL 1%, 5%, 50%. Il est proposé de s'inspirer de la méthodologie ACUTEX pour calculer les SEL 1% et 5 % : un facteur de sécurité de 3 a été utilisé pour tenir compte de la variabilité inter-espèces (toxicité présumée systémique).

#### **1/ avec le logiciel PKPD pour information**

Les résultats obtenus avec le modèle PKPD sont disponibles en annexe 3. Le groupe a cependant jugé ces valeurs non pertinentes pour dériver les seuils de toxicité (notamment parce que la  $LT_{50}$  est à 9660 ppm entre 3 et 7h alors que le PKPD donne un  $LC_{50}$  à 10 minutes de 4000 ppm).

**2/ avec le logiciel probit standard pour t = 420 min, couplé avec la loi de Haber** avec « n » = 3 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus faibles et « n » = 1 pour extrapoler aux durées d'exposition plus élevées (cf §6.1.2)

Les valeurs obtenues pour les CL<sub>01</sub> et CL<sub>05</sub> selon le logiciel Probit Standard sont les suivantes :

<b>SOURIS</b>		
<b>Temps (min)</b>	<b>CL<sub>01</sub> (ppm)</b>	<b>CL<sub>05</sub> (ppm)</b>
1	4913	6455
10	2280	2996
20	1810	2378
30	1581	2078
60	1255	1649
120	996	1309
240	791	1039
480	574	754

Il est donc proposé de retenir les valeurs suivantes, après application d'un facteur d'extrapolation inter-espèce de 3, pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle de 2-méthoxyéthanol :

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SPEL</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	5093	1638
10	2364	760
20	1876	603
30	1639	527
60	1301	418
120	1033	332
240	820	264
480	595	191

<b>TEMPS (min)</b>	<b>SELS</b>	
	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	<b>ppm</b>
1	6691	2152
10	3106	999
20	2465	793
30	2153	692
60	1709	550
120	1357	436
240	1077	346
480	782	251

### 7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Les effets critiques retenus pour la détermination des SEI sont la mort d'embryons *in utero* aux phases précoces de la gestation, et la présence statistiquement significative de malformations irréversibles aux jours plus tardifs de la gestation.

Compte-tenu du fait que le 2-méthoxyéthanol est reprotoxique même après administration unique (par voie IV ou PO), et au vu de la sévérité des effets observés, il est proposé de retenir, pour déterminer les SEI, l'étude de Hanley et col. (1984 a et 1984 b) au cours de laquelle les rats ont été exposés au 2-méthoxyéthanol 6h/jour pendant la période d'organogenèse. Cette étude paraît plus robuste d'un point de vue méthodologique, que l'étude de Nelson et col. (1984). Il n'a pas été jugé pertinent de retenir comme point de départ l'étude de Sleet et col. (1996) car la dose sans effets irréversibles n'était connue que lorsque l'administration de 2-méthoxyéthanol avait lieu au cours du 13<sup>ème</sup> jour de la gestation. De plus, il est délicat de faire une extrapolation entre les différentes voies d'exposition, car il a été montré que le 2-méthoxyéthanol était plus toxique par voie PO que par voie IV (Sleet et col. 1996), et l'état des connaissances actuelles ne permet pas de dire si le 2-méthoxyéthanol est plus toxique par inhalation que par voie IV.

A partir de l'étude de Hanley et col. (1984 a et 1984 b), il est proposé de partir de la concentration sans effets embryolétaux et tératogènes de 50 ppm chez le rat, et de ne pas appliquer de facteur de sécurité intra- et interspèce, dans la mesure où la durée d'exposition chez le rat (6 heures par jour pendant 10 jours) correspond à plus d'un trimestre de gestation chez la femme.

A titre de comparaison, chez le rat, d'après l'étude de Sleet et col. (1996), la dose unique de 100 mg/kg de 2-méthoxyéthanol au 13<sup>ème</sup> jour de la gestation est sans effets reprotoxiques. En admettant par défaut que le coefficient d'absorption respiratoire du 2-méthoxyéthanol soit de 100 %, que les animaux pèsent, en moyenne, 250 g et respirent à raison de 12L/h, cette dose sans effets de 100 mg équivaldrait à ce que le rat soit exposé à environ 110 ppm de 2-méthoxyéthanol pendant 6h.

Bien que le rat ne soit pas l'espèce la plus sensible, il n'a pas été jugé pertinent d'utiliser un facteur de sécurité supplémentaire pour l'extrapolation des données animales à l'homme, car la concentration de 50 ppm est déjà protectrice puisque les calculs ont été effectués à partir d'un NOAEL.

Conclusion : pour une exposition de 6h, chez la femme enceinte, le SEI peut être estimé à 50 ppm. En s'inspirant de la méthode ACUTEX pour extrapoler aux autres durées d'exposition avec n=3 pour les temps plus faibles et n=1 pour les temps plus longs, les SEI sont les suivants :

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1106	356
10	513	165
20	408	131
30	356	114
60	283	91
120	224	72
240	178	57
480	117	38

Remarques :

1. Le SEI calculé chez l'homme serait très supérieur, puisque les effets irréversibles sur la spermatogenèse apparaissent à des concentrations bien supérieures.
2. Les calculs effectués avec un modèle PBPK ont abouti aux résultats suivants : une femme enceinte exposée 8h/jour pendant toute sa grossesse à 12 ou 60 ppm de 2-méthoxyéthanol présenterait une concentration sanguine en acide 2-méthoxyacétique équivalente à celle d'une rate gestante exposée à 10 ou 50 ppm de 2-méthoxyéthanol du 11<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation (Gargas et col., 2000). Ceci suggère une similitude entre le rat et l'homme pour l'inhalation du 2-méthoxyéthanol. Cependant, le peu de données disponibles chez l'homme (concentrations sanguines en 2-méthoxyéthanol et en acide 2-méthoxyacétique) ne permet pas d'extrapoler directement les données animales à l'homme.

#### 7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

En utilisant les mêmes hypothèses que précédemment, et en partant de 10 ppm, qui est la concentrations sans effets observés chez le rat (Hanley et col., 1984 a et 1984 b), le SER chez la femme enceinte serait de 10 ppm pour 6h d'exposition.

En s'inspirant de la méthode ACUTEX pour extrapoler aux autres durées d'exposition avec n=3 pour les temps plus faibles et n=1 pour les temps plus longs, les SER sont les suivants :

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	221	71
10	103	33
20	82	26
30	71	23
60	57	18
120	45	14
240	36	11
480	23	8

## 7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Le seuil de perception du 2-méthoxyéthanol est estimé à 2,3 ppm (Amoore et col., 1983) bien que des valeurs plus élevées aient été rapportées.



## 8. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (min)	SPEL	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	5093	1638
10	2364	760
20	1876	603
30	1639	527
60	1301	418
120	1033	332
240	820	264
480	595	191

TEMPS (min)	SELS	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	6691	2152
10	3106	999
20	2465	793
30	2153	692
60	1709	550
120	1357	436
240	1077	346
480	782	251

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	1106	356
10	513	165
20	408	131
30	356	114
60	283	91
120	224	72
240	178	57
480	117	38

### ◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg/m <sup>3</sup>	ppm
1	221	71
10	103	33
20	82	26
30	71	23
60	57	18
120	45	14
240	36	11
480	23	8

◆ **Seuil de perception**

Le seuil de perception du 2-méthoxyéthanol est estimé à 2,3 ppm (Amoore et col., 1983) bien que des valeurs plus élevées aient été rapportées.

## 9. REFERENCES

Almekinder J.L., Lennard D.E., Walmer D.K., Davis B.J. (1997) Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells, *Fundamental and applied toxicology*, 38(2), 191-4.

Amoore E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety : Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air at a water dilution, *Journal of applied toxicology*, 3(6), 272-90.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2006) TLVs and BEIs. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents.

Doe J.E. (1984) Further Studies on the Toxicology of the Glycol Ethers with Emphasis on Rapid Screening and Hazard Assessment, *Environmental Health Perspectives*.

ECETOC (1994) Technical report No 64. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man.

Gargas M.L., Tyler T.R., Sweeney L.M., Corley R.A., Weitz K.K., Mast T.J., Paustenbach D.J., Hays S.M. (2000) Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic Acid Disposition in Pregnant Rats; *Toxicol. Appl. Pharmacology*, 163, 67-74.

Groeseneken D., Veulemans H., Masschelein R., Van Vlem E. (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether, *Int Arch Occup Environ Health*, 61(4), 243-248.

Hanley T.R., Young J.T., John J.A., Rao K.S. (1984a) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): Inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits, *Environ Health Perspect.*, 57, 7-12.

Hanley T.R., Yano B.L., Nitschke K.D., John J.A. (1984b) Comparison of the Teratogenic Potential of Inhaled Ethylene Glycol Monomethyl Ether in Rats, Mice, and Rabbits. *Toxicology and applied pharmacology*, 75, 409-422.

Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS). Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë françaises en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Verneuil-en Halatte : INERIS, 2007 ; 25p

INRS (1992) Les éthers de glycol, état actuel des connaissances, perspectives de recherches.

INRS (1999) Fiche toxicologique n°103 : 2-Méthoxyéthanol.

IPCS (2004) CICAD, 2-méthoxyéthanol.

INSERM (2005) Expertise collective, Ethers de glycol : Nouvelles données toxicologiques.

Kezic S., Mahieu K., Monster A.C., de Wolff F.A (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers, *Occupational and Environmental Medicine*, 54, 38-43.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 1-5.

Nelson B.K., Setzer J.V., Brightwell W.S., Mathinos P.R., Kuszuk M.H., Weaver T.E., Goad P.T. (1984) Comparative Inhalation Teratogenicity of Four Glycol Ether Solvents and Amino Derivative in Rats; *Environmental Health Perspectives*, 57, 261-271.

Patty's industrial hygiene and toxicology (1982) 3<sup>rd</sup> revised edition, Vol 2C (p 3919).

Scott W.J., Nau H., Wittfoht W., Merker H.J. (1987) Ventral duplication of the autopod: chemical induction by methoxyacetic acid In rat embryos, *Development*, 99(1), 127-136.

Shell Toxicology Laboratory (Tunstall) (1982) Test Standardization: Inhalation Toxicity testing of 8 Chemical According to the OECD Inhalation Hazard Test, EPA Document No. 87821211, Fiche No. OTS0205969.

Sleet R.B, Welsh F., Myers C.B., Maar M.C. (1996) Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundam Appl Toxicol.*, 29(1), 131-9.

Vachhrajani K. D. (2005) Earlier changes in seminiferous epithelium of rats exposed to ethylene glycol monomethyl ether, *Journal of cell and tissue resarchy* Vol 5 (1), 303-308.

Werner H.W, Mitchell J.L., Miller J.W., Von Oettingen W.F (1943) The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol.; J Ind Hyg Toxicol, 25, 157-163.

Zavon M. R. (1963) Methyl cellosolve intoxication ; Am. Ind. Hyg. Ass., 24, 36-41.

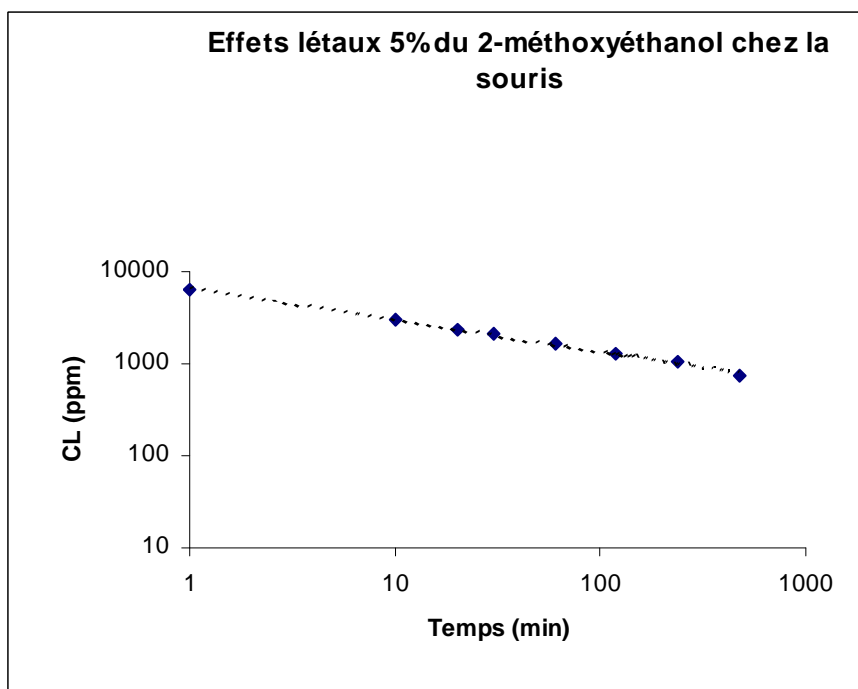
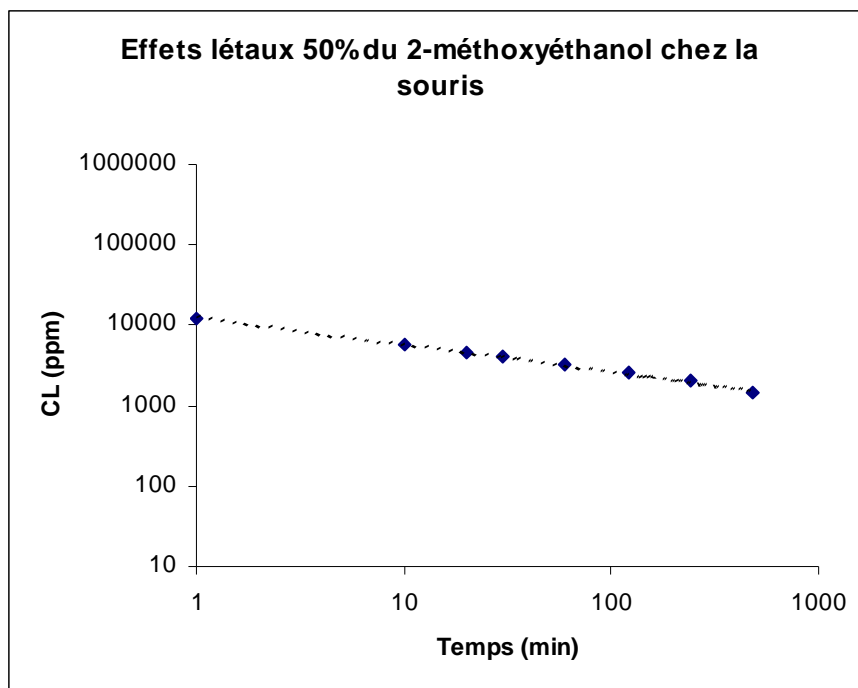
## 10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Données expérimentales sur la mortalité induite par le 2-méthoxyéthanol, utilisées pour la modélisation.....	31
Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le 2-méthoxyéthanol chez la souris (étude de Werner et col., 1943) .....	32
Annexe 3: Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD, étude de Werner et col., 1943 (pour information) .....	33
Annexe 4 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard, étude de Werner et col., 1943.....	39
Annexe 5 :Critères pour la détermination de la cotation d'une étude .....	41

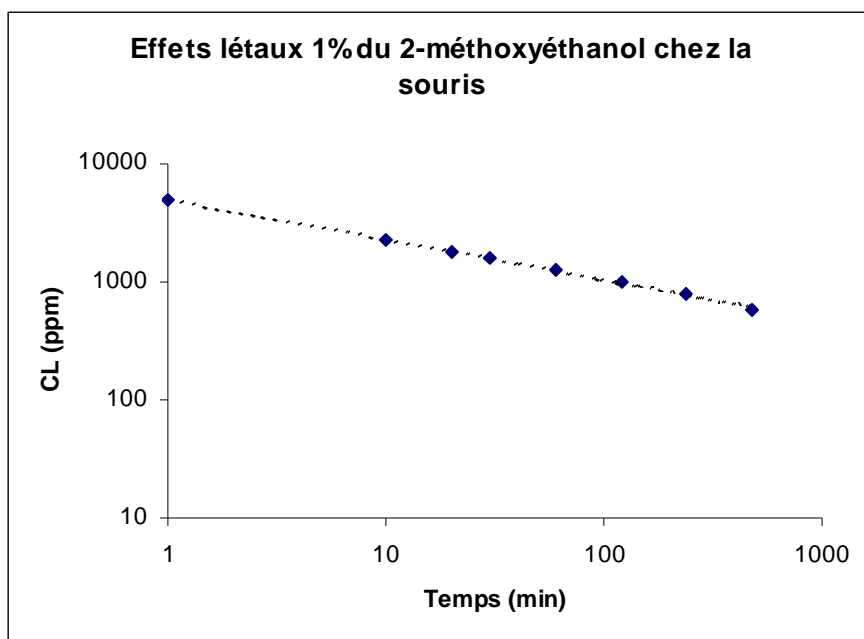
**Annexe 1 : Données expérimentales sur la mortalité induite par le 2-méthoxyéthanol, utilisées pour la modélisation.**

Etudes	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Nombre de morts	Nombre d'animaux par lot	Validité
Wermer et col. (1943)	Souris	420	930	0	16	2
			1300	7	16	
			1670	9	16	
			2120	2	16	
			2170	15	16	
			2260	16	16	
			3380	16	16	
			6800	16	16	
CL <sub>50</sub> /7h = 1480 ppm (mortalité suivie sur 21 jours)						

**Annexe 2 : Seuils des effets létaux déterminés pour le 2-méthoxyéthanol chez la souris (étude de Werner et col., 1943)**







### Annexe 3 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit PKPD, étude de Werner et col., 1943 (pour information)

#### The data

Substance : 2-methoxyethanol

Species : souris

Study reference : Werner et col. (1943)

Number of groups : 8

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
6800	420	16	16
3380	420	16	16
2260	420	16	16
2170	420	16	15
2120	420	16	2
1670	420	16	9
1300	420	16	7
930	420	16	0

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
k	8.585	[ 0.574 , 14.3 ]
kr	0.855	[ 0.045 , 0.964 ]
n	5.301	[ 3.41 , 5.61 ]
$\mu$	47.667	[ 33.9 , 49.6 ]
$\sigma$	1.996	[ 1.28 , 3.01 ]

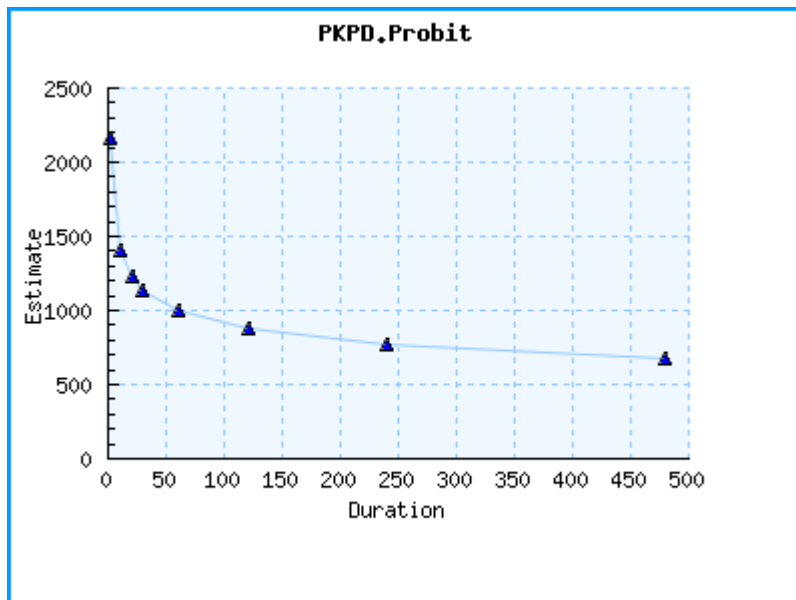
\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose is approximately :

$$2.656 \ln ( C ) + 0.501 \ln ( 0.855 \bar{T} ) - 22.647$$

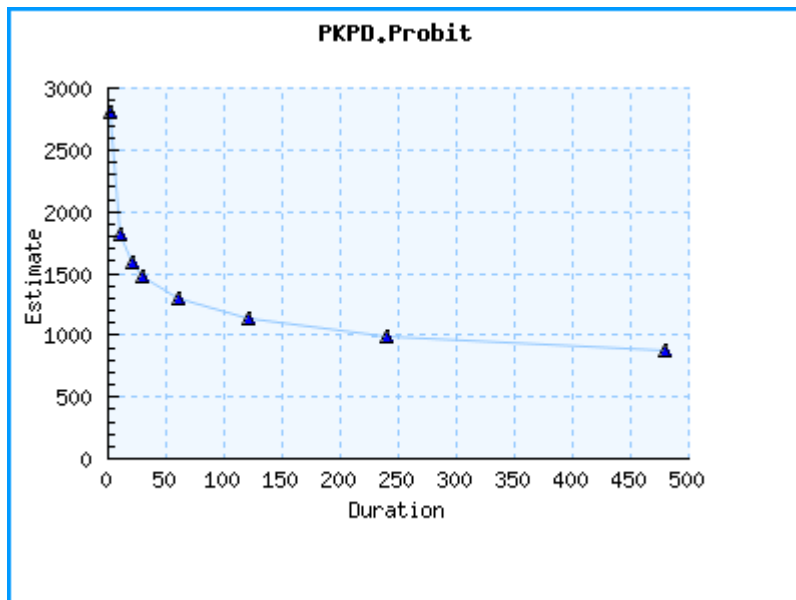
## Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	2164.19	[ 1300 , 3880 ]
10	1401.67	[ 819 , 2070 ]
20	1229.86	[ 710 , 1730 ]
30	1139.29	[ 652 , 1560 ]
60	999.646	[ 566 , 1320 ]
120	877.116	[ 489 , 1130 ]
240	769.604	[ 422 , 962 ]
480	675.271	[ 362 , 830 ]



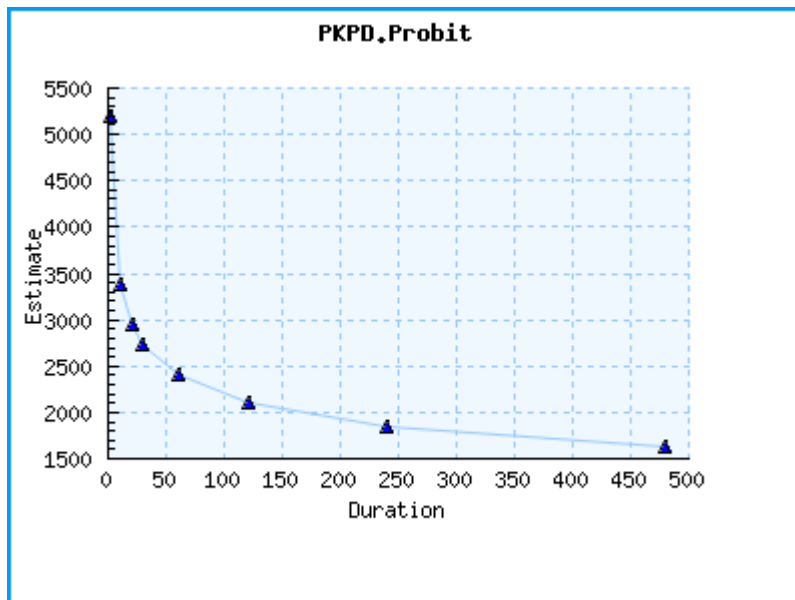
## Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	2801.1	[ 1920 , 5000 ]
10	1814.17	[ 1230 , 2630 ]
20	1591.8	[ 1070 , 2180 ]
30	1474.58	[ 982 , 1960 ]
60	1293.84	[ 851 , 1650 ]
120	1135.24	[ 737 , 1390 ]
240	996.093	[ 637 , 1190 ]
480	873.998	[ 546 , 1030 ]

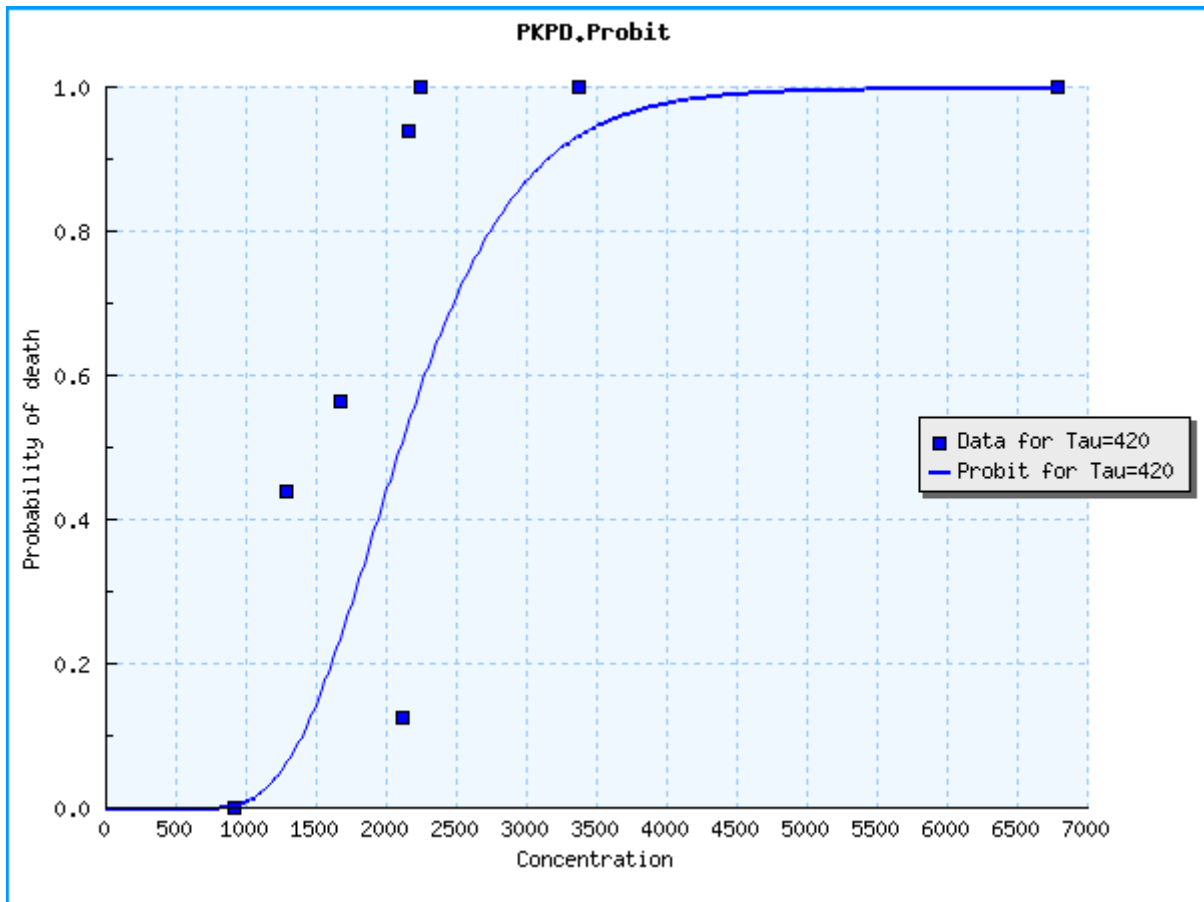


## Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
1	5204.39	[ 4580 , 9730 ]
10	3370.69	[ 2990 , 5010 ]
20	2957.53	[ 2630 , 4110 ]
30	2739.74	[ 2440 , 3660 ]
60	2403.92	[ 2140 , 3010 ]
120	2109.26	[ 1870 , 2490 ]
240	1850.72	[ 1630 , 2090 ]
480	1623.87	[ 1410 , 1790 ]



## Probability of an adverse response



## Annexe 4 : Résultats obtenus en sortie du logiciel probit standard (étude de Werner et col., 1943)

### Previous results

#### The data

Substance : 2-methoxyethanol

Species : mouse

Study reference : Werner et col.

Number of groups : 8

Array of data :

C	T	n_obs	n_incid
6800	420	16	16
3380	420	16	16
2260	420	16	16
2170	420	16	15
2120	420	16	2
1670	420	16	9
1300	420	16	7
930	420	16	0

#### Model parameter estimates

	Estimate*	95% Confidence Interval
$\mu$	7.415	[ 7.26 , 7.52 ]
$\sigma$	0.399	[ 0.307 , 0.703 ]

\* The estimate is obtained from maximum posterior vector.

Effective toxic dose equation :

$$2.506 \ln(C) - 18.584$$

### Reference concentrations LC1% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
420	656.036	[ 303 , 846 ]

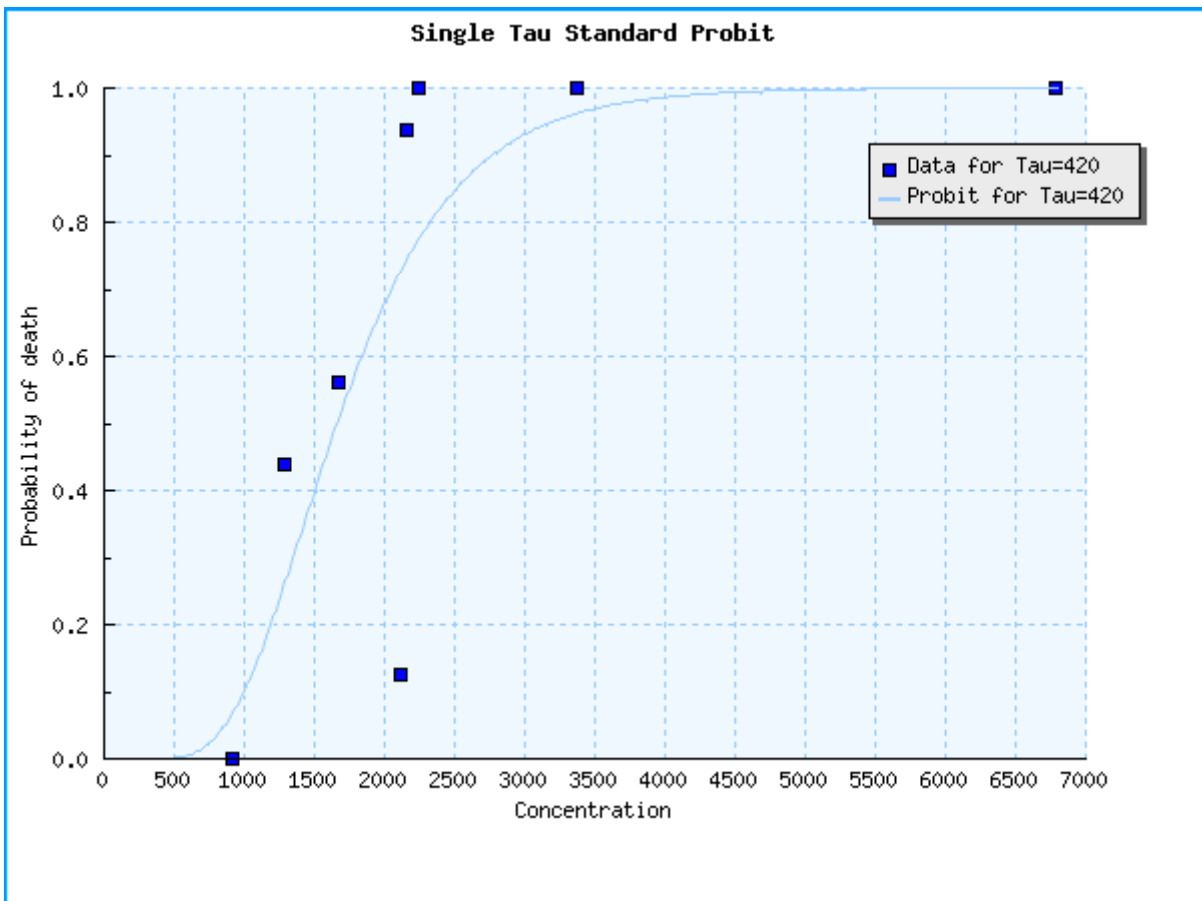
### Reference concentrations LC5% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
420	862.051	[ 489 , 1050 ]

### Reference concentrations LC50% and their 95% confidence intervals

Exposure duration (min)	Estimate*	95% Confidence Interval
420	1660.96	[ 1420 , 1850 ]

### Probability of an adverse response





## Annexe 5 :Critères pour la détermination de la cotation d'une étude

Adapté de Klimisch et col. (1997) et Rosner (1994)

Code	Category of reliability
<b>1</b>	<b>Reliable without restriction</b>
1a	GLP guideline study (OECD, EC, EPA, FDA, etc...)
1b	Comparable to guideline study
1c	Test procedure in accordance with national standard methods (AFNOR, DIN, etc...)
1d	Test procedure in accordance with generally accepted scientific standards and described in sufficient detail
<b>2</b>	<b>Reliable with restrictions</b>
2a	Guideline study without detailed documentations
2b	Guideline study with acceptable restrictions
2c	Comparable to guideline study with acceptable restrictions
2d	Test procedure in accordance with national standard methods with acceptable restrictions
2e	Study well documented, meets generally accepted scientific principles, acceptable for assessment
2f	Accepted calculation method
2g	Data from handbook or collection of data
<b>3</b>	<b>Not reliable</b>
3a	Documentation insufficient for assessment
3b	Significant methodological deficiencies
3c	Unsuitable test system
<b>4</b>	<b>Not assignable</b>
4a	Abstract
4b	Secondary literature
4c	Original reference not yet available
4d	Original reference in language (e.g. Russian)
4e	Documentation insufficient for assessment