

9

Effets sur le développement chez l'animal

Les effets des éthers de glycol sur le développement seront envisagés sous trois aspects : la toxicité maternelle, la toxicité fœtale et les malformations. Avant d'entrer dans le sujet, il paraît indispensable de présenter quelques limites méthodologiques concernant les études qui seront prises en considération. Tout d'abord, il faut remarquer qu'il n'existe pas de définition internationale du terme de malformation. Selon l'OMS, une malformation congénitale est une anomalie macroscopique résultant d'une erreur innée, présente au moment de la naissance, même si elle n'est pas décelable immédiatement. Les auteurs anglo-saxons distinguent les anomalies intrinsèques de forme qui sont les véritables malformations, des anomalies induites par un agent externe (perturbations ou « disruptions ») et les déformations induites par des forces mécaniques. Ces subtilités sont cependant peu utiles en pratique courante puisque la cause d'une anomalie de forme n'est pas connue dans plus de la moitié des cas.

Sur le plan législatif, la directive CEE de 1983 (83/571/CEE), établie pour l'étude de substances médicamenteuses, indique que toute substance doit être testée sur deux espèces de mammifères dont une au moins n'appartient pas à l'ordre des rongeurs. Il faut rappeler que le lapin n'est pas classé dans l'ordre des rongeurs mais dans celui des lagomorphes. Ainsi, de nombreuses études ont été conduites sur des rats (ou des souris) et des lapins. Il est demandé d'effectuer les études sur environ 20 femelles gravides chez le rat et chez environ 12 femelles chez le lapin. On procède à l'analyse de trois doses (avec parfois un témoin positif). L'état des mâles (traités ou non) n'est pas précisé. Les femelles doivent être traitées pendant toute la durée de l'organogenèse. Mais, cette durée n'est pas indiquée dans le texte réglementaire. Or, certains organes dont le cerveau ont une organogenèse très longue qui se poursuit après la naissance. Une étude pharmacocinétique chez la femelle gravide est jugée souhaitable, de même que l'étude du degré d'exposition du fœtus. Rien n'est imposé quant à l'observation de l'état maternel pendant le traitement. Enfin, tous les fœtus sont sacrifiés à la fin de l'expérience et analysés macroscopiquement. Il n'y a donc pas d'analyse histologique obligatoire (si bien qu'elle n'est jamais réalisée en pratique). Le suivi du développement post-natal des nouveau-nés n'est pas imposé. Cette réglementation ne s'applique

que pour l'Union Européenne, les dispositions sont différentes aux Etats-Unis (réglementation de la FDA, 1966) et au Japon (réglementation MHW de 1984). Les principales données de ces réglementations sont résumées sur le tableau 9.I.

Tableau 9.I : Comparaison des directives USA, CEE et Japon concernant les études d'embryotoxicité

Spécifications	USA (FDA) 1966	Europe 1983	Japon 1984
Animaux			
Espèce	Deux au moins	Deux espèces de mammifères dont une n'appartient pas à l'ordre des rongeurs. Trois espèces si nécessaire	Au moins un rongeur et un non rongeur
<i>Effectif minimal par dose</i>			
• Rongeurs	20	20	30
• Lagomorphes	10	12	12
<i>Accouplement</i>	Avec des mâles traités	Non précisé	Non précisé
<i>Traitement</i>			
• Rat	E6-E15	Durée de l'organogenèse	E7-E17
• Souris	Non précisé	Durée de l'organogenèse	E6-E15
• Lapin	E6-E18	Durée de l'organogenèse	E6-E18
Observations			
Pharmacocinétique chez la femelle gravide	Non précisé	Souhaitable	Non précisé
Degré d'exposition du fœtus	Non précisé	Souhaitable	Non précisé
Poids, consommations, état général de la mère	Non précisé	Non précisé	Oui
Hystérectomie	Toutes les femelles	Toutes les femelles	2/3 des femelles
Fœtus	Poids, malformations externes, squelettiques et viscérales	Poids, anomalies externes, squelettiques et viscérales	Sexe, modifications morphologiques externes, internes : ossification, histologie, histochimie si nécessaire
Jeunes	Pas d'étude	Pas d'étude	1/3 des femelles : nombre, sexe, mortalité, modifications externes, croissance, développement morphologique et fonctionnel. Comportement, capacité reproductrice.

Pour les produits chimiques (en fait pour les substances nouvelles, c'est-à-dire celles ne se trouvant pas dans l'inventaire EINECS (*European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances*), s'applique la directive 79/831/CEE. Les études exigées dépendent du tonnage du produit : des études de tératogénèse sont susceptibles d'être demandées pour des substances produites à partir de 10 tonnes.

Si on appliquait les critères de la directive 83/571/CEE aux éthers de glycol, on pourrait classer les produits testés en six classes :

- les produits testés sur deux espèces de mammifères dont une n'est pas un rongeur : EGME, EGEE, EGnPE, EGBE, EGDEE, EGDME, DEGBE, DEGDME, TEGME, TEGDME, EGHE, 2PG1ME, DPGME ;
- les produits testés sur deux espèces de rongeurs : EGDME ;
- les produits testés sur une seule espèce : EGPhE, DEGDEE, 1PG2ME ;
- les produits testés *in vitro* : DEGEE ;
- les produits testés n'ayant pas fait l'objet de publications : EGnPE, TEGEE, TEGBE, 2PG1EE, 2PG1BE, DPGEE, DPGDME, TPGME, PGDME ;
- Les produits n'ayant pas été testés à notre connaissance : 2PG1PhE, TPGBE

Toxicité maternelle chez la femelle gravide

Une toxicité maternelle chez la femelle gravide est fréquemment rapportée. Si on analyse l'ensemble des données disponibles de la littérature, une toxicité maternelle est décrite pour EGME, EGEE, EGnPE, EGBE, EGPhE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGBE, DEGDME, TEGME, TEGDME, EGHE, 2PG1ME, 1PG2ME. Seuls DEGDEE et DPGME semblent dépourvus de toxicité chez la mère. Cette toxicité est très variable. Certains produits peuvent entraîner la mort de la mère : EGME (Wickramaratne, 1986), EGEE (Andrew et Hardin, 1984 ; Wier et coll., 1987), EGBE (Hardin et coll., 1984 ; Wier et coll., 1987), EGPhE (Scortichini et coll., 1987), EGDEE (George et coll., 1992), EGDME (Plasterer et coll., 1985 ; Leonhardt et coll., 1991), DEGME (Hardin et coll., 1986), DEGDME (Plasterer et coll., 1985 ; Schwetz et coll., 1992), 2PG1ME (Hanley et coll., 1984a, b et c) (tableau 9.II). Une anémie hémolytique est observée chez la rate après administration d'EGnPE (Krasavage et Katz, 1984a et b ; 1985), d'EGBE (Tyl et coll., 1984) et signalée également après administration d'EGPhE (Scortichini et coll., 1987). Une anémie non caractérisée est rapportée avec l'EGEE chez la rate (Doe, 1984) et le DEGME chez la lapine (Scortichini et coll., 1986). Des signes neurologiques (léthargie, ataxie) sont notés chez la mère après utilisation d'EGEE (Hardin et coll., 1982), de TEGME (Christian et coll., 1992) et de 2PG1ME (Hanley et coll., 1984a et c) (tableau 9.III). Dans toutes les études pour lesquelles une toxicité maternelle a été observée, il est toujours noté une restriction de l'alimentation maternelle et/ou une diminution de la prise de

Tableau 9.II : Mortalité maternelle

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'exposition	Référence
EGME	Rat Wistar	cutanée	solution pure	E6-E17	Wickramaratne, 1986
EGDME	Souris CD1	<i>per os</i>	2 000 mg/kg/j *	E7-E15	Plasterer et coll., 1985
	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	1 000 mg/kg/j	E8-E18	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	5 175 mg/kg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1	<i>per os</i>	3 000 mg/kg/j *	E7-E15	Plasterer et coll., 1985
	Lapin NZW	<i>per os</i>	175 mg/kg/j	E6-E19	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	<i>per os</i>	3 400 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Lapin NZW	inhalation	617 ppm	E1-E19	Andrew et Hardin, 1984
EGDEE	Lapin NZW	<i>per os</i>	100 mg/kg/j	E6-E19	George et coll., 1992
EGPhE	Lapin NZW	cutanée	1 000 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1987
EGBE	Rat Sprague-Dawley	cutanée	1 280 mg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1984
	Souris CD1	<i>per os</i>	1 500 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
2PG1ME	Lapin NZW	inhalation	3 000 ppm 6h/j	E6-E18	Hanley et coll., 1984c

* une seule dose a été testée

Tableau 9.III : Signes neurologiques chez la mère

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'exposition	Référence
EGEE	Rat Sprague-Dawley	cutanée	1 ml/j de produit pur	E7-E16	Hardin et coll., 1982
TEGME	Rat CD	<i>per os</i>	5 000 mg/kg/j	E6-E15	Christian et coll., 1992
2PG1ME	Lapin NZW	inhalation	3 000 ppm	E6-E18	Hanley et coll., 1984c

poids durant la gestation. En conséquence, tous les produits pour lesquels une toxicité maternelle est décrite entraînent, au moins, une diminution de la prise de poids durant la gestation. Le tableau 9.IV résume les doses minimales susceptibles d'entraîner une intolérance maternelle.

Mortalité fœtale

Certains produits peuvent entraîner une mortalité fœtale. Une telle atteinte fœtale est rapportée pour EGME, EGEE, EGnPEA, EGBE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, TEGDME, et 1PG2ME. Cette embryotoxicité est variable selon les doses et selon les espèces utilisées (tableau 9.V) ; elle peut se manifester selon la dose par une résorption fœtale

Tableau 9.IV : Dose minimale entraînant une manifestation d'intolérance maternelle

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'administration	Référence
EGME	Souris CF1	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Souris ICR	<i>per os</i>	250 mg/kg/j	E7-E14	Nagano et coll., 1981
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E18	Hanley et coll., 1984b
EGDME	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	120 mg/kg/j	E8-E18	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Wistar	<i>per os</i>	1 800 mg/kg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1986
	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	5 175 mg/kg/j	E7-E16	Yamano et coll., 1993
	Lapin NZW	cutanée	250 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1	<i>per os</i>	250 mg/kg/j	E6-E15	Price et coll., 1987
	Lapin NZW	<i>per os</i>	175 mg/kg/j	E6-E19	Schwetz et coll., 1992
TEGME	Rat CD	<i>per os</i>	2 500 mg/kg/j	E6-E15	Christian et coll., 1992
	Lapin NZW	<i>per os</i>	1 500 mg/kg/j	E6-E18	Krasavage et coll., 1992
TEGDME	Souris CD1	<i>per os</i>	500 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW	<i>per os</i>	175 mg/kg/j	E6-E18	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	<i>per os</i>	1 200 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Wistar	inhalation 7 h/j	767 ppm	E1-E19	Andrew et Hardin, 1984
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	200 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	cutanée	0,5 ml/j	E7-E16	Hardin et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	200 mg/kg/j	E7-E15	Goad et Crammer, 1984
	Lapin NZW	inhalation 7 h/j	160 ppm	E1-E18	Andrew et Hardin, 1984
EGDEE	Souris CD1	<i>per os</i>	150 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1992
	Lapin NZW	<i>per os</i>	100 mg/kg/j	E6-E19	George et coll., 1992
EGnPE	Rat CD	inhalation 6 h/j	200 ppm	E6-E15	Krasavage et Katz, 1985
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	250 ppm	E6-E18	Krasavage et coll., 1990b
EGPhE	Lapin NZW	Cutanée	600 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1987
EGBE	Souris CD1	<i>per os</i>	1 500 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	100 ppm	E6-E15	Tyl et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	200 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	200 ppm	E6-E18	Tyl et coll., 1984
DEGBE	Rat Wistar	<i>per os</i>	25 mg/kg/j	E0-E20	Ema et coll., 1988
	Lapin NZW	cutanée	300 mg/kg/j	E7-E18	Nolen et coll., 1985
EGHE	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	40 ppm	E6-E15	Tyl et coll., 1989
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	80 ppm	E6-E18	Tyl et coll., 1989
2PG1ME	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	3 000 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984a et c
1PG2ME	Lapin Himalaya	inhalation 6 h/j	225 ppm	E6-E18	Hellwig et coll., 1994

totale ou partielle (tableau 9.VI). Le principal problème concernant ces études est que les auteurs se contentent d'observer une augmentation du taux de résorption foétale mais ne tentent pas d'analyser la cause de la mort foétale. Ainsi, on peut se demander si certains des fœtus morts n'étaient pas porteurs de malformations. Dans ce type d'étude, négliger le taux de mort foétale

Tableau 9.V : Dose minimale susceptible d'entraîner une toxicité embryonnaire (mort ou malformation)

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Dose	Durée d'exposition	Référence
EGME	Souris CF1	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Souris ICR	<i>per os</i>	62,5 mg/kg/j	E7-E14	Nagano et coll., 1981
	Souris CD1	<i>per os</i>	250 mg/kg/j *	E7-E14	Horton et coll., 1985
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E15	Hanley et coll., 1984b
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	50 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	50 ppm	E6-E18	Hanley et coll., 1984b
	Macaca fascicularis	<i>per os</i>	12,2 mg/kg/j	E20-E45	Scott et coll., 1989
EGDME	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	60 mg/kg/j	E8-E18	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	600 mg/kg/j	E7-E16	Hardin et coll., 1986
	Rat Wistar	<i>per os</i>	720 mg/kg/j	E7-E16	Yamano et coll., 1993
	Lapin NZW	cutanée	250 mg/kg/j	E6-E18	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1	<i>per os</i>	125 mg/kg/j	E6-E15	Price et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW	<i>per os</i>	100 mg/kg/j	E6-E18	Schwetz et coll., 1992
TEGME	Rat CD	<i>per os</i>	500 mg/kg/j	E6-E15	Christian et coll., 1992
	Lapin NZW	<i>per os</i>	1 500 mg/kg/j	E6-E18	Krasavage et coll., 1992
TEGDME	Souris CD1	<i>per os</i>	500 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW	<i>per os</i>	175 mg/kg/j	E6-E18	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	<i>per os</i>	1 000 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Wistar	inhalation 7 h/j	50 ppm	E1-E19	Andrew et Hardin, 1984
	Rat Sprague-Dawley	cutanée	0,25 ml/j	E7-E16	Hardin et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	200 mg/kg/j	E7-E15	Goad et Crammer, 1984
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	390 ppm	E7-E15	Nelson et coll., 1984
	Lapin Dutch	inhalation 6 h/j	250 ppm	E6-E19	Doe, 1984
EGDEE	Souris CD1	<i>per os</i>	150 mg/kg/j	E6-E15	George et coll., 1992
	Lapin NZW	<i>per os</i>	50 mg/kg/j	E6-E19	George et coll., 1992
DEGDDEE	Souris CD1	<i>per os</i>	3 000 mg/kg/j*	E7-E15	Plasterer et coll., 1985
EGBE	Souris CD1	<i>per os</i>	1 000 mg/kg/j	E8-E14	Wier et coll., 1987
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	100 ppm	E6-E15	Tyl et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	200 ppm	E6-E18	Tyl et coll., 1984
2PG1ME	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	3 000 ppm**	E6-E15	Hanley et coll., 1984a et c
1PG2ME	Lapin Himalaya	inhalation 6 h/j	225 ppm	E6-E18	Hellwig et coll., 1994

* : une seule dose a été testée ; ** : NOAEL (pas de mort fœtale à 3 000 ppm)

revient à minorer le taux de malformations. Pour résoudre ce problème, il faut déterminer la date de survenue de la mort fœtale au cours de la période de la gestation et pratiquer une analyse extensive de tous les fœtus un ou deux jours avant cette date. Ainsi, on pourra analyser les fœtus qui doivent normalement mourir dans les jours suivants. Aucune mortalité fœtale n'a été observée pour EGPhE, DEGBE, EGHE et DPGME. Une embryotoxicité est observable pour le 2PG1ME, à des doses considérables (3 000 ppm) très largement supérieures aux doses embryotoxiques du 1PG2ME (25 ppm).

Tableau 9.VI : Doses entraînant une résorption fœtale totale ou partielle

Produit	Espèce étudiée	Voie d'administration	Durée d'exposition	Dose minimale entraînant des morts fœtales	Dose entraînant 100 % de morts fœtales	Référence
EGME	Souris CF1	inhalation 6 h/j	E6-E15	50 ppm	?	Hanley et coll., 1984b
	Souris ICR	<i>per os</i>	E7-E14	250 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	Nagano et coll., 1981
	Souris CD1	<i>per os</i>	E7-E14	250 mg/kg/j *		Horton et coll., 1985
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	E6-E15	50 ppm	?	Hanley et coll., 1984b
	Rat Sprague-Dawley	inhalation 7 h/j	E7-E15	50 ppm	200 ppm	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW	inhalation 6 h/j	E6-E18	50 ppm	?	Hanley et coll., 1984b
	Macaca fascicularis	<i>per os</i>	E20-E45	12,2 mg/kg/j	35,7 mg/kg/j	Scott et coll., 1989
EGDME	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	E8-E18	60 mg/kg/j	120 mg/kg/j	Leonhardt et coll., 1991
DEGME	Rat Sprague-Dawley	<i>per os</i>	E7-E16	2 165 mg/kg/j	> 5 175 mg/kg/j	Hardin et coll., 1986
	Rat Wistar	<i>per os</i>	E7-E16	1 800 mg/kg/j	3 000 mg/kg/j	Yamano et coll., 1993
	Lapin NZW	cutanée	E6-E18	750 mg/kg/j	?	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Lapin NZW	<i>per os</i>	E6-E18	100 mg/kg/j	> 175 mg/kg/j	Schwetz et coll., 1992
TEGME	Rat CD	<i>per os</i>	E6-E15	2 500 mg/kg/j	> 5 000 mg/kg/j	Christian et coll., 1992
TEGDME	Lapin NZW	<i>per os</i>	E6-E18	250 mg/kg/j	?	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1	<i>per os</i>	E8-E14	1 800 mg/kg/j	4 200 mg/kg/j	Wier et coll., 1987
	Rat Wistar	inhalation 7 h/j	E1-E19	?	767 ppm	Andrew et Hardin, 1984
	Rat Sprague-Dawley	cutanée	E7-E16	0,25 ml/j	?	Hardin et coll., 1984
EGDEE	Souris CD1	<i>per os</i>	E6-E15	1 000 mg/kg/j	?	George et coll., 1992
	Lapin NZW	<i>per os</i>	E6-E19	100 mg/kg/j	?	George et coll., 1992
DEGDDEE	Souris CD1	<i>per os</i>	E7-E15	?	3 000 mg/kg/j	Plasterer et coll., 1985
EGBE	Souris CD1	<i>per os</i>	E8-E14	1 500 mg/kg/j	2 000 mg/kg/j	Wier et coll., 1987
	Rat Fischer 344	inhalation 6 h/j	E6-E15	200 ppm	?	Tyl et coll., 1984
1PG2ME	Lapin Himalaya	inhalation 6 h/j	E6-E18	225 ppm	> 545 ppm	Hellwig et coll., 1994

* : Une seule dose testée

Malformations fœtales

Si on analyse les articles publiés selon les critères définis par les auteurs, on note des malformations fœtales pour les substances suivantes : EGME, EGEE, EGDME, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME, et 1PG2ME. Certains auteurs ont classé des anomalies osseuses comme malformatives alors qu'elles sont le témoin d'un retard de croissance intra-utérin : ainsi en est-il du retard d'ossification. Le retard de croissance peut être aisément expliqué par la baisse de l'alimentation maternelle et par la diminution de la prise de poids. Cette réduction de nutrition maternelle peut retentir sur le développement du fœtus. Si l'on ne retient que les véritables malformations induites par les éthers de glycol, on constate qu'elles sont générées par : EGME, EGEE, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGDME et 1PG2ME (tableau 9.VII). Ces malformations touchent de nombreux organes et varient en fonction des études et des espèces.

Effets sur le développement selon les éthers de glycol

EGME

C'est probablement le produit le mieux étudié sur le plan de la toxicité embryonnaire. Il a été étudié dans de nombreuses espèces de mammifères : souris CD1 (Horton et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987), ICR (Nagano et coll., 1981), CF1 (Hanley et coll., 1984b), rat Sprague-Dawley (Nelson et coll., 1984 ; Feuston et coll., 1990 ; Sleet et coll., 1996), Wistar (Ritter et coll., 1985 ; Wickramaratne, 1986), Fischer 344 (Hanley et coll., 1984b), lapin New Zealand White (Hanley et coll., 1984b) et singe *Macaca fascicularis* (Scott et coll., 1987a, 1989).

Les voies d'administration ont été variées : voie orale par gavage (Nagano et coll., 1981 ; Horton et coll., 1985 ; Ritter et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987 ; Scott et coll., 1987a, 1989), voie aérienne par inhalation (Hanley et coll., 1984b ; Nelson et coll., 1984), voie cutanée (Wickramaratne, 1986 ; Feuston et coll., 1990), intra-péritonéale (Ritter et coll., 1985), intra-veineuse (Sleet et coll., 1996).

Quelle que soit la voie d'administration, on peut distinguer deux types de protocoles. Le premier correspond à une administration journalière pendant la durée de l'organogenèse (ou du moins dans sa plus grande partie). C'est le cas des études de Nagano et coll. (1981), Hanley et coll. (1984b), Nelson et coll. (1984), Horton et coll. (1985), Wickramaratne (1986), Scott et coll. (1987 et 1989). Dans ces travaux, les doses élevées entraînent invariablement la mort de tous les fœtus : 1 000 mg/kg/j chez la souris selon Nagano et coll. (1981) ; 200 ppm pour le rat selon Nelson et coll. (1984) ; 35,8 mg/kg/j chez

Tableau 9.VII : Estimation des NOAEL et LOAEL pour les véritables malformations fœtales

Produit	Espèce et voie d'administration	Durée d'administration	NOAEL	LOAEL	Référence
EGME	Souris ICR, <i>per os</i>	E7-E14	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Nagano et coll., 1981
	Souris CD1, <i>per os</i>	E11	100 mg/kg/j	175 mg/kg/j	Horton et coll., 1985
	Rat Sprague-Dawley, intraveineux	E13	100 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Sleet et coll., 1996
	Rat Sprague-Dawley, inhalation 7 h/j	E7-E15	?	50 ppm	Nelson et coll., 1984
	Lapin NZW, inhalation 6 h/j	E6-E18	10 ppm	50 ppm	Hanley et coll., 1984b
	Singe <i>per os</i>	E20-E45	24,3 mg/kg/j	35,7 mg/kg/j	Scott et coll., 1989
DEGME	Rat Sprague-Dawley, <i>per os</i>	E7-E16	600 mg/kg/j	720 mg/kg/j	Hardin et coll., 1986
	Lapin NZW, cutanée	E6-E18	50 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Scortichini et coll., 1986
DEGDME	Souris CD1 <i>per os</i>	E6-E15	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Price et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW <i>per os</i>	E6-E19	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j	Schwetz et coll., 1992
TEGDME	Souris CD1 <i>per os</i>	E6-E15	500 mg/kg/j	1 000 mg/kg/j	George et coll., 1985, 1987
	Lapin NZW <i>per os</i>	E6-E19	125 mg/kg/j	175 mg/kg/j	Schwetz et coll., 1992
EGEE	Souris CD1, <i>per os</i>	E8-E14	1 000 mg/kg/j	1 800 mg/kg/j	Wier et coll., 1987
	Rat Sprague-Dawley, cutanée	E7-E16	?	1 ml/j	Hardin et coll., 1984
	Rat Sprague-Dawley, inhalation 7 h/j	E7-E15	?	202 ppm	Andrew et Hardin, 1984
	Lapin NZW, inhalation 7 h/j	E1-E18	160 ppm	617 ppm	Andrew et Hardin, 1984
EGDEE	Souris CD1 <i>per os</i>	E6-E15	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j	George et coll., 1992
	Lapin NZW <i>per os</i>	E6-E19	25 mg/kg/j	50 mg/kg/j	George et coll., 1992
1PG2ME	Lapin Himalaya inhalation 6 h/j	E6-E18	145 ppm	225 ppm	Hellwig et coll., 1994

le singe selon Scott et coll. (1987a, 1989). Les malformations observées le plus souvent sont des anomalies des doigts des pattes antérieures plus que postérieures et une exencéphalie surtout à partir de la dose de 250 mg/kg/j chez la souris (Nagano et coll., 1981). Les anomalies digitales peuvent s'expliquer par un effet direct de l'EGME ou plutôt de son métabolite acide qui s'accumule dans le liquide amniotique (Scott et coll., 1987b). Brown et coll. (1984) ont montré que l'acide méthoxyacétique (MAA) est le métabolite porteur de l'activité tératogène chez le rat. Une comparaison des acides dérivés de l'EGME (MAA) de l'EGEE (EAA, acide éthoxyacétique) de l'EGBE (BAA, acide butoxyacétique) et de l'EGnPE (PAA, acide propoxyacétique) montre que le MAA est le plus actif sur le développement, tandis que EAA et PAA provoquent des anomalies mineures (Rawlings et coll., 1985). On a pu montrer une augmentation de l'apoptose au niveau des cellules rostrales du bourgeon de membre deux heures après l'administration de l'EGME à la mère (Greene et coll., 1987). Les anomalies cytologiques du périoderme décrites par Scott et coll. (1987b) semblent plus sujettes à caution dans la mesure où elles apparaissent douze heures après l'administration et pourraient représenter un phénomène secondaire. L'exencéphalie peut s'expliquer par l'induction d'une mort cellulaire programmée (apoptose) des cellules des bourrelets neuraux qui ne fusionnent pas (Ambroso et coll., 1995 ; Terry et coll., 1996). La seule restriction méthodologique à faire est l'utilisation par ces auteurs du sulfate de bleu du Nil qui n'est pas le meilleur indicateur actuel de l'apoptose. Néanmoins, les études du groupe de Welsch et coll. (1987) ont le mérite d'analyser le mécanisme d'action de ce toxique. Une telle démarche, rare dans le domaine de la toxicologie, apparaît pourtant fondamentale.

La deuxième approche a été plus sélective et a consisté à administrer des doses uniques ou pendant un temps très court de l'embryogenèse. Cette approche a pour but d'étudier les phases sensibles du développement. L'exencéphalie est induite par une administration précoce entre E7 et E10 chez la souris (Horton et coll., 1985). Au contraire, les anomalies des extrémités sont générées par des administrations plus tardives avec un maximum d'efficacité à E11 (Horton et coll., 1985 ; Ritter et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987 ; Feuston et coll., 1990 ; Sleet et coll., 1996). Ce fait témoigne de données classiques concernant la formation du système nerveux et des membres. Compte tenu de cette chronologie dans l'apparition des anomalies, on peut postuler un effet direct de l'EGME (ou de ses métabolites) sur le développement du tube neural et du bourgeon de membre. Pour chaque date d'administration et chaque espèce, il est théoriquement possible de déterminer un NOAEL et un LOAEL. Par exemple, à E11 après administration *per os* chez la souris, le NOAEL est de 100 mg/kg/j, le LOAEL de 175 mg/kg/j (Horton et coll., 1985) ; dans les mêmes conditions d'administration mais à E13, le NOAEL est de 100 mg/kg/j et le LOAEL de 200 mg/kg/j (Sleet et coll., 1996).

Il est possible de majorer la toxicité embryonnaire de l'EGME par une exposition à des radio-fréquences de 10 MHz entraînant une augmentation de la température corporelle (Nelson et coll., 1997). En revanche, on peut réduire les effets délétères de l'EGME par administration concomitante d'acide formique, d'acide acétique, de glycine, de D-glucose (Welsch et coll., 1987), d'éthanol (Sleet et coll., 1988) ou de sérine (Mebus et Welsch, 1989 ; Sleet et Ross, 1997).

Le groupe de Nelson (Nelson et coll., 1984 ; Nelson et Brightwell, 1984) a développé une approche intéressante. Il a traité des rates Sprague-Dawley gestantes par de l'EGME absorbé par voie aérienne (25 ppm, 7 heures par jour de E7 à E13 ou de E14 à E20). Les ratons naissent et sont testés pour leurs habilités neuromusculaires et leurs caractères neuropsychologiques le 10^e et le 90^e jour après la naissance. Lorsque les femelles ont été soumises à une atmosphère polluée de E7 à E13, on note chez les ratons un échec au conditionnement d'évitement. C'est le seul test comportemental qui est perturbé montrant qu'un traitement chez la femelle gestante peut générer des troubles neuropsychologiques persistants chez le rat nouveau-né. Aucune perturbation n'est notée chez le raton si les femelles sont traitées entre E14 et E20. Chez les ratons nés de femelles exposées de E7 à E13 ou de E14 à E20, il existe une modification du taux de certains neurotransmetteurs cérébraux (acétylcholine, noradrénaline, dopamine et sérotonine). L'interprétation de ces anomalies biochimiques ne paraît pas simple. En 1984, on ne disposait que de dosages globaux et il serait intéressant de pratiquer, avec les techniques plus modernes, des analyses plus sélectives.

L'effet de l'EGME a été testé sur des embryons de rats maintenus en culture *in vitro*. Utilisant des concentrations de 1 g/l dans le milieu de culture, Bowden et coll. (1995) notent un retard du développement du membre antérieur. Curieusement, Giavini et coll. (1992, 1993) n'observent rien avant 3,8 g/l. À la concentration de 7,6 g/l, l'embryotoxicité est totale (Giavini et coll., 1992, 1993). Il n'y a pas d'explication pour rendre compte de ces différences de susceptibilité.

EGMEA

L'action de l'EGMEA a été étudiée chez le rat Wistar après injection intrapéritonéale (Brown et coll., 1984) ou absorption par voie orale (Ritter et coll., 1985). Les doses utilisées ont été de 2,5 mmol/kg (soit 295 mg/kg) en dose unique à E8, E10, E12 ou E14 (Brown et coll., 1984) ou de 2,07 mmol/kg (soit 244 mg/kg) ou 4,14 mmol/kg (soit 488 mg/kg) en dose unique à E12 (Ritter et coll., 1985). Ces doses entraînent une mort fœtale, une diminution du poids des fœtus vivants et une augmentation du taux des malformations (qui sont de types très variés).

L'effet de l'EGMEA a été testé sur culture d'embryons de rat maintenus *in vitro*. À la concentration de 11,8 mg/l, aucun effet n'est observé. À partir de

23,6 mg/l, on observe une diminution du nombre de somites et une diminution du taux de protéines dans l'embryon (Giavini et coll., 1993). Les doses beaucoup plus importantes (590 mg/l) utilisées par Rawlings et coll. (1985) entraînent un retard du développement avec des anomalies macroscopiques.

EGDME

Trois études ont été analysées. Deux ont été réalisées chez la souris CD1 (Plasterer et coll., 1985 ; Hardin et Eisenmann, 1987) et une chez le rat Sprague-Dawley (Leonhardt et coll., 1991). Dans tous les cas, l'administration de l'EGDME a été réalisée par voie orale. Pour la souris, deux protocoles différents ont été suivis. Soit le produit a été administré à la dose de 2 000 mg/kg/j de E7 à E15 (Plasterer et coll., 1985) entraînant une toxicité maternelle et une embryotoxicité totale. Soit le produit a été administré à dose unique (361 mg/kg) à E11 (Hardin et Eisenmann, 1987) entraînant une diminution du poids fœtal et des anomalies des extrémités. Chez le rat, les doses variaient entre 0 et 1 000 mg/kg/j de E8 à E18 (Leonhardt et coll., 1991). Une mortalité maternelle est signalée pour les doses les plus fortes. Aux doses supérieures ou égales à 120 mg/kg/j, on note une embryotoxicité. Des anomalies fœtales sont observées pour des doses supérieures à 60 mg/kg/j (ces anomalies témoignent d'un retard de croissance *in utero* plutôt que de véritables malformations).

DEGME

L'embryotoxicité a été étudiée dans deux espèces, deux souches différentes de rats, Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1984, 1986) et Wistar (Yamano et coll., 1993) et lapins New Zealand White (Scortichini et coll., 1986). Chez les rats, le DEGME a été testé par différentes voies d'administration (voie cutanée pour Hardin et coll., 1984 ; voie orale pour Hardin et coll., 1986 et pour Yamano et coll., 1993). Les rates gestantes ont été soumises à l'influence du DEGME du 7^e au 16^e (Hardin et coll., 1984, 1986) ou 17^e (Yamano et coll., 1993) jour de gestation. Les doses étaient variables comprises entre 0 et 5 175 mg/kg/j en cas d'absorption orale (Hardin et coll., 1986 ; Yamano et coll., 1993). Pour les rats intoxiqués par voie cutanée, la dose par traitement est de 320 mg (Hardin et coll., 1984). Pour les lapins, il s'agissait d'une absorption par voie cutanée de E6 à E18 à des doses variant entre 0 et 750 mg/kg/j (Scortichini et coll., 1986).

Malgré la variabilité des protocoles, les résultats sont concordants. Il existe une toxicité maternelle caractérisée par une réduction de la prise de poids, une mortalité fœtale dépendante de la dose et des malformations cardiovasculaires et squelettiques.

DEGDME

Trois études ont été réalisées après administration par voie orale chez la souris CD1 (Plasterer et coll., 1985 ; Price et coll., 1985, 1987 ; Hardin et Eisenmann, 1987). La première (Plasterer et coll., 1985) a consisté en une ingestion de 3 000 mg/kg/j de E7 à E15 entraînant une toxicité maternelle et une embryotoxicité totale. La seconde (Price et coll., 1987) a consisté en une ingestion de doses variant entre 0 et 500 mg/kg/j de E6 à E15. On observe une diminution de la prise de poids maternel pour une dose supérieure ou égale à 250 mg/kg/j. Le poids fœtal est diminué dès la dose de 125 mg/kg/j. À partir de 250 mg/kg/j, on note une augmentation de la mortalité fœtale et le développement de malformations (du tube neural, des membres, du squelette cranio-facial, de la paroi abdominale, du système cardio-vasculaire, du système urogénital et du squelette). Enfin, Hardin et Eisenmann (1987) ont administré une dose unique de 537 mg/kg à E11. Dans ce cas, il a été signalé des anomalies des extrémités.

Une étude a été réalisée chez le rat CD BR (Driscoll et coll., 1998) après intoxication par inhalation (doses variant entre 0 et 400 ppm) 6 heures par jour de E7 à E16. On observe une augmentation du poids du foie maternel à partir de la dose de 100 ppm, une baisse du poids maternel pour 400 ppm. À 400 ppm, la mortalité fœtale est totale. On note un retard d'ossification dès la dose de 25 ppm.

Une étude a été publiée chez le lapin New Zealand White (Schwetz et coll., 1992). Les lapins ont été traités par voie orale à des doses variant entre 0 et 250 mg/kg/j. Une mortalité maternelle est observée pour la dose de 175 mg/kg/j, une mortalité et des malformations fœtales (anomalies des côtes, hydronéphrose, anomalies des extrémités) à partir de 100 mg/kg/j.

TEGME

Ce produit a été peu étudié sur le plan de la toxicité fœtale. Nous disposons seulement de deux études publiées sous forme de compte rendu d'un congrès. Le TEGME a été administré par voie orale chez la lapine gestante (New Zealand White) de E6 à E18 à des doses variant entre 0 et 1 500 mg/kg/j (Krasavage et coll., 1992) et chez la rate gestante (souche CD) de E6 à E15 à des doses variant entre 0 et 5 000 mg/kg/j (Christian et coll., 1992).

À fortes doses, tant chez le rat que chez le lapin, il existe une toxicité maternelle et une légère augmentation du taux des avortements spontanés. On ne note pas de malformations mais la présence de quelques variantes anatomiques dans les deux espèces. Ainsi, le TEGME est toxique pour la mère et pour l'embryon sans générer de véritables malformations. Toutefois, du fait de la mauvaise qualité de ces études, il nous semble primordial que d'autres études soient engagées et publiées.

TEGDME

Deux études ont été publiées chez la souris CD1 (George et coll., 1985, 1987 ; Hardin et Eisenmann, 1987). Dans la première étude (George et coll., 1985, 1987), les auteurs ont administré le TEGDME par voie orale à des souris CD1 de E6 à E15 à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j. Ce traitement entraîne une augmentation du poids du foie maternel sans modification du poids maternel. À doses supérieures à 500 mg/kg/j, on note une réduction du poids fœtal. De plus, le TEGDME entraîne des malformations dont le taux de survenue dépend de la dose. Ces malformations sont essentiellement des exencéphalies, des malformations cranio-faciales et des anomalies squelettiques axiales. La seconde étude a consisté en un traitement unique par voie orale à E11 par 713 mg/kg de TEGDME (Hardin et Eisenmann, 1987). Aucune anomalie n'a été observée après cette dose unique.

Une étude a été réalisée chez le lapin New Zealand White (Schwetz et coll., 1992). Les animaux ont reçu le produit par voie orale à des doses variant entre 0 et 250 mg/kg/j de E6 à E19. On note une diminution du poids maternel et une embryotoxicité à la dose maximale de 250 mg/kg/j. À la dose de 175 mg/kg/j, les femelles ont un poids plus faible que celui des témoins. Enfin, des malformations à type d'anonychie, d'hydronéphrose et de petite rate sont notées pour des doses supérieures ou égales à 175 mg/kg/j.

EGEE

Des études d'embryotoxicité *in vivo* ont été réalisées chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987), le rat Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1982, 1984 ; Goad et Crammer, 1984 ; Nelson et coll., 1984), Wistar (Andrew et Hardin, 1984 ; Doe, 1984), le lapin New Zealand White (Andrew et Hardin, 1984), le lapin Dutch (Doe, 1984). La voie d'absorption était variable : application cutanée (Hardin et coll., 1982, 1984), voie aérienne (Andrew et Hardin, 1984 ; Doe, 1984 ; Nelson et coll., 1984) ou voie orale (Goad et Crammer, 1984 ; Wier et coll., 1987). Les études sont analysées espèce par espèce.

Chez la souris, une seule étude est disponible (Wier et coll., 1987). La dose absorbée par voie orale variait entre 0 et 4 200 mg/kg/j de E8 à E14. Une mortalité maternelle est notée pour des doses supérieures ou égales à 3 400 mg/kg/j. Des malformations fœtales (à type de syndactylie, oligodactylie, exencéphalie, fente palatine, dysplasie caudale) sont signalées dès 1 800 mg/kg/j.

Chez le rat, les études classiques disponibles ont consisté à intoxiquer les animaux de façon chronique pendant la gestation de E7 à E16 (Hardin et coll., 1982, 1984) et de E1 à E19 (Andrew et Hardin, 1984). À des doses relativement faibles (50 ppm chez le rat et 250 ppm chez le lapin), on note une augmentation du taux de résorption fœtale (Doe, 1984 ; Hardin et coll., 1982, 1984). Des malformations de type varié sont observées à des doses de 150 ppm ou 0,2 mg/j (Hardin et coll., 1982, 1984 ; Andrew et Hardin, 1984).

Goad et Crammer, (1984) ont administré des doses de 200 µg/kg/j pendant des périodes plus courtes de la gestation (E7 à E9, E10 à E12, E13 à E15). Ils montrent que de telles doses sont suffisantes pour entraîner des malformations, ceci d'autant plus que l'intoxication a lieu entre E7 et E9 ou entre E10 et E12.

Chez le lapin, deux études ont été réalisées. Dans les deux cas, l'absorption se faisait par voie aérienne : 10 à 175 ppm (Doe, 1984) et 160 et 617 ppm (Andrew et Hardin, 1984). Une toxicité maternelle était notable pour 160 ppm (Andrew et Hardin, 1984). Des malformations fœtales étaient observables à 617 ppm (Andrew et Hardin, 1984).

Des auteurs (Giavini et coll., 1992, 1993 ; Brown-Woodman et coll., 1994 ; Bowden et coll., 1995 ; Jakobsen, 1995) ont étudié le potentiel tératogène de l'EGEE sur des cultures d'embryons de rats maintenus *in vitro*. L'âge des embryons de rats est habituellement problématique dans ce genre d'étude. En effet, Giavini et coll. (1993) considèrent le jour de la fécondation comme le jour 0 alors que Bowden et coll. (1995) le dénombrent jour 1. Actuellement, il est convenu de l'appeler jour 0,5. Ainsi, si on corrige les dates, on s'aperçoit que Giavini et coll. (1992, 1993) et Bowden et coll. (1995) ont utilisé des embryons de E9,5 alors que Brown-Woodman et coll. (1994) ont utilisé des embryons de E10,5. La concentration d'EGEE dans le milieu de culture variait entre 0,56 et 13,5 g/l (Giavini et coll., 1992, 1993 ; Brown-Woodman et coll., 1994 ; Bowden et coll., 1995). Selon les études, les résultats diffèrent. Le NOAEL est estimé à 0,56 g/l pour Giavini et coll. (1992, 1993). Une embryotoxicité de 100 % est observée à partir de doses de 4,5 g/l (Giavini et coll., 1992, 1993). Le LOAEL est estimé à 1,125 g/l pour Giavini et coll. (1992, 1993), à 1 g/l pour Bowden et coll. (1995) et à 6,8 g/l pour Brown-Woodman et coll. (1994). Une telle différence peut s'expliquer par l'âge des embryons mais semble plus refléter la difficulté que représentent de telles études *in vitro*. De ce fait, ces travaux ne doivent pas se substituer aux études classiques *in vivo*.

Enfin, des observations comportementales ont été réalisées chez le rat Sprague-Dawley intoxiqué par voie aérienne à 100 ppm de E7 à E13 ou de E14 à E20 (Nelson et coll., 1981, 1982 ; Nelson et Brightwell, 1984). Dans tous les cas, les tests neurologiques et neuropsychologiques montrent des anomalies. De plus, il existe des modifications du taux des neurotransmetteurs (acétylcholine, sérotonine, dopamine et noradrénaline) au niveau cérébral et dans certaines sous-régions.

EGEEA

Les effets de l'EGEEA ont été étudiés chez le rat Sprague-Dawley après application cutanée (Hardin et coll., 1984), ou après inhalation (Nelson et coll., 1984), chez le rat Fischer 344 après inhalation (Tyl et coll., 1988) et chez le lapin New Zealand White par inhalation (Doe, 1984 ; Tyl et coll.,

1988). Des signes d'intolérance maternelle sont notés dès 100 ppm tant chez le rat que chez le lapin (Tyl et coll., 1988). On note une augmentation de la mortalité fœtale dès 100 ppm chez le lapin (Doe, 1984 ; Tyl et coll., 1988) et chez le rat (Tyl et coll., 1988). À la dose de 600 ppm (Nelson et coll., 1984), l'embryotoxicité est constante. Des malformations sont notées dès la dose de 100 ppm chez le rat et le lapin (Tyl et coll., 1988). Les résultats obtenus après application cutanée sont identiques (Hardin et coll., 1984).

Des études d'embryotoxicité ont été réalisées sur culture d'embryons de rat prélevés à E9,5 (Rawlings et coll., 1985 ; Giavini et coll., 1993 ; Rawlings et coll., 1985). Les auteurs n'ont étudié qu'une seule concentration (660 mg/l) qui est toxique pour l'embryon. Giavini et coll. (1993) qui ont pratiqué une étude plus complète ont déterminé un NOAEL à 26,4 mg/l et un LOAEL à 52,8 mg/l.

EGDEE

Une seule étude a été réalisée (George et coll., 1992) par voie orale chez la souris CD1 à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j de E6 à E15 et chez le lapin New Zealand White à des doses variant entre 0 et 100 mg/kg/j de E6 à E19. Chez la souris, on observe une diminution du poids maternel. Des malformations fœtales sont notées (exencéphalie, fusion costale) à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/j. Chez le lapin, une mortalité maternelle de 6 % est signalée pour la dose de 100 mg/kg/j. Des malformations fœtales (diminution de la taille de la queue, petite rate, fusion sternale, fusion costale) apparaissent pour des doses supérieures ou égales à 50 mg/kg/j.

DEGEE

Une seule étude a été pratiquée sur des embryons de rats maintenus en culture *in vitro* (Bowden et coll., 1995). Aucun effet nocif n'est noté sur l'embryon même pour des doses allant jusqu'à 1 g/l de milieu de culture.

Du fait des réserves que l'on peut émettre quant aux limites méthodologiques des analyses d'embryotoxicité *in vitro*, il nous paraît indispensable de réaliser des études conventionnelles avant d'écarter une éventuelle toxicité développementale.

DEGDEE

Seule une étude a été réalisée sur ce composé (Plasterer et coll., 1985). Les auteurs ont administré par voie orale 3 000 mg/kg/j de E7 à E15 à des souris CD1. On note une augmentation de la mortalité fœtale et une diminution du poids de naissance.

EGnPE

Toutes les études publiées proviennent du même groupe (Krasavage et Katz, 1984a, 1985 ; Krasavage et coll., 1990a et b). La méthodologie est similaire chez le rat (COBS CD(SD) BR) (Krasavage et Katz, 1984a, 1985), et chez le lapin New Zealand White (Krasavage et coll., 1990a et b). L'administration de l'EGnPE a été réalisée par voie aérienne à des doses variant entre 100 et 400 ppm chez le rat et entre 100 et 500 ppm chez le lapin. Les animaux étaient soumis à une atmosphère polluée 6 heures par jour de E6 à E15 pour les rats et de E6 à E18 pour les lapins.

Les premiers signes d'intolérance maternelle apparaissent à partir de la dose de 200 ppm chez le rat et 250 ppm chez le lapin. Chez le rat, on note une augmentation de certaines variations squelettiques telles la présence d'une quatorzième paire de côtes chez les animaux traités à partir de 200 ppm. Aucun effet fœtal n'est observé chez le lapin.

EGnPEA

Une seule étude *in vivo* a été publiée par le groupe de Krasavage et Katz (1984b). Elle a été réalisée chez le rat (COBS CD(SR) BR) soumis à une atmosphère contenant 100 à 800 ppm d'EGnPEA 6 heures par jour de E6 à E15. Une toxicité maternelle est observable pour des doses supérieures à 400 ppm. À 800 ppm, on note une augmentation du taux de résorption fœtale et une diminution du poids des fœtus vivants. Quelques anomalies squelettiques sont visibles : anomalies costales dites mineures pour les doses 400 et 800 ppm, augmentation du taux des variations squelettiques à partir de 200 ppm. À 800 ppm, les auteurs signalent deux cas d'anomalies cardio-vasculaires dont on ne peut pas tenir compte. En effet, chez les témoins, il existe également un cas d'anomalie cardio-vasculaire. La différence n'est pas statistiquement significative.

Le groupe de Rawlings (Rawlings et coll., 1985) a étudié l'embryotoxicité de l'EGnPEA en culture d'embryon de rat *in vitro*. Il a montré qu'une dose de 730 mg/l est toxique.

EGBE

Deux approches ont été développées pour tenter de cerner la toxicité embryofœtale. La première est une approche classique visant à intoxiquer les femelles gestantes par différentes voies d'administration. Elle a été réalisée chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987), le rat Sprague-Dawley (Hardin et coll., 1984 ; Nelson et coll., 1984), Fischer 344 (Tyl et coll., 1984) et chez le lapin New Zealand White (Tyl et coll., 1984). Les voies d'administration étaient variables : inhalation (Nelson et coll., 1984 ; Tyl et coll., 1984), application cutanée (Hardin et coll., 1984) ou par voie orale (Wier et coll., 1987). Une

toxicité maternelle a été notée dès les doses de 100 à 150 ppm en cas d'inhalation chez le rat (Nelson et coll., 1984 ; Tyl et coll., 1984), 200 ppm en cas d'inhalation chez le lapin (Tyl et coll., 1984), 2,7 mmol/traitement en cas d'application cutanée (Hardin et coll., 1984), et 2 000 mg/kg/j par voie orale chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987). Une augmentation du taux de mort fœtale est signalée pour des concentrations de 50 ppm par inhalation chez le rat Sprague-Dawley (Nelson et coll., 1984), 100 ppm chez le rat Fischer 344 (Tyl et coll., 1984), 200 ppm par inhalation chez le lapin (Tyl et coll., 1984) et 1 000 mg/kg/j par voie orale chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987). Peu de malformations fœtales ont été rapportées : un retard d'ossification chez le rat Fischer 344 qui pourrait témoigner d'un retard de croissance *in utero* plus que d'une véritable malformation (Tyl et coll., 1984) et 2 cas de fente palatine chez la souris CD1 (Wier et coll., 1987).

La seconde approche a été réalisée sur des cultures d'embryons de rats soumis à des doses d'EGBE variant de 0,7 à 11,8 g/l de milieu (Giavini et coll., 1993) ou 0,3 à 1 g/l de milieu (Bowden et coll., 1995). Un retard de la croissance embryonnaire est observé à partir de 0,7 g/l (Giavini et coll., 1993) et 0,3 g/l (Bowden et coll., 1995). Des malformations apparaissent dès 1,5 g/l (Giavini et coll., 1993) ou 0,3 g/l (Bowden et coll., 1995). À 3 g/l (Giavini et coll., 1992) ou 1 g/l (Bowden et coll., 1995), l'embryotoxicité est totale.

EGBEA

Deux études ont été réalisées sur des cultures d'embryons de rat *in vitro* (Rawlings et coll., 1985 ; Giavini et coll., 1993). Aucun effet n'est observé pour des doses inférieures ou égales à 64 mg/l. Des anomalies du développement sont induites à partir de la dose de 128 mg/l.

DEGBE

Deux études de tératologie ont été publiées chez le rat Wistar (Ema et coll., 1988) et chez le lapin New Zealand White (Nolen et coll., 1985). Les rats ont été intoxiqués par voie orale à des doses variant entre 0 et 633 mg/kg/j de E0 à E20. Seule une diminution du poids maternel a été notée sans incidence ni sur la viabilité embryonnaire ni sur l'induction d'éventuelles malformations. Les lapins ont été intoxiqués par voie cutanée à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j de E7 à E18. Seule une irritation cutanée est notée. Aucune anomalie embryonnaire ou fœtale n'est rapportée.

EGPhE

La seule étude publiée concerne le lapin New Zealand White intoxiqué par application cutanée de E6 à E18 à des doses variant entre 0 et 1 000 mg/kg/j (Scortichini et coll., 1987). Seule une toxicité maternelle est notée pour des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/j. Aucune embryotoxicité n'est notée.

EGHE

Seule une étude a été publiée (Tyl et coll., 1989). Elle a consisté à administrer l'EGHE par voie aérienne chez des rats Fischer 344 et des lapins New Zealand White. Les animaux ont été soumis à une atmosphère polluée 6 heures par jour de E6 à E15 pour les rats et de E6 à E18 pour les lapins. Les concentrations étaient de 20, 40 et 80 ppm. Des effets maternels ont été notés à partir de 80 ppm pour les lapines et de 40 ppm pour les rates. Aucun effet sur le fœtus n'était observable.

2PG1ME

Dans une étude publiée deux fois, Hanley et coll. (1984a et c) ont étudié les effets du 2PG1ME par voie aérienne à des doses variant entre 0 et 3 000 ppm, 6 heures par jour. Les animaux utilisés étaient des lapins New Zealand White et des rats Fischer 344. L'inhalation a été maintenue de E6 à E15 chez le rat et de E6 à E18 chez le lapin. Aux doses les plus fortes, on note des signes d'intolérance du système nerveux central beaucoup plus chez le rat que chez le lapin, une diminution du poids pour les deux espèces et une restriction des apports nutritifs chez le rat. Les fœtus de rat montrent un retard d'ossification du sternum lorsque la mère a été intoxiquée par les doses les plus fortes. Ceci pourrait être secondaire à la restriction des apports alimentaires des mères et résulter d'un processus secondaire à la dénutrition maternelle. Aucune anomalie n'a été observée chez le lapin.

1PG2ME

Une seule étude a été réalisée chez le lapin de l'Himalaya (Hellwig et coll., 1994). Les lapines ont été intoxiquées par voie aérienne à des doses variant entre 0 et 545 ppm, 6 heures par jour de E6 à E18. Cette étude montre une toxicité maternelle pour la dose de 545 ppm (diminution du poids). À partir de la dose de 225 ppm, on note une augmentation du nombre des morts fœtales *in utero* et du taux de malformations (anomalies des doigts, des côtes et du sternum).

1PG2MEA

Une seule étude a été réalisée chez le rat Wistar et le lapin de l'Himalaya (Merkle et coll., 1987). Les animaux ont été intoxiqués par voie aérienne (doses : 0 à 2 700 ppm 6 heures par jour de E6 à E15 chez le rat et 0 à 550 ppm 6 heures par jour de E6 à E18 chez le lapin). Une toxicité maternelle est notée chez le rat à partir de la dose de 550 ppm, rien n'est noté chez le lapin. Des malformations vertébrales apparaissent chez le rat pour la dose de 2 700 ppm. Des malformations de différents types sont observées chez le lapin pour 550 ppm. En revanche, aucune anomalie fœtale n'est notée après application cutanée de 1 000 à 2 000 mg/kg.

DPGME

La seule étude analysée est celle de Breslin et coll. (parue sous forme de résumé en 1990 puis d'article en 1996). Les auteurs ont utilisé le DPGME par voie aérienne à des doses variant entre 0 et 300 ppm. Les animaux utilisés sont des rats Fischer 344 et des lapins New Zealand White. L'inhalation a été maintenue 6 heures par jour de E7 à E19 pour les lapins et de E6 à E15 pour les rats. Aucune anomalie n'a été observée tant chez les mères que chez les fœtus.

En conclusion, la plupart des éthers de glycol commercialisés ont fait l'objet de recherches sur leur fœtotoxicité et leur tératogénicité. Les données accessibles, publiées dans la littérature internationale, sur la toxicité chez les femelles gestantes, la mortalité fœtale et les malformations ont été prises en considération. La plupart des éthers de glycol ont été testés sur deux espèces de mammifères dont une au moins n'appartient pas à l'ordre des rongeurs. Les animaux reçoivent une administration journalière d'un éther de glycol pendant la plus grande partie de l'organogenèse ou une dose unique (ou pendant un temps très court de l'organogenèse), ce qui permet d'étudier les phases sensibles du développement.

Des manifestations variables d'intolérance chez la femelle gravide (diminution de la prise de poids, anémie hémolytique, signes neurologiques, mortalité) ont été décrites avec la plupart des éthers de glycol. Une mort fœtale a été rapportée après administration de certains éthers de glycol de la série éthylénique. Cette embryotoxicité est variable selon les doses et les espèces utilisées. Des malformations, qui ne témoignent pas d'un simple retard de croissance *in utero*, ont été observées après utilisation d'EGME, DEGME, DEGDME, TEGDME, EGEE, EGDEE, et 1PG2ME. Ces malformations varient en fonction des espèces et des périodes d'administration des éthers de glycol ; elles touchent de nombreux organes. En ce qui concerne les dérivés de la série propylénique, les seuls effets rapportés concernent l'isomère 1PG2ME (et son acétate le 1PG2MEA), que l'on sait être métabolisé en aldéhyde et acide comme les dérivés de la série éthylénique.

BIBLIOGRAPHIE

AMBROSO JL, STEDMAN DB, ELSWICK BA, WELSCH F. The effects of 2-methoxyethanol on developmental stage- and cell type-specific physiological cell death in CD-1 mouse embryos. *Teratology* 1995, **53** : 89

ANDREW FD, HARDIN BD. Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 13-23

BOWDEN HC, WILBY OK, BOTHAM CA, ADAM PJ, ROSS FW. Assessment of the toxic and potential teratogenic effects of four glycol ethers and two derivatives using the hydra regeneration assay and rat whole embryo culture. *Toxic in Vitro* 1995, **9** : 773-781

BRESLIN WJ, CIEZLAK FS, ZABLOTNY CL, CORLEY RA, VERSCHUUREN HG, YANO BL. Evaluation of the developmental toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Occup Hyg* 1996, **2** : 161-170

BRESLIN WJ, CIEZLAK FS, ZABLOTNY CL, CORLEY RA, YANO BL, VERSCHUUREN HG. Developmental toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Toxicologist* 1990, **39** : 39

BROWN NA, HOLT D, WEBB M. The teratogenicity of methoxyacetic acid in the rat. *Toxicol Lett* 1984, **22** : 93-100

BROWN-WOODMAN PDC, HUQ F, HERLIHY C, HAYES LC, PICKER K. Evaluation of in vitro embryotoxicity of ethylene glycol (EG) and ethylene glycol monoethyl ether (EGEE) in the rat. *Teratology* 1994, **49** : 237

CARNEY EW, CRISSMAN JW, LIBERACKI AB, CLEMENTS CM, BRESLIN WJ. Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations. *Toxicol sci* 1999, **50** : 249-258

CHRISTIAN M, HOBERMAN A, KRASAVAGE W, STACK C. Triethylene monomethyl ether (TGME) : a developmental toxicity study in the rat. *Toxicologist* 1992, **12** : 233

CLARK DO, DUIGNAN JM, WELSCH F. Embryo dosimetry and incidence of malformations in CD-1 mice following subcutaneous infusion of 2-methoxyethanol. *Teratology* 1990, **41** : 544

DOE JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 33-41

DRISCOLL CD, VALENTINE R, STAPLES RE, CHROMEY NC, KENNEDY GL. Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1998, **21** : 119-136

EMA M, ITAMI T, KAWASAKI H. Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. *Drug Chem Toxicol* 1988, **11** : 97-111

FEUSTON MH, KERSTETTER SL, WILSON PD. Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 448-456

GEORGE JD, PRICE CJ, MARR MC, KIMMEL CA. Teratogenicity of triethylene glycol dimethyl ether (TGDM) in mice. *Teratology* 1985, **31** : 53A

GEORGE JD, PRICE CJ, KIMMEL CA, MARR MC. The developmental toxicity of triethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **9** : 173-181

GEORGE JD, PRICE CJ, MARR MC, KIMMEL CA, SCHWETZ BA, MORRISSEY RE. The developmental toxicity of ethylene glycol diethyl ether in mice and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **19** : 15-25

GIAVINI E, BROCCIA ML, MENEGOLA E, PRATI M. Teratology evaluation of three glycol ethers using the whole embryo culture method. *Teratology* 1992, **46** : 22A

GIAVINI E, BROCCIA ML, MENEGOLA E, PRATI M. Comparative *in vitro* study of the embryotoxic effects of three glycol ethers and their metabolites, the alkoxyacids. *Toxic in Vitro* 1993, **7** : 777-784

GOAD PT, CRAMMER JM. Gestation period sensitivity of ethylene glycol monoethyl ether in rats. *Toxicologist* 1984, **4** : 87

- GREENE JA, SLEET RB, MORGAN KT, WELSCH F. Cytotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in the forelimb of the mouse embryo. *Teratology* 1987, **36** : 23-34
- HANLEY TR, CALHOUN LL, YANO BL, RAO RS. Teratologic evaluation of inhaled glycol monomethyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1984a, **4** : 784-794
- HANLEY TR, YANO BL, NITSCHKE KD, JOHN JA. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984b, **75** : 409-422
- HANLEY TR, YOUNG JT, JOHN JA, RAO KS. Ethylene Glycol Monomethyl Ether (EGME) and Propylene Glycol Monomethyl Ether (PGME) : inhalation fertility and teratogenic studies in rats, mice and rabbits. *Environ Health Perspect* 1984c, **57** : 7-12
- HARDIN BD, NIEMEIER RW, SMITH RJ, KUCZUK MH, MATHINOS PR, WEAVER TF. Teratogenicity of 2ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem Toxicol* 1982, **5** : 277-294
- HARDIN BD, GOAD PT, BURG JR. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 69-74
- HARDIN BD, GOAD PT, BURG JR. Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 430-439
- HARDIN BD, EISENMANN CJ. Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* 1987, **35** : 321-328
- HELLWIG J, KLIMISCH HJ, JÄCKH R. Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-Methoxypropanol-1 in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1994, **23** : 608-613
- HORTON VL, SLEET RB, JOHN-GREENE JA, WELSCH F. Developmental phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **80** : 108-118
- JAKOBSEN BM. *In vitro* embryotoxicity of glycol ethers and alkoxyacetic acids. *Teratology* 1995, **51** : 25A
- KRASAVAGE WJ, KATZ GV. The developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Teratology* 1984a, **29** : 42A
- KRASAVAGE WJ, KATZ GV. Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether acetate (EGPEA) in the rat. *Environ Health Perspect* 1984b, **57** : 25-32
- KRASAVAGE WJ, KATZ GV. Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Teratology* 1985, **32** : 93-102
- KRASAVAGE WJ, HOSENFELD RS, KATZ GV. Ethylene glycol monopropyl ether : a developmental toxicity study in the rabbit. *Toxicologist* 1990a, **10** : 39
- KRASAVAGE WJ, HOSENFELD RS, KATZ GV. Ethylene glycol monopropyl ether : a developmental toxicity study in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1990b, **15** : 517-527
- KRASAVAGE WJ, HOBERMAN A, CHRISTIAN M, STACK C. Triethylene glycol monomethyl ether (TGME) : a developmental toxicity study in the rabbit. *Toxicologist* 1992, **12** : 233
- LEONHARDT DE, COLEMAN LW, BRADSHAW WS. Perinatal toxicity of ethylene glycol dimethyl ether in the rat. *Reprod Toxicol* 1991, **5** : 157-162

MEBUS CA, WELSCH F. The possible role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2methoxyacetic acid-induced developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **99** : 98-109

MERKLE J, KLIMISCH HJ, JÄCKH R. Prenatal toxicity of 2-Methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 71-79

NAGANO K, NAKAYAMA E, OOBAYASHI H, YAMADA T, ADACHI H et coll. Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology* 1981, **20** : 335-343

NELSON BK, BRIGHTWELL WS, SETZER JV, TAYLOR BJ, HORNUNG RW. Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology* 1981, **2** : 231-249

NELSON BK, BRIGHTWELL WS, SETZER JV. Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats : maternal and behavioral teratogenic effects. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982, **4** : 387-394

NELSON BK, BRIGHTWELL WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 43-46

NELSON BK, CONOVER DL, KRIEG EF, SNYDER DL, EDWARDS RM. Interactions of radiofrequency radiation-induced hyperthermia and 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. *Bioelectromagnetics* 1997, **18** : 349-359

NELSON BK, SETZER JV, BRIGHTWELL WS, MATHINOS PR, KUCZUK MH et coll. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 261-271

NOLEN GA, GIBSON WB, BENEDICT JH, BRIGGS DW, SCHARDEN JL. Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 1137-1143

PLASTERER MR, BRADSHAW WS, BOOTH GM, CARTER MW. 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. *J Toxicol Environ Health* 1985, **15** : 25-38

PRICE CJ, GEORGE JD, MARR MC, KIMMEL CA. Teratogenicity of diethylene glycol dimethyl ether (DYME) in mice. *Teratology* 1985, **31** : 57A

PRICE CJ, KIMMEL CA, GEORGE JD, MARR MC. The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 115-126

RAWLINGS SJ, SHUKER D, WEBB M, BROWN NA. The teratogenic potential of alkoxy acids in post-implantation rat embryo culture : structure-activity relationships. *Toxicol Lett* 1985, **28** : 49-58

RITTER EJ, SCOTT WJ, RANDALL JL, RITTER JM. Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology* 1985, **32** : 25-31

SCHORTICHINI BH, JOHN-GREENE JA, QUAST JF, RAO KS. Teratologic evaluation of dermally applied glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **7** : 68-75

SCHORTICHINI BH, QUAST JF, RAO KS. Teratologic evaluation of 2-Phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1987, **8** : 272-279

SCHWETZ BA, PRICE CJ, GEORGE JD, KIMMEL CA, MORRISSEY RE, MARR MC. The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **19** : 238-245

SCOTT WJ, FRADKIN R, NAU H, WITTFHOHT W. Teratologic potential of 2-methoxyethanol (2-ME) in non-human primates. *Teratology* 1987a, **35** : 66A

SCOTT WJ, NAU H, WITTFHOHT W, MERKER HJ. Ventral duplication of the autopod : chemical induction by methoxyacetic acid in rat embryos. *Development* 1987b, **99** : 127-136

SCOTT WJ, FRADKIN R, WITTFHOHT W, NAU H. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 1989, **39** : 363-373

SLEET RB, GREENE JA, WELSCH F. The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **93** : 195-207

SLEET RB, WELSCH F, MYERS CB, MARR MC. Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **29** : 131-139

SLEET RB, ROSS WP. Serine-enhanced restoration of 2-methoxyethanol-induced dysmorphogenesis in the rat embryo and near-term fetus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **145** : 415-424

TERRY KK, STEDMAN DB, BOLON B, WELSCH F. Effects of 2-methoxyethanol on mouse neurulation. *Teratology* 1996, **54** : 219-229

TYL RW, MILLICOVSKY G, DODD DE, PRITTS IM, FRANCE KA, FISCHER LC. Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits following inhalation exposure. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 47-68

TYL RW, PRITTS IM, FRANCE KA, FISCHER LC, TYLER TR. Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1988, **10** : 20-39

TYL RW, BALLANTYNE B, FRANCE KA, FISHER LC, KLONNE DR, PRITTS IM. Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol monohexyl ether vapor in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1989, **12** : 269-280

WELSCH F, SLEET RB, GREENE JA. Attenuation of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid-induced digit malformations in mice by simple physiological compounds : implications for the role of further metabolism of methoxyacetic acid in developmental toxicity. *J Biochem Toxicol* 1987, **2** : 225-240

WICKRAMARATNE GA. The teratogenic potential and dose-response of dermally administered ethylene glycol monomethyl ether (EGME) estimated in rats with the Chernoff-Kavlock assay. *J Appl Toxicol* 1986, **6** : 165-166

WIER PJ, LEWIS SC, TRAUL KA. A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, and ethanol. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987, **7** : 55-64

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, **24** : 228-235