

FICHE DEMETER

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

N° DEM 034

2-(2-(2-Méthoxyéthoxy)éthoxy)éthanol (TEGME)

Formule

C₇H₁₆O₄

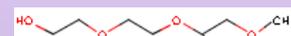
Numéro CAS

112-35-6

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	Pas de donnée disponible	Atteinte testiculaire uniquement à forte dose
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : variations squelettiques uniquement à forte dose
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : retard de croissance, altération des réflexes auditifs uniquement à forte dose
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

Triéthylène glycol méthyl éther

Names / Synonyms

Triethylene glycol monomethyl ether ; 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy) ethanol

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (examiné en septembre 2001, aucune classification retenue).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression.
	Solubilité : eau et solvant. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	Volatilité : faible.
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 6,83 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p>Métabolisme : les seules données disponibles indiquent une faible pénétration cutanée chez l'homme.</p> <p>Il est probable que le métabolisme du TEGME entraîne par oxydation la formation d'acide 2-(2-(méthoxyéthoxy))-acétique (MEAA). Cependant, il est possible qu'une faible proportion d'acide 2-méthoxy-acétique (MAA) soit formée à partir de la réaction de l'éther avec le triéthylène glycol.</p> <p>Malgré l'absence de donnée spécifique concernant le TEGEE, il est admis que les éthers de glycol passent la barrière fœto-placentaire.</p>
Indices biologiques d'exposition	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 ^{ère} 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

Principales données humaines	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Gill MW, Fowler EH, Gingell R, Lomax LG et al. - Subchronic dermal toxicity and oral neurotoxicity of triethylene glycol monomethyl ether in CD rats. <i>Int J Toxicol.</i> 1998 ; 17 (1) : 1-22.</p>	<p><i>Étude</i> : neurotoxicité (exposition subchronique 90 jours) <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : TEGME</p> <p><i>Doses</i> : 400, 1 300 et 4 200 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 7 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Aucun signe clinique significatif n'a été décrit dans cette étude. La baisse de l'activité motrice, observée à partir de la 8^{ème} semaine de traitement à 4 200 mg/kg/j, a été jugée par les auteurs comme secondaire aux effets systémiques observés chez ces animaux.</p> <p>Une augmentation du poids du foie, associée à une vacuolisation des hépatocytes et/ou une faible hypertrophie, a été observée dans les différents groupes d'animaux exposés au TEGME, selon une relation effet-dose.</p> <p>Une baisse de gain de poids et de consommation de nourriture a été décrite à la dose intermédiaire. De ce fait, la baisse du poids absolu des testicules chez les animaux de ce même groupe a été considérablement réduite lorsque le poids des testicules a été ramené au poids du corps (non significative).</p> <p>À la plus forte dose, une dégénération des tubes séminifères de faible à modérée (12 animaux/15) et une atrophie plus ou moins importante (5/15) ont été décrites par les auteurs. L'atteinte cellulaire s'est principalement portée sur les spermatozoïdes et spermatozoïdes en phase de maturation. Chez un des mâles exposés à la dose intermédiaire, une atrophie sévère des tubes séminifères avec une absence de la plupart des types cellulaires, à l'exception des cellules de Sertoli, a été observée. Considérant ce cas comme isolé, et s'appuyant sur l'observation de lésions moins sévères dans le groupe d'animaux exposés à la forte dose, cet effet n'a pas été considéré par les auteurs comme étant consécutif au traitement.</p> <p>À noter que les organes de la reproduction des femelles n'ont pas fait l'objet d'un examen spécifique. La valeur de DMENO retenue pour cette étude est de 400 mg/kg/j (mâles uniquement).</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Gill MW, Fowler EH, Gingell R, Lomax LG et al. - Subchronic dermal toxicity and oral neurotoxicity of triethylene glycol monomethyl ether in CD rats. <i>Int J Toxicol.</i> 1998 ; 17 (1) : 1-22.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité subchronique (90 jours) <i>Voie d'exposition</i> : cutanée (semi-occlusive) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : TEGME</p> <p><i>Doses</i> : 400, 1 200 et 2 000 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le traitement au TEGME n'a entraîné aucun cas de mortalité. Aucun signe clinique particulier, aucune modification du poids corporel ou consommation de nourriture, ne sont décrits.</p> <p>Aucun signe de toxicité des organes de la reproduction chez les femelles traitées n'a été observé (ovocytes, corps jaune et follicules). Le poids des organes reproducteurs chez les mâles (testicules, épидидymes) et les femelles était comparable à celui du groupe des animaux témoins.</p> <p>Chez les mâles, les analyses microscopiques ont révélé une légère dégénération multifocale bilatérale des spermatozoïdes et des spermatozoïdes chez un rat exposé à la dose intermédiaire de 1 200 mg/kg/j. Par ailleurs, une atteinte sévère bilatérale de la spermatogenèse au niveau des tubes séminifères a été</p>

	<p>observée chez un mâle exposé à la plus forte dose, caractérisée par une absence totale de spermatides matures. Ces lésions ont été considérées, par les auteurs, comme n'étant pas liées au traitement.</p> <p>En dehors de ces deux cas, aucune altération morphologique de l'épithélium des tubes séminifères aux différents stades du cycle n'a été observée.</p> <p>La valeur de DSENO relative à la toxicité systémique est de 400 mg/kg/j.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Leber AP, Scott RC, Hodge MCE, Johnson D et al. - Triethylene glycol ethers. Evaluations of in vitro absorption through human epidermis, 21-day dermal toxicity in rabbits, and a developmental toxicity screen in rats. <i>J Am Coll Toxicol.</i> 1990 ; 9 (5) : 507-15.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (21 jours) <i>Doses</i> : 1 000 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : cutanée (par occlusion) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 j/sem</p> <p><i>Animal</i> : lapin <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : TEGME <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>À la dose testée de 1 000 mg/kg/j, le traitement n'a eu aucun effet sur le poids des animaux et aucun signe clinique particulier lié au traitement n'a été observé.</p> <p>Des œdèmes et érythèmes ont été décrits à partir du 6^{ème} jour de traitement au niveau des zones d'application du produit.</p> <p>Les poids des ovaires et des testicules des animaux traités étaient comparables à ceux des animaux du groupe témoin.</p> <p>Les examens histopathologiques des organes reproducteurs ont seulement révélé chez un mâle (1 sur 5) une dégénération testiculaire focalisée unilatérale, considérée par les auteurs comme une anomalie spontanée non liée au traitement.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Krasavage W, Hoberman A, Christian M, Stack C - Triethylene glycol monomethyl ether (TGME): a developmental toxicity study in the rat. <i>Toxicologist.</i> 1992 ; 12 : 233.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 625, 1 250, 2 500 et 5 000 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : TEGME <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Dans le groupe exposé à la plus forte dose, un cas de mortalité a été observé au 13^{ème} jour de gestation. Dans ce même groupe, les auteurs décrivent une baisse significative du poids du corps, de la consommation alimentaire et du poids de l'utérus chez les femelles gravides, associée à de nombreux signes cliniques (baisse de l'activité générale, ataxie, coloration du pelage abdominal par les urines, déficience partielle ou totale du réflexe de redressement, râles).</p> <p>Une baisse de la consommation alimentaire par les femelles exposées à 1 250 ou 2 500 mg/kg/j a également été observée, significative uniquement à la plus élevée de ces doses. À la dose de 625 mg/kg/j aucun signe de toxicité maternelle n'a été décrit.</p> <p>Les auteurs ont observé dans les groupes traités à partir de la dose d'exposition de 1 250 mg/kg/j des retards d'ossification, ainsi qu'une faible augmentation des variations squelettiques et une baisse du poids des fœtus (significative à partir de 2 500 mg/kg/j).</p> <p>La dose d'exposition la plus forte (5 000 mg/kg/j) a entraîné une faible augmentation, néanmoins significative, du taux des résorptions fœtales. Dans ce groupe, aucune malformation ou augmentation de l'incidence des variations externes ou internes des tissus n'ont été constatées. À un stade plus précoce, le traitement à 5 000 mg/kg/j n'a eu aucune conséquence sur le taux des gestations, les implantations, les corps jaunes, la taille des portées et sur le rapport des sexes des fœtus.</p> <p>La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle est de 1 250 mg/kg/j et de 625 mg/kg/j pour le développement.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Leber AP, Scott RC, Hodge MCE, Johnson D et al. - Triethylene glycol ethers. Evaluations of in vitro absorption through human epidermis, 21-day dermal toxicity in rabbits, and a developmental toxicity screen in rats. <i>J Am Coll Toxicol.</i> 1990 ; 9 (5) : 507-15.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : TEGME</p>	<p><i>Doses</i> : 250 et 1 000 mg/kg/j <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</p>
Description des principaux effets observés		
<p>Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé au cours de cette étude (aucun signe clinique, aucun cas de mortalité, pas de modification de la prise de poids par comparaison au groupe témoin). Le traitement au TEGME n'a eu aucune incidence sur le taux de gestation, sur le développement embryonnaire <i>in utero</i>, sur la taille des portées et sur la viabilité des petits à 1 et 5 jours post-partum. Le gain de poids des petits exposés <i>in utero</i> s'est révélé comparable à celui des animaux non exposés. La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle et le développement est supérieure à 1 000 mg/kg/j.</p>		
Références bibliographiques	Protocole	
<p>Krasavage W, Hoberman A, Christian M, Stack C - Triethylene glycol monomethyl ether (TGME): a developmental toxicity study in the rat. <i>Toxicologist.</i> 1992 ; 12 : 233.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : TEGME</p>	<p><i>Doses</i> : 250, 500, 1 000 et 1 500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
Description des principaux effets observés		
<p>Un fort taux de mortalité (8/20), de sévères lésions (ulcération gastrique, vésicule biliaire marbrée, amincissement de la paroi de l'estomac), une baisse significative du gain de poids et de la consommation alimentaire, ainsi que la baisse du poids de l'utérus ont été décrits chez les femelles gravides exposées à la dose de 1 500 mg/kg/j. Enfin, une baisse de l'activité motrice et une augmentation du taux des avortements spontanés ont également pu être observées dans ce même groupe. Une des femelles exposée à 1 000 mg/kg/j est morte au 18^{ème} jour de gestation. Dans les groupes de femelles traitées (à partir de 500 mg/kg/j), l'arrêt du traitement a entraîné une augmentation de la prise de poids et de consommation de nourriture. Aucune malformation ou augmentation de l'incidence des variations des tissus externes ou internes n'ont été constatées dans les groupes traités, y compris à la plus forte dose. À cette dose de 1 500 mg/kg/j, seules les augmentations de l'incidence de deux variations squelettiques relativement courantes (retard d'ossification du xiphoïde et déformation anguleuse de l'os hyoïde). Le traitement n'a eu aucune incidence sur le taux des gestations, les implantations, les corps jaunes, sur le nombre de fœtus vivants ou de résorptions, sur le rapport des sexes des fœtus, ainsi que sur le poids des fœtus aux deux plus faibles doses et également sur le poids des fœtus vivants aux deux plus fortes doses. Néanmoins, la mortalité maternelle aux deux plus fortes doses a contribué à l'observation d'une baisse la taille des portées vivantes et du taux de résorptions. La DSENO pour la toxicité maternelle est de 500 mg/kg/j et supérieure à 1 000 mg/kg/j pour la toxicité fœtale.</p>		

Références bibliographiques	Protocole
<p>Bates & de Serre, Research Triangle Inst., RTI Project N°. 60C-4828 ; Sponsor : CMA (1992). In IUCLID Dataset : 2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy) ethanol. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (http://ecb.jrc.ec.europa.eu/).</p>	<p><i>Étude</i> : développement post-natal (neurotoxicité) <i>Doses</i> : 300, 1 650 et 3 000 mg/kg/j <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : du 6^{ème} jour de gestation jusqu'au 21^{ème} jours post-partum <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd <i>Substance</i> : TEGME <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> <p>Description des principaux effets observés</p> <p>Une toxicité maternelle a été observée uniquement à la plus forte dose d'exposition (augmentation du poids des reins), ainsi qu'un allongement de la durée de gestation.</p> <p>Les auteurs ont décrit aux deux plus fortes doses une baisse du poids des petits entre les 4 et 21^{èmes} jours suivant la naissance. Aucun signe direct de neurotoxicité sur l'activité motrice n'a été observé au cours des 13, 17, 21, 47 et 58 jours post-partum, de même sur les tests d'évitement actif (60 à 64 jours post-partum).</p> <p>À l'inverse, les résultats aux tests de réflexe auditif réalisés chez les petits exposés <i>in utero</i> à la plus forte dose ont montré une augmentation de l'amplitude de la réponse, mais une baisse du temps de latence, sans pour autant observer de changement dans leurs habitudes au bruit. Les auteurs ont cependant précisé que l'interprétation de ces résultats n'était pas évidente.</p> <p>Le traitement n'a eu aucun effet sur le rapport des deux sexes, le taux de survie des petits et les examens histologiques n'ont mis en évidence aucune altération des tissus nerveux (système nerveux central et périphérique).</p> <p>Les animaux exposés <i>in utero</i> aux deux plus fortes doses ont eu une descente des testicules significativement plus précoce que celle des animaux du groupe témoin.</p> <p>La valeur de DSENO pour le développement, basée sur le poids des petits et la descente des testicules, est de 300 mg/kg/j.</p> <p>La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle est de 1 650 mg/kg/j.</p>
<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i>.</p>

- *Avis relatif à la classification du TEGME dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne) : 2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy) ethanol. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 2001 (non publié).*

Toxicité sur la reproduction : aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Les données sont issues d'études de toxicité à doses répétées chez le lapin et le rat, réalisées respectivement par voie cutanée et orale (eau de boisson). Les effets observés sur des rats mâles, atteinte testiculaire (baisse du poids des testicules, dégénérescence et atrophie des tubes séminifères), sont obtenus à une forte dose d'exposition au TEGME par voie orale (4 200 mg/kg/j). À la dose intermédiaire de 1 300 mg/kg/j, seule une légère diminution du poids absolu des testicules a été observée, de même que le développement de lésions histologiques sur un des 15 mâles. Bien que certains de ces effets aient été considérés comme non liés au traitement (événement spontané ou occasionnel), ils ne peuvent être totalement écartés. Cependant, il doit être noté que ces effets sont observés à des doses déjà élevées (autour de 1 200 mg/kg/j par voie orale ou cutanée) et que les effets

sévères sont observés à de très fortes doses (4 200 mg/kg/j), en conséquence de quoi, il n'a pas été jugé nécessaire de classer le TEGME parmi les substances toxiques pour la reproduction.

Toxicité sur le développement : aucune classification ne se justifie dans la mesure où les effets sur le développement, observés chez le rat, se traduisent uniquement par des retards d'ossification ou variations squelettiques courantes, ou encore par des effets sur le réflexe auditif. Dans tous les cas, ces effets sont observés à des doses d'exposition supérieures à 1 000 mg/kg/j, celle-ci correspondant à la dose limite de validité des tests.

Cependant, il ne faut pas pour autant minimiser le fait que la dose de 1 000 mg/kg/j ou plus entraîne une sévère toxicité chez les lapines gravides, la mort, de graves lésions et des signes cliniques importants (baisse de l'activité motrice).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Des signaux d'alerte pour la fertilité masculine (atteinte des tubes séminifères) ont été détectés, dans une étude de neurotoxicité subchronique chez le rat, non dédiée aux effets du produit sur le développement, mais de bonne qualité. Les doses utilisées étaient cependant extrêmement élevées. Ces signaux sont donc considérés comme douteux.

Concernant la fertilité féminine, le TEGME a été testé selon une étude non conforme aux règles considérées comme actuellement adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté.

Chez l'homme comme chez la femme, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, 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

Le TEGME a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Quelques effets fœtotoxiques ont été observés uniquement à très forte dose, qui dépassent les doses normalement testées. Ces effets peuvent être considérés comme des signaux douteux.

Du fait de ces signaux d'alerte bien que douteux, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Ces recommandations sont de plus justifiées par le fait que pour les solvants en général, les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Il est donc conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes aux solvants en général. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*.

Ce niveau devra être diminué si la femme peut être exposée à d'autres solvants et si une exposition par voie cutanée est possible.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Triéthylène glycol méthyl éther (TEGME) (2004, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur liste LP
Étiquetage	F029 (26/01/2001)
NTP CERHR	
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	13/05/2002 Aucun Aucun Aucun 9 références
Bases de données bibliographiques AIRS DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun Aucun Aucun

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.