

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 014

# 2-Méthoxypropanol (1PG2ME)

### Formule

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>

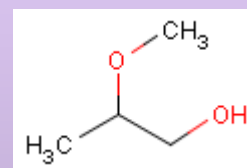
### Numéro CAS

1589-47-5

### 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	Diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires (à confirmer)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Augmentation des pertes implantatoires (à confirmer)
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pertes post-implantatoires, résorptions, effet tératogène (malformations du squelette et du cœur, fente palatine)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

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

### Synonymes

Ether 2-méthylque du propylène glycol ;  
1-Propylène glycol 2-méthyl éther (isomère β) ;  
2-Méthoxy-1-propanol

### Names / Synonyms

1-Propylene ;  
Glycol 2-methyl ether (isomere β)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (ATP décembre 1998 ; non suspecté mutagène par analogie structurale à l'EGME).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP décembre 1998) (Cat. 1B, phrase de risque H 360 CLP).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 5 ppm (valeur MAK allemande).

### FT INRS

Pas de fiche

### Biotox

([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox))

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression.
	<b>Solubilité</b> : dans l'eau et les solvants. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	<b>Volatilité</b> : faible.
	<b>Autre</b> : non commercialisé sous cette forme, il est présent sous forme d'impuretés (< 5 %) dans les préparations du 2PG1ME (isomère $\alpha$ , n° CAS : 107-98-2).
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 3,745 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée, digestive.
	<b>Métabolisme</b> : l'absorption cutanée sous forme de vapeur chez l'homme contribuerait de 5 à 10 % de la dose interne totale, soit environ deux fois moins que chez le rat (estimation à partir d'un modèle PBPK). Chez l'animal, il conduit principalement à la formation d'acide méthoxypropionique (MPA) ; le temps de demi-vie plasmatique est compris entre 20 et 40 minutes. Élimination par les urines (70-80 %) principalement sous forme de 2-MAP (plus de 93 %) et dans l'air expiré sous forme de CO <sub>2</sub> (10-20 %). Il semble que chez l'homme, la transformation du 1-PG2ME en 2-MPA soit moins importante (données de l'industrie non publiée, réalisées sur hépatocytes <i>in vitro</i> ) (Impuretés toxiques pour la reproduction dans les produits contenant du 1-méthoxy-propan-2-ol ou son acétate. Pertinence sanitaire du seuil de 0,5% pour l'impureté bêta et son acétate 1PG2ME et 1PG2MEA. Avis de l'Afsset. Rapport du groupe d'experts. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2007 : 63 p.). Malgré l'absence de donnée spécifique concernant le 2-méthoxypropanol, il est admis que les éthers de glycol passent la barrière fœto-placentaire.
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Hellwig J, Klimisch HJ, Jackh R - Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1994 ; 23 (4) : 608-13.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Voie d'exposition</i> : inhalation  <i>Animal</i> : lapin  <i>Sexe</i> : femelle  <i>Substance</i> : 1PG2ME</p> <p><i>Doses</i> : 145, 225, 350 et 545 ppm  <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : ligne 414  <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Une toxicité maternelle est observée uniquement à la plus forte dose de 545 ppm (diminution de la prise de poids et du poids de l'utérus en fin de gestation).</p> <p>Une augmentation dose-dépendante des pertes post-implantatoires et des résorptions, avec pour conséquence un nombre réduit de fœtus vivants, est décrite à partir de 350 ppm. Dans ces deux groupes les plus exposés, le poids des fœtus est significativement plus faible que celui des animaux du groupe témoin.</p> <p>Des malformations fœtales sont décrites aux 3 plus fortes doses ; le taux de malformations est de 100 % à 545 ppm. Les anomalies au niveau des côtes et les fusions sternales, rares dans le groupe exposé à 225 ppm, sont parmi les malformations les plus fréquemment décrites. Exceptés 2 cas de fentes palatines observés dans le groupe exposé à 350 ppm, des aplasies des os du métatarse (avec parfois absence de phalanges) et des malformations cardiaques sont visibles uniquement dans le groupe le plus exposé. Seul 1 fœtus sur 45 a présenté une anomalie morphologique à la dose de 145 ppm (DSENO effet tératogène et embryotoxique de 145 ppm).</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Merkle J, Klimisch HJ, Jackh R - Prenatal toxicity of 2-methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1987 ; 8 (1) : 71-79.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Voie d'exposition</i> : inhalation  <i>Animal</i> : rat  <i>Sexe</i> : femelle  <i>Substance</i> : 1PG2ME</p> <p><i>Doses</i> : 1 000, 2 000 et 3 000 ppm  <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Au cours de cette pré-étude, où seuls 5 animaux par groupe ont été testés, les auteurs ont constaté chez les femelles gestantes à partir de l'exposition à 2 000 ppm les signes d'un état léthargique, accompagné d'une respiration pulsative dans le groupe d'animaux exposés à 3 000 ppm (DSENO toxicité maternelle de 1 000 ppm).</p> <p>Des malformations vertébrales sont visibles dans les 3 groupes exposés, d'intensité croissante selon les doses, ainsi que la présence de côtes surnuméraires à la plus forte concentration de 3 000 ppm (DMENO de 1 000 ppm).</p>	

## Données animales parues après la classification

Références bibliographiques	Protocole
Carney EW, Johnson KA - Comparative developmental toxicity of the glycol ether metabolites, methoxyacetic acid and methoxypropionic acid. <i>Teratology</i> . 2000 ; 61 (6) : 454.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)  <i>Animal</i> : lapin  <i>Sexe</i> : femelle  <i>Substance</i> : acide méthoxypropionique (MPA)</p> <p><i>Doses</i> : 10, 26, et 78 mg/kg/j  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j19  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les signes d'une toxicité maternelle ont été observés aux deux plus fortes doses (DSENO maternelle de 10 mg/kg/j).</p> <p>Seule la dose la plus forte de 78 mg/kg/j a eu une incidence sur le développement embryonnaire et fœtal. Ces effets, observés à une dose toxique pour les mères, se sont traduits par une diminution du poids des fœtus, l'augmentation du nombre de variations squelettiques, et plus rarement de malformations au niveau des membres et des phalanges.</p> <p>Les auteurs font remarquer qu'en ce qui concerne la fœtotoxicité, la valeur de DSENO de 26 mg/kg/j pour une exposition au MPA (métabolite principal du 1PG2ME) est environ 10 fois supérieure à celle du MAA (2,5 mg/kg/j) (principal métabolite de l'EGME).</p>
Références bibliographiques	Protocole
Lemazurier E, Lecomte A, Robidel F, Bois FY - Propylene glycol monomethyl ether. A three-generation study of isomer beta effects on reproductive and developmental parameters in rats. <i>Toxicol Ind Health</i> . 2005 ; 21(1-2) : 33-40.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 3 générations (partielle)  <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)  <i>Animal</i> : rat  <i>Sexe</i> : femelle, mâle  <i>Substance</i> : prép. Commerciale A, PGME <math>\alpha</math> à 99,5% et PGME <math>\beta</math> à 0,5 % ; prép. Commerciale B, PGME <math>\alpha</math> à 98,5 % et PGME <math>\beta</math> à 1,5 %</p> <p><i>Doses</i> : 0, 2, 5, 10, 15 %  <i>Modalité de traitement</i> : 64 jours pour les mâles avant accouplement, 15 jours pour les femelles  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Seule la première génération parentale a été exposée.</p> <p>L'effet le plus pertinent de cette étude est une diminution significative du nombre de spermatozoïdes épидидymaires chez les mâles de première génération exposés à partir d'une dose d'isomère <math>\beta</math> de 14,55 mg/kg/j (soit 10 % de la préparation B).</p> <p>Une diminution de la taille des portées (pertes implantatoires) a été notée chez les femelles exposées à un mélange contenant 16,75 mg/kg/j de 1PG2ME (soit 10 % de la préparation A).</p> <p>Une valeur de NOAEL de 11,5 mg/kg/j a été mise en évidence pour la fertilité des mâles (exposition subchronique).</p>

## Autres données pertinentes

Pas d'étude sur cellules germinales disponible *in vivo*.

## COMMENTAIRES

- Le 1PG2ME est, dans le sang ou au niveau des muqueuses, très rapidement formé par hydrolyse de son acétate (acétate de 2-méthoxypropyle). De ce fait, les conclusions relatives à la toxicité de l'acétate de 2-méthoxypropyle sur le développement s'appliquent également au 1PG2ME (voir fiche acétate de 2-méthoxypropyle).
- Des données récentes ont confirmé chez le rat une transformation rapide et complète du 1PG2ME en acide méthoxypropionique (MPA). De ce fait, les études réalisées à partir de l'exposition au MPA, principal métabolite du 1PG2ME, contribuent à déterminer les effets toxiques de cette substance sur le développement. Le niveau sanguin de MPA correspondant à l'absence d'effet sur le développement de 0,5 mM (DSENO) a été observé consécutivement à l'administration d'une dose unique de 67,5 mg/kg de 1PG2ME (Pottenger LH, Dryzga MD, Hansen SC 1999. 2-Methoxypropionic acid (2-MPA) : blood time course of 2-MPA following oral gavage administration of 2-MPA and  $\beta$ -PGME to female New Zealand white rabbits. Unpublished report HET DR0035-3855-033. Toxicology & Environmental Research and Consulting, Dow Chemical, Midland, Michigan, USA. Glycol Ethers TS&D/H&ES, Dow Chemical, Midland, Michigan, USA. In: The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man (Fourth Edition). Volumes 1 et 2. Technical Report 95. Bruxelles : ECETOC ; 2005 : 202 p., 497 p.). Par ailleurs, la cinétique d'élimination de cet acide, plus lente chez le lapin que chez le rat, expliquerait la différence de sensibilité observée selon les espèces étudiées (lapin plus sensible que le rat) (Cicoletta A, Hardin B, Johanson G (Eds) - Proceedings of the International Symposium on health hazards of glycol ethers. *Occup Hyg. Risk Manage Occup Hazards*. 1996 ; 2 (1-6) : 1-456).
- Une baisse de la fertilité des mâles et des femelles, ainsi qu'une atteinte de la survie de leur progéniture, a pu être observée à partir d'une étude sur deux générations réalisée sur des rats exposés à la concentration de 3 000 ppm d'une préparation de 2PG1ME contenant 1,9 % de 1PG2ME (DEM 038). La dose sans effet sur la fertilité de 1 000 ppm correspond à une concentration de 1 324 mg/kg/j de 2PG1ME et 26 mg/kg/j de 1PG2M1. Par ailleurs, des travaux préliminaires (étude non conventionnelle de reproduction sur 3 générations) évoquent un effet du 1PG2ME sur la baisse du taux de spermatozoïdes épидидymaires (travaux à confirmer).
- *Avis relatif à la classification du 1PG2ME dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses) : le 2-méthoxypropanol et son acétate doivent être classés pour cet aspect de la toxicité, étant donné les résultats des essais de toxicité sur le développement, effectués par inhalation sur deux espèces (rat et lapin). Les effets embryo- et fœtotoxiques et les effets tératogènes s'exercent avec une intensité différente selon l'espèce. (2-Methoxypropanol-1. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1996 (non publié)).*
- Il est fortement probable, eu égard à l'analogie structurale avec le méthoxyéthanol, que des facteurs métaboliques (biotransformation en MPA et élimination de cet acide) soient à l'origine de ces différences interspécies. Le rôle déterminant de facteurs métaboliques liés à l'espèce dans l'installation de phénomènes toxiques sur le développement et la méconnaissance du métabolisme chez l'homme pourraient inciter à limiter dans l'immédiat la classification à la catégorie 3 (lapin, plus sensible que le rat).  
Toutefois, la présence d'une fonction alcool primaire de l'isomère 2-méthoxypropanol implique chez l'homme le passage par la voie métabolique de l'alcool déshydrogénase et la formation d'acide méthoxypropionique, un schéma métabolique qui, pour l'homologue inférieur le méthoxyéthanol, conduit à une toxicité sur le développement et une classification catégorie 2. Pour cette raison, la classification proposée pour le 2-méthoxypropanol et son acétate est reprotoxique cat. 2 ; R61 : *cette substance est classée comme présentant pendant la grossesse un risque d'effets néfastes pour l'enfant.*

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le 2-méthoxypropanol a été testé vis-à-vis de la fertilité dans une étude chez le rat, qui a montré une atteinte de la fonction reproductrice chez les mâles (diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires) et chez les femelles (augmentation des pertes implantatoires).

Cependant, la qualité méthodologique de cette étude est jugée insuffisante, et ces effets peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux.

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 2-méthoxypropanol a été testé selon des études de bonne qualité méthodologique chez le lapin, et de qualité moindre chez le rat. Des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement intra-utérin ont été détectés : augmentation de la létalité *in utero*, tératogénicité (malformations squelettiques et cardiaques).

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B CLP), l'exposition professionnelle au 1PG2ME est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

### **Exposition durant l'allaitement**

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

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

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

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

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) 1PG2ME (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>Etiquetage</b>	1996 (D067)
<b>ECB</b>	Aucun
<b>CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>Bases de données bibliographiques</b>	
INRS-Biblio	Février 2009
Toxline	
DART	
Medline	
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	Aucun
Frazier et Hage	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.