

2

Métabolisme et toxicocinétique chez l'animal

Du fait de leur caractère amphiphile, les éthers de glycol traversent facilement les membranes et se répartissent dans les compartiments aqueux et lipidiques. Absorbés très efficacement quelle que soit la voie de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire), ils se distribuent dans la plupart des tissus biologiques y compris dans les tissus fœtaux. Les systèmes enzymatiques les transforment ensuite en composés hydrosolubles plus facilement éliminés ou en métabolites réactifs, responsables de manifestations toxiques. La balance entre ces deux devenir métaboliques dépend étroitement de la nature des substituants portés sur les fonctions alcool ou sur le squelette carboné. Les données essentielles de pharmacocinétique et de métabolisme ont été obtenues avec l'EGME.

Pharmacocinétique des éthers de glycol

Les éthers de glycol pénètrent aisément dans l'organisme, que ce soit par voie orale, pulmonaire ou cutanée.

Absorption chez l'animal

L'absorption par voie cutanée des éthers de glycol est très efficace pour la plupart d'entre eux. Des mesures quantitatives ont été réalisées avec plusieurs éthers de glycol de la série éthylénique (Barber et coll., 1992 ; Bartnik et coll., 1987 ; Boatman et coll., 1993 ; Guest et coll., 1984 ; Johanson et Fernstrom, 1986, 1988 ; Johanson et coll., 1986). La pénétration varie de 20 à 2 800 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ en fonction inverse du poids moléculaire.

La pénétration cutanée est facilitée lorsque les éthers de glycol sont en solution aqueuse ou éthanolique. Ceci est particulièrement bien démontré pour EGBE chez le cobaye (Bartnick et coll., 1987 ; Johanson and Fernstrom, 1988) mais est également vrai pour l'EGME puisque les effets toxiques sont potentialisés lorsque le produit est dilué dans l'eau (Cooper et Hobson 1989). La présence d'acétone accélère également l'absorption de l'EGEE.

Les mesures après exposition aux « vapeurs » ou aérosols d'EGBE indiquent que la pénétration par la peau peut être quantitativement plus importante que

l'inhalation (Johanson et Boman, 1991). La pénétration par inhalation est proportionnelle aux concentrations de composés. L'absorption est optimale dans le cas de faibles concentrations : la relation entre la concentration atmosphérique et la dose absorbée est linéaire quand la première est inférieure à 50 ppm, puis diminue au-delà. Elle est augmentée lorsque les animaux ont été prétraités avec de l'éthanol. Cette absorption diminue en fonction de la tension de vapeur du composé, et donc lorsque la taille de la molécule augmente.

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

Absorption chez l'homme

Des travaux sur différents éthers de glycol et diéthers montrent un passage cutané humain de 35 à 2 800 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$, ces absorptions variant en fonction inverse du poids moléculaire des composés : EGME > 2PG1ME > EGEE > EGEEA > EGnPE > EGBE > DEGME > DEGEE > DEGBE (Dugard et coll., 1984 ; Barber et coll., 1992 ; Larese et coll., 1994).

L'absorption percutanée de l'EGBE a été largement étudiée et comparée dans différentes espèces. Les taux de pénétration, qui dépendent de l'épaisseur de l'épiderme, sont moins élevés chez l'homme que chez le rat et le cobaye. L'étude du passage cutané *in vitro* montre que, pour une pénétration de 100 % chez le rat, il n'est que de 40 % chez le porc et l'homme. En revanche, des différences plus importantes ont été observées pour le DEGBE *in vitro*, le rat absorbant 30 fois plus que la peau humaine. Pour certains auteurs le rapport rat/homme est entre 2 et 3 (Johanson, 1994), en particulier pour EGBE, EGEEA, DEGBE, EGnPE tandis que pour d'autres (Dugard et coll., 1984) de telles différences ne sont pas observées.

Chez l'homme, la pénétration cutanée de l'EGBE est favorisée dans une atmosphère humide et à température élevée. Une douche après l'exposition augmente le taux d'EGBE dans le sang chez des volontaires. Les travailleurs exposés à l'EGEEA pendant les travaux de décapage et de peinture des avions (en particulier peinture en aérosols) présentent des taux élevés de métabolites acides dans les urines en dépit d'un équipement de protection respiratoire, de gants, de bottes et de tablier (Vincent et coll., 1994).

L'absorption par la voie respiratoire de certains éthers de glycol (EGME, EGEE, EGBE) varie de 50 à 80 % chez des volontaires exposés expérimentalement (Groeseneken et coll., 1986, 1989). Une fraction négligeable d'éthers de glycol est exhalée à la fin de l'exposition.

Distribution

Les éthers de glycol accèdent à tous les compartiments dans les minutes qui suivent l'absorption, quelle que soit la voie d'administration (Ahmed et coll., 1994 ; Sabourin et coll., 1992a et b ; Johanson, 1994 ; Ghanayem et coll., 1987). Après quelques heures, de fortes concentrations se retrouvent dans le foie, les reins et les graisses. Les concentrations tissulaires sont alors supérieures aux concentrations circulantes. De fortes concentrations ont également été mesurées dans la moelle osseuse, la vessie, la rate et le thymus de souris ayant reçu de l'EGME par voie intraveineuse. Vingt-quatre à 48 h après administration d'EGME, une forte rémanence de composés est observée dans la carcasse (5 à 10 %) et dans le foie. Cette rémanence est observée pour tous les autres composés testés (l'EGBE essentiellement ; Bartnick et coll., 1987).

Passage placentaire et distribution chez le fœtus

Administrés à des souris gravides, l'EGME et le DEGDME (diglyme) se retrouvent dans les fœtus à des concentrations supérieures aux concentrations sanguines maternelles. Après administration de DEGDME, on peut détecter de petites quantités du métabolite MAA (acide méthoxyacétique) dans les tissus embryonnaires, après une période de 6 heures (Daniel et coll., 1991). Une étude comparée rat/souris/singe montre que l'EGME s'accumule dans tous les cas dans le placenta et l'embryon, ainsi que dans le sac vitellin (Sleet et coll., 1986 ; Scott et coll., 1989 ; Clarke et coll., 1991a, 1993 ; Daniel et coll., 1991).

Élimination

Il y a peu ou pas d'élimination urinaire sous forme d'éther de glycol inchangé (moins de 10 %) à l'exception des polyéthylène glycols administrés par voie orale. Les éthers de glycol sont transformés rapidement, le temps de demi-vie plasmatique étant de l'ordre de 20 à 30 minutes. Il varie cependant selon les éthers de glycol, les espèces animales et les modes d'administration (Johanson et Boman, 1991 ; Ghanayem et coll., 1990 ; Morgott et Nolan 1987 ; Kennedy et coll., 1993). Si les taux d'absorption de certains éthers de glycol (EGEEA et 2PG1EEA) sont les mêmes, les taux d'élimination sont très différents (Guest et coll., 1984). Certains métabolites auront des temps de demi-vie de plusieurs heures (7 à 20 h) et même jusqu'à 70 h chez l'homme (Groeseneken et coll., 1988). La vitesse d'élimination urinaire des métabolites acides dépend de la longueur de la chaîne de la fonction éther. Les éthers à chaînes longues (butyl) sont plus facilement éliminés que les dérivés méthylés ou éthylés. Cette vitesse d'élimination plus importante conduit à des concentrations plasmatiques plus faibles des intermédiaires nocifs aldéhydes et acides (Aasmoe et coll., 1999). Même pour les dérivés de la série propylénique (2PG1ME) plus résistants à la biotransformation, il y a peu d'élimination sous

forme inchangée (Miller et coll., 1983, 1984a et b). Le tableau 2.I résume les données sur l'élimination des éthers de glycol.

Tableau 2.I : Données sur l'élimination des éthers de glycol

| Ether | Urine | | | Fèces | CO ₂ | Liaison cov. |
|--------------------|-----------|------------|--------------|-----------|-----------------|---------------|
| | % éliminé | % inchangé | % métabolisé | % éliminé | % éliminé | % |
| EGME | > 85 | | > 85 | 10 | 5 | ++ |
| EGEE | 75 | | ++ | 6-15 | 5-10 | 10 |
| EGEEA | | | | | 5 | |
| EGBE | 70 | < 10 | + | 3-5 | 3-20 | 5-20 carcasse |
| EGPhE | | | | | | 5 foie |
| EGPEA | | | | | 6 | |
| DEG(M)E (E,P,B) | 80-90 | | 80-90 | 3 | 5 | |
| DEGDME | 60 | | 60 | | | |
| PEG(M)E | 30-50 | | | 30-50 | 5 | |
| 2PG1ME | | | 15-20 | 1-3 | 60 | ++ |
| 1PG2ME | | | 70 | | 15 | |
| 2PG1EEA | | | 20 | | 60 | ++ |

++ : métabolites détectés à des taux non négligeables, mais non quantifiés

+ : métabolites détectés

Métabolisme des éthers de glycol

Chez l'animal, les bilans métaboliques ont été effectués en utilisant des précurseurs radioactifs ¹⁴C (Jonsson et Steen, 1978 ; Miller et coll., 1983 ; Moss et coll., 1985 ; Ghanayem et coll., 1987a et b ; Medinsky et coll., 1990 ; Tanii et coll., 1992 ; Sabourin et coll., 1992a ; Boatman et coll., 1993 ; Aasmoe et Aarbakke, 1997) permettant une mesure précise des excréta : CO₂, urine, fèces, carcasse. Deux méthodes analytiques permettent de mesurer les éthers de glycol et leurs métabolites : la chromatographie en phase gazeuse, qui est pratiquée sans dérivation pour analyser les composés parentaux présents dans l'air, et la chromatographie liquide haute performance (HPLC), très utilisée dans les études récentes pour la séparation des différents métabolites libres ou conjugués. Grâce au couplage HPLC-spectrométrie de masse, tous les métabolites, à l'exception du CO₂, peuvent être séparés.

Nature des métabolites

24 Les éthers de glycol subissent un métabolisme très rapide. Les esters (acétate en général) sont hydrolysés en quelques minutes dans le sang (Deisinger et

Guest, 1989) ou au niveau des muqueuses (Bogdanffy et Randall, 1987) et ne sont pas détectés dans les fluides biologiques (Johanson et Dynesuis, 1988). Les profils métaboliques des éthers de glycol et leurs acétates sont donc très semblables. Les transformations ultérieures de type oxydase et de conjugaison dépendent de la nature des substituants portés par l'éthylène glycol, le diéthylène glycol ou le triéthylène glycol ; elles dépendent de la position des substituants portés par le propylène glycol, le dipropylène glycol et le tripropylène glycol.

Dérivés de la série éthylénique

Les dérivés de la série éthylénique qui possèdent une fonction alcool primaire sont transformés rapidement en aldéhyde et en acide. Ces réactions sont catalysées par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases (figure 2.1A).

Dérivés de type diéthylène et polyéthylène (DEG et PEG)

Le métabolisme direct par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases conduit également aux acides et conjugués du DEG (figure 2.2). De plus, la ou les liaisons éther sont coupées par les monooxygénases, les déshydrogénases réagissant ensuite sur les monomères. Cette voie de libération des monomères reste cependant minoritaire par rapport à la voie d'oxydation directe des déshydrogénases sur le DEG. Le DEGDM (diglyme) subit une transformation analogue. Après désalkylation d'une fonction méthoxy, le DEGDM est transformé majoritairement en acide du diéthylène glycol méthyl éther. Le dioxane qui est une impureté fréquemment rencontrée dans les préparations d'éthers de glycol, est métabolisé en acide hydroxy-éthoxy acétique (Braun et Young, 1977).

Dérivés de type propylénique

Dans la série propylénique, il n'y a pas de fonction alcool primaire lorsque le CH_3 est vicinal de la fonction alcool (2-PG..), comme c'est le cas pour les dérivés commercialisés. Dans ce cas, les dérivés propyléniques ne peuvent être métabolisés en aldéhyde puis acide par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases. Ils subissent une désalkylation par les monooxygénases de type P450 conduisant à la libération et à l'élimination de propylène glycol et de l'alcool correspondant (figure 2.1B).

Lors de la synthèse des dérivés propyléniques, l'isomère 1PG est présent en quantité inférieure à 10 %. Ce composé qui possède une fonction alcool primaire libre, le CH_3 étant vicinal de la fonction éther, peut être métabolisé selon la même voie que les dérivés éthyléniques par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases. Le métabolisme est fonction de l'encombrement : quand le radical est un méthyl, il y a formation directement de l'aldéhyde et de l'acide. Quand le radical est un éthyl ou un butyl, il y a d'abord désalkylation avant la formation d'aldéhyde et d'acide (figure 2.1C).

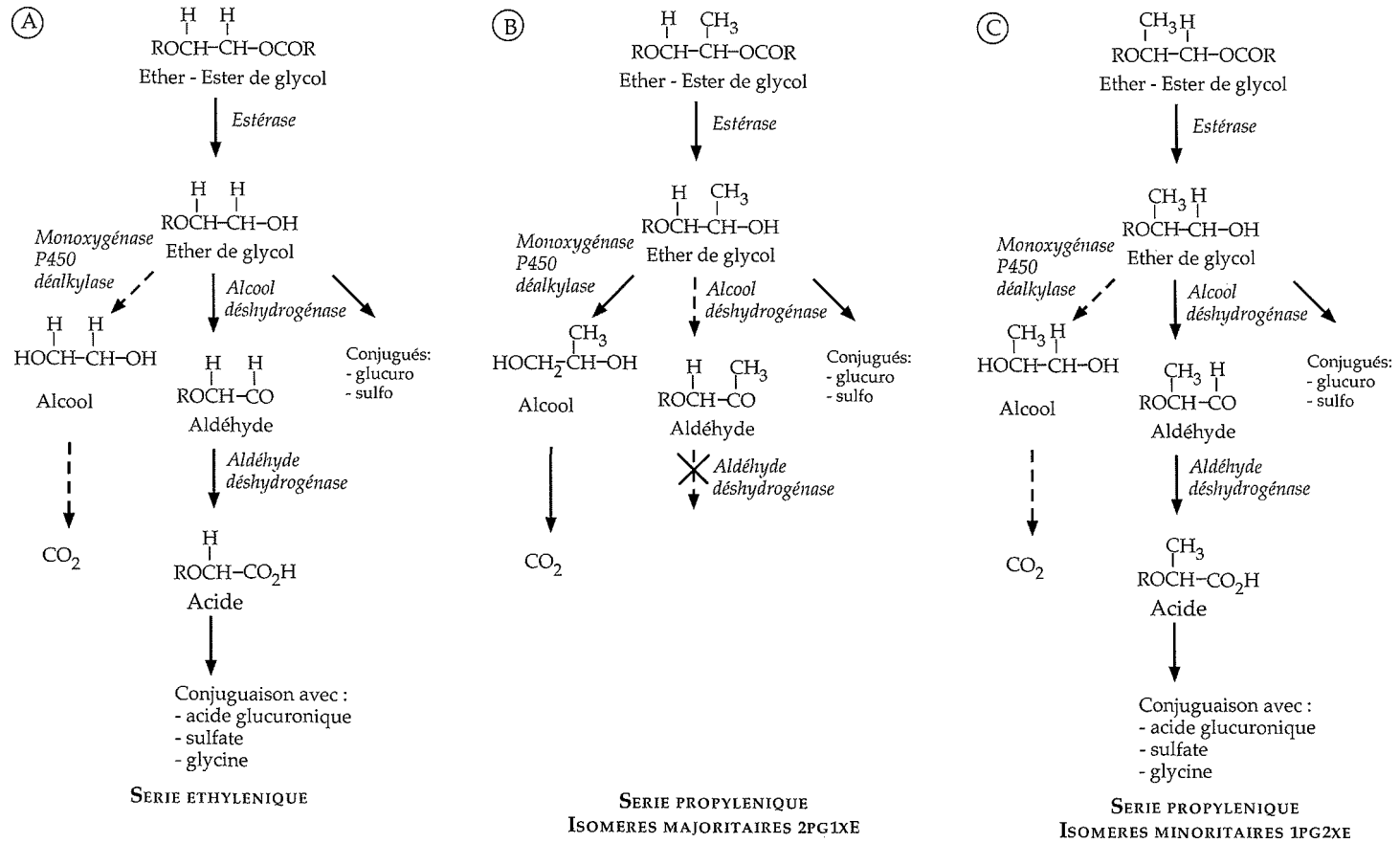


Figure 2.1 : Métabolisme des éthers de glycol

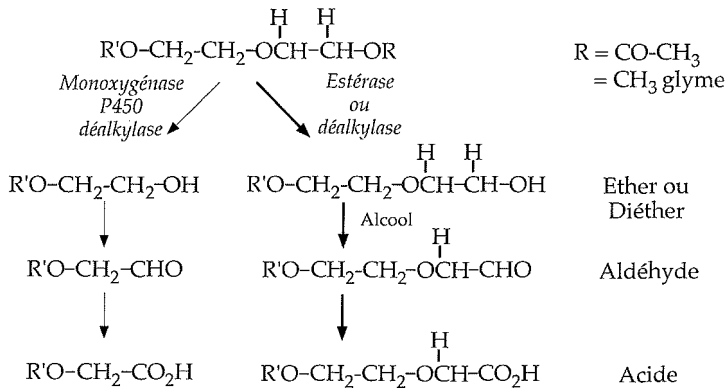


Figure 2.2 : Métabolisme des di-éthers de glycol et des « glymes »

Dérivés di- et tripropylène glycol

Les éthers de glycol comme le DPGME et le TPGME peuvent contenir quatre isomères ou plus. Une faible proportion de ces isomères possédant une fonction OH peut être substrat de l'alcool déshydrogénase, soit directement, soit après une désalkylation. Les études de métabolisme conduites chez le rat avec ces substances n'ont pas mis en évidence la formation d'acide alkoxypropionique (Breslin et coll., 1990). La principale voie métabolique est donc une désalkylation. Les composés parentaux, le DPGME, le dipropylène glycol et les composés conjugués ont été retrouvés dans les urines.

Cinétique de formation et d'élimination des métabolites

Des différences importantes existent dans la vitesse et le taux de formation des intermédiaires réactifs. Les quantités circulantes sont dépendantes de la vitesse d'élimination, elle-même dépendante de la longueur de la chaîne alkyl (figure 2.3).

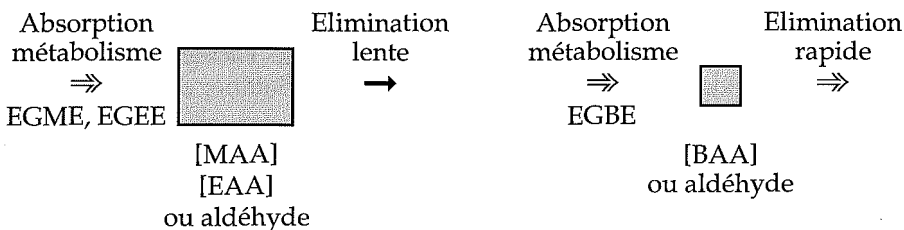


Figure 2.3 : Cinétique de formation et d'élimination des métabolites

Ces variations peuvent être dues soit à la quantité de composé administré, l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases étant des systèmes enzymatiques saturables, soit à l'adjonction de composés (alcools) substrats de ces enzymes.

La formation de l'entité réactive, l'aldéhyde, dépend de la structure moléculaire des éthers de glycol. Dans le cas des dérivés de l'éthylène glycol et du 1PG2ME, la formation d'aldéhyde et d'acide est prédominante. L'acide formé peut être réduit en aldéhyde par l'aldéhyde déshydrogénase. Il s'établit donc un équilibre entre les taux relatifs d'alcool, d'aldéhyde et d'acide.



Dans le cas de di- et trimères, les deux voies monooxygénase et déshydrogénase conduisent à de faibles quantités de métabolites oxydés. Dans le cas des dérivés du propylène glycol, le métabolisme est assuré par la voie des cytochromes P450 et l'aldéhyde ne peut pas être formé.

Détection de métabolites

Les métabolites acides peuvent être détectés dans le plasma et l'urine alors que les aldéhydes formés ne sont pas mis en évidence directement. Dans l'urine, l'acide peut être sous forme libre ou conjuguée à un sulfate, un sucre ou un acide aminé. Le glycol $\text{RCH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{OH}$ dont sont issus les métabolites toxiques n'est pas toujours détectable. Il peut être métabolisé en hydroxyacide et en formaldéhyde par l'eau oxygénée (Kukielka et Cederbaum, 1991). Enfin, le CO_2 formé par oxydation du formaldéhyde ne peut être mis en évidence que lorsqu'il y a administration de produit marqué ^{14}C .

Pour EGME, EGEE et EGBE, la majorité du ^{14}C est éliminée dans l'urine sous forme d'acide ou exhalée sous forme de CO_2 . Les proportions de métabolites acides éliminés dans l'urine varient de 25 à 60 % selon la longueur de la chaîne alkyl de l'éther de glycol (Medinsky et coll., 1990). Les métabolites acides sont également accompagnés d'éthylène glycol et de glucuronide pour l'EGBE (Sabourin et coll., 1992 ; Bartnik et coll., 1987 ; Ghanayem et coll., 1987b ; Deisinger et Guest, 1989). Des métabolites conjugués, retrouvés dans l'urine, peuvent également être formés directement à partir de l'éther de glycol (Boatman et coll., 1993). Le rapport acide/conjugué a été proposé comme marqueur de la sensibilité de l'homme à l'EGBE (Ghanayem et coll., 1987b). L'incorporation du MAA dans le cycle de l'acide citrique et la synthèse des acides gras a pu être mise en évidence (Sumner et coll., 1992).

Pour le DEGDME, 90 % de la radioactivité sont excrétés dans les urines après 96 heures. Le principal métabolite est l'acide 2-méthoxyéthoxyacétique mais on retrouve également environ 6 % d'acide méthoxyacétique MAA (Cheveer et coll., 1988). Ceci peut rendre compte des propriétés toxiques du DEGDME (Cheveer et coll., 1988 ; Daniel et coll., 1991).

Dans les hépatocytes humains, les métabolites MAA, EAA (acide éthoxyacétique), BAA (acide butoxyacétique) formés à partir d'EGME, d'EGEE et d'EGBE sont identiques à ceux mis en évidence dans les hépatocytes de rat et ceux identifiés dans les expériences *in vivo* mais les cinétiques apparaissent différentes (Green et coll., 1996).

On constate de grandes différences entre le métabolisme de l'EGME et celui du 2PG1ME d'après les quantités de produit marqué retrouvé dans les urines (Miller et coll., 1983, 1984a et b). La majorité du dérivé de la série propylénique est éliminée sous forme de CO₂ et environ 20 % de produit marqué sont détectés dans l'urine sous forme du composé parental, de propylène glycol et de produits conjugués. Le DPGME est métabolisé selon les mêmes voies que le 2PG1ME (Miller et coll., 1985).

La liaison covalente de métabolites d'éthers de glycol n'a été mise en évidence que lors d'administration chez l'animal de molécules marquées au ¹⁴C. Parmi les cibles possibles formant des adduits, les acides gras liés de façon covalente ont été détectés dans le foie d'animaux traités par l'EGBE (Kaphalia et coll., 1996). Cette formation d'adduits stables pourrait être en relation avec une toxicité à long terme de ces éthers de glycol. Les tableaux 2.II et III résument les données sur le métabolisme et la nature des métabolites.

Tableau 2.II : Données sur le métabolisme des éthers de glycol

| Ether | Métabolite acide (%) | Métabolite conjugué (%) | Glycol (%) | CO ₂ (%) |
|-----------------|----------------------|-------------------------|------------|---------------------|
| EGME | 20-40 | | 21 | 10-30 |
| EGEE | 25-40 | + | 18 | 20 |
| EGBE | 50-60 | 15 | 10 | 8-10 |
| DEG(M)E (E,P,B) | 60-80 | ++ | + | 5 |
| PEG(M)E | + | | | 0,2 à 3 |
| 2PG1ME | < 10 | + | | 60 |
| 1PG2ME | 70 | + | | 15 |
| 2PG1EEA | | | 20 | 60 |

Paramètres influençant la pharmacocinétique

Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) plasmatique des éthers de glycol est court (20-40 mn) en comparaison au séjour prolongé des métabolites dans l'organisme et de leur élimination urinaire ($t_{1/2}$ des acides 7 à 20 h). Après exposition de longue durée à l'EGBE, certains auteurs (Dill et coll., 1998) rapportent des cinétiques d'élimination de l'EGBE et du BAA qui sont dépendantes de l'espèce, du sexe, de l'âge, du temps d'exposition aussi bien que du taux

Tableau 2.III : Données sur la nature des métabolites

| Nom | Métabolites identifiés |
|--------|--|
| EGME | acide 2-méthoxyacétique éthylène glycol |
| EGDME | acide 2-méthoxyacétique éthylène glycol |
| DEGME | acide 2-méthoxy-éthoxyacétique, acide 2-méthoxyacétique |
| DEGDME | acide 2-méthoxy-éthoxyacétique, acide 2-méthoxyacétique éthylène glycol |
| EGEE | acide 2-éthoxyacétique |
| EGDEE | acide 2-éthoxyacétique |
| DEGEE | acide 2-éthoxyacétique |
| DEGDEE | acide 2-éthoxyacétique |
| EGBE | acide 2-butoxyacétique |
| DEGBE | acide 2-(2-butoxyéthoxy)acétique traces d'acide 2-butoxyacétique |
| 1PG2ME | acide 2-méthoxypropionique propylène glycol |
| DPGDME | acide méthoxypropionique |

d'exposition. Pour d'autres, des différences non significatives ont été observées pour le métabolisme de l'EGME, de l'EGEE et de l'EGBE selon le sexe (Aasmoe et Aarbakke, 1997).

Compétition

L'administration d'alcools (éthanol, propanol, butanol) interfère avec les effets de certains éthers de glycol en inhibant la formation et l'élimination urinaire d'acide par compétition avec l'alcool déshydrogénase. Certains auteurs montrent que l'administration d'alcool éthylique inhibe les effets hémolytiques de l'EGBE sans modifier les effets testiculaires de l'EGME (Morel et coll., 1996). La quantité de MAA éliminée dans les urines semble peu modifiée alors que la quantité de BAA est réduite. Cette possibilité de saturation explique aussi la non-linéarité du métabolisme des éthers de glycol aux doses élevées. La vitesse d'élimination de l'EGBE a été étudiée en présence et en l'absence d'éthanol (Johanson et coll., 1986a et b). Des inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase (pyrazole), ou de l'aldéhyde déshydrogénase (cyanamide) diminuent la formation d'acide. Ils ont un effet limité sur la production de CO₂. Le métabolisme du 2PG1ME dépend de l'équipement enzymatique en monooxygénases. La souris métabolise le produit plus rapidement que le rat.

Les effets de la coadministration *per os* de sérine à des rats recevant de l'EGME conduit à un retard à l'absorption et à une diminution des concentrations de l'acide au niveau plasmatique et embryonnaire (Sumner et coll., 1995). Cet effet n'a pas été observé lors de l'administration sous-cutanée de sérine. La d-sérine provoque une diminution de la formation des métabolites conjugués et une augmentation de l'excrétion de l'acide libre. En revanche, la l-sérine conduit à une augmentation de la production de CO₂.

Le métabolisme des éthers de glycol se fait par des systèmes enzymatiques prenant en charge également des substrats endogènes. Les éthers de glycol peuvent donc provoquer des perturbations des cinétiques du métabolisme de ces derniers (sérotonine, dopamine, histamine) et conduire à des manifestations toxiques en fonction des quantités d'éthers de glycol et de leurs affinités relatives vis-à-vis de ces enzymes.

Différences entre les espèces

Bien que les systèmes enzymatiques des différentes espèces étudiées et de l'homme soient qualitativement proches, il existe des différences quantitatives des activités enzymatiques tissulaires d'une espèce à l'autre (Moslen et coll., 1995). À la différence des testicules de rat, les testicules humains ne présentent qu'une faible activité alcool déshydrogénase et ne produisent ni aldéhyde ni acide, à partir des éthers de glycol. Il existe par ailleurs des différences selon les espèces concernant les cinétiques d'élimination des métabolites de l'EGEE et de l'EGBE (Corley et coll., 1994 ; Dill et coll., 1998) et en particulier entre le rat et l'homme (tableau 2.IV, Aasmoe et Aarbakke, 1997).

Tableau 2.IV : Cinétiques d'élimination des métabolites de l'EGEE selon l'espèce

| | Dose | EAA t _{1/2} (heures) | Urine | EAA-Glycine |
|-------|--|----------------------------------|--------------|-------------|
| Rat | 0,5-100 mg/kg p.o | 7,2 | 35 % en 60 h | 27 % |
| Homme | 10-40 mg/m ³ (0,3-1 mg/kg) | > 40 | 20 % en 48 h | 0 |

Modifications d'activités enzymatiques

Chez l'animal, le traitement chronique par l'EGME ne semble pas provoquer de modifications des marqueurs de toxicité hépatique SGOT (transaminase glutamique oxalo-acétique sérique), SGPT (transaminase glutamique pyruvique sérique) et ALP (phosphatase alcaline), mais conduit à une augmentation de la GGT (gamma glutamyl transpeptidase) hépatique et pulmonaire alors que le DEGME ne semble pas provoquer cet effet (Kawamoto et coll., 1992).

Les enzymes du métabolisme hépatique : alcool et aldéhyde déshydrogénases sont stimulées lors de traitements chroniques par l'EGME, l'EGBE et le DEGME. Le traitement répété par l'EGME provoque une induction des enzymes de conjugaison dans le rein et le foie, en particulier la glucuronyl transférase tandis que le traitement répété par les éthers de glycol normalement métabolisés par les cytochromes P450 (2PG1ME, PEG) conduit à une induction de ces enzymes (Kawamoto et coll., 1990). Un prétraitement par le DEGDME conduit à une augmentation significative de MAA (Cheever et coll., 1989).

Il existe plusieurs isozymes de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénases. Ces enzymes font l'objet d'un polymorphisme génétique responsable d'un ralentissement voire une absence du métabolisme, ce qui est le cas chez 50 % des Asiatiques. Bien que l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases semblent suivre les mêmes voies de régulation, il ne faut pas exclure la possibilité de taux relativement plus faibles d'aldéhyde déshydrogénase que d'alcool déshydrogénase. Ce déséquilibre aurait pour conséquence une accumulation de l'intermédiaire aldéhydique toxique

Les modifications d'activités enzymatiques peuvent conduire, lors d'administrations chroniques d'éthers de glycol, à des augmentations notables de métabolites réactifs. De plus, l'existence d'un polymorphisme génétique pour l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases et certains cytochromes P450 peut entraîner d'importantes variations interindividuelles dans la production de métabolites réactifs (Coutelle et coll., 1998). Le métabolisme des éthers de glycol peut être perturbé chez les personnes consommant de l'alcool ou des composés modifiant les taux de P450 (les isozymes responsables du métabolisme des éthers de glycol restant à déterminer).

Rôle des métabolites

On a pu démontrer que certains éthers de glycol présentaient une toxicité hématologique, immunologique, testiculaire ou sur le développement fœtal. Ces effets toxiques semblent dépendants de la formation d'acide alkoxyacétique ou alkoxypropionique. Le MAA et l'EAA, métabolites de l'EGME et de l'EGEE présentent une toxicité similaire ou plus importante que les composés parentaux. De même le BAA, métabolite de l'EGBE, est plus hémolyasant chez l'animal que l'EGBE. Il a été montré que les traitements qui protègent contre l'anémie hémolytique induite par l'EGBE sont associés à des changements significatifs de cinétique du BAA et confirment donc le rôle du métabolite BAA dans l'hématotoxicité de l'EGBE (Ghanayem et coll., 1990).

Selon la nature établie ou supposée du métabolite acide formé, on peut préciser la famille de l'éther de glycol (tableau 2.V).

Tableau 2.V : Classement des éthers de glycol selon la nature établie (gras) ou supposée de l'acide alkoxyacétique formé

| Acide alkoxyacétique | Ethers de glycol |
|---------------------------------|---|
| Acide méthoxyacétique (MAA) | EGME , EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME |
| Acide éthoxyacétique (EAA) | EGEE , EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE |
| Acide butoxyacétique (BAA) | EGBE , DEGBE, TEGBE |
| Acide isopropoxyacétique (iPAA) | EGiPE |
| Acide propoxyacétique (PAA) | EGnPE |
| Acide phénoxyacétique (PhAA) | EGPhE |
| Acide méthoxypropionique (MPA) | 1PG2ME |
| Acide éthoxypropionique (EPA) | 1PG2EE |

En conclusion, le métabolisme des éthers de glycol joue un rôle important dans leur toxicologie. L'élimination se fait uniquement à travers les métabolites qui sont retrouvés dans les fèces et dans l'urine. Les métabolites aldéhydiques et acides sont impliqués dans les phénomènes de toxicité associés à certains éthers de glycol. Ces effets toxiques sont probablement dépendants du taux ainsi que de la vitesse de formation et d'élimination des métabolites réactifs. Selon la nature de l'éther de glycol, les cinétiques sont différentes. Même si les équipements enzymatiques semblent globalement similaires, les résultats obtenus chez le rat ne peuvent être directement transposés à l'homme, des différences existent concernant le taux des enzymes dans certains organes, les processus de conjugaison...

Le risque de formation et d'accumulation des entités réactives chez l'individu doit être contrôlé par une surveillance des expositions et de leur fréquence, la composition des préparations et les co-expositions éventuelles qui peuvent interférer avec les métabolismes concernés. Enfin, l'équipement enzymatique des personnes exposées et en particulier certains déficits en enzymes de conjugaison ou en aldéhyde déshydrogénase est à prendre en considération.

BIBLIOGRAPHIE

- AASMOE L, AARBAKKE J. Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 1997, **27** : 1237-1244
- AASMOE L, MATHIESEN M, SAGER G. Elimination of methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 1999, **29** : 417-424
- AHMED AE, JACOB S, AU WW. Quantitative whole body autoradiographic disposition of glycol ether in mice : effect of route of administration. *Fundam Appl Toxicol* 1994, **22** : 266-276

BARBER ED, TEETSEL NM, KOLBERG KF, GUEST D. A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam Appl Toxicol* 1992, **19** : 493-497

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

BOATMAN RJ, SCHUM DB, GUEST D, STACK CR. Toxicology of diethylene glycol butyl ether : 2. Disposition studies with ¹⁴C-diethylene glycol butyl ether and ¹⁴C-diethylene glycol butyl ether acetate after dermal application to rats. *J Am Coll Toxicol* 1993, **12** : 145-154

BOGDANFFY MS, RANDALL HXM. Biochemical quantitation and histochemical localization of carboxylesterase in the nasal passages of the Fisher-344 rat and B6C3F11 mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **88** : 183-194

BRAUN WH, YOUNG JD. Identification of beta-hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977, **39** : 33-38

BRESLINWJ, CLERZLAK FS, ZABLOTNY CL, CORLET RA, YANO BL, VERSCHUUREN HG. Developmental toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Toxicologist* 1990, **10** : 39

CHEEVER KL, PLOTNICK HB, RICHARDS DE, WEIGEL WW. Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 241-248

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* 1989, **5** : 601-607

CLARKE DO, WELSCH F, CONOLLY RB. Development of physiologically-based description of 2-methoxyethanol (2-ME) pharmacokinetics in the pregnant mouse. *Teratology* 1991a, **43** : 437

CLARKE DO, MEBUS CA, MILLER FJ, WELSCH F. Protection against 2-methoxyethanol-induced teratogenesis by serine enantiomers : studies of potential alteration of 2-methoxyethanol pharmacokinetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991b, **110** : 514-526

CLARKE DO, ELSWICK BA, WELSCH F, CONOLLY RB. Pharmacokinetics of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid in the pregnant mouse : a physiologically based mathematical model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, **121** : 239-252

CORLEY RA, BORMETT GA, GHANAYEM BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **129** : 61-79

COUTELLE C, WARD PJ, QUATTROCCHI P, FLEURY B, the French group for research on alcohol and liver. Population distribution of alcohol dehydrogenase class I in France : comparison with other populations, and distribution with respect to gender and age. *Alcohol Alcoholism* 1998, **33** : 173-183

DANIEL FB, EISENMANN C, CHEEVER KL, RICHARDS DE, WIEGEL WW. Metabolism of a reproductive toxin, bis(2-methoxyethyl) ether, in the pregnant mouse. *Teratology* 1986, **33** : 75C

DANIEL FB, CHEEVER KL, BEGLEY KB, RICHARDS DE, WEIGEL WW, EISENMANN CJ. Bis (2-methoxyethyl) ether : metabolism and embryonic disposition of a developmental toxicant in the pregnant CD-1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 567-575

DEISINGER PJ, GUEST D. Metabolic studies with diethylene glycol monobutyl ether acetate (DGBA) in the rat. *Xenobiotica* 1989, **19** : 981-989

DEISINGER PJ, BOATMAN RJ, GUEST D. The metabolism and disposition of ethyl 3-ethoxypropionate in the rat. *Xenobiotica* 1990, **20** : 989-997

DILL JA, LEE KM, BATERS DJ, ANDERSON DJ, JOHNSON RE et coll. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **153** : 227-242

DUGARD PH, WALKER M, MAWDSLEY SJ, SCOTT RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 193-197

FERRALA NF, JOUZAITIS J, HETU G, GHANAYEM B, NOMEIR AA. Comparative metabolism and disposition of 1-methoxy-2-propanol (PGME) in male Fischer 344 rats and male B6C3F1 mice following PO and IV administration. *Toxicologist* 1992, **12** : 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* 1987a, **24** : 222-231

GHANAYEM BI, BURKA LT, SANDERS JM, MATTHEWS HB. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug Metab Dispos* 1987b, **15** : 478-484

GHANAYEM BI. Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 1679-1684

GHANAYEM BI, SANDERS JM, CLARK AM, BAILER J, MATTHEWS HB. Effects of dose, age, inhibition of metabolism and elimination on the toxicokinetics of 2-butoxyethanol and its metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **253** : 136-143

GHANAYEM BI, SANCHEZ IM, MATTHEWS HB. Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **112** : 198-206

GINGELL R, BOATMAN RJ, CORLEY RA, KNAAK JB, ROSICA KA, WISE RC. Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup Hyg* 1996, **2** : 293-303

GREEN CE, GORDON GR, LIN E, COHEN PM, NOLEN HW et coll. Comparative metabolism of glycol ethers in rat and human hepatocytes. *Toxicol Lett* 1989, **9** : 239

GREEN CE, GORDON GR, COHEN PM, NOLEN HW, PETERS JH, TYSON CA. In vitro metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes. *Occup Hyg* 1996, **2** : 67-76

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R. Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Br J Ind Med* 1986, **43** : 544-549

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 1988, **41** : 57-68

GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Int Arch Occup Health* 1989, **61** : 243-247

GUEST D, HAMILTON ML, DEISINGER PJ, DIVINCENZO GD. Pulmonary and percutaneous absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in beagle dogs. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 177-183

HAUFROID V, THIRION F, MERTENS P, BUCHET JP, LISON D. Biological monitoring of workers exposed to low levels of butoxyethanol. *Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 232-236

JOHANSON G, WALLEN M, BYFALT NORDQVIST M. Elimination kinetics of 2-butoxyethanol in the perfused rat liver-dose dependence and effect of ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **83** : 315-320

JOHANSON G, FERNSTROM P. Percutaneous uptake rate of 2-butoxyethanol in the guinea pig. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 499-503

JOHANSON G, DYNESIUS B. Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 561-564

JOHANSON G, FERNSTROM P. Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 95-100

JOHANSON G, BOMAN A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 788-792

JOHANSON G. Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. *Arch Toxicol* 1994, **68** : 588-594

JOHANSON G. An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occup Hyg* 1996, **2** : 5-24

JONSSON AK, STEEN G. n-butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled n-butoxyethanol (butylcellosolve). *Acta Pharmacol Toxicol* 1978, **42** : 354-356

JONSSON AK, PEDERSEN J, STEEN G. Ethoxyacetic acid and N-ethoxyacetyl glycine : metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1982, **50** : 358-362

KAPHALIA BS, GHANAYEM BI, ANSARI GA. Nonoxidative metabolism of 2-butoxyethanol via fatty acid conjugation in Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1996, **49** : 463-479

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, HIRAI M, ARASHIDANI K et coll. Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology* 1990, **62** : 265-274

KAWAMOTO T, MATSUNO K, KAYAMA F, ARASHIDANI K, YOSHIKAWA M, KODAMA Y. The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic gamma-glutamyl transpeptidase. *Toxicology* 1992, **76** : 49-57

KENNEDY CH, BECHTOLD WE, CHANG I Y, HENDERSON RF. Effect of dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 486-491

KNAAK JB, ELDRIDGE JM, SULLIVAN LJ. Excretion of certain polyethylene glycol ether adducts of nonylphenol by the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966, **9** : 331-340

KUKIELKA E, CEDERBAUM AI. Oxidation of ethylene glycol to formaldehyde by rat liver microsomes. Role of cytochrome P-450 and reactive oxygen species. *Drug Metab Dispos* 1991, **19** : 1108-1115

LARESE F, FIORITO A, DOBETTI L, FURLAN G, FERNETICH E, BUSSANI R. Skin absorption of solvents : evaluation in experimental conditions. *Occup Hyg* 1994, **1** : 191-198

MEDINSKY MA, SINGH G, BECHTOLD WE, BOND JA, SABOURIN PJ et coll. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **102** : 443-455

MILLER RR, HERMANN EA, LANGVARDT PW, MCKENNA MJ, SCHWETZ BA. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983, **67** : 229-237

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* 1984a, **75** : 521-530

MILLER RR, HERMANN EA, YOUNG JT, LANDRY TD, CALHOUN LL. Ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether : metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies. *Environ Health Perspect* 1984b, **57** : 233-239

MILLER RR, HERMANN EA, CALHOUN LL, KASTL PE, ZAKETT D. Metabolism and disposition of dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in male rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985, **5** : 721-726

MILLER RR. Metabolism and disposition of glycol ethers. *Drug Metab Rev* 1987, **18** : 1-22

MOREL G, LAMBERT AM, RIEGER B, SUBRA I. Interactive effect of combined exposure to glycol ethers and alcohols on toxicodynamic and toxicokinetic parameters. *Arch Toxicol* 1996, **70** : 519-525

MORGOTT DA, NOAL RJ. Nonlinear kinetics of inhaled propylene glycol monoethyl ether in Fischer 344 rats following single and repeated exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **89** : 19-28

MOSLEN MT, KAPHALIA L, BALASUBRAMANIAN H, YIN YM, AU WW. Species differences in testicular and hepatic biotransformation of 2-methoxyethanol. *Toxicology* 1995, **96** : 217-224

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

ROMER KG, BALGE F, FREUNDT KJ. Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug Chem Toxicol* 1985, **8** : 255-264

- SABOURIN PJ, MEDINSKY MA, BIRNBAUM LS, GRIFFITH WC, HENDERSON RF. Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992a, **114** : 232-238
- SABOURIN PJ, MEDINSKY MA, THURMOND F, BIRNBAUM LS, HENDERSON RF. Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. *Fundam Appl Toxicol* 1992b, **19** : 124-132
- SCOTT WWJ, FRADKIN R, WITTFOHT W, NAU H. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2 methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratol* 1989, **39** : 363-373
- SLEET RB, JOHN-GREENE JA, WELSCH F. Localization of radioactivity from 2-methoxy[1,2-¹⁴C]ethanol in maternal and conceptus compartments of CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, **84** : 25-35
- 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
- SUMNER SJ, STEDMAN DB, CLARKE DO, WELSCH F, FENNELL TR. Characterization of urinary metabolites from [1,2,methoxy-¹³C]-2-methoxyethanol in mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 1992, **5** : 399-404
- SUMNER SJ, STEDMAN DB, CHENG SY, WELSCH F, FENNELL TR. Dose effects on the excretion of urinary metabolites of 2-[1,2,methoxy-¹³C]methoxyethanol in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **134** : 139-147
- TANAKA F, SHIRATORI Y, YOKOSUHA O, IMAZEKI F, TSUKADA Y, OMATA M. Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in japanese men. *Alcohol Clin Exp* 1997, **21** : 596-601
- TANII H, SAITO S, HASHIMOTO K. Structure-toxicity relationship of ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol* 1992, **66** : 368-371
- VINCENT R, POIROT P, SUBRA I, RIEGER B, CIOLELLA A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **65** : 377-380
- YAO CT, LIAO CS, YIN SJ. Human hepatic alcohol and aldehyde dehydrogenases : Genetic polymorphism and activities. *Proc Natl Sci Counc* 1997, **21** : 106-111