

FICHE DEMETER

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

N° DEM 098

2-Butoxyéthanol

Formule

C₆H₁₄O₂

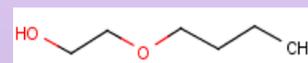
Numéro CAS

111-76-2

Famille chimique

Ether de glycol

Formule éclatée



Synonymes

EGBE ;
Butylglycol ;
Ether monobutylique de
l'éthylène-glycol

Names / Synonyms

2-Butoxyethanol ;
Ethylene glycol monobutyl
ether ;
Butyl Cellosolve

FT INRS

N° 76

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

(www.inrs.fr/biotox)

Glossaire

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
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Atteinte du cycle œstral et baisse du poids de l'utérus
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale en présence d'une toxicité maternelle. Non tératogène
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : létalités fœtales, retard d'ossification en présence d'une toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : faible baisse de poids néonatal (3 %)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Augmentation du poids relatif des reins (femelles) et du foie (mâles et femelles)

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 : Groupe 3 (2006). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP Août 2001).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 9,8 mg/m ³ (2 ppm) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. Son caractère amphiphile, comme tous les éthers de glycol, favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
	Volatilité : modérément volatil (tension de vapeur : 0,1 kPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 118,20 • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log K_{OW} = 0,83$
	Autre : odeur légèrement éthérée.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,91 mg/m ³
Toxicocinétique et métabolisme	Voies d'expositions : essentiellement par inhalation et par voie cutanée.
	<p>Métabolisme : il est efficacement absorbé par voie pulmonaire (55 à 60 %), cutanée (y compris sous forme de vapeur). Une fois absorbé, on le retrouve majoritairement dans la circulation sanguine, le foie, les muscles et les testicules. Il est rapidement métabolisé au niveau du foie principalement en acide butoxyacétique, puis éliminé dans les urines avec une demi-vie d'élimination de 4 à 6 heures. Une partie de la dose absorbée est métabolisée en CO₂ et excrétée dans l'air expiré. De faibles quantités de 2-butoxyéthanol inchangé (2 %) sont également excrétées dans les urines.</p> <p>Malgré l'absence de données spécifiques concernant l'EGBE, il est admis que les éthers de glycol passent la barrière fœto-placentaire.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
European Chemicals Bureau - European Union Risk Assessment Report. 2-Butoxyethanol. EUR 22501 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2008 : 418 p.	<p>Effets sur la reproduction et le développement</p> <p>Chez l'homme, toutes les études épidémiologiques sur les éthers de glycol, à l'exception d'une seule (Shaw et al., 1999), ont montré une augmentation du risque de malformations (fentes labiales, anomalies du tube neural) (Ha, 1996 ; Cordier et al., 2001 ; Maldonado et al., 2003). Aucune de ces études ne permet néanmoins de conclure quant aux effets spécifiques de l'EGBE sur le développement chez l'homme. En effet, ces études, où les mères sont exposées à plusieurs éthers de glycol dont certains comme l'EGME ou d'autres sont déjà reconnus toxiques pour le développement, ne permettent pas d'imputer les effets observés à l'EGBE en particulier.</p>
Synthèse des données humaines	
Les données épidémiologiques ne permettent pas d'écarter un risque sur le développement chez l'humain.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
European Chemicals Bureau - European Union Risk Assessment Report. 2-Butoxyethanol. EUR 22501 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2008 : 418 p.	<p>Toxicité sur la reproduction</p> <p>Contrairement à l'EGME et l'EGEE, l'EGBE ne semble pas avoir d'effet spécifique sur la fertilité (aucun effet n'a été observé lors d'une étude de reproduction sur deux générations et aucune altération macroscopique ou microscopique des organes de la reproduction n'a été décrite au cours des études de toxicité à doses répétées aux doses n'entraînant pas de toxicité systémique marquée). Une NOAEL sur la fertilité de 720 mg/kg a été déterminée à partir de l'étude sur la reproduction (il convient de noter que les effets observés aux plus fortes doses testées sont probablement dus à la toxicité générale).</p> <p>Toxicité sur le développement</p> <p>Si les études de toxicité sur le développement réalisées par différentes voies d'administration n'ont jamais mis en évidence d'effet tératogène, elles ont en revanche fréquemment permis d'observer des effets embryo et fœtotoxiques (résorptions et létalité) toujours en présence d'une toxicité maternelle (anémie hémolytique régénérative) (RTI, 1988 ; Wier et al., 1987 ; Schuler et al., 1984 ; Tyl et al., 1984 ; Nelson et al., 1984). La toxicité fœtale s'accompagnait également d'une augmentation de l'incidence des variations squelettiques, qui sont généralement décrites comme étant des retards d'ossification. Dans les études <i>in vitro</i>, les effets de l'EGBE et de son métabolite principal (l'acide 2-butoxyacétique) sur le développement sont toujours associés à des effets sur la croissance. Les effets de l'EGBE sur le fœtus sont très certainement liés à la toxicité maternelle. Des études antérieures ont en effet pu établir un lien de causalité entre l'hématotoxicité maternelle et les effets de l'EGBE sur le développement (résorptions, retards de croissance et variations squelettiques).</p> <p>Chez les petits rongeurs, l'hématotoxicité survient généralement à de faibles doses d'EGBE, quelle que soit la voie d'administration. L'espèce humaine est, en revanche, très peu sensible à l'effet hémolysant de l'EGBE. Dans ces études, l'hémolyse est souvent observée très rapidement. En raison des propriétés hématotoxiques de l'EGBE, les études sur le développement devraient bénéficier d'un suivi quotidien du taux d'hémolyse. Par ailleurs, les femelles sont, chez le rat et la souris, plus sensibles aux effets hémolytiques de l'EGBE que les mâles. L'ensemble de ces données permettent de démontrer que les concentrations d'EGBE testées dans les études sur le développement sont suffisantes pour entraîner de sévères anémies maternelles dont l'intensité peut à elle seule avoir des répercussions sur la vie embryo/fœtale. Ces données permettent de conforter l'hypothèse selon laquelle les effets de l'EGBE sur le développement seraient dus à l'anémie maternelle consécutive aux effets hémolytiques de l'EGBE.</p> <p>Finalement, les études animales n'ont pas permis de définir une DSENO sur le développement pertinent pour l'homme. À partir des études de cinétique et du modèle SAR (relation structure activité) avec les autres éthers de glycol, on peut supposer que la toxicité de l'EGBE sur le développement chez l'homme ne peut se produire en absence de toxicité maternelle. Par conséquent, cet effet ne semble pas pertinent dans le cadre de l'évaluation des risques pour l'homme.</p>

Synthèse des données animales

Les effets de l'EGBE sur la fertilité des femelles (allongement du cycle œstral, augmentation du poids de l'utérus, etc.) seraient consécutifs aux effets hémolytiques de la substance chez la rate. L'EGBE ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité des mâles.

Chez l'animal, une toxicité embryonnaire et fœtale est observée aux doses entraînant une toxicité maternelle. L'effet hémolytique semble être déterminant dans l'apparition de ces effets. L'EGBE n'est pas tératogène.

Autres données pertinentes

Test *in vitro* négatif sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (Chiewchanwit T, Au WW – Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster ovary (CHO-AS52) cells. *Mutat Res.* 1995 ; 334 (3) : 341-46), test d'adduits d'ADN négatif sur cellules testiculaires de rat exposés *in vivo* (Keith G, Coulais C, Edoth A, Bottin MC et al. – Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats and in subchronic treated v-HA-ras transgenic mice. *Occup Hyg. Risk Manag Occup Hazard.* 1996 ; 2 (1-6) : 237-49).

COMMENTAIRES

- Chez l'animal, ce n'est pas l'EGBE, mais son principal métabolite, l'acide butoxyacétique (BAA) qui est directement responsable de l'hémolyse et par l'intermédiaire de cette dernière, des effets sur la fertilité et le développement fœtal.
- Les données cliniques et épidémiologiques confirment la faible sensibilité de l'espèce humaine aux effets hémolytiques de l'EGBE. Une étude *in vitro* a en effet montré que l'homme serait environ 100 fois moins sensible aux effets hémolytiques du BAA que le rat (Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. Expertise collective. Paris : Les Éditions INSERM ; 2006 : 147 p.).
- Les conclusions de l'évaluation des risques de l'ECB ont été reprises dans le tableau précédent. Dans ce même rapport, il est signalé que des effets sur la fertilité ont été décrits chez la souris (une baisse du nombre de portées/couple et du nombre de petits par portée) dans une étude d'accouplement continu sur deux générations chez les animaux exposés aux deux plus fortes doses de 1 340 et 2 050 mg/kg/j. L'effet serait consécutif à une atteinte de la fertilité des femelles qui présentaient aux fortes doses (1 % dans l'eau de boisson, soit 1 830 mg/kg) un allongement du cycle œstral. Par ailleurs, une étude par voie orale chez la souris (eau de boisson 750 à 6 000 ppm) a mis en évidence une baisse de poids de l'utérus et un allongement du diestrus chez les femelles exposées à partir de 4 000 ppm. Selon les auteurs, l'effet hémolytique de l'EGBE serait responsable des effets sur la baisse de fertilité des femelles.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'EGBE a été testé selon une étude adéquate de bonne qualité. Aucun signal d'alerte n'a été retenu comme pertinent. En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

Exposition durant la grossesse

Le 2-Butoxyéthanol a été testé selon les règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Des effets ont été observés uniquement en cas d'hémolyse, mécanisme qui n'est pas retenu comme pertinent pour l'homme. 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 (somnolence, 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 autres « 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) Éthylène glycol butyl éther (EGBE) (2008, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	LP4 n° 408 (Draft 2005)
IUCLID	18/02/2000
Etiquetage	Non cherché
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	TER88076 (25/01/1989° ; TER88141 (non trouvé) Aucun Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	24/06/2005 Aucun 22/07/2003 09/02/2004 14 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

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.