

1

Toxicocinétique

Du fait de leur caractère amphiphile, les éthers de glycol traversent facilement les membranes et se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques. Absorbés de manière importante quelle que soit la voie de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire), ils se distribuent dans la plupart des tissus biologiques, y compris dans les tissus fœtaux. Cependant, les données précises de distribution relatives à chaque éther de glycol restent éparpillées. Les systèmes enzymatiques transforment ensuite les éthers de glycol en composés hydrosolubles plus facilement éliminés ou en métabolites réactifs, responsables de manifestations toxiques. Les données essentielles de toxicocinétique et de métabolisme avaient été obtenues pour l'EGME lors de l'expertise Inserm de 1999 ; les données récentes concernent principalement l'EGBE et le DEGEE.

Absorption

L'expertise Inserm de 1999 rapportait que l'absorption des éthers de glycol par voie cutanée est très importante pour la plupart d'entre eux. La pénétration cutanée varie de 20 à 2 800 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, en fonction inverse du poids moléculaire. Ce mode de pénétration est facilité lorsque les éthers de glycol sont en solution aqueuse ou éthanolique et/ou lorsque la température ambiante est élevée. Après exposition aux « vapeurs » ou aérosols d'EGBE, les mesures indiquent que la pénétration par la peau peut être quantitativement plus importante que par voie pulmonaire. La perméabilité de la peau humaine aux éthers de glycol est inférieure à celle de la peau des rongeurs avec des rapports rat/homme de 2 à 30 selon les composés.

L'absorption respiratoire des éthers de glycol est proportionnelle aux concentrations atmosphériques. Expérimentalement, chez des volontaires, l'absorption de vapeurs de divers éthers de l'éthylène glycol a été évaluée à 50-80 % de la quantité inhalée, selon les dérivés.

À l'exception des polyéthers de glycol ayant un nombre de résidus éthers supérieur à 5, tous les éthers testés pénètrent en totalité dans l'organisme par voie orale, un très faible pourcentage (moins de 5 %) se retrouvant inchangé dans les fèces.

Plusieurs études de pénétration cutanée de différents éthers de glycol ont été mises en œuvre depuis 1999.

EGBE

Le passage percutané de l'EGBE a été étudié chez le rat après application en conditions occlusives d'EGBE non dilué marqué au ^{14}C . Après 24 h, 28 % de la dose étaient absorbés (Lockley et coll., 2004). En parallèle, le passage de l'EGBE a été évalué *in vitro* sur cellule de diffusion à flux continu, à partir de peau de rat et de peau humaine. La pénétration était de 16 % en conditions non occlusives et de 18 % en conditions occlusives à travers la peau de rat dermatomée, contre 4 % avec la peau humaine dermatomée, en conditions non occlusives. Aucune accumulation ni métabolisation cutanée n'a été mise en évidence, aussi bien *in vivo* que *in vitro*. Une étude effectuée chez des volontaires sains a montré que le flux de l'EGBE appliqué au niveau de l'avant bras était de $0,74 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ (Jakasa et coll., 2004).

EGEE

Le passage transcutané a également été évalué pour l'EGEE selon un schéma d'étude similaire à celui de l'EGBE (Lockley et coll., 2002). Les taux de pénétration cutanée étaient de 22 % *in vitro* et de 25 % *in vivo* à travers la peau de rat, contre 8 % *in vitro* à travers la peau d'origine humaine.

EGHE

La pénétration transcutanée de l'EGHE a été étudiée chez le rat et le lapin. L'application d'EGHE marqué au ^{14}C durant 48 h en conditions occlusives a conduit à une absorption de plus de 95 % chez ces deux animaux (Ballantyne et coll., 2003). La voie d'excrétion majoritaire était la voie urinaire (21 à 33 % de la dose), après métabolisation intense (l'EGHE libre n'étant par retrouvé dans les urines).

EGPhE

La pénétration cutanée de l'EGPhE a été évaluée *in vitro* sur peau de rat dermatomée, en conditions non occlusives. Le taux de pénétration variait de 43 % (cellule de diffusion à flux continu contenant un milieu de culture) à 64 % (cellule de diffusion statique contenant une solution aqueuse d'éthanol) 24 h après application (Roper et coll., 1998). Dans ces conditions non occlusives, 32,4 % à 51 % de l'EGPhE s'évapore.

DEGEE

La pénétration percutanée du DEGEE inclus dans différentes formulations a été évaluée *in vitro* sur peau humaine, aux concentrations de 5, 10 ou 15 %. La quantité de DEGEE mesurée dans le liquide récepteur et dans les différents compartiments cutanés représentait 20 à 50 % de la dose appliquée, en fonction des formulations (Gattefossé, rapport non publié, 2004).

Comparaison de plusieurs éthers de glycols

L'expertise Inserm de 1999 rapportait des taux de pénétration cutanée de différents éthers de glycol et diéthers allant de 35 à 2 800 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ chez l'homme, ces taux variant en fonction inverse du poids moléculaire des composés : EGME > 2PG1ME > EGEE > EGEEA > EGnPE > DEGME > DEGEE > DEGBE (Inserm, 1999). Les travaux de Larese-Filon et coll. (1999) complètent ou confirment ces résultats pour l'EGDME (3 430 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$), le DEGDME (950 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$), l'EGEE (820 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$), le 2PG1ME (470 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$) et le 2PG1MEA (60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$), le 2PG1ME et le 2PG1MEA ayant un degré de pureté supérieur à 99 %. Par ailleurs, Venier et coll. (2004) ont étudié *in vitro* le passage percutané du DPGME, de l'EGnPE, de l'EGiPE, de l'acétate d'EGME et de l'acétate de DEGBE, pur ou dilué en milieu aqueux à 50 % (6,5 % pour l'acétate de DEGBE du fait de sa faible solubilité), au travers de la peau dermatomée d'origine humaine (cellule statique contenant une solution de NaCl à 0,9 %, avec occlusion). Le flux variait de 42,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ à 902 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, en fonction du type d'éther et de sa dilution.

Les études de pénétration cutanée effectuées *in vitro* sont difficilement extrapolables à des situations d'exposition réelles car la pénétration dépend des conditions expérimentales (flux, composition du liquide récepteur, occlusion, préparation de la peau, formulation) (Wilkinson et coll., 2002). Chez l'homme, la pénétration cutanée est favorisée par une atmosphère humide et une température élevée (Inserm, 1999). Cela a été vérifié chez des volontaires exposés à des vapeurs d'EGBE : pour une température de 25°C et un taux d'humidité de 40 %, 11 % de la dose absorbée pénètre par voie cutanée contre 39 % à une température de 30°C et un taux d'humidité de 60 % (le reste de la dose étant absorbé suite à l'inhalation ou l'ingestion) (Brooke et coll., 1998). Au cours d'études similaires, Jones et coll. (2003) ont montré qu'aux températures ambiantes habituelles 5 à 10 % de l'absorption des vapeurs de PGME s'effectuent par passage transcutané.

En résumé, les études publiées depuis l'expertise Inserm de 1999 confirment l'importante pénétration cutanée des éthers de glycol, ainsi que la variabilité de pénétration en fonction de l'espèce, du modèle d'étude utilisé et des conditions environnementales. Globalement, le passage transcutané des éthers de glycol est plus faible chez l'homme que chez le rat ; il est augmenté en atmosphère chaude et humide.

Distribution

Comme cela a été rapporté au cours de l'expertise Inserm de 1999, les éthers de glycol accèdent à tous les compartiments dans les minutes qui suivent l'absorption, quelle que soit la voie d'administration. Après quelques heures, de fortes concentrations se retrouvent dans le foie, les reins et la graisse. Pour l'EGME, de fortes concentrations ont été retrouvées dans la moelle osseuse, la vessie, la rate et le thymus de souris. Une forte rémanence de composés est observée dans la carcasse et dans le foie pour l'EGME et l'EGBE. Les nouvelles données de distribution concernent deux éthers de glycol : l'EGBE et le DEGEE.

EGBE

Chez la souris, après inhalation d'EGBE, l'estomac antérieur constitue une cible toxicologique (inflammation, ulcération et hyperplasie du pré-estomac chez les deux sexes, papillomes et carcinomes chez les femelles) (NTP, 2000). Dans ces conditions, il apparaît que l'EGBE se distribue dans l'estomac antérieur par différents mécanismes : clairance mucociliaire et déglutition secondaire de la fraction inhalée qui s'est déposée dans l'arbre respiratoire ; ingestion secondaire, suite à la toilette de l'animal, de la fraction déposée sur le pelage de ce dernier (inhalation corps entier) et par excrétion salivaire ; passage depuis la circulation systémique. Le BAA (acide butoxyacétique), formé à partir de la métabolisation locale de l'EGBE, se distribue également dans l'estomac antérieur par excrétion salivaire et passage depuis la circulation systémique (Poet et coll., 2003). Après administration orale unique de 600 mg/kg d'EGBE chez la souris, le produit et ses métabolites BALD (butoxyaldéhyde) et BAA sont retrouvés dans le sang, le foie et l'estomac antérieur. Les concentrations de BALD sont environ un millier de fois plus faibles que celles du BAA ou de l'EGBE. Au niveau de l'estomac antérieur, la concentration en BALD, allant jusqu'à 30 μM , est approximativement 10 fois supérieure à celle mesurée dans le foie ou le sang. Sa présence est majoritairement liée au contenu gastrique et sa persistance dans l'estomac antérieur pourrait être due à une production locale continue de BALD plutôt qu'à une faible clairance. Contrairement au BALD, la concentration du BAA dans le tissu gastrique est inférieure à celle mesurée dans le foie ou le sang (Deisinger et coll., 2004).

DEGEE

La distribution du DEGEE a été évaluée chez le rat après administration intraveineuse ou orale de produit radiomarqué à la dose de 20 mg/kg (Gattefossé,

rapport non publié, 2002). Les radioactivités les plus importantes ont été mesurées dans l'hypophyse (jusqu'à 530 fois la radioactivité plasmatique, non détectable au-delà de 6 h), la thyroïde (jusqu'à 125 fois la radioactivité plasmatique, non détectable au-delà de 6 h), les surrénales (jusqu'à 44 fois la radioactivité plasmatique) et la moelle osseuse (jusqu'à 87 fois la radioactivité plasmatique). Dans le rein et le foie, la radioactivité a atteint jusqu'à 3,6 fois la radioactivité plasmatique.

En résumé, peu d'études de distribution des éthers de glycol ont été réalisées depuis l'expertise Inserm de 1999. D'une manière générale, le profil de distribution des éthers de glycol reste donc mal connu.

Métabolisme

Les éthers de glycol sont métabolisés très rapidement. L'expertise Inserm de 1999 rapporte que les esters (acétate en général) sont hydrolysés en quelques minutes dans le sang ou au niveau des muqueuses et ne sont pas détectés dans les fluides biologiques. Les transformations ultérieures impliquent des réactions d'oxydation éventuellement suivies de conjugaisons.

La voie principale du métabolisme des éthers monosubstitués de l'éthylène glycol est une série d'oxydations catalysées par une alcool déshydrogénase puis une aldéhyde déshydrogénase de la fonction alcool terminale. Elle aboutit à la production d'un alcoxyacétaldéhyde, puis d'un acide alcoxyacétique qui peut être secondairement conjugué (figure 1.1A). Une voie alternative peut être impliquée en cas de saturation de la première : elle implique des monooxygénases à cytochrome P450 qui catalysent la rupture du pont éther, libérant un alcool primaire et l'éthylène glycol.

Pour les dérivés du diéthylène et du triéthylène glycol, la voie métabolique principale catalysée par une alcool- et une aldéhyde déshydrogénases conduit à des métabolites aldéhydiques, acides et conjugués semblables à ceux des éthers du monoéthylène glycol. Les monooxygénases, en rompant la ou les liaisons éthers, peuvent libérer un éther du monoéthylène glycol qui serait secondairement transformé comme décrit au paragraphe précédent, mais cette voie métabolique est certainement très minoritaire.

Les glymes (EGDME, DEGDME, TEGDME) sont des diéthers de l'éthylène, du diéthylène et du triéthylène glycol. La première étape de leur métabolisme est probablement une désalkylation d'un groupement méthoxy aboutissant à la production d'un éther monosubstitué (figure 1.2). L'expertise Inserm de 1999 avait rapporté que l'existence de cette voie métabolique était expérimentalement démontrée pour le DEGDME.

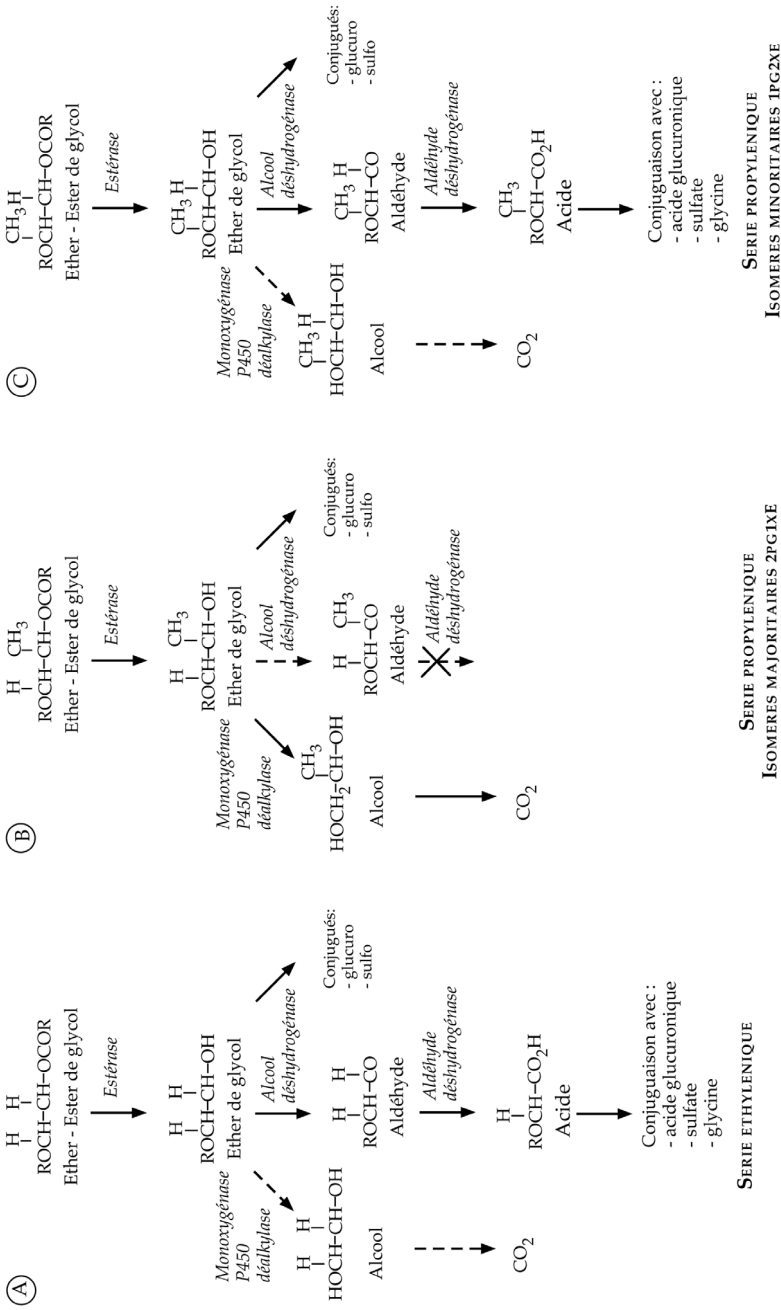


Figure 1.1 : Métabolisme des éthers de glycol

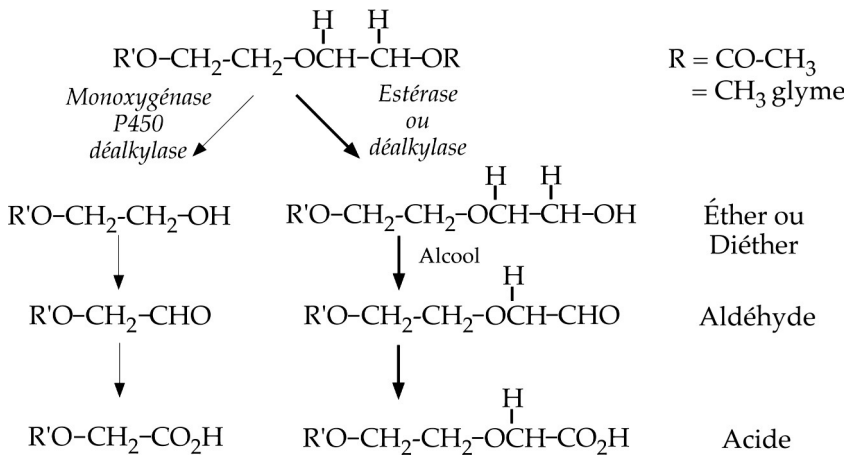


Figure 1.2 : Métabolisme des diéthers de glycol et des « glymes »

Les éthers du propylène glycol ne suivent pas les mêmes voies métaboliques selon qu'ils sont substitués sur le premier (isomères α) ou le second (isomères β) carbone du propylène glycol. Les isomères α sont transformés par des monooxygénases à cytochrome P450 qui rompent la liaison éther, libérant un alcool et le propylène glycol (figure 1.1B). Les isomères β sont oxydés par le système alcool déshydrogénase/aldéhyde déshydrogénase qui devrait les transformer en alcoxypropionaldéhydes puis en acides alcoxypropioniques, lesquels peuvent être secondairement conjugués (figure 1.1C). En fait, cette voie est établie pour l'isomère β du méthoxypropanol (1PG2ME), mais il est probable que lorsque la chaîne alkyl est plus longue (1PG2EE, 1PG2BE, par exemple) il y ait préférentiellement une désalkylation.

Les éthers du dipropylène et du tripropylène glycol sont transformés par des oxydations catalysées par les mêmes systèmes enzymatiques (alcool- et aldéhyde déshydrogénases, monooxygénases à cytochrome P450) ; à chaque composé correspondent plusieurs isomères et énantiomères qui sont retrouvés en proportions variables dans les préparations commerciales et dont les voies métaboliques ne sont pas précisément connues. Les quelques études disponibles pour l'expertise Inserm de 1999 ne démontraient pas la production d'acides alcoxypropioniques, mais ne permettaient pas non plus de l'éliminer.

Les données nouvelles concernent le 2PG1ME et le DEGEE.

2PG1ME

Une étude de cinétique d'hydrolyse de l'acétate du 2PG1ME (pur à 99,3 %) mise en œuvre chez le rat, *in vivo* et *in vitro*, et également sur tissu d'origine humaine (échantillons de sang et de foie) confirme que les profils métaboli-

ques des éthers de glycol et de leurs acétates sont très semblables. Cependant, des différences de toxicité peuvent survenir au niveau local, comme le montre la survenue de lésions de la muqueuse nasale observées chez le rongeur après inhalation de 2PG1MEA et liées à la génération locale d'acide acétique (Domradzki et coll., 2003).

DEGEE

Une comparaison du métabolisme du DEGEE entre le rat et l'homme a été effectuée *in vitro* (Gattefossé, rapport non publié, 2003a). Des suspensions d'hépatocytes de rat et d'homme ont été préparées à partir de deux foies distincts et ont été incubées en présence de 15, 150 ou 1 500 μM de ^{14}C -DEGEE ou 150 μM de ^{14}C -EGEE. Après 4 h d'incubation, la présence de DEGEE, d'EGEE et d'EAA (acide éthoxyacétique) a été recherchée. Les résultats indiquent que contrairement à l'EGEE, le DEGEE est peu métabolisé par les hépatocytes de rat (70 à 88 % de DEGEE non métabolisé après 4 h) et par les hépatocytes humains (98-99 % de DEGEE non métabolisé après 4 h).

Les métabolites aldéhydiques sont difficilement mis en évidence du fait de leur brève durée de vie, alors que les métabolites ultimes acides peuvent être dosés dans les urines des individus exposés. Le métabolisme de tous les dérivés est loin d'avoir été parfaitement établi chez l'homme, et l'existence des métabolites théoriques nécessite d'être confirmée pour chaque dérivé, par leur caractérisation urinaire lors d'intoxications reconnues (tableau 1.I). Plusieurs études rapportent des dosages des métabolites urinaires, effectués dans le but d'évaluer l'exposition humaine à certains éthers de glycol. Il s'agit notamment des acides méthoxyacétique (MAA), éthoxyacétique (EAA), n-propoxyacétique (nPAA), phénoxyacétique (PhAA), butoxyacétique (BAA) et 2-méthoxypropionique (2-MPA), dosés par chromatographie en phase gazeuse (Shih et coll., 2001 ; Ben-Brik et coll., 2004). Chez le rat, après administration orale, le DEGEE est intensément métabolisé ; les deux métabolites urinaires principaux identifiés sont l'acide éthoxyéthoxyacétique et le diéthylène glycol qui représentent respectivement 83 % et 5,4 % de la radioactivité urinaire. Seulement 3 % de la radioactivité correspond au produit inchangé alors que l'acide éthoxyacétique n'a pas été détecté dans les urines (Gattefossé, rapport non publié, 2003b).

Ces données illustrent le fait que les dérivés alcoxyéthoxyéthoxyacétiques et alcoxyéthoxyacétiques des tri- et diéthers sont à prendre en compte dans les études d'exposition car ils sont majoritaires et probablement plus représentatifs de l'exposition et des effets de la molécule mère que l'acide alcoxyacétique correspondant. Par ailleurs, comme cela a été démontré pour les éthers du monoéthylène glycol, l'évaluation de la toxicité des métabolites devrait permettre de mieux caractériser la toxicité des éthers du diéthylène et du triéthylène glycol.

Tableau 1.1 : Métabolites acides formés à partir des éthers de glycol (en gras : éthers de glycol dont le métabolite a été identifié)

Métabolites	Éthers de glycol
Acide méthoxyacétique (MAA)	EGME , EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
Acide méthoxyéthoxyacétique (MEAA)	DEGME , TEGME
Acide éthoxyacétique (EAA)	EGEE , EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
Acide éthoxyéthoxyacétique (EEAA)	DEGEE , TEGEE
Acide butoxyacétique (BAA)	EGBE , DEGBE, TEGBE
Acide butoxyéthoxyacétique (BEAA)	DEGBE , TEGBE
Acide propoxyacétique (PAA)	EGnPE
Acide phénoxyacétique (PhAA)	EGPhE
Acide méthoxypropionique (2-MPA)	1PG2ME

Élimination

L'expertise Inserm de 1999 rapporte que les éthers de glycol sont rapidement métabolisés, le temps de demi-vie plasmatique étant de l'ordre de 20 à 30 minutes. Il varie cependant selon les éthers de glycol, les espèces animales et les modes d'administration. Les métabolites peuvent avoir des cinétiques d'élimination beaucoup plus lentes. Pour les éthers monosubstitués de l'éthylène glycol, il est établi que la vitesse d'élimination de l'acide alcoxyacétique est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyl : à titre d'exemple, les demi-vies du BAA, de l'EAA et du MAA (acide méthoxyacétique), métabolite de l'EGME, sont respectivement d'environ 6, 40 et 80 h.

Les données nouvelles concernent l'EGHE, le 2PG1tBE et le DEGEE.

Après administration par voie intraveineuse, l'EGHE n'est plus détectable au niveau sanguin après 8 h chez le rat et après 1 h chez le lapin (Ballantyne et coll., 2003). Chez le rat, l'élimination du 2PG1tBE est plus rapide chez le mâle, en raison d'une excrétion urinaire plus intense des métabolites (Dill et coll., 2004). Chez le rat, après administration orale de ¹⁴C-DEGEE, 90 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines durant les premières 24 h (Gattefossé, rapport non publié, 2003b).

Modèles de pharmacocinétique

Les différents modèles PBPK (*physiologically based pharmacokinetic*) cités dans l'expertise Inserm de 1999 ont été améliorés en intégrant des études renseignant sur les différences de cinétique liées au sexe, l'âge ou l'espèce. Il s'agit notamment de modèles relatifs à l'EGBE (Corley et coll., 2005a et b), à

l'EGME (Gargas et coll., 2000a ; Hays et coll., 2000), à l'EGEE (Gargas et coll., 2000b) et au PGME (Carney et coll., 2003).

En conclusion, les nouvelles données de pharmacocinétique, postérieures à l'expertise Inserm de 1999, confirment l'importante pénétration cutanée des éthers de glycol. Des études de distribution de l'EGBE ont été conduites suite à la mise en évidence d'atteintes de l'estomac antérieur chez la souris. Ces études ont permis de quantifier la présence de l'EGBE et de ses métabolites dans les différents compartiments gastriques. Par ailleurs, des études de pharmacocinétique ont été menées chez le rat avec le DEGEE, permettant d'obtenir une caractérisation complète de son profil toxicocinétique. Ces données confortent le fait que les éthers de glycol se distribuent dans tous les tissus et notamment au niveau du foie, des reins et de la moelle osseuse. D'importantes quantités de DEGEE ou de ses métabolites ont également été retrouvées au niveau de l'hypophyse, de la thyroïde et des glandes surrénales. L'expertise Inserm de 1999 rapportait que la vitesse d'élimination est très différente selon l'éther de glycol, certains métabolites présentant des temps de demi-vie de plusieurs heures (7 à 20 h), allant même jusqu'à 70 h chez l'homme. Les données récentes montrent que dans le cas du DEGEE, 90 % de la dose administrée chez le rat par voie orale est éliminée dans les 24 h, le métabolite majoritaire étant l'EEAA (acide éthoxyéthoxyacétique) et non le métabolite ultime EAA (acide éthoxyacétique). Ce type de donnée permet notamment d'orienter le choix du métabolite à doser au cours des études d'exposition ciblant les dérivés di- ou triéthyléniques.

BIBLIOGRAPHIE

BALLANTYNE B, JENSEN CB, WEAVER EV. Percutaneous toxicokinetic and repeated cutaneous contact studies with ethylene glycol monohexyl ether. *J Appl Toxicol* 2003, **23** : 301-314

BEN-BRIK E, JÉRÔME L, ARNAUD I, YOUS S, LABAT L, HAGUENOER JM, MULTIGNER L. Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxyacetic acids. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 368-372

BROOKE I, COCKER J, DELIC JI, PAYNE M, JONES K, et coll. Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998, **42** : 531-540

CARNEY EW, POTTENGER LH, JOHNSON KA, LIBERACKI AB, TORNESI B, et coll. Significance of 2-MPA formed from 2PG1ME : integration of pharmacokinetic and developmental toxicity assessments in rabbits. *Toxicol Sci* 2003, **71** : 217-228

CORLEY RA, GIES RA, WU H, WEITZ KK. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for propylene glycol monomethyl ether and its acetate in rats and humans. *Toxicol letters* 2005a, **85** : 476-490

CORLEY RA, GRANT DM, FARRIS E, WEITZ KK, SOELBERG JJ, et coll. Determination of age and gender differences in biochemical processes affecting the disposition of 2-butoxyethanol and its metabolites in mice and rats to improve PBPK modeling. *Toxicol Letters* 2005b, **156** : 127-161

DESINGER PJ, BOATMAN RJ. *In vivo* metabolism and kinetics of ethylene glycol monobutyl ether and this metabolites, 2-butoxyacetaldehyde and 2-butoxyacetic acid, as measured in blood, liver and forestomach of mice. *Xenobiotica* 2004, **34** : 675-685

DILL JA, FUCIARELLI AF, LEE KM, MELLINGER KM, BURKA LT, ROYCROFT JH. Toxicokinetics of propylene glycol mono-t-butyl ether following intravenous of inhalation exposure in rats and mice. *Inhal Toxicol* 2004, **16** : 271-290

DOMRADZKI JY, BRZAK KA, THORNTON CM. Hydrolysis kinetics of propylene glycol monomethyl ether acetate in rats in vivo and in rat an human tissues in vitro. *Toxicol Sci* 2003, **75** : 31-39

GARGAS ML, TYLER TR, SWEENEY LM, CORLEY RA, WEITZ KK, et coll. A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000a, **165** : 53-62

GARGAS ML, TYLER TR, SWEENEY LM, CORLEY RA, WEITZ KK, MAST TJ, et coll. A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000b, **165** : 63-73

GATTEFOSSÉ. ADME study of DEGEE in the rat, 2002, rapport non publié

GATTEFOSSÉ. Comparaison of *in vitro* metabolism of Transcutol (DEGEE) and ethylene glycol monoethyl ether (EGEE) by rat and human hepatocytes, 2003a, rapport non publié

GATTEFOSSÉ. Metabolite determination of ¹⁴C-DEGEE administered by oral route to rat, 2003b, rapport non publié

GATTEFOSSÉ. Étude *in vitro* du passage transcutané du Transcutol (DEGEE), 2004, rapport non publié

HAYS SM, ELSWICK BA, BLUMENTHAL GM, WELSCH F, CONOLLY RB, GARGAS ML. Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000, **163** : 67-74

INSERM. Éthers de glycol. Quels risques pour la santé? Collection Expertise Collective Inserm, Éditions Inserm, Paris, 1999 : 348p

JAKASA I, MOHAMMADI N, KRÜSE J, KEZIC S. Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers. *Int Arch Occu Environ Health* 2004, **77** : 79-84

JONES K, COCKER J, DODD LJ, FRASER I. Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. *Ann Occup Hyg* 2003, **47** : 145-150

- LARESE FILON F, FIORITO A, ADAMI G, BARBIERI P, COCEANI N, et coll. Skin absorption *in vitro* of glycol ether. *Int Arch Occup Environ Health* 1999, **72** : 480-484
- LOCKLEY DJ, HOWES D, WILLIAMS FM. Percutaneous penetration and metabolism of 2-ethoxyethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, **180** : 74-82
- LOCKLEY DJ, HOWES D, WILLIAMS FM. Percutaneous penetration and metabolism of 2-butoxyethanol. *Arch Toxicol* 2004, **78** : 617-628
- NTP. Toxicology and carcinogenesis studies 2-butoxyethanol (CAS NO.111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Techn Rep Ser* 2000, **484** : 1-290
- POET TS, SOELBERG JJ, WEITZ KK, MASTE TJ, MILLER RA, et coll. Mode of action and pharmacokinetic studies of 2-butoxyethanol in the mouse with an emphasis on forestomach dosimetry. *Toxicol Sci* 2003, **71** : 176-189
- ROPER CS, HOWES D, BLAIN PG, WILLIAM FM. A comparison of the absorption of a series of ethoxylates through rat skin *in vitro*. *Toxicol In Vitro* 1998, **12** : 57-65
- SHIH TS, LIOU SH, CHEN CY, SMITH TJ. Urinary 2-methoxy acetic acid accumulation in response to 2-methoxy ethanol exposure. *Arch Env Health* 2001, **56** : 20-25
- VENIER M, ADAMI G, LARESE F, MAINA G, RENZI N. Percutaneous absorption of 5 glycol ethers through human skin *in vitro*. *Toxicol In Vitro* 2004, **18** : 665-671
- WILKINSON SC, WILLIAMS FM. Effects of experimental conditions on absorption of glycol ethers through human skin *in vitro*. *Int Arch Occup Environ Health* 2002, **75** : 519-527