

FICHE DEMETER

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

N° DEM 038

1-Méthoxy-2-propanol (2PG1ME)

Formule

C₄H₁₀O₂

Numéro CAS

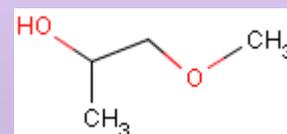
107-98-2

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

Famille chimique

Glycol et dérivés
(éthers de glycol)

Formule éclatée



| | À partir de données humaines | À partir de données animales |
|---|--|--|
| Fertilité homme | Pas de donnée disponible | Pas d'effet en absence de toxicité systémique |
| Fertilité femme | Pas de donnée disponible | Pas d'effet en absence de toxicité systémique |
| Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme | Pas de donnée disponible | Embryotoxicité : pas d'effet |
| Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme | Fœtotoxicité : pas de donnée disponible | Fœtotoxicité : retard d'ossification à forte dose |
| | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible | Effet sur le développement post-natal : baisse du poids néonatal à forte dose |
| Allaitement ou exposition post-natale | Pas de donnée disponible | Baisse de croissance pondérale pendant l'allaitement, retard de la puberté à forte dose et en présence d'une toxicité maternelle |

Synonymes

*Ether monométhyle du propylène glycol ;
2-Propylène glycol 1-méthyl éther (isomère α) ;
1-Méthoxypropane-2-ol*

Names / Synonyms

*1-Methoxy-2-propanol ;
Monopropylene glycol methyl ether*

Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

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. |
| Valeurs limites d'exposition professionnelle | VME = 100 ppm (375 mg/m ³) (valeur française). |

FT INRS

N° 221

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

| | |
|---|---|
| Propriétés physicochimiques | Forme : liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression. |
| | Solubilité : dans l'eau et les solvants. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques. |
| | Volatilité : modérément volatil (tension de vapeur : 12 hPa à 20 °C). |
| | Autre : odeur détectable par l'homme à partir de 10 ppm et désagréablement perçue au dessus de 100 ppm. Existe commercialement sous forme des 2 isomères (l'isomère α est très majoritaire ; la présence de l'isomère β ne doit pas dépasser 0,5 %). |
| | Facteur de conversion : 1 ppm = 3,745 mg/m ³ |
| Toxicocinétique | Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive. |
| | Métabolisme : chez l'homme ou l'animal, le PGME est rapidement et efficacement absorbé par les voies aériennes et par voie orale (environ 100 %). Chez l'homme, l'absorption percutanée est limitée lors de l'exposition sous forme vapeur (10 %), mais peut atteindre 30 % sous forme liquide. Après absorption, le PGME se répartit rapidement dans tout l'organisme. On le retrouve principalement au niveau du foie, du thymus et de la rate, alors que le PGME et ses métabolites sont peu présents dans les graisses et les testicules. Il ne s'accumule vraisemblablement pas dans l'organisme. La voie métabolique principale, saturable, conduit à la formation de propylène glycol après une O-déméthylation. D'autres voies secondaires impliquent une conjugaison avec l'acide glucuronique ou sulfurique. Le 2PG1ME est principalement éliminé sous forme de CO ₂ (60 %) dans l'air expiré. Un quart de la dose absorbée est éliminé dans les urines sous forme inchangée (12 %), de dérivés sulfo et glucuroconjugués (respectivement 22 et 46 %), et de propylène glycol (20 %). Chez l'animal, l'acide méthoxypropionique (MPA) n'a jamais été identifié parmi les métabolites du 2PG1ME. En revanche, il a été retrouvé dans les urines d'hommes exposés au 2PG1MEA (fiche DEM 039). Chez l'homme, les demi-vies sanguines et urinaires sont respectivement de 93 minutes dans le sang et de l'ordre de 3-4 heures dans les urines. Le PGME n'a pas été détecté au niveau de l'haleine, du sang ou des urines de volontaires exposés uniquement par voie cutanée à des vapeurs de PGME (Devanthéry A, Bérode M, Droz PO - Propylene glycol monomethyl ether occupational exposure. 3. Exposure of human volunteers. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> . 2002 ; 75 (4) : 203-08). Malgré l'absence de donnée spécifique concernant le 2PG1ME, il est admis que les éthers de glycol passent la barrière fœto-placentaire. |
| | |
| | |
| | |
| | |
| 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 | Synthèse de l'évaluation des risques |
| <p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report : 1 Methoxypropan-2-ol (PGME). Draft. R406_0810_HH_FINAL_CLEAN.DOC. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2008 : 131 p.</p> | <p>Résumé des effets sur la reproduction</p> <p>Fertilité</p> <p>Les préparations commerciales de PGME contiennent le mélange de deux isomères α et β. L'isomère-β est métabolisé en acide 2-méthoxypropionique, fortement suspecté d'être un agent tératogène chez l'animal. Bien que les préparations commerciales de PGME contiennent moins de 0,5 % de l'isomère-β, les solutions de PGME testées dans les différentes études animales présentées ici contiennent environ 2 % de l'isomère-β.</p> <p>Une étude de reproduction sur deux générations par inhalation a permis de déterminer des valeurs de NOAELs de 300 ppm (1 122 mg/m³) pour les rats adultes et 1 000 ppm (3 740 mg/m³) pour les nouveau-nés (Carney et al., 1999). L'observation d'un état léthargique et d'une baisse de gain pondéral s'est accompagnée chez les adultes par une augmentation de la durée des cycles œstraux, une baisse de la fertilité, une baisse de poids associée à une atrophie des ovaires, une réduction de la taille et du nombre de petits vivants par portée, un léger retard de la puberté et des lésions histologiques au niveau du foie et du thymus (chez les nouveau-nés) à la plus forte dose testée (3 000 ppm). Cependant, il semblerait de par la nature même des effets observés et la proche corrélation avec la baisse de croissance pondérale maternelle que ces effets soient secondaires à une toxicité générale et/ou à un stress nutritionnel. Pour les expositions par voie orale, une NOAEL de 1 % dans l'eau de boisson a été déterminée à partir d'une étude de reproduction sur deux générations chez la souris (Chapin and Sloane, 1997). À la plus forte dose testée de 2 %, les auteurs ont décrit une baisse de poids des petits à la naissance et des adultes de seconde génération, ainsi qu'une diminution du poids de l'épididyme et de la prostate. Dans une autre étude, l'exposition à 200 ou 600 ppm de PGME par inhalation (6 heures/jour pendant 10 jours) de rats mâles n'a pas eu d'effet sur les testicules (Doe et al., 1983).</p> <p>Les effets sur la fertilité sont observés à des doses relativement élevées en présence d'une légère toxicité systémique. Parmi ces études, la NOAEC de 1 000 ppm définie à partir des effets sur les femelles exposées à 3 000 ppm au cours d'une étude de reproduction sur deux générations correspond à la valeur la plus pertinente.</p> <p>Développement</p> <p>Une toxicité maternelle a été observée dans toutes les études aux plus fortes doses (le plus souvent dépression du système nerveux central et baisse de la consommation de nourriture associée à une diminution de la croissance pondérale). Les effets observés sur les fœtus sont le plus souvent discrets : retard d'ossification dans quelques études (des sternèbres et du crâne) systématiquement en présence d'une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a jamais été décrit pour des expositions allant jusqu'à 3 000 ppm par inhalation ou 1 ml/kg par voie orale.</p> <p>Dans les études de reproduction sur deux générations, la toxicité fœtale est toujours observée en présence d'une toxicité maternelle [3 000 ppm (1 122 mg/m³) par inhalation chez le rat et 2 % dans l'eau de boisson chez la souris]. Ces types d'effets (retard d'ossification) sont souvent mentionnés dans les études en même temps que la toxicité maternelle.</p> <p>Dans la mesure où le PGME présente à la fois une faible toxicité générale et qu'aucune toxicité spécifique sur le développement n'a pu être observée à des doses relativement fortes en absence de toxicité maternelle, il est admis que le PGME n'est pas préoccupant vis-à-vis des effets sur le développement.</p> |

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

COMMENTAIRES

- Le PGME est commercialisé sous la forme d'un produit contenant majoritairement du 2PG1ME (isomère α), mais également une faible proportion de l'isomère- β le 1PG2ME (le plus souvent 0,5 % dans les préparations commerciales). Le 1PG2ME est classé dans la catégorie 2 (R61) des effets toxiques pour la reproduction (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (voir DEM 014).
- Les études expérimentales conduites sur différentes espèces (rat, souris, lapin) et testées à partir de deux voies d'exposition (orale et respiratoire) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du 2PG1ME, y compris à très fortes doses.
- Chez l'animal, le 2PG1ME semble être dépourvu de toxicité testiculaire. Chez les femelles, les effets observés sur la fertilité se produisent uniquement à de fortes doses (3 000 ppm).
- Les effets sur le développement (perte de poids et retard d'ossification) mis en évidence uniquement chez le rat sont le plus souvent associés à une toxicité maternelle, et semble résulter d'un processus secondaire à la dénutrition maternelle.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Deux études sur 2 générations ont été publiées. Elles ne montrent pas d'effet sur la fertilité en l'absence de toxicité chez la mère. En cas de difficulté à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

Exposition durant la grossesse

Le 2PG1ME a été testé selon des règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. D'après les résultats de ces études, on peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y aurait donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit. Cependant les produits commercialisés contiennent des traces de 2-méthoxy-1-propanol (isomère bêta) qui est toxique pour le développement. Il est donc prudent de considérer qu'une exposition à ce produit est possible et de ne pas exposer les femmes enceintes. En cas de certitude de l'absence de l'isomère dans le produit, le 2PG1ME est un solvant organique, et certaines précautions s'imposent. L'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. 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. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme. Chez l'animal, une atteinte du petit est décrite mais uniquement en cas de toxicité maternelle. Nous ne pouvons donc pas conclure. 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.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

* 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 2)
2PG1ME (2-Propylène Glycol 1-Méthyl Ether (isomère α))
(2004, actualisation 2009)**

| Sources d'information | Date du dossier ou de la bibliographie |
|--|---|
| ECB Risk assessment Summary risk assessment report | LP4 n° 406 |
| Etiquetage | Aucun |
| NTP CERHR | Aucun |
| NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB | Aucun Aucun Aucun |
| CCST | 14/01/1997 (maj dev) |
| ATSDR | Aucun |
| EPA / OPPT | Aucun |
| IRSST | Aucun |
| Arbete och Hälsa | Aucun |
| TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline | 03/05/2003 Aucun Aucun 03/12/2003 23 références |
| Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis) | Février 2009 |
| Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage | Aucun 1991 Aucun |
| Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology | 2001 |

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.