

FICHE DEMETER

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

N° DEM 018

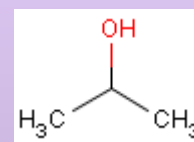
2-Propanol

Formule
C₃H₈O

Numéro CAS
67-63-0

Famille chimique
Alcools aliphatiques

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	Pas d'effet (à confirmer sur autre espèce)*
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet (à confirmer sur autre espèce)*
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale à fortes doses et en présence d'une toxicité maternelle (à confirmer)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale en période d'allaitement (en présence d'une toxicité maternelle) et mortalité au cours d'exposition post-natale (à confirmer)

* (1 seule voie d'exposition testée)

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

Synonymes

*Isopropanol ;
Alcool isopropylique ;
Propane-2-ol*

Names / Synonyms

*Isopropanol ;
Isopropyl alcohol ;
Propan-2-ol*

FT INRS

N° 66

www.inrs.fr/fichetox

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP mai 2000 l'UE).
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP mai 2000). IARC : groupe 3, la substance ne peut être classée du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1999). EPA : non classé.
Classification Reproduction	Non classé (ATP mai 2000).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 200 ppm (500 mg/m ³) (valeur MAK allemande). VLE = 400 ppm (980 mg/m ³) (valeur française).

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : volatil.
	Autre : odeur amère et âcre. Le seuil olfactif se situe entre 22 et 200 ppm.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 2,46 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, digestive, cutanée.
	Métabolisme : absorption rapide par voies respiratoire et digestive, faible par voie cutanée. Retrouvé dans tout l'organisme, il est métabolisé en partie en acétone (demi-vie sanguine de 22 heures chez l'homme), puis dans un stade ultérieur en acides acétique et formique dans le foie. Chez l'homme, une large partie de l'alcool sous forme inchangée est éliminée dans l'air expiré et dans les urines.
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
Bevan C, Tyler TR, Gardiner TH, Kapp RW Jr et al. - Two-generation reproduction toxicity study with isopropanol in rats. <i>J Appl Toxicol.</i> 1995 ; 15 (2) : 117-23.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations (exposition en continue)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle</p> <p><i>Substance</i> : 2-propanol</p> <p><i>Doses</i> : 100, 500 et 1 000 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue + lactation</p> <p><i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
Description des principaux effets observés	
<p>Le traitement a entraîné la mort de quelques femelles des générations parentales (2 pour chacune des générations F0 et F1 à la dose de 1 000 mg/kg/j et 1 femelle de génération F1 à la dose de 500 mg/kg/j), ainsi que la mort de deux mâles de génération F1 exposés à la plus faible dose. La cause de la mort de ces animaux n'a pu être déterminée ni par les examens cliniques, ni lors de l'autopsie.</p> <p>Aux deux plus fortes doses, des augmentations du gain de poids, du foie et des reins des femelles de la génération parentale F0 ont été observées. Chez les mâles adultes, les auteurs décrivent une hypertrophie centrolobulaire des hépatocytes chez les mâles F1 exposés à 1 000 mg/kg/j, ainsi qu'une néphropathie caractérisée par l'apparition de cylindres hyalins chez les mâles F0 et F1 exposés à la plus forte dose, et également chez les mâles F1 exposés aux doses de 100 et 500 mg/kg/j.</p> <p>À la dose de 1 000 mg/kg/j, l'indice d'accouplement des mâles F1 a atteint une valeur de 73 % significativement plus faible que celle du groupe témoin (93 %). La signification biologique de ce résultat n'est cependant pas claire. Les auteurs n'ont en effet observé aucune altération tissulaire des testicules, aucun effet sur l'appétit des femelles à s'accoupler, ou sur la taille des portées. De plus, aucune différence significative concernant la durée de la gestation, les indices de fertilité mâles ou femelles n'a été mise en évidence.</p> <p>Une baisse significative de 15 % de l'indice de survie des petits de première et seconde générations est décrite chez les animaux traités à la plus forte dose de 1 000 mg/kg/j, ainsi qu'une baisse significative du poids des petits de seconde génération (F2) de la naissance au 4^{ème} jour. À la dose de 500 mg/kg/j, cet indice est ponctuellement affecté (à 4 jours chez les petits de la génération F1 et du 1^{er} au 7^{ème} jours chez les petits de génération F2) et atteint rarement des valeurs significativement différentes de celles des groupes témoins correspondant. Ces effets seraient dus à la faible capacité des jeunes animaux à métaboliser le 2-propanol. Aucun effet n'a été observé sur les petits F1 et F2 exposés à la plus faible dose.</p> <p>À la plus forte dose de 1 000 mg/kg/j, 18 animaux sur 70 de la première génération sont morts, après la période de sevrage, entre le 21^{ème} et le 41^{ème} jours suivant leur naissance et donc exposés par gavage au 2-propanol. Cependant, aucun cas de mortalité ou d'autres signes de toxicité, effet sur le poids ou analyses post-mortem n'ont été décrits sur les petits des générations F1 ou F2.</p> <p>Les auteurs ont retenu la valeur de DSENO sur la reproduction de 500 mg/kg/j et considèrent la baisse du taux de survie des animaux exposés à 500 mg/kg/j comme non biologiquement significative.</p> <p>À l'inverse l'EPA a pris en compte cet effet et considère que la valeur de DSENO sur la reproduction est de 100 mg/kg/j.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Nelson BK, Brightwell WS, MacKenzie-Taylor DR, Khan A et al. - Teratogenicity of n-propanol and isopropanol administered at high inhalation concentrations to rats. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1988 ; 26 (3) : 247-54.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 3 500, 7 000 et 10 000 ppm (8,6 ; 17,3 et 24,7 mg/L)
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)	<i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j
	<i>Animal</i> : rat	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j19
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : 2-propanol	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les femelles en gestation exposées à la plus forte dose présentaient en fin de journée des signes de narcose. À cette même dose, la diminution significative de la consommation de nourriture pendant le traitement s'est accompagnée d'une perte de poids visible dès le début du traitement, ainsi que d'une diminution du gain pondéral. À la dose intermédiaire, les auteurs décrivent une démarche hésitante, une baisse de consommation de nourriture et une diminution du gain de poids. La dose de 3 500 ppm n'a eu aucun effet sur les femelles gestantes.</p> <p>Seules 9 sur 15 des femelles accouplées (sperme positif) exposées à la dose de 10 000 ppm étaient gravides (100 % des témoins). Dans ce groupe exposé, les auteurs ont pu observer une augmentation significative du taux de résorptions/portée (59 % à comparer avec le taux de 6 % dans le groupe témoin). Aucun effet sur les indices de reproduction maternelle n'a été observé aux deux plus faibles doses.</p> <p>Une baisse du poids des fœtus est décrite à toutes les doses d'exposition, bien que la signification toxicologique soit, pour la plus faible dose, incertaine.</p> <p>L'augmentation significative de l'incidence de malformations squelettiques (principalement des vertèbres cervicales, côtes surnuméraires ou manquantes) est visible sur les animaux exposés <i>in utero</i> aux deux plus fortes doses. Le traitement administré à la dose de 3 500 ppm n'a eu aucun effet sur le développement des fœtus.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et sur le développement est de 3 500 ppm.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Tyl RW, Masten LW, Marr MC, Myers CB et al. - Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1994 ; 22 (1) : 139-51.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 0, 400, 800 et 1 200 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : -
	<i>Animal</i> : rat	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : oui
	<i>Substance</i> : 2-propanol	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Des létalités maternelles ont été observées dans les groupes exposés à 1 200 mg/kg/j et 800 mg/kg/j, à des taux respectifs de 8 et 4 %. À la plus forte dose, les auteurs décrivent également une diminution significative du gain de poids corporel et du poids de l'utérus chez les femelles gravides. Par ailleurs, le traitement, aux différentes doses testées, n'a eu aucune incidence sur la consommation de nourriture et n'a entraîné l'apparition d'aucun signe clinique particulier. L'autopsie des animaux n'a révélé aucune anomalie.</p> <p>Le 2-propanol n'a eu, quelle que soit la dose testée, aucun effet sur les pertes pré ou post-implantatoires, sur le rapport des sexes des fœtus ou sur la taille des portées.</p> <p>Une baisse significative, dose-dépendante, du poids des fœtus a été observée dans les groupes d'animaux exposés <i>in utero</i> à 1 200 et 800 mg/kg/j.</p> <p>Aucune malformation externe, viscérale ou squelettique, pouvant être associée au traitement, n'a été observée.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle ou fœtale est de 400 mg/kg/j.</p>	

Références bibliographiques	Protocole
Tyl RW, Masten LW, Marr MC, Myers CB et al. - Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1994 ; 22 (1) : 139-51.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-propanol</p> <p><i>Doses</i> : 0, 120, 240 et 480 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>À la plus forte dose de 480 mg/kg/j, le 2-propanol a causé la mort de 4 femelles gravides sur 15. Les effets toxiques se sont également traduits par une baisse significative du gain de poids et de la consommation de nourriture. Aucun effet sur le poids du foie ou de l'utérus n'a été observé. Les auteurs décrivent également dans ce même groupe l'apparition de plusieurs signes cliniques (vasodilatation périphérique, cyanose, léthargie, difficulté respiratoire et diarrhée). Aucun effet n'a été observé dans les groupes d'animaux exposés aux deux autres doses de 240 et 120 mg/kg/j.</p> <p>Aucun effet sur les nombres de corps jaune, d'implantation par site (viable ou non), de pertes pré ou post-implantatoires, sur le rapport des sexes des fœtus ou sur la taille des portées n'a été décrit.</p> <p>La baisse de poids des fœtus, observée dans le groupe exposé à la plus forte dose, n'a pas atteint une valeur statistiquement significative.</p> <p>Aucune malformation externe, viscérale ou squelettique, pouvant être associée au traitement, n'a été observée.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle est de 240 mg/kg/j.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 480 mg/kg/j.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Bates HK, McKee RH, Bieler GS, Gardiner TH et al. - Developmental neurotoxicity evaluation of orally administered isopropanol in rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1994 ; 22 (1) : 152-58.	<p><i>Étude</i> : développement post-natal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-propanol</p> <p><i>Doses</i> : 200, 700 et 1 200 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j21 + lactation <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Parmi les femelles gravides exposées à la plus forte dose, une n'a pas survécu au traitement (j15).</p> <p>Chez les femelles survivantes, aucun effet sur la durée de la gestation, la consommation de nourriture, les poids du corps, du foie ou des reins, n'a été noté, ni aucun signe clinique particulier.</p> <p>Aucun effet sur le taux de survie des petits, le gain de poids, le rapport des sexes n'a été décrit. Les indicateurs sur le développement sexuel de ces animaux n'ont pas été modifiés.</p> <p>Le traitement n'a entraîné aucune modification des résultats aux différents tests d'activité motrice, de mémoire ou d'apprentissage réalisés sur les animaux 68 jours après leur naissance. À l'autopsie, aucune modification du poids des différentes parties du cerveau n'a été décrite.</p> <p>Par ailleurs, les examens histologiques réalisés sur 4 des petits par portée (2 au 22^{ème} jour et 2 au 68^{ème} jour) n'ont révélé aucune atteinte du système nerveux central et périphérique liée au traitement.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle est de 700 mg/kg/j.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 1 200 mg/kg/j.</p>
Autres données pertinentes	Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .

- *Avis relatif à la classification du 2-Propanol dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne) : Propan-2-ol. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1995 (non publié).*

Fertilité : Aucun effet sur la fertilité ou sur le taux de survie des petits n'a été clairement démontré à des doses non-toxiques pour les parents. Seule l'augmentation de la mortalité fœtale et la baisse du taux de survie des petits après la naissance sont observées uniquement à des doses entraînant une toxicité parentale significative. Aucune classification n'est proposée.

Développement : Par voie orale, de légers effets sur le développement (faible retard de croissance pondérale) sont observés uniquement à des doses fortement toxiques pour les mères.

Par inhalation, les effets significatifs sur le développement sont également associés à une forte toxicité maternelle. Seule une très légère diminution du poids des fœtus est observée à une dose non toxique pour les mères. Cette observation ayant une signification toxicologique incertaine, à laquelle s'ajoute les résultats d'autres études, aucune classification n'a été proposée.

- Une valeur de 420 mg/kg/j (benchmark dose), extrapolée à partir des données obtenues chez l'animal, a été établie comme ne produisant pas d'effet toxique pour la reproduction ou le développement chez l'homme (Allen B, Gentry R, Shipp A, Van Landingham C - Calculation of benchmark doses for reproductive and developmental toxicity observed after exposure to isopropanol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1998 ; 28 (1) : 38-44).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les effets du 2-propanol sur la fertilité ont été testés selon une étude adéquate de bonne qualité. Aucun signal d'alerte n'a été détecté.

En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

Exposition durant la grossesse

Le produit a été testé selon les 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 (les effets observés dans une étude ne le sont qu'à des doses très élevées, entraînant une toxicité importante chez la mère). 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, 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 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.

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 1) Isopropanol (2003, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Étiquetage	U024 (août 1995)
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR Web tables CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	05/03/2003 30/01/1991 03/05/1999 Aucun 85 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	2001 1991 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.