

## 8

## Effets sur la fonction de reproduction chez l'animal

La toxicité sur la fonction de reproduction est la survenue d'effets adverses sur le système de reproduction de l'un ou l'autre sexe résultant d'une exposition à des agents extérieurs. Cette toxicité peut s'exprimer au niveau des organes reproducteurs (au premier chef les gonades), du système endocrinien en rapport (l'axe hypothalamo-hypophysogonadique) ou des événements qui font suite à la fécondation. Les manifestations d'une telle toxicité peuvent inclure des effets délétères sur la maturation sexuelle, la production et le transport des gamètes à l'âge adulte, le comportement sexuel, la gestation et sur toutes autres fonctions dépendantes de l'intégrité du système reproducteur.

Ce chapitre est consacré à l'analyse de la toxicité expérimentale des éthers de glycol sur la fonction de reproduction chez l'animal à partir de données *in vivo* ou *in vitro*. Cette analyse est limitée aux expositions chez le mâle et chez la femelle non gravide. Les expositions chez la femelle gravide et leurs conséquences sur le développement *in utero* sont traitées dans le chapitre consacré à la toxicité développementale. Les principales sources d'information proviennent de la littérature internationale dont les publications sont soumises à l'évaluation d'un comité de lecture ainsi que de rapports provenant de l'industrie chimique. Les principales conclusions de ces rapports ont été obtenues à partir du dossier technique n° 64 de l'*European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals* (ECETOC, 1995) où elles se trouvent résumées et référencées.

### Effets sur les gonades mâles

D'après les données de la littérature, les éthers de glycol ont été étudiés sur différentes espèces animales :

- éthers de glycol testés sur deux espèces de mammifères dont l'une n'est pas un rongeur : EGME, EGEE, EGBE, DEGBE, 2PG1ME, 2PG1EE, DPGEE, 2PG1BE, TPGME ;
- éthers de glycol testés sur deux espèces de rongeurs : EGPhE, DEGME, DEGEE, TEGDME, DPGME ;
- éthers de glycol testés sur une seule espèce : EGnPE, EGiPE, EGDME, DEGDME, DEGDEE, TEGME, 2PG1PhE, 1PG2ME ;

- éthers de glycol n'ayant pas fait l'objet d'étude : EGDEE, TEGEE, TEGBE.

### Etudes *in vivo*

De nombreux travaux ont été consacrés à la toxicité *in vivo* des éthers de glycol sur la fonction de reproduction, la majorité d'entre eux ayant été publiés entre 1980 et 1994. Toutefois, leur nombre est très variable selon l'éther de glycol considéré. Le tableau 8.I résume, pour chacun des éthers de glycol, les principales données obtenues dans les publications ou rapports qui ont été accessibles. Les espèces animales les plus étudiées sont les rongeurs (rat et souris). Différentes voies d'exposition ont été explorées (digestive, respiratoire ou cutanée). L'intensité de l'exposition (durée et doses), l'absence ou la présence d'une atteinte testiculaire et/ou de la fertilité ainsi que le seuil à partir et en dessous duquel aucun effet n'est observé en termes de toxicité reproductive sont présentés dans le tableau 8.I. Nous n'avons pas mentionné les différentes formes d'administration employées pour chaque voie (gavage oral, adjonction dans la nourriture ou eau de boisson, application dermique...) ni les différentes races ou souches d'animaux employés, car ces variables n'ont pas été retrouvées discriminantes au regard de la toxicité reproductive des éthers de glycol.

L'EGME fait partie des toxiques testiculaires unanimement reconnus. Une littérature riche lui est consacrée aussi bien sur la description des effets testiculaires que sur son mécanisme d'action. La haute spécificité de l'effet testiculaire de l'EGME fait qu'il est utilisé dans des modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* pour obtenir une déplétion de la lignée germinale et ainsi étudier les interactions paracrines entre les différentes composantes cellulaires du testicule<sup>1</sup> (Bartlett et coll., 1988 ; Sharpe, 1989 ; Allenby et coll., 1991).

L'ensemble des études toxicologiques réalisées *in vivo* chez l'animal de laboratoire souligne, de manière cohérente, les conséquences délétères de l'EGME (et de son acétate) sur la fonction de reproduction du mâle<sup>2</sup>. Les effets adverses se manifestent par une atteinte testiculaire ainsi que, lorsqu'elle a été recherchée, par une diminution significative de la fertilité. Ces effets, dont la

---

1. On distingue dans le testicule deux fonctions majeures : a) la spermatogenèse (processus de différenciation cellulaire qui aboutit à la formation de cellules germinales mâles ou spermatozoïdes) et qui comprend la lignée germinale et les cellules de Sertoli (cellules nourricières qui contiennent des récepteurs aux androgènes et synthétisent les protéines de liaison aux androgènes) ; b) la stéroïdogenèse (sécrétion de stéroïdes androgéniques par les cellules de Leydig).

2. Les principaux indicateurs d'une toxicité reproductive chez le mâle prépubère ou adulte sont : a) une atteinte testiculaire (évaluée par la mesure du poids des testicules, par l'analyse histologique ou par l'évaluation de la qualité séminale) ; b) une modification du taux plasmatique de certaines hormones (testostérone et FSH principalement) ; c) une diminution de la fertilité (fécondité au sens strict) mesurée par la qualité et le nombre de conceptions générées chez des femelles non exposées à l'agent toxique considéré.

**Tableau 8.1 : Effets des éthers de glycol sur la toxicité testiculaire et la fertilité masculine *in vivo* chez l'animal**

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur	
EGME	Rat	orale	50 à 500 mg/kg/j	11 jours	oui	-	50 mg/kg/j	Foster et coll., 1983	
			150 mg/kg/j	10 jours	oui	-	-	Chapin et coll., 1984a et b	
			50 à 500 mg/kg/j	11 jours	oui	-	50 mg/kg/j	Creasy et coll., 1984	
			50 à 500 mg/kg/j	11 jours	oui	-	-	Foster et coll., 1984	
			500 mg/kg	dose unique	oui	-	-	Blackburn et coll., 1985	
			50 à 200 mg/kg/j	5 jours	oui	oui	50 mg/kg/j	Chapin et coll., 1985a et b	
			500 à 1 000 mg/kg	dose unique	oui	oui	-	Anderson et coll., 1987	
			50 à 200 mg/kg	dose unique	oui	oui	-	Holloway et coll., 1990	
			2 000 et 6 000 ppm	21 jours	oui	-	-	Exon et coll., 1991	
			50 à 200 mg/kg/j	10 jours	oui	-	-	Smalowicz et coll., 1991	
			200 mg/kg	dose unique	oui	-	-	Ku et coll., 1994	
			inhalation	100 à 1 000 ppm	6 heures/j × 9 jours	oui	-	100 ppm	Miller et coll., 1981
				100 et 300 ppm	6 heures/j × 7 jours	oui	-	100 ppm	Doe et coll., 1983
				30 à 300 ppm	6 heures/j × 13 semaines	oui	-	100 ppm	Miller et coll., 1983
				0 à 300 ppm	6 heures/j × 13 semaines	oui	oui	100 ppm	Rao et coll., 1983
	0 à 300 ppm	6 heures/j × 13 semaines		oui	oui	100 ppm	Hanley et coll., 1984		
	150 à 5 000 ppm	4 heures		oui	-	300 ppm	Samuels et coll., 1984		
	cutanée	300 ppm	3 jours	oui	-	-	Lee et Kinney, 1989a		
		100 et 1 000 mg/kg/j	28 jours	oui	-	-	Fairhurst et coll., 1989		
	625 à 5 000 mg/kg/j	7 jours	oui	oui	-	-	Feuston et coll., 1989		
		Souris	orale	62,5 à 2 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1984
	500 à 1 000 mg/kg			dose unique	oui	-	-	Anderson et coll., 1987	
	50 à 250 mg/kg/j			4 jours	oui	-	100 mg/kg/j	Hong et coll., 1988	
	inhalation	100 à 1 000 ppm	6 heures/j × 9 jours	oui	-	300 ppm	Miller et coll., 1981		
		Cochon d'Inde	orale	250 et 500 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1984
	200 et 600 mg/kg			dose unique	oui	-	-	Ku et coll., 1994	
	cutanée	1 000 mg/kg/j	6 heures × 13 semaines	oui	-	-	Hobson et coll., 1986		
Hamster		orale	62,5 à 500 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1984	

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
EGME	Lapin	orale	0 à 50 mg/kg/j	12 semaines	oui	-	12,5 mg/kg/j	Foote et coll., 1995
			0 à 50 mg/kg/j	12 semaines	oui	-	12,5 mg/kg/j	Berndtson et Foote, 1997
		inhalation	30 à 300 ppm	6 heures/j × 13 semaines	oui	-	-	Miller et coll., 1983
EGMEA	Souris	orale	62,5 à 2 000 mg/kg	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
EGDME	Souris	orale	250 à 1 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
DEGME	Rat	orale	500 à 2 000 mg/kg/j	1 à 20 jours	oui	-	-	Kawamoto et coll., 1990
		inhalation	30 à 216 ppm	6 heures/j × 13 semaines	non	-	-	Miller et coll., 1985
	Souris	orale	2 %	25 jours	non	-	-	Nagano et coll., 1984
	Cochon d'Inde	cutanée	40 à 1 000 mg/kg	6 heures/j × 13 semaines	non	-	-	Hobson et coll., 1986
DEGDME	Rats	orale	684 mg/kg/j	20 jours	oui	-	-	Cheever et coll., 1988, 1989a, b
		inhalation	200 et 600 ppm	6 heures/j × 15 jours	non	-	-	Gage, 1970
			250 et 1 000 ppm	7 heures/j × 5 jours	-	oui	-	McGregor et coll., 1983
			3,1 à 98 ppm	6 heures/j × 2 semaines	oui	-	-	ECETOC, 1995
		110 à 1 100 ppm	6 heures/j × 5 semaines	oui	-	-	Lee et coll., 1989b	
TEGME	Rat	orale	400 à 4 000 mg/kg/j	90 jours	oui	-	400 mg/kg/j	ECETOC, 1995
TEGDME	Rat	orale	62,5 à 1 000 mg/kg/j	28 jours	oui	-	62,5 mg/kg/j	ECETOC, 1995
	Souris	orale	0,25 à 1 %***		-	oui		Bossert et coll., 1992
EGEE	Rat	orale	52 à 1 890 mg/kg/j	90 jours	oui	-	210 mg/kg/j	Smyth et coll., 1951
			46 à 186 mg/kg/j	13 semaines	oui	-	93 mg/kg/j	Stenger et coll., 1971
			250 à 1 000 mg/kg/j	11 jours	oui	-	250 mg/kg/j	Foster et coll., 1983, 1984
			250 à 1 000 mg/kg/j	11 jours	oui	-	-	Creasy et coll., 1984
			500 à 2 000 mg/kg/j	2 ans	oui	-	-	Melnick, 1984
			936 à 2 808 mg/kg/j	5 jours	oui	-	150 mg/kg/j	Zenick et coll., 1984
			150 et 300 mg/kg/j	6 semaines	oui	-	-	Hurt et Zenick, 1986
			936 mg/kg/j	6 semaines	oui	-	205 mg/kg/j	Oudiz et Zenick, 1986
			109 à 2 240 mg/kg/j	90 jours	oui	-	-	NTP, 1992
			200 à 2 500 mg/kg/j	14 jours	oui	-	-	NTP, 1992

**Tableau 8.1 (suite)**

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
		inhalation	17 000 mg/m <sup>3</sup>	dose unique	oui	-	-	Doe, 1984a et b
	Souris	orale	0,5 à 2 %	14 semaines	-	oui	0,5 %	Lamb et coll., 1984
			500 à 2 000 mg/kg/j	2 ans	oui	-	-	Melnick, 1984
			500 à 4 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	500 mg/kg/j	Nagano et coll., 1979, 1984
			300 à 2 500 mg/kg/j	14 jours	oui	-	-	NTP, 1992
	Lapin	inhalation	93 à 1 480 mg/m <sup>3</sup>	6 heures x 13 semaines	oui	-	390 mg/m <sup>3</sup>	Barbee et coll., 1984
	Chien	orale	46 à 186 mg/kg/j	13 semaines	oui	-	93 mg/kg/j	Stenger et coll., 1971
EGEEA	Souris	orale	500 à 4 000 mg/kg/j	5 semaines	oui	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984
DEGEE	Rat	orale	2 %	2 ans	oui	-	-	Morris et coll., 1942
			125 à 2 500 mg/kg/j	90 jours	oui	-	500 mg/kg/j	Hall et coll., 1966
			250 et 2 500 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	Gaunt et coll., 1968
	Souris	orale	300 à 8 000 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	Gaunt et coll., 1968
			0,25 % à 2,5 %	14 jours	oui	-	-	Williams et coll., 1990
	Cochon		167 à 1 500 mg/kg/j	90 jours	non	-	-	Gaunt et coll., 1968
DEGDDE	Rat	inhalation	400 ppm (saturation)	17 heures	non	-	-	Gage, 1970
EGnPE	Rat	orale	1,8 à 15 mmol/kg/j	6 semaines	non	-	-	Katz et coll., 1984
		inhalation	100 à 800 ppm	6 heures/j x 11 jours	non	-	-	Katz et coll., 1984
EGnPEA	Rat	orale	7,5 à 30 mmol/kg/j	6 semaines	oui	-	15 mmol/kg	Katz et coll., 1984
		inhalation	100 à 800 ppm	6 heures/j x 11 jours	non	-	-	Katz et coll., 1984
EGiPE	Rat	inhalation	390 ppm	7 heures/j x 5 semaines	non	-	-	Werner et coll., 1943
			100 à 1 000 ppm	6 heures/j x 3 semaines	non	-	-	Gage, 1970
			600 et 1 000 ppm	6 heures/j x 9 jours	non	-	-	Doe, 1984b
			10 à 900 ppm	6 heures/j x 28 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
EGPhE	Rat	orale	80 à 2 000 mg/kg/j	13 semaines	oui	-	400 mg/kg/j	ECETOC, 1995
			50 à 500 mg/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
			50 à 500 mg/kg/j	13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

Effets sur la fonction de reproduction chez l'animal

Tableau 8.1 (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur	
EGPhE	Souris	orale	500 à 1 000 mg/kg/j	5 semaines	non	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984 Heindel et coll., 1990	
			400 à 4 000 mg/kg/j	14 semaines	non	oui**	-		
EGBE	Rat	orale	222 à 885 mg/kg/j	6 semaines	non	-	-	Krasavage, 1986 Ghanayem et coll., 1987a et b NTP, 1992 Grant et coll., 1985 Exon et coll., 1991	
			32 à 500 mg/kg	dose unique	non	-	-		
			13 à 346 mg/kg/j	14 jours	non	-	-		
			500 et 1 000 mg/kg/j	4 jours	non	-	-		
			180 à 444 mg/kg/j	21 jours	non	-	-		
			20 à 245 ppm	6 heures x 5 jours	non	-	-		
	5 à 77 ppm	6 heures x 3 mois	non	-	-	Dodd et coll., 1983 Dodd et coll., 1983			
	Souris	cutanée	intraveineuse	200 à 500 mg/kg	dose unique	non	-	-	Bartnik et coll., 1987
				25 à 75 mg/kg	dose unique	non	-	-	
		orale	500 à 2 000 mg/kg/j	5 semaines	non*	-	-	Nagano et coll., 1979, 1984 Heindel et coll., 1990 NTP, 1992	
700 à 2 100 mg/kg/j			14 semaines	non	non	-			
EGBEA	Lapin	cutanée	10 à 150 mg /kg/j	90 jours	non	-	-	ECETOC, 1995	
	Rat	inhalation	100 ppm	4 heures/j x 10 mois	non	-	-	Truhault et coll., 1979	
	Lapin	inhalation	100 ppm	4 heures/j x 10 mois	non	-	-	Truhault et coll., 1979	
DEGBE	Rat	orale	51 à 1 830 mg/kg/j	30 jours	oui	-	-	Smyth et Carpenter, 1948 ECETOC, 1995 ECETOC, 1995 ECETOC, 1995 ECETOC, 1995	
			891 à 2 564 mg/kg/j	6 semaines	non	-	-		
			250 à 1 000 mg/kg/j	60 jours	-	non	-		
			0,25-1 g/kg	60 jours	-	non	-		
			65 à 1 630 mg/kg		non	-	-		
	Lapin	inhalation	2 à 18 ppm	6 heures/j x 5 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995	
			cutanée	200 à 2 000 mg/kg	6 heures/j x 13 semaines	non	non	-	Auletta et coll., 1993
				2 ml/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

**Tableau 8.I (suite)**

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
2PG1ME	Rat	inhalation	300 et 3 000 ppm	6 heures/j × 9 jours	non	-	-	Miller et coll., 1981
			200 et 600 ppm	6 heures/j × 10 jours	non	-	-	Doe et coll., 1983
			300 à 3 000 ppm	6 heures/j × 13 semaines	non	-	-	Landry et coll., 1983
2PG1ME	Souris	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures/j × 9 jours	non	-	-	
	Lapin	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures/j × 13 semaines	non	-	-	Landry et coll., 1983
			cutanée	1 000 mg/kg/j	3 semaines	non	-	-
2PG1MEA	Rat	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures × 11 jours	non	-	-	Miller et coll., 1984
	Souris	inhalation	300 à 3 000 ppm	6 heures × 11 jours	non	-	-	Miller et coll., 1984
DPGME	Rat	inhalation	50 à 300 ppm	6 heures/j × 7 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
			15 à 200 ppm	6 heures/j × 13 semaines	non	-	-	Landry et Yano, 1984
	Cochon d'Inde	inhalation	300 ppm	7 heures/j × 6 mois	non	-	-	Rowe et coll., 1954
TPGME	Rat	inhalation	0,15 à 1 mg/l	6 heures/j × 9 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
	Souris	inhalation	0,15 à 1 mg/l	6 heures/j × 9 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
	Lapin	cutanée	965 à 9 650 mg/kg/j	13 semaines	non	-	-	Rowe et coll., 1954
1PG2ME	Rat	orale	1 800 mg/kg/j	2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
1PG2MEA	Rat	orale	2 600 mg/kg/j	2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
		inhalation	10 à 2 800 ppm	4 heures/j × 4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1EE	Rat	orale	2 ml/kg	10 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
		inhalation	100 à 2 000 ppm	6 heures × 13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1EEA	Rat	inhalation	102 à 1 176 ppm	6 heures × 4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
DPGEE	Rat	orale	50 à 1 000 mg/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
2PG1PhE	Lapin	cutanée	100 à 1 000 mg/kg/j	4 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

Effets sur la fonction de reproduction chez l'animal

Tableau 8.I (suite)

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testiculaire	Atteinte fertilité	Seuil sans effet	Auteur
2PG1BE	Rat	orale	100 à 400 mg/kg/j	14 jours	non	-	-	ECETOC, 1995
			100 à 1 000 mg/kg/j	13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
	inhalation	50 à 700 ppm	6 heures/j × 2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995	
		10 à 600 ppm	6 heures/j × 2 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995	
		600 ppm	7 heures/j × 5 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995	
	Lapin	cutanée	88 à 880 mg/kg/j	13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995
			11,4 à 1 140 mg/kg	7 heures/j × 13 semaines	non	-	-	ECETOC, 1995

\* lésions testiculaires chez 1 animal sur 5 (différence non significative par rapport aux témoins) ; \*\* les mâles exposés ont été croisés avec des femelles également exposées ; \*\*\* *ad libitum*

gravité est fonction de la dose et de la durée d'exposition, ont été retrouvés pour l'ensemble des espèces étudiées (rat, souris, cochon d'Inde, hamster ou lapin), quelles que soient les voies d'exposition employées (orale, respiratoire, cutanée). Il est bien connu que les réponses qualitatives à un toxique reproductif donné sont similaires dans de nombreuses espèces de mammifères. Les différences observées entre espèces sont d'ordre quantitatif et proviennent, vraisemblablement, de la variabilité pharmacocinétique, métabolique ou biologique (c'est-à-dire production quotidienne de spermatozoïdes et réserve spermatique). En l'occurrence, chez les espèces étudiées, le lapin est la plus sensible alors que la souris est la moins affectée par une exposition à l'EGME.

C'est en 1981 que Miller et coll. montrent pour la première fois qu'une exposition à l'EGME par inhalation chez le rat ou la souris conduit à une atrophie testiculaire accompagnée, au niveau histologique, d'une atteinte préférentielle des tubules séminifères. Par la suite, les travaux de Foster et coll. (1983, 1984), Chapin et coll. (1984a et b, 1985a et b) et Creasy et Foster (1984) ont montré, chez le rat adulte ou prépubère, l'atteinte spécifique de la lignée germinale à l'intérieur des tubules séminifères du testicule. Ces lésions impliquent une altération de la spermatogenèse<sup>3</sup>, entraînant une diminution de la production de spermatozoïdes comme il a été observé chez le rat (Chapin et coll., 1985b) ou le lapin (Foote et coll., 1995). La réduction de la production spermatique peut ainsi expliquer la diminution de la fertilité observée chez les mâles.

Dans la lignée germinale, la cible initiale et préférentielle concerne les spermatocytes au stade pachytène (Chapin et coll., 1984a et b ; Creasy et Foster, 1984 ; Creasy et coll., 1985, 1986). Au niveau ultrastructural, il a été signalé une atteinte des mitochondries (Foster et coll., 1983), une dissolution de la membrane cellulaire (Creasy et coll., 1986), une fragmentation du réseau microtubulaire (Lee et Kinney, 1989) et une condensation périphérique de la chromatine nucléaire (Ku et Chapin, 1994). En fonction de l'intensité de l'exposition, les spermatocytes leptotènes et zygotènes ainsi que les spermatides jeunes (à noyaux ronds) sont atteints dans un deuxième temps. Jusqu'à ce stade, un arrêt de l'exposition conduit à une réversibilité des lésions (Foster et coll., 1983). Cependant, à des niveaux d'exposition plus élevés, lorsque les spermatogonies ainsi que les spermatides plus vieilles (à noyaux allongés) sont touchées (Chapin et coll., 1985b ; Lee et Kinney, 1989), la réversibilité des

3. La spermatogenèse est un phénomène long (de 40 à 72 jours selon les espèces considérées) qui se déroule dans les tubules séminifères. Les spermatogonies (cellules souches) se divisent par mitose, se renouvellent et, simultanément, certaines d'entre elles donnent lieu aux spermatocytes. Les spermatocytes se divisent par méiose. Au cours de la première division méiotique on distingue plusieurs stades : préleptotène, leptotène, zygotène, pachytène et diplotène. Le stade pachytène correspond à la phase la plus longue de la prophase méiotique (13 jours chez le rat, 16 jours chez l'homme) et s'accompagne d'une intense activité de synthèse protéique. Durant la phase appelée spermiogenèse, les spermatides, issues de la deuxième division méiotique, acquièrent les caractéristiques du spermatozoïde.

lésions est compromise en raison d'une déprivation du pool des cellules souches. L'atteinte des spermatozoïdes à noyaux allongés se traduit par une réduction de la mobilité des spermatozoïdes.

La cellule de Sertoli, qui établit des jonctions communicantes avec la lignée germinale, ne subit pas de modification notable dans un premier temps. La sécrétion des protéines de liaison aux androgènes n'est pas modifiée (Chapin et Lamb, 1984). Dans un deuxième temps, la dégénération des cellules germinales entraîne une rupture de la jonction avec les cellules de Sertoli (Lee et Kinney, 1989). Apparaissent alors chez ces dernières des signes de souffrance intracellulaire et des modifications de l'activité métabolique non spécifiques. Bien que non étudiée, l'atteinte de la lignée germinale en modifiant les interactions avec les autres composantes cellulaires du testicule est susceptible d'altérer profondément la régulation locale de type autocrine, paracrine ou intracrine du testicule.

Les cellules de Leydig ainsi que les voies séminales et glandes accessoires (prostate) ne présentent pas d'altération significative. Aucune information pertinente n'est disponible concernant les effets de l'EGME sur la régulation endocrine associée à la fonction de reproduction chez le mâle.

L'acétate de l'EGME donne lieu aux mêmes conséquences que l'EGME (Nagano et coll., 1979, 1984). Ceci n'est pas surprenant, car la liaison ester est rapidement hydrolysée par les carboxylestérases ubiquitairement présentes dans les tissus (Stott et McKenna, 1985).

### **Alkoxyacides et alkoxyaldéhydes**

L'étude du métabolisme des éthers de glycol a montré que, pour certains d'entre eux, la voie préférentielle de métabolisation transforme la fonction alcool des substances mères (alkoxyalcools) en fonction aldéhyde (alkoxyaldéhydes) puis acide (alkoxyacides) *via* l'intervention d'une alcool déshydrogénase et d'une aldéhyde déshydrogénase respectivement. Le prétraitement d'animaux exposés (rats) à l'EGME et à l'EGEE par un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase prévient les effets testiculaires (Foster et coll., 1984 ; Moss et coll., 1985) suggérant un rôle des alkoxyacides dans la genèse des lésions testiculaires.

Un certain nombre de travaux ont été entrepris pour vérifier le rôle des alkoxyacides et des alkoxyaldéhydes sur la toxicité testiculaire (tableau 8.II). Les études se sont limitées aux effets testiculaires en administrant ces métabolites par voie orale chez le rat à des doses équimolaires à celles employées pour les substances mères.

Le MAA (acide méthoxyacétique), principal métabolite de l'EGME, reproduit, chez le rat, les effets de la substance mère (atrophie des tubules séminifères, atteinte spécifique et préférentielle des spermatozytes pachytènes). Les mêmes observations ont été décrites pour l'EAA (acide éthoxyacétique),

**Tableau 8.II : Rôle des métabolites des éthers de glycol sur la toxicité testiculaire *in vivo* chez l'animal**

Métabolite	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte testicule	Seuil sans effet	Auteur
MAA	Rat	orale	30 à 300 mg/kg/j	8 jours	oui	30 mg/kg/j	Miller et coll., 1982
			500 mg/kg/j	4 jours	oui	-	Foster et coll., 1983, 1984
			500 mg/kg/j	dose unique	oui	-	Blackburn et coll., 1985
			100 à 500 mg/kg	dose unique	oui	-	Foster et coll., 1987
			650 mg/kg	dose unique	oui	-	Bartlett et coll., 1988
MALD	Rat	orale	195 et 974 mg/kg/j	dose unique	oui	-	Foster et coll., 1986
EAA	Rat	orale	500 mg/kg	11 jours	oui	-	Foster et coll., 1983, 1984
			100 à 500 mg/kg	dose unique	oui	-	Foster et coll., 1987
BAA	Rat	orale	100 à 500 mg/kg	dose unique	non	-	Foster et coll., 1987

principal métabolite de l'EGEE. En revanche, le BAA (acide butoxyacétique), principal métabolite de l'EGBE, n'induit aucun effet.

### Etudes *in vitro*

De telles études ont été réalisées pour approfondir la connaissance du mécanisme d'action des effets testiculaires des éthers de glycol et préciser le rôle des alkoxyacides. Des cultures primaires testiculaires (cocultures cellules de Sertoli-cellules germinales) provenant de tubules séminifères isolés chez le rat ont été utilisées.

Le MAA, mais pas l'EGME, induit une déplétion des spermatoctes pachytènes identique à celle qui est observée chez l'animal entier (Gray et coll., 1985 ; Blackburn et coll., 1985 ; Foster et coll., 1987 ; Ku et Chapin, 1994). Récemment, Li et coll. (1996) ont confirmé sur des cultures primaires testiculaires humaines, la spécificité et la sensibilité des spermatoctes pachytènes au MAA. Le MALD (alkoxyaldéhyde provenant de la métabolisation de l'EGME) génère les mêmes effets mais semble plus efficace que le MAA (Foster et coll., 1986). Des résultats identiques sont retrouvés pour l'EAA alors que l'EGEE n'a pas d'effet. Le nPAA (acide n-propoxyacétique), principal métabolite du EGnPE, produit les mêmes modifications mais pour des doses 4 à 5 fois plus élevées. Cette observation est intéressante, car elle suggère un effet potentiel pour le EGnPE sur lequel on ne dispose guère d'information. En revanche, le BAA principal acide généré par le métabolisme de l'EGBE, ne produit aucun effet et ce qui confirmerait l'absence de toxicité testiculaire de l'EGBE chez l'animal *in vivo*.

## Mécanisme d'action de la toxicité testiculaire

Foster et coll. (1983) ont montré que la première lésion visible au niveau des spermatocytes pachytènes se situait au niveau des mitochondries. Le MAA et l'EAA inhibent la respiration mitochondriale de cellules hépatiques isolées ainsi que l'activité de la cytochrome c oxydase (Beattie et Brabec, 1986). En revanche, les substances mères, EGME et EGEE respectivement, n'ont aucun effet.

Le mode d'action des alkoxyacides et des alkoxyaldéhydes est mal connu. Pour certains (Beatti et coll., 1984 ; Williams et Foster, 1988), ces substances pourraient, en réduisant la production de lactate des cellules de Sertoli, diminuer les apports énergétiques de la lignée germinale. Cependant, la diminution de la production de lactate de la cellule de Sertoli est une manifestation habituelle de l'action de nombreux toxiques testiculaires et donc non spécifique. Pour d'autres, les alkoxyacides pourraient intervenir sur la synthèse d'ADN et d'ARN de la lignée germinale (Mebus et coll., 1989a et b). Les alkoxyacides (en particulier le MAA) inhibent la synthèse d'ADN de cellules en culture d'embryons de souris (Stedman et Welsch, 1989). Cette inhibition est atténuée par l'adjonction de molécules simples comme la sarcosine, le glucose ou la glycine. Ces composés physiologiques préviennent *in vivo* la toxicité de l'EGME (Mebus et coll., 1989b). Une explication serait que le MAA entrerait en compétition avec le transfert des résidus mono-carbonés (méthyl, formyl), provenant de ces molécules simples, vers les bases puriques et pyrimidiques. Il en résulterait un déficit de bases pouvant conduire à un blocage des divisions cellulaires. Dans le cas des spermatocytes pachytènes la synthèse d'ARN serait affectée.

L'hypothèse d'une interaction avec le génome mitochondrial a été également évoquée. Le MAA réduit de manière spécifique l'expression de l'ARN<sub>m</sub> de la sous unité II du complexe de la cytochrome oxidase des spermatocytes pachytènes (Saunders et coll., 1993). Cette sous-unité, dont l'expression est particulièrement élevée au stade pachytène, est codée par le génome mitochondrial.

Le MAA sur des cocultures Sertoli-lignée germinale de rat, induit une dégénération des spermatocytes avec des caractéristiques de l'apoptose tels qu'une fragmentation de l'ADN et une altération de la membrane cellulaire (Li et coll., 1996). Sur des cultures similaires d'origine humaine, les spermatocytes présentent également des caractères de mort cellulaire compatibles avec une apoptose (Li et coll., 1997). La nifédipine ou le vérapamil (inhibiteurs du mouvement calcique à travers la membrane) préviennent la mort cellulaire alors que les inhibiteurs de la mobilisation du calcium provenant des pools intracellulaires (mitochondries et réticulum endoplasmique) n'ont pas d'effet.

## Remarques

Il est important, lorsqu'on évalue, chez l'animal de laboratoire, la toxicité sur la fonction de reproduction d'une substance chimique en termes d'effet/dose, de tenir compte d'un certain nombre d'aspects particuliers qui n'ont pas toujours été pris en compte dans les études mentionnées.

La spermatogenèse est un processus constitué d'étapes successives se déroulant sur une assez longue période. Selon le niveau auquel se situe l'atteinte, les effets constatés sur la production et la qualité des spermatozoïdes en seront plus ou moins retardés. De même, selon l'indicateur de toxicité recherché, les conclusions en termes d'effet/doses peuvent varier de manière importante. Chez le rat adulte, l'administration par voie orale de 100 mg/kg/j entraîne, au terme de 24 heures, des lésions au niveau des spermatocytes primaires (Foster et coll., 1983). Au terme de 11 jours d'exposition quotidienne, aucun effet n'est observé pour une dose quotidienne de 50 mg/kg. Cette valeur, équivalente au NOAEL (*non observable effect level*), a été retrouvée chez la même espèce par divers auteurs dans des conditions expérimentales similaires (Creasy et Foster, 1984 ; Chapin et coll., 1985a et b). Les travaux ultérieurs de Holloway (1990) illustrent bien la toute relativité de cette valeur. Chez la même espèce animale, une simple administration de 50 mg/kg entraîne une diminution significative de la fécondité à partir de la 5<sup>e</sup> semaine, traduisant une atteinte des spermatocytes qui n'était pas décelable, dans l'évaluation de Foster et coll. (1983), au terme de 11 jours d'administration quotidienne.

La production journalière de spermatozoïdes par le testicule varie beaucoup d'une espèce à une autre. La production particulièrement élevée de spermatozoïdes et l'existence d'une importante réserve de spermatozoïdes épидидymaires chez les espèces animales habituellement utilisées en toxicologie de la reproduction peuvent masquer une toxicité reproductive pour les doses les plus faibles (Hurtt et Zenick, 1986 ; Williams et coll., 1990). Chez certaines espèces (en particulier la souris) il est nécessaire de diminuer la production de spermatozoïdes de 80 à 90 % pour voir une atteinte de la fertilité.

Les animaux de laboratoire (comme les espèces animales destinées à l'alimentation) sont sélectionnés par les éleveurs pour des raisons commerciales évidentes, essentiellement leur haute fécondabilité. Afin d'assurer des hauts rendements d'élevage, les mauvais reproducteurs sont systématiquement éliminés et des procédures de sélection génétique fréquemment employées. La sélection est principalement réalisée chez les mâles en utilisant comme critère soit la qualité de la semence soit leur index de fertilité. L'influence de la fécondabilité sur la sensibilité à des toxiques de la reproduction a été illustrée en étudiant les effets de l'EGME sur la fertilité de trois souches de souris caractérisées par des fécondabilités différentes. Chapin et coll. (1993) ont montré que le délai d'apparition des effets était directement relié à la fécondabilité, les souris les plus fécondes (Swiss) étant les plus tardivement affectées.

L'homme est parmi les mammifères l'espèce qui possède la spermatogenèse dont la durée du cycle est la plus longue (74 jours), la spermatogenèse la moins productive (5 millions de spermatozoïdes par gramme de tissu et par jour alors que chez le rat cette valeur est de 25 millions), la réserve épидидymaire la plus réduite et la qualité séminale (mobilité et morphologie des spermatozoïdes) la plus faible.

## Effets sur les gonades femelles

La toxicité des éthers de glycol sur la fonction de reproduction chez la femelle non gravide a été très peu étudiée (tableau 8.III). Chez l'animal, le seul indicateur recherché a été celui de la fertilité (femelles exposées et accouplées à des mâles non exposés). Au cours de ces dernières années, des travaux se sont intéressés aux effets des éthers de glycol sur le cycle ovarien. Davis et coll. (1997) ont montré que l'administration quotidienne de 300 mg/kg/j d'EGME par voie orale chez des rates adultes supprime, au terme de 3 à 8 jours d'exposition, le rythme du cycle ovarien sans induire aucun autre effet systémique. Cet effet est accompagné d'une augmentation des taux circulants de progestérone alors que ceux de la FSH, LH et prolactine restent inchangés. *In vitro*, le MAA maintient la sécrétion de progestérone dans des cultures de cellules lutéale de la granulosa. Ces travaux montrent que l'EGME (*via* le MAA) exerce un effet toxique sur la cellule lutéale et que la production de progestérone est indépendante de la stimulation de l'AMPc par la LH. Des conclusions similaires ont été obtenues par Almekinder et coll. (1997) en étudiant l'effet du MAA sur des cellules lutéales humaines en culture. Bolon

**Tableau 8.III : Toxicité des éthers de glycol *in vivo* sur la fonction de reproduction de la femelle**

Ethers de glycol	Animal	Administration	Doses	Durée d'exposition	Atteinte de la fertilité	Auteur
EGME	Rat	inhalation	30 à 300 ppm	6 heures/j × 13 semaines	non	Rao et coll., 1983
			0 à 300 ppm	6 heures/j × 13 semaines	non	Hanley et coll., 1984
TEGDME	Souris	orale	0 à 1 %	14 semaines	oui	Bossert et coll., 1992
			0 à 1 %	14 semaines	oui	Morrissey et coll., 1989
EGEE	Souris	orale	0,5 à 2 %	14 jours	oui	Lamb et coll., 1984
DEGEE	Souris	orale	0 à 5 %	14 jours	non	Williams et coll., 1990
EGPhE	Souris	orale	0 à 4 %	14 semaines	oui	Heindel et coll., 1990
EGBE	Souris	orale	0 à 4 %	14 semaines	oui	Heindel et coll., 1990
DEGBE	Rat	orale	250 à 1 000 mg/kg/j	60 jours	non	Nolen et coll., 1985
			cutanée	10 à 100 %	6 heures/j × 13 semaines	non

et coll. (1997), ainsi que Heindel et coll. (1990) ont observé chez la souris que l'EGME et le MAA réduisent de manière significative le nombre de follicules ovariens.

## Effets sur la reproduction selon les éthers de glycol

### EGME

Les effets testiculaires de l'EGME sont d'autant plus significatifs qu'ils s'observent à des niveaux d'exposition bien inférieurs à ceux qui conduisent à toute autre manifestation toxique décelable. Chez le rat, une administration unique de 50 mg/kg d'EGME entraîne une atteinte testiculaire et une diminution de la fertilité (Holloway et coll., 1990) alors que la DL 50 a été estimée à 3 250 mg/kg (ECETOC, 1995). Chez la femelle, deux études ne montrent pas d'atteinte sur la fertilité lorsque l'EGME est administré par inhalation chez le rat (Rao et coll., 1983, Hanley et coll., 1984). Ces résultats sont en apparente contradiction avec des études ultérieures montrant un effet de l'EGME sur le rythme du cycle ovarien et sur les cellules lutéales (Davis et coll., 1997, Bolon et coll., 1997, Heindel et coll., 1990). Il est donc possible que l'indicateur de fertilité recherché chez la femelle ne soit pas adapté à la recherche d'effets toxiques.

### EGDME

Deux études rapportées par la même équipe (Nagano et coll., 1979, 1984) montrent une atteinte testiculaire chez la souris lorsque l'EGDME est administré quotidiennement par voie orale et sur une durée de 5 semaines. Elles décrivent une atteinte spécifique de l'épithélium séminifère sans que les cellules de Sertoli ou de Leydig soient modifiées. Le seuil de toxicité testiculaire, chez la souris par voie orale, est en dessous de 250 mg/kg/j. Il est intéressant de noter que ces auteurs ont montré, dans les mêmes conditions expérimentales, une atteinte testiculaire pour l'EGME et l'EGEE et l'absence d'atteinte avec l'EGBE. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### DEGME

Le nombre réduit d'études chez le mâle (quatre), ainsi que les résultats peu cohérents (une étude montre un effet testiculaire chez le rat alors que les trois autres ne l'observent pas chez le rat ou la souris ou le cochon d'Inde) ne permettent aucune conclusion. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **DEGDME**

Sur sept études effectuées, six soulignent l'atteinte testiculaire et la diminution de la fertilité des mâles exposés au DEGDME. Cheever et coll. (1989b) ont montré une atteinte spécifique des spermatoocytes pachytènes associée à une diminution de l'activité de la LDH-X testiculaire (enzyme spécifique aux spermatoocytes pachytènes). Chez la souris, la diminution de la fertilité des mâles semble reliée, en outre, à une augmentation importante de la proportion de spermatozoïdes morphologiquement anormaux (McGregor et coll., 1983). Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **TEGME**

Un rapport de l'industrie chimique signale un effet testiculaire lorsque le TEGME est administré par voie orale chez le rat. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **TEGDME**

Deux études, l'une chez le rat et l'autre chez la souris, rapportent respectivement une atteinte testiculaire et une modification de la fertilité des mâles exposés au TEGDME. Chez la femelle, deux études montrent chez la souris une atteinte de la fertilité lorsque le TEGDME est administré par voie orale.

### **EGEE**

La toxicité reproductive chez le mâle de l'EGEE (et de son acétate) présente toutes les caractéristiques de celle de l'EGME si ce n'est un rapport effet/dose plus réduit. Bien que les premiers travaux montrant une atteinte testiculaire de l'EGEE chez le rat datent de 1951 (Smyth et coll.), le nombre de recherches ultérieures sur cet éther de glycol a été plus limité en nombre et en qualité (par exemple l'absence de données sur l'exposition par voie cutanée). Toutefois, l'ensemble des informations est cohérent et la totalité des auteurs, sans exception, s'accorde pour affirmer que l'EGEE induit une atrophie testiculaire avec une atteinte préférentielle des spermatoocytes pachytènes (Foster et coll., 1983, 1984 ; Creasy et Foster, 1984) conduisant à terme à une altération de la qualité du sperme (Zenick et coll., 1984) et à une diminution de la fertilité des mâles (Lamb et coll., 1984).

Le seuil de toxicité testiculaire de l'EGEE est, chez le rat, dans des conditions expérimentales identiques, 5 fois supérieur à celui de l'EGME (Foster et coll., 1983, 1984 ; Creasy et Foster, 1984). Ce seuil (chez le rat) évalué à 250 mg/kg pour une administration quotidienne pendant 11 jours reste encore éloigné de la DL 50 comprise entre 2 125 et 5 487 mg/kg (ECETOC, 1995). Chez la femelle, une étude chez la souris montre une atteinte de la fertilité lorsque l'EGEE est administré par voie orale (Lamb et coll., 1994).

## DEGEE

Six études, provenant de quatre équipes, ont évalué les effets de l'administration de DEGEE par voie orale. Morris et coll. (1942) et Hall et coll. (1966) rapportent une atteinte testiculaire chez le rat. Gaunt et coll. (1966) ne l'observent pas chez le rat, la souris ou le cochon. Finalement, Williams et coll. (1990) ne décèlent pas d'atteinte sur la fertilité de la souris tout en observant une diminution de plus d'un tiers de la mobilité des spermatozoïdes. Cette observation montre ce qui se passe chez des espèces animales possédant une fécondabilité naturelle élevée (ce qui est le cas chez la souris et en particulier celle d'élevage) et chez lesquelles une atteinte importante de la spermatogenèse n'entraîne pas d'effet significatif sur la fertilité. L'hétérogénéité des résultats ne permet pas des conclusions nettes. Une seule étude chez la femelle ne montre aucun effet sur la fertilité lorsque le DEGEE est administré par voie orale chez la souris.

## DEGDEE

Une seule étude, réalisée chez le rat en 1970, ne signale aucun effet.

## EGiPE

Seule l'exposition à l'EGiPE par inhalation chez le rat a fait l'objet d'un nombre réduit d'études étalées entre 1943 et 1992. Aucune ne signale d'effets testiculaires. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

## EGnPE

Une seule étude sur l'EGnPE et son acétate a été rapportée en 1984 par Katz et coll. Elle rapporte, chez le rat et uniquement pour l'acétate administrée par voie orale, une atteinte testiculaire. Cette atteinte se produit après une atteinte rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

## EGBE

Bien qu'en nombre plus réduit que pour l'EGEE et l'EGME, la plupart des études consacrées à l'EGBE (et à son acétate) concluent de manière similaire. Aucune modification de la fonction de reproduction chez le mâle n'a été retrouvée y compris pour des doses relativement élevées (1 000 mg/kg/j pendant 4 jours par voie orale chez le rat, Grant et coll., 1985 ; 2 100 mg/kg/j par voie orale chez la souris pendant une période de reproduction étalée sur 98 jours, Heindel et coll., 1990). Cependant l'observation de quelques effets rapportés par Nagano en 1984 chez la souris et par le NTP en 1993 chez le rat

ne permettent pas d'exclure de manière définitive une atteinte testiculaire. Chez la femelle, une étude rapporte une atteinte de la fertilité lorsque l'EGBE est administré chez la souris par voie orale (Heindel et coll., 1990).

### **DEGBE**

Les premiers travaux évaluant la toxicité du DEGBE (Smyth et Carpenter, 1948) ont indiqué la présence d'une toxicité testiculaire. Les études ultérieures, la plupart provenant de rapports de l'industrie, n'ont pas rapporté ces effets. Aucune information n'est disponible concernant l'acétate de DEGBE. Chez la femelle, deux études réalisées chez le rat ne montrent aucun effet significatif.

### **EGDEE, TEGEE, TEGBE**

Aucune information n'est disponible sur leur toxicité reproductive mâle ou femelle.

### **EGPhE**

Chez le mâle, le nombre réduit d'études sur l'EGPhE, cinq au total dont trois proviennent de rapports de l'industrie, et les résultats contradictoires (une étude montre un effet testiculaire chez le rat alors que les autres ne l'observent pas chez le rat ou la souris) ne permettent pas de conclure. Chez la femelle, une étude chez la souris a montré une atteinte de la fertilité lorsque l'EGPhE est administré par voie orale.

### **2PG1ME**

Le 2PG1ME (et son acétate), dérivé de la série du propylène glycol, a donné lieu à huit études ne signalant pas de toxicité testiculaire. Ces études concernent trois espèces (rat, souris et lapin) chez lesquelles le 2PG1ME était administré par inhalation. Doe et coll. (1983) ont comparé, chez le rat et sous les mêmes conditions expérimentales, les effets de l'EGME et du 2PG1ME. Alors que 300 ppm d'EGME conduisent à une atrophie de l'épithélium séminifère, 600 ppm de 2PG1ME ne produisent aucune modification significative. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration du 2PG1ME par voie orale ou cutanée et les effets sur la fertilité n'ont jamais été évalués. Chez la femelle, une étude limitée aux effets sur le fonctionnement ovarien chez la souris ne montre aucun effet significatif (Bolon et coll., 1977).

### **DPGME**

Deux études publiées et un rapport industriel ne montrent aucun effet chez le mâle lorsque des rats et des cochons d'Inde sont exposés au DPGME par la

voie respiratoire. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **TPGME**

Trois études sur le TPGME, l'une datant de 1954 (Rowe et coll.) et deux rapports de l'industrie, ne rapportent aucun effet testiculaire chez le rat, la souris ou le lapin. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **1PG2ME**

Trois rapports industriels sur le 1PG2ME ne rapportent pas d'effet chez le rat. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **2PG1EE**

Trois rapports de l'industrie concernant le 2PG1EE (et son acétate) n'ont signalé aucun effet testiculaire chez le rat. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **DPGEE**

Un rapport industriel sur le DPGEE ne rapporte pas d'effet chez le rat suite à une exposition par voie orale. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **2PG1BE**

Sept rapports issus de l'industrie concernant le 2PG1BE ne signalent aucun effet testiculaire chez le rat ou le lapin. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

### **2PG1PhE**

Un rapport de l'industrie ne rapporte aucun effet lorsque le 2PG1PhE est administré par voie cutanée. Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité reproductive chez la femelle.

**En conclusion**, si l'on tient compte des informations rapportées concernant la toxicité sur la fonction de reproduction des éthers de glycol, il apparaît chez le mâle : une toxicité avérée et bien documentée pour l'EGEE et l'EGME qui entraîne un effet sur la fertilité ; une toxicité suspectée pour EGDME, DEGEE, TEGDME, EG<sub>n</sub>PE, EGPhE, DEGME, DEGBE, DEGDME ; une toxicité possiblement absente pour le 2PG1ME et l'EGBE ; enfin, une insuffisance ou absence de données pour EG<sub>i</sub>PE, EGDEE, DEGDEE, TEGME, TEGEE, TEGBE, 2PG1EE, 2PG1BE, 2PG1PhE, 1PG2ME, DPGME, DPGEE, TPGME.

Chez la femelle, une toxicité est possible pour EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME d'après les données disponibles.

La présomption de toxicité d'un éther de glycol ne peut être établie, de façon certaine, d'après la longueur de chaîne alkyl. Dans certains cas, la nature de l'alkoxyacide généré est en rapport avec la présence ou l'absence de toxicité. Néanmoins, la diversité des voies métaboliques empruntées (dépendant de multiples facteurs non contrôlés ainsi que des espèces) et surtout l'absence de données suffisantes ne permettent pas d'établir un lien systématique de causalité.

Chez le mâle, les spermatoocytes au stade pachytène constituent la cible principale des éthers de glycol au niveau testiculaire. Le stade pachytène qui dure 17 jours chez l'homme se caractérise par une activité de *crossing-over* et transcriptionnelle élevée. On peut comprendre qu'une altération à ce stade puisse induire des lésions de l'ADN génératrices de mutations (Anderson et coll., 1996, 1997). Ces dernières, de nature génique ou chromosomique, peuvent être létales ou bien perdurer jusqu'au stade spermatozoïde.

Parmi les mammifères, l'homme est une des espèces qui présente un faible potentiel biologique de fertilité. Ceci doit inciter à la plus grande prudence lorsqu'il s'agit d'extrapoler des données animales à l'homme. Des données récentes et bien documentées suggèrent une dégradation de la qualité du sperme chez l'homme, au cours des cinquante dernières années, probablement reliée aux conditions de vie et à la pollution générée par l'activité humaine.

## BIBLIOGRAPHIE

ALLENBY G, FOSTER PM, SHARPE RM. Evaluation of changes in the secretion of immunoreactive inhibin by adult rat seminiferous tubules in vitro as an indicator of early toxicant action on spermatogenesis. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 710-724

ALMEKINDER JL, LENNARD DE, WALMER DK, DAVIS BJ. Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **38** : 191-194

ANDERSON D, DHAWAN A, YU TW, PLEWA MJ. An investigation of bone marrow and testicular cells in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 1996, **370** : 159-174

ANDERSON D, BRINKWORTH MH, JENKINSON PC, CLODE SA, CREASY DM, GANGOLLI SD. Effect of ethylene glycol monomethyl ether on spermatogenesis, dominant lethality,

and F1 abnormalities in the rat and the mouse after treatment of F0 males. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987, 7 : 141-158

ANDERSON D, DOBRZYNSKA MM, BASARAN N. Effect of various genotoxins and reproductive toxins in human lymphocytes and sperm in the Comet assay. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997, 17 : 29-43

AULETTA CS, SCHROEDER RE, KRASAVAGE WJ, STACK CR. Toxicology of diethylene glycol butyl ether : 4. Dermal subchronic /Reproduction study in rats. *J Am Coll Toxicol* 1993, 12 : 161-169

BARBEE SJ, TERRIL JB, DESOUSA DJ, CONAWAY CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect* 1984, 57 : 157-163

BARTLETT JM, KERR JB, SHARPE RM. The selective removal of pachytene spermatocytes using methoxy acetic acid as an approach to the study in vivo of paracrine interactions in the testis. *J Androl* 1988, 9 : 31-40

BARTNIK FG, REDDY AK, KLECAK G, ZIMMERMANN V, HOSTYNEK JJ, KUNSTLER K. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* 1987, 8 : 59-70

BEATTIE PJ, WELSH MJ, BRABEC MJ. The effect of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid on Sertoli cell lactate production and protein synthesis in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984, 76 : 56-61

BEATTIE PJ, BRABEC MJ. Methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid inhibit mitochondrial function in vitro. *J Biochem Toxicol* 1986, 1 : 61-70

BERNDTSON WE, FOOTE RH. Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1997, 11 : 29-36

BLACKBURN DM, FOSTER PDM, LLOYD SC. Correlation between testicular effects produced in vivo and in vitro by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and 2-methoxyacetic acid (MAA) in rat. *J Pathol* 1985, 145 : 124A

BOLON B, BUCCI TJ, WARBRITTON AR, CHEN JJ, MATTISON DR, HEINDEL JJ. Differential follicle counts as a screen for chemically induced ovarian toxicity in mice : results from continuous breeding bioassays. *Fundam Appl Toxicol* 1997, 39 : 1-10

BOSSERT NL, REEL JR, LAWTON AD, GEORGE JD, LAMB JC. Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992, 18 : 602-608

CHAPIN RE, LAMB JC 4TH. Effects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat. *Environ Health Perspect* 1984, 57 : 219-224

CHAPIN RE, DUTTON SL, ROSS MD, SUMRELL BM, LAMB JC 4TH. The effects of ethylene glycol monomethyl ether on testicular histology in F344 rats. *J Androl* 1984, 5 : 369-380

CHAPIN RE, DUTTON SL, ROSS MD, LAMB JC 4TH. Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985a, 5 : 182-189

CHAPIN RE, DUTTON SL, ROSS MD, SWAISGOOD RR, LAMB JC 4TH. The recovery of the testis over 8 weeks after short-term dosing with ethylene glycol monomethyl ether : histology, cell-specific enzymes, and rete testis fluid protein. *Fundam Appl Toxicol* 1985b, **5** : 515-525

CHAPIN RE, MORRISSEY RE, GULATI DK, HOPE E, BARNES LH et coll. Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether ? A study of three strains. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 8-14

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, LAL JB, DINSMORE AM, DANIEL FB. Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat : evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 150-159

CHEEVER KL, RICHARDS DE, WEIGEL WW, BEGLEY KB. The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* 1989a, **5** : 601-607

CHEEVER KL, WEIGEL WW, RICHARDS DE, LAL JB, PLOTNICK HB. Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. *Toxicol Ind Health* 1989b, **5** : 1099-1109

CREASY DM, FOSTER PM. The morphological development of glycol ether-induced testicular atrophy in the rat. *Exp Mol Pathol* 1984, **40** : 169-176

CREASY DM, FLYNN JC, GRAY TJ, BUTLER WH. A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Exp Mol Pathol* 1985, **43** : 321-336

CREASY DM, BEECH LM, GRAY TJ, BUTLER WH. An ultrastructural study of ethylene glycol monomethyl ether-induced spermatocyte injury in the rat. *Exp Mol Pathol* 1986, **45** : 311-322

DAVIS BJ, ALMEKINDER JL, FLAGLER N, TRAVLOS G, WILSON R, MARONPOT RR. Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **142** : 328-337

DODD DE, SNELLINGS WM, MARONPOT RR, BALLANTYNE B. Ethylene glycol monobutyl ether : acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **68** : 405-414

DOE JE, SAMUELS DM, TINSTON DJ, DE SILVA WICKRAMARATNE GA. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **69** : 43-47

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

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

ECETOC. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Eur Centre Ecotoxicol Toxicol Chemicals* 1995, **64** : 1-348

EXON JH, MATHER GG, BUSSIERE JL, OLSON DP, TALCOTT PA. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol : thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 830-840

FAIRHURST S, KNIGHT R, MARRS TC, SCAWIN JW, SPURLOCK MS, SWANSTON DW. Percutaneous toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and of dipropylene glycol monomethyl ether in the rat. *Toxicology* 1989, **57** : 209-215

FEUSTON MH, BODNAR KR, KERSTETTER SL, GRINK CP, BELCAK MJ, SINGER EJ. Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **100** : 145-161

FOOTE RH, FARRELL PB, SCHLAFFER DH, MCARDLE MM, TROUERN-TREND V et coll. Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod Toxicol* 1995, **9** : 527-539

FOSTER PM, CREAMY DM, FOSTER JR, THOMAS LV, COOK MW, GANGOLLI SD. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **69** : 385-399

FOSTER PM, CREAMY DM, FOSTER JR, GRAY TJB. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 207-217

FOSTER PM, BLACKBURN DM, MOORE RB, LLOYD SC. Testicular toxicity of 2-methoxyacetaldehyde, a possible metabolite of ethylene glycol monomethyl ether, in the rat. *Toxicol Lett* 1986, **32** : 73-80

FOSTER PM, LLOYD SC, BLACKBURN DM. Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and N-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology* 1987, **43** : 17-30

GAGE JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med* 1970, **27** : 1-18

GAUNT IF, COLLEY J, GRASSO P, LANSDOWN AB. Short-term toxicity of diethylene glycol monomethyl ether in the rat, mouse and pig. *Food Cosmet Toxicol* 1968, **6** : 689-705

GHANAYEM BI, BLAIR PC, THOMPSON MB, MARONPONT RR, MATTHEWS HB. Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987a, **91** : 222-234

GHANAYEM BI, BURKA LT, MATTHEWS HB. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity : role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther* 1987b, **242** : 222-231

GHANAYEM BI, CHAPIN RE. Calcium channel blockers protect against ethylene glycol monomethyl ether (2-methoxyethanol)-induced testicular toxicity. *Exp Mol Pathol* 1990, **52** : 279-290

GRANT D, SULSH S, JONES HB, GANGOLLI SD, BUTLER WH. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 187-200

GRAY TJ, MOSS EJ, CREAMY DM, GANGOLLI SD. Studies on the toxicity of some glycol ethers and alkoxyacetic acids in primary testicular cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 490-501

HALL DE, LEE FS, AUSTIN F, FAIRWEATHER FA. Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1966, **4** : 263-268

HANLEY TR JR, YOUNG JT, JOHN JA, RAO KS. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME) : inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 7-12

HEINDEL JJ, GULATI DK, RUSSELL VS, REEL JR, LAWTON AD, LAMB JC 4TH. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 683-696

HOBSON DW, D'ADDARIO AP, BRUNER RH, UDDIN DE. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 339-348

HOLLOWAY AJ, MOORE HD, FOSTER PM. The use of rat in vitro fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1990, **4** : 21-27

HONG HL, SILVER M, BOORMAN GA. Demonstration of residual bone marrow effect in mice exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicology* 1988, **50** : 107-115

HURTT ME, ZENICK H. Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **7** : 348-353

KATZ GV, KRASAVAGE WJ, TERHAAR CJ. Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 165-175

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990, **44** : 602-608

KRASAVAGE WJ. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in males. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 349

KU WW, CHAPIN RE. Spermocyte toxicity of 2-methoxyethanol in vivo and in vitro : requirement for an intact seminiferous tubul structure for germ cell degeneration. *Toxicol in Vitro* 1994, **8** : 1191-1202

KU WW, GHANAYEM B I, CHAPIN RE, WINE RN. Comparison of the testicular effects of 2-methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs. *Exp Mol Pathol* 1994, **61** : 119-133

KU WW, WINE RN, CHAE BY, GHANAYEM BI, CHAPIN RE. Spermocyte toxicity of 2-methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs : evidence for the induction of apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **134** : 100-110

LAMB JC, GULATI DK, RUSSELL VS, HOMMEL L, SABHARAWL PS. Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 85-90

LEE KP, KINNEY LA. The ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat. *Toxicol Pathol* 1989a, **17** : 759-773

LEE KP, KINNEY LA, VALENTINE R. Comparative testicular toxicity of bis (2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology* 1989b, **59** : 239-258

LI LH, WINE RN, CHAPIN RE. 2-Methoxyacetic acid (MAA)-induced spermatocyte apoptosis in human and rat testes: an in vitro comparison. *J Androl* 1996, 17 : 538-549

LI LH, WINE RN, CHAPIN RE. Sertoli cells mediate germ cell apoptosis induced by 2-methoxyethanol. *Toxicologist* 1996, 30 : 122-122

LI LH, WINE RN, MILLER DS, REECE JM, SMITH M, CHAPIN RE. Protection against methoxyacetic-acid-induced spermatocyte apoptosis with calcium channel blockers in cultured rat seminiferous tubules: possible mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, 144 : 105-119

LANDRY TD, GUSHOW TS, YANO BL. Propylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, 3 : 627-630

LANDRY TD, YANO BL. Dipropylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1984, 4 : 612-617

MCGREGOR DB, WILLINS MJ, MCDONALD P, HOLMSTROM M, MCDONALD D, NIEMEIER RW. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, 70 : 303-316

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

MEBUS CA, WELSCH F, WORKING PK. Attenuation of 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity in the rat by simple physiological compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989b, 99 : 110-121

MELNICK RL. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 1984, 57 : 147-155

MILLER RR, AYRES JA, CALHOUN LL, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981, 61 : 368-377

MILLER RR, CARREON RE, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Toxicity of methoxyacetic acid in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1982, 2 : 158-160

MILLER RR, AYRES JA, YOUNG JT, MCKENNA MJ. Ethylene glycol monomethyl ether. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1983, 3 : 49-54

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, CALHOUN LL, KASTL PE. Propylene glycol monomethyl ether acetate (PGMEA) metabolism, disposition, and short-term vapor inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984, 75 : 521-530

MILLER RR, EISENBRANDT DL, GUSHOW TS, WEISS SK. Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985, 5 : 1174-1179

MORRIS HJ, NELSON AA, CALVERY HO. Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol mono-ethyl-ether, and diethylene glycol mono-ethyl-ether. *J Pharmacol Exp Therap* 1942, 74 : 266-273

MORRISSEY RE, LAMB JC 4H, SCHWETZ BA, TEAGUE JL, MORRIS RW. Association of sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data with results of continuous breeding reproduction studies in Swiss (CD-1) mice. *Fundam Appl Toxicol* 1988, **11** : 359-371

MOSS EJ, THOMAS LV, COOK MW, WALTERS DG, FOSTER PM et coll. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 480-489

NAGANO K, NAKAYAMA E, OOBAYASHI H, NISHIZAWA T, OKUDA H, YAMAZAKI K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 75-84

NAGANO K, NAKAYAMA E, KOYANO M, OOBAYASHI H, ADACHI H, YAMADA T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl). *Sangyo Igaku - Jap J Ind Health* 1979, **21** : 29-35

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

NTP. Draft NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol and 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. Toxicity Report 26. National Toxicology Program, USA, 1992

NTP. Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. Research Triangle Park, Nc, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program, (NIH Publication N<sup>o</sup>93-3349) 1993

ODDIZ D, ZENICK H. In vivo and in vitro evaluations of spermatotoxicity induced by 2-ethoxyethanol treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **84** : 576-583

RAO KS, COBEL-GEARD SR, YOUNG JT, HANLEY TR, HAYES WC et coll. Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1983, **3** : 80-85

ROWE VK, MCCOLLISTER DD, SPENCER HC, OYEN F, HOLLINGSWORTH RL, DRILL VA. Toxicology of mono- di- and tripropylene glycol methyl ethers AMA. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1954, **9** : 509-525

SAMUELS DM, DOE JE, TINSTON DJ. The effects on the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monoalkyl ethers, in particular ethylene glycol monomethyl ether. *Arch Toxicol Supp* 1984, **7** : 167-170

SAUNDERS PT, MILLAR MR, WEST AP, SHARPE RM. Mitochondrial cytochrome C oxidase II messenger ribonucleic acid is expressed in pachytene spermatocytes at high levels and in a stage-dependent manner during spermatogenesis in the rat. *Biol Reprod* 1993, **48** : 57-67

SHARPE RM. Possible role of elongated spermatids in control of stage-dependent changes in the diameter of the lumen of the rat seminiferous tubule. *J Androl* 1989, **10** : 304-310

SMIALOWICZ RJ, RIDDLE MM, LUEBKE RW, COPELAND CB, ANDREWS D et coll. Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **109** : 494-506

SMYTH HF, CARPENTER CP, WEIL CS. Range-finding toxicity data. List IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951, **4** : 119-122

SMYTH HF, CARPENTER CP. Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg* 1948, **30** : 63-68

STEDMAN DB, WELSCH F. Inhibition of DNA synthesis in mouse whole embryo culture by 2-methoxyacetic acid and attenuation of the effects by simple physiological compounds. *Toxicol Lett* 1989, **45** : 111-117

STENGER EG, AEPPLI L, MULLER D, PEHEIM E, THOMANN P. Toxicology of ethyleneglycol-monoethyl ether. *Arzneimittelforschung* 1971, **21** : 880-885

STOTT WT, MCKENNA MJ. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 399-404

TRUHAUT R, DUTERTRE-CATELLA H, PHU-LICH N, HUYEN VN. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 117-127

WERNER HW, NAWROCKI CZ, MITCHELL JL, MILLER JW, VON OETTINGEN WF. Effects of repeated exposures of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. *J Ind Hyg Toxicol* 1943, **25** : 374-379

WILLIAMS J, FOSTER PM. The production of lactate and pyruvate as sensitive indices of altered rat Sertoli cell function in vitro following the addition of various testicular toxicants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **94** : 160-170

WILLIAMS J, REEL JR, GEORGE JD, LAMB JC. Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **14** : 622-635

ZENICK H, OUDIZ D, NIEWENHUIS RJ. Spermatotoxicity associated with acute and subchronic ethoxyethanol treatment. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 225-231