

## FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 012

# Oxyde de bis-(2-méthoxyéthyle) (DEGDME)

### Formule

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

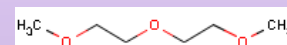
### Numéro CAS

111-96-6

### Famille chimique

Glycol et dérivés  
(éthers de glycol)

### Formule éclatée



## SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Oligospermie et difficulté de conception suspectées	Baisse de la fertilité (atrophie testiculaire)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Risque d'avortement suspecté	Embryotoxicité : embryolétale et tératogène (malformations du squelette, des systèmes urogénital et cardiovasculaire)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité, baisse de poids des fœtus, retard de croissance
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

**Légende**  Pas d'effet  Pas d'évaluation possible  Preuves limitées d'un effet  Preuves suffisantes d'un effet

### Synonymes

Diglyme ;  
Diméthylidiglycol ;  
Ether diméthylique du diéthylène glycol

### Names / Synonyms

Bis(2-methoxyethyl) ether ;  
Diethylene glycol dimethyl ether

### FT INRS

Pas de fiche

### Biotox

Pas de fiche

### Glossaire

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (ATP août 2001).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé (ATP août 2001). IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R60 : peut altérer la fertilité) et substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP août 2001) (Cat. 1B, phrase de risque H360 CLP).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 5 ppm (28 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur MAK allemande).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression.
	<b>Solubilité</b> : dans l'eau et les solvants. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	<b>Volatilité</b> : faible.
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 5,579 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée, digestive.
	<b>Métabolisme</b> : rapidement absorbé par voie orale chez le rat et la souris (> à 70 % de la dose). La voie métabolique principale de l'oxyde de bis-(2-méthoxyéthyle) implique successivement une déméthylation suivie de plusieurs oxydations pour former l'acide méthoxy-éthoxyacétique (MEAA), l'acide méthoxyacétique (MAA) toxique et l'éthylène glycol. La bioaccumulation de MAA est plus importante chez l'homme que chez les rongeurs. Chez l'animal, l'oxyde de bis-(2-méthoxyéthyle) passe la barrière placentaire, et de petites quantités de MAA sont détectées dans les tissus embryonnaires.
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	<p>Dans l'industrie des semi-conducteurs, une étude sur la fertilité masculine a montré un lien possible, mais statistiquement non significatif, entre infertilité (oligospermie, difficulté à concevoir un enfant) et exposition professionnelle principalement à l'EGEEA, le DEGDME, et le PGMEA. Un accroissement du risque d'avortement spontané, en fonction de l'exposition aux éthers de glycol précités a été observé dans cette même étude.</p> <p>Les composantes historiques et prospectives de deux études américaines menées dans le même secteur de l'industrie des semi-conducteurs ont également montré un risque d'avortements spontanés suite aux effets de l'exposition aux éthers de glycol présents dans l'industrie. Le risque était augmenté dans les secteurs où les niveaux d'expositions aux dérivés de l'éthylène glycol (EGME, EGEE, EGMEA, DEGDME) étaient les plus importants (fabrication). Néanmoins, la contribution d'autres agents chimiques ne peut pas être écartée (Ethers de glycol – Quels risques pour la santé ? Expertise Collective. Paris : Les Editions INSERM ; 1999 : 348 p.).</p>
-------------------------------------	--

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Valentine R, O'Neill AJ, Lee KP, Kennedy GL Jr - Subchronic inhalation toxicity of diglyme. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1999 ; 37 (1) : 75-86.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (14 jours)      <i>Doses</i> : 110, 370 et 1 100 ppm</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation      <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 j/sem</p> <p><i>Animal</i> : rat      <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : mâle, femelle      <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DEGDME      <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align: right;"><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Une diminution du poids absolu et du poids relatif des testicules a été observée chez les mâles exposés à la plus forte dose de 1 100 ppm. À la dose intermédiaire de 370 ppm, les effets du DEGDME se sont limités à une baisse du poids absolu de la prostate et des vésicules séminales à la fin des deux semaines de traitement.</p> <p>Les auteurs ont également observé une légère atrophie testiculaire à la fois chez les animaux exposés à 110 ppm et, dans une même proportion, chez les animaux témoins. Cependant, ces lésions ont perduré uniquement chez les animaux exposés, pendant au moins 42 jours durant la période de récupération.</p> <p>Chez les femelles, aucune modification du poids des organes génitaux n'a été constatée.</p> <p>La DSENO pour la fertilité des femelles est de 370 ppm (en raison d'une augmentation du poids hépatique) et elle est inférieure à 100 ppm pour les mâles.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Lee KP, Kinney LA, Valentine R - Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. <i>Toxicology.</i> 1989 ; 59 (3) : 239-58.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (14 jours)      <i>Doses</i> : 110, 370 et 1 100 ppm</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation      <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 j/sem</p> <p><i>Animal</i> : rat      <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : mâle      <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DEGDME      <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align: right;"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Les auteurs ont observé une diminution de la prise du poids dans tous les groupes d'animaux exposés. L'atteinte des spermatozoïdes au stade pachytène visible à la dose de 110 ppm, s'étend à 370 ppm au stade de la seconde division méiotique.</p> <p>À 1 100 ppm, l'atrophie testiculaire affecte tous les stades de la spermatogenèse. Elle est réversible pour la plupart des animaux 84 jours après l'arrêt de l'exposition (DSENO non déterminée).</p>

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmstrom M et al. - Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1983 ; 70 (2) : 303-16.	<i>Étude</i> : test de dominance létale <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 250, 1 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j, 5 j (mâles uniquement) <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Une baisse du nombre de gestations a été observée pour les accouplements ayant eu lieu entre les 4<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines suivant la fin de l'exposition des mâles, uniquement à 1 000 ppm, avec un nombre d'implantations significativement réduit au cours des semaines 6 et 7. Après 10 semaines, l'effet semble totalement réversible. Néanmoins, les effets cytotoxiques du DEGDME sur les cellules germinales n'ont pas permis d'évaluer le caractère mutagène de la substance.</p> <p>La DSENO est de 250 ppm (fertilité).</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmstrom M et al. - Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1983 ; 70 (2) : 303-16.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (4 jours) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 250, 1 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j, 4 j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>35 jours après l'arrêt du traitement, le sperme des animaux exposés à 1 000 ppm a montré une augmentation importante de la proportion de spermatozoïdes morphologiquement anormaux. Toutes les anomalies étaient représentées, avec en particulier de nombreux spermatozoïdes à tête amorphe.</p> <p>Fertilité : DSENO de 250 ppm.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Cheever KL, Weigel WW, Richards DE, Lal JB et al. - Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. <i>Toxicol Ind Health.</i> 1989 ; 5 (6) : 1099-1109.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (20 jours) <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 684 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Après 6 à 8 jours de traitement, les auteurs ont montré une atteinte dégénérative des spermatocytes primaires et secondaires. Outre la diminution de la fertilité, l'atteinte testiculaire se traduit par une diminution du poids relatif des testicules, visible dès le 12<sup>ème</sup> jour, et persistante 8 semaines après l'arrêt de l'exposition, ainsi qu'une diminution de l'activité de la LDH-X testiculaire (marqueur enzymatique spécifique du stade pachytène de la méiose).</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chromey NC et al. - Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1998 ; 21 (2) : 119-36.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (nez seul) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 25, 100 et 400 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j16 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Dans le groupe exposé à 400 ppm, les auteurs ont observé une restriction de l'alimentation maternelle. Le poids du foie est augmenté chez les mères exposées à 100 et 400 ppm. DSENO (toxicité maternelle) est de 25 ppm.</p> <p>Absence de fœtus viable à 400 ppm. Une baisse du poids des fœtus est notée dans le groupe d'animaux exposés à 100 ppm.</p> <p>Une faible incidence sur l'apparition de malformations structurales a été observée dans tous les groupes d'animaux exposés. Des retards d'ossification et la présence de côtes rudimentaires sont visibles dès 25 ppm. Aucune DSENO relative à la toxicité fœtale n'a pu être établie.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Price CJ, Kimmel CA, George JD, Marr MC - The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1987 ; 8 (1) : 115-26.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 62,5 ; 125 et 500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Aucune toxicité maternelle n'a été décrite (DSENO 500 mg/kg/j).</p> <p>Le poids fœtal est diminué dès la dose de 125 mg/kg/j.</p> <p>À partir de 250 mg/kg/j, les auteurs décrivent une augmentation de la mortalité fœtale, ainsi que l'observation de nombreuses malformations (squelette cranio-facial, membres, tube neural, paroi abdominale, système cardiovasculaire et système urogénital).</p> <p>La dose sans effet sur le développement est de 62,5 mg/kg/j (DSENO).</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Schwetz BA, Price CJ, George JD, Kimmel CA et al. - The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1992 ; 19 (2) : 238-45.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 25, 50, 100 et 175 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Une mortalité maternelle est observée pour la dose de 175 mg/kg/j (15 %), et une toxicité maternelle à partir de la dose de 50/mg/kg/j (diminution de la prise de poids). DSENO (toxicité maternelle) de 25 mg/kg/j.</p> <p>Le nombre d'implantations par portée est constant dans tous les groupes traités ou non au DEGDME. En revanche, il existe dans les groupes exposés aux doses de 100 et 175 mg/kg/j une forte incidence sur le nombre des résorptions et des malformations fœtales. Les malformations, plus fréquentes chez les femelles que les mâles, affectent le système urogénital, l'extrémité des pattes, la paroi abdominale, le système cardiovasculaire et le squelette axial.</p> <p>DSENO sur le développement est de 50 mg/kg/j.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Hardin BD, Eisenmann CJ - Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. <i>Teratology</i> . 1987 ; 35 (3) : 321-28.	<i>Étude</i> : développement prénatal (non conventionnelle) <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DEGDME	<i>Doses</i> : 537 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 1 jour <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j11 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	Le traitement n'a entraîné aucune toxicité maternelle et n'a pas eu d'effet sur le poids des fœtus. Par contre un effet tératogène très marqué s'est traduit par une forte augmentation du nombre de malformations au niveau de l'extrémité des membres.	

<b>Autres données pertinentes</b>	Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	---

## COMMENTAIRES

- Le DEGDME et ses métabolites chez l'animal passent la barrière placentaire.
- Les effets tératogènes ont été observés à la fois chez les rongeurs (rat, souris) et les non rongeurs (lapins) à des niveaux, le plus souvent, dépourvus de toxicité maternelle.
- Les études de cinétique ont montré que la vitesse d'hydrolyse de la liaison centrale de l'éther est augmentée au cours de l'exposition à doses répétées, entraînant la formation d'une quantité plus importante d'acide méthoxyacétique (MAA) agissant comme agent causal.
- L'acide méthoxyacétique (MAA), le principal métabolite du DEGDME, toxique pour la reproduction et le développement, est classé dans la catégorie 2 (R60-R61). Le MAA s'accumule dans les tissus biologiques de façon plus prononcée chez l'homme que chez les rongeurs.
- Les observations expérimentales et l'existence d'un support métabolique explicatif (MAA comme agent causal) justifie la classification du DEGDME dans la catégorie 2 (R60 et R61) (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Concernant la fertilité masculine, le DEGDME a été testé selon des études de bonne qualité dans une espèce animale. Des signaux d'alerte ont été détectés (diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, atrophie testiculaire généralement réversible, anomalies morphologiques des spermatozoïdes).

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la LOAEL la plus basse divisée par 100, soit 0,1 ppm ; aucune VTR fertilité n'ayant été publiée. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Concernant la fertilité féminine, une étude de qualité méthodologique correcte mais de protocole non adéquat ne retrouve pas d'atteinte à la fertilité. Ainsi, le DEGDME n'a pas été testé de manière actuellement considérée comme adéquate afin de détecter un risque d'atteinte de la fertilité.

Chez l'homme comme chez la femme, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

L'oxyde de bis-(2-méthoxyéthyle) a été testé selon des études de bonne qualité dans une plusieurs espèces animales. Des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement intra-utérin ont été détectés : augmentation de la létalité, retard de croissance, tératogénicité (malformations viscérales et squelettiques chez le rat et le lapin). Les études épidémiologiques relatent également une augmentation du nombre d'avortements spontanés chez l'Homme.

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B, CLP), l'exposition professionnelle au DEGDME est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données

concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

### Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (Cat. 1B CLP). Si malgré tout une exposition devait se produire, le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière. Une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité et causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) DEGDME (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>Étiquetage</b>	Aucun
<b>ECB</b>	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	2 doc
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>INERIS</b>	Aucun
<b>CSST</b>	Format complet 04/02/1993 (reprod)
<b>ATSDR</b>	Aucun
<b>EPA / OPPT</b>	Aucun
<b>TOXNET</b>	
HSDB	08/11/2002
CCRIS	02/02/1995
GENE-TOX	Aucun
IRIS	Aucun
<b>Bases de données bibliographiques</b>	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
<b>Ouvrages de toxicologie</b>	
Patty's	Aucun

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.