

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets
sur la santé et des méthodes
de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail
pour le 2-butoxyéthanol

[n° CAS : 111-76-2]

- **Avis de l'Afsset**
- **Rapport d'expertise collective**

))) afsset.)))

Décembre 2008



Le Directeur général par interim

Maisons-Alfort, le 09/12/2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

**Relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition
à des agents chimiques en milieu professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour
le 2-Butoxyéthanol**

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque.

L'Afsset a été saisie le dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST) par le ministère chargé du travail afin de mener la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 13 juin 2005 par la Direction Générale du Travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 2-butoxyéthanol ainsi que son dérivé acétylé correspondant, l'acétate de 2-butoxyéthanol.

Contexte

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL dans sa

dénomination anglaise) a rendu un avis sur les effets sanitaires du 2-butoxyéthanol en janvier 1996. Ce comité européen a recommandé, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite (8 heures) de 20 ppm (98 mg/m³) et une valeur limite court terme (VLCT) sur 15 minutes de 50 ppm (246 mg/m³) (cf. SCOEL/SUM/70C de janvier 1996). Il a également recommandé l'attribution d'une mention « peau » pour indiquer que l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol peut contribuer substantiellement à la charge corporelle.

Ces valeurs ont ainsi été reprises lors de l'élaboration de la directive européenne 2000/39/CE qui fixe des valeurs limites européennes indicatives.

En France, l'arrêté du 30 juin 2004, qui transpose en droit français la directive 2000/39/CE, a pris en compte les résultats des travaux des deux groupes d'experts mis en place en 2001 par le ministère chargé du travail sous l'égide du Conseil Supérieur de la Prévention des Risques Professionnels.

Dans la mesure où le 2-butoxyéthanol faisait à cette époque l'objet d'une proposition par la France de classification européenne comme cancérigène de catégorie 3, le groupe d'expert chargé de l'expertise sur les effets sanitaires a recommandé en octobre 2003 une VLEP - 8 heures de 2 à 5 ppm dans la mesure où une protection vis-à-vis d'effets cancérigènes s'avérerait nécessaire ou de 20 ppm dans le cas contraire. Dans l'attente du résultat des discussions européennes, le ministère chargé du travail a retenu à titre conservatoire la valeur de 2 ppm dans l'arrêté de juin 2004.

Parallèlement à la parution de cet arrêté, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a émis en juin 2004 un avis sur le 2-butoxyéthanol. Cet avis indique que cette substance est « inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme, en raison du niveau insuffisant des indications chez l'homme et des indications limitées chez l'animal de laboratoire ».

En septembre 2004, les experts européens chargés de rendre un avis sur les propositions d'étiquetage et de classification des substances chimiques ont décidé de ne pas classer le 2-butoxyéthanol comme cancérigène de catégorie 3.

Dans ce contexte scientifique, le ministère chargé du travail a saisi l'Afsset afin de pouvoir décider du niveau adéquat à retenir pour les valeurs limites d'exposition professionnelle du 2-butoxyéthanol et de son acétate.

Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté deux rapporteurs parmi les experts de ce CES pour la réalisation de rapports de synthèse.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Cet avis est basé pour les aspects scientifiques sur le rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 2-butoxyéthanol de juillet 2008. Ce rapport a été adopté par le comité d'experts spécialisé le 03 juillet 2008.

Avis et recommandations de l'Afsset

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Afsset recommande de fixer pour le 2-butoxyéthanol :

- une **valeur limite (8h) de 10 ppm** (soit 49 mg/m³) ;
- une **VLCT de 50 ppm** (soit 246 mg/m³) ;
- de maintenir une **mention « peau »**.

Il est recommandé de fixer une valeur limite (8h) pour le 2-butoxyéthanol à 10 ppm (soit 49 mg/m³) afin de prévenir d'éventuels effets irritants chroniques, potentiellement précurseurs d'autres types d'effets toxiques sur les lieux de travail.

Afin de limiter les pics d'exposition, il est par ailleurs recommandé de fixer une VLCT à 50 ppm (soit 246 mg/m³) afin de prévenir d'éventuels effets irritants aigus. Cette valeur est identique à la valeur de 50 ppm recommandée par le SCOEL en 1996.

La mention « peau » pour le 2-butoxyéthanol doit être maintenue afin de prévenir d'éventuels effets systémiques car il existe des études chez l'animal et chez l'homme qui indiquent que cette substance peut être absorbée après une exposition par voie dermique et ainsi contribuer à une augmentation substantielle de la charge corporelle.

En outre, après analyse, il est conclu qu'il existe une méthode de mesure validée convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Cette méthode permet non seulement la mesure de la valeur limite 8 heures de 10 ppm (soit 49 mg/m³) mais également celle de la VLCT à 50 ppm (soit 246 mg/m³).

Enfin, considérant que la mention « peau » est justifiée et que la pénétration cutanée n'est pas prise en compte pour la détermination des valeurs limites atmosphériques, l'Afsset préconise de compléter ce travail d'expertise par le développement de valeurs de référence biologique pour le 2-butoxyéthanol pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique des expositions. Ces valeurs pourraient ainsi compléter le dispositif réglementaire français actuel de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

Le Directeur général par intérim



Henri POINSIGNON

**Expertise en vue de la fixation de valeurs limites
d'exposition à des agents chimiques en milieu
professionnel**

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des
niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le**

2-BUTOXYETHANOL [N° CAS : 111-76-2]

**RAPPORT
d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en
milieu professionnel »**

Juillet 2008

Mots clés

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, éthers de glycol, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, butoxyéthanol, solvant organique, EGBE, butylglycol

ADOPTION DU RAPPORT D'EXPERTISE PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 03/07/2008 :

Président

M. François Paquet

Membres

M. BINET Stéphane ;
Mme DIERS Brigitte ;
Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;
M. DROZ Pierre-Olivier ;
M. FALCY Michel ;
Mme FALSON Françoise ;
M. FASTIER Antony ;
Mme IWATSUBO Yuriko ;
Mme Kerdine-Roemer Saadia ;
M. LECARPENTIER Christian ;
Mme MATRAT Mireille ;
Mme RAMBOURG Marie-Odile
M. SANDINO Jean-Paul ;
M. SOYEZ Alain ;
Mme STOKLOV Muriel ;
M. VIAU Claude ;
M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Dominique Brunet - référente scientifique du CES - Afsset

Mme Mounia El Yamani - secrétaire scientifique du CES - Afsset

Contribution scientifique

Mme Muriel Mazzuca - Afsset

M. Hugues Modelon - Afsset

Mme Amandine Paillat - Afsset

Mme Anne Thuret - Afsset

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel - Afsset

PREAMBULE

Le dispositif français d'établissement des Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) comporte trois phases successives et distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante confiée à l'Afsset ;
- une phase d'élaboration par le ministère chargé du travail d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil Supérieur de Prévention des Risques Professionnels (CSPRP) et de la Commission Nationale d'Hygiène et de Sécurité du Travail en Agriculture (CNHSTA) qui permet de déterminer d'éventuels délais d'application liés aux problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du Plan Santé au Travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », consistent à déterminer des niveaux de concentration de polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population homogène qui ne comprend ni d'enfants ni de personnes âgées.

Ces niveaux de concentration sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou toxicologiques. La détermination de ces concentrations sans effet pour la santé humaine nécessitent généralement de choisir des facteurs de correction applicables aux valeurs identifiées directement par les études. Le choix de ces facteurs permet de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

- une Valeur Limite d'Exposition Professionnelle - 8 heures (VLEP - 8 h) : il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP - 8 h est censée protéger à moyen et long termes, la santé des travailleurs exposés régulièrement et ce pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une Valeur Limite d'Exposition à Court Terme (VLCT) : il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger

les travailleurs des effets néfastes (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation) sur la santé dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air pour les gaz et les vapeurs et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en fibres par cm^3 (f/cm^3) pour les matériaux fibreux.

La VLEP - 8 h peut être dépassée sur de courtes périodes à condition de ne pas dépasser la VLCT quand elle existe.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau » en plus des VLEP lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte cette voie d'exposition dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles permettant de mesurer des niveaux d'exposition sur les lieux de travail sont classés en fonction des différents types de méthodes mises en œuvre. Ces méthodes sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité aux exigences de performance définies par la norme EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » de 2006. Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives : des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités.

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

SOMMAIRE

EXPERTISE COLLECTIVE :	8
SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS.....	8
Présentation de la question posée	8
Organisation de l'expertise	9
Description de la méthode	9
Conclusions de l'expertise collective.....	10
Abréviations	12
Glossaire :	14
A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	15
1. Informations générales.....	16
1.1. Identification.....	16
1.2. Propriétés physico-chimiques	16
1.3. Classifications et tableaux professionnels	17
2. VLEP existantes	17
2.1. VLEP européennes.....	17
2.2. VLEP américaines	18
3. Résumé critique de la synthèse du SCOEL (rapport SCOEL/SUM/70C de janvier 1996).....	19
4. Toxicocinétique - Métabolisme	19
5. Toxicité générale.....	21
5.1. Toxicité chez l'homme	21
5.2. Toxicité chez l'animal	22
5.3. Cohérence homme - animal.....	27
6. Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle	27
6.1. Valeur limite d'exposition professionnelle - 8 heures	27
6.2. Valeur Limite Court Terme.....	28
6.3. Mention peau	29
7. Conclusions.....	29
8. Bibliographie	30
B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure	35
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.....	35

1. Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues.....	36
1.1. Méthode 1 : Prélèvement actif sur charbon actif par pompage, désorption solvant, analyse par CPG/FID.....	37
1.2. Méthodes classées en catégorie 2 : Méthodes 2, 3 et 4	38
2. Conclusions et recommandations	38
3. Support technique du rapport.....	39
3.2. Liste des principaux paramètres évalués.....	39
3.3. Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle	39
3.4. Présentation détaillée des méthodes de mesure du 2-butoxyéthanol sur les lieux de travail	40
Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption au solvant et analyse par GC/FID.....	41
Méthode n°2 : Prélèvement passif sur support à diffusion, désorption au solvant et analyse par GC/FID ...	45
Méthode n°3 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/FID	48
Méthode n°4 : Prélèvement passif sur support à diffusion, désorption au solvant et analyse par GC/FID ...	51
ANNEXES	54
Annexe 1 : Scan de la saisine	55
Annexe 2 : Suivi des mises à jour du rapport.....	58
Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	59

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 2-butoxyéthanol [N°CAS : 111-76-2]

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 13 juin 2005 par la Direction Générale du Travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 2-butoxyéthanol ainsi que son dérivé acétylé correspondant, l'acétate de 2-butoxyéthyle.

Le comité scientifique d'experts européens chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL selon la dénomination anglaise) a rendu un avis sur les effets sanitaires du 2-butoxyéthanol en janvier 1996 (cf. SCOEL/SUM/70C de janvier 1996). Ce comité d'experts recommande, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, les valeurs limites suivantes : une valeur moyenne sur 8 heures de 20 ppm (98 mg/m³) et une valeur limite court-terme (15 min) de 50 ppm (246 mg/m³).

Le comité recommande également l'attribution d'une mention « peau » pour indiquer que l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol peut contribuer substantiellement à la charge corporelle.

Ces valeurs ont été reprises lors de l'élaboration de la Directive Européenne 2000/39/CE qui fixe des valeurs limites européennes indicatives.

En France, l'arrêté du 30 juin 2004, qui transpose en droit français la directive 2000/39/CE, a pris en compte les résultats des travaux des deux groupes d'experts mis en place en 2001 par le Ministère chargé du Travail sous l'égide du Conseil Supérieur de la Prévention des Risques Professionnels.

Dans la mesure où le 2-butoxyéthanol faisait à cette époque l'objet d'une proposition par la France de classification européenne comme cancérigène de catégorie 3, le groupe d'expert chargé de l'expertise sur les effets sanitaires a recommandé en octobre 2003 une VLEP - 8 heures de 2 à 5 ppm dans la mesure où une protection vis-à-vis d'effets cancérigènes s'avérerait nécessaire ou de 20 ppm dans le cas contraire.

Dans l'attente du résultat des discussions européennes, le Ministère chargé du Travail a retenu à titre conservatoire la valeur de 2 ppm dans l'arrêté de juin 2004. Parallèlement à la parution de cet arrêté, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a émis en juin 2004 un avis sur le 2-butoxyéthanol. Cet avis indique que cette substance est « inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme, en raison du niveau insuffisant des indications chez l'homme et des indications limitées chez l'animal de laboratoire ».

En septembre 2004, les experts européens chargés de rendre un avis sur les propositions d'étiquetage et de classification des substances chimiques ont décidé de ne pas classer le 2-butoxyéthanol comme cancérigène de catégorie 3.

Dans ce contexte scientifique, le Ministère chargé du Travail a saisi l'Afsset afin de pouvoir décider du niveau adéquat à retenir pour les valeurs limites d'exposition professionnelle du 2-butoxyéthanol et de son acétate.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté deux rapporteurs parmi les experts de ce CES pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du 2-butoxyéthanol est basé sur l'examen déjà réalisé par le groupe d'experts mis en place par la DGT, l'expertise européenne du SCOEL de 1996. Une actualisation des données disponibles dans la littérature jusqu'en décembre 2007 a été menée directement par le rapporteur nommé parmi les experts du CES. Les recherches ont été effectuées dans les bases de données suivantes : MedLine, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), Toxline, HSDB et Cisilo (cédérom Ccinfo).

2- Pour l'évaluation des méthodes de mesure applicables pour le mesurage des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le rapport de synthèse répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en septembre 2007, figurant parmi la liste des principales sources indiquées au paragraphe 3.2 du rapport correspondant. La recherche a été menée directement par le rapporteur nommé parmi les experts du CES.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 13/12/2007
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure applicables pour le mesurage des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 30/10/2007.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 03/07/2008.

Conclusions de l'expertise collective

Le CES recommande de fixer une **valeur limite d'exposition professionnelle – 8h pour le 2-butoxyéthanol de 10 ppm (soit 49 mg/m³)**.

Cette recommandation a pour objectif de prévenir, sur les lieux de travail, d'éventuels effets irritants chroniques, potentiellement précurseurs d'autres types d'effets toxiques. L'établissement de la VLEP-8h est basé sur l'action irritante du 2-butoxyéthanol (en l'absence de données systémiques). Cette valeur a été élaborée à partir des résultats de deux études chez l'homme sur volontaires (Johanson *et al.* 1986 et Jones *et al.* 2003) indiquant respectivement qu'aucun effet irritant n'est observé à 20 ppm et qu'aucune altération fonctionnelle respiratoire n'est observée à 50ppm.

Le CES recommande par ailleurs de fixer une **VLCT pour le 2-butoxyéthanol à 50 ppm (soit 246 mg/m³)**.

Cette recommandation a pour objectif de limiter les pics d'exposition et de prévenir d'éventuels effets irritants aigus. La VLCT est élaborée à partir de l'étude de Carpenter *et al.*, 1956 qui identifie l'apparition d'un effet irritant sur les muqueuses respiratoires à 100 ppm pour une exposition sur une durée supérieure à 15 minutes. La valeur recommandée par le CES ne modifie donc pas la recommandation qui avait été effectuée en 1996 par le groupe d'experts européen du SCOEL.

Le CES recommande de maintenir une **mention « peau »** afin de prévenir d'éventuels effets systémiques pour le 2-butoxyéthanol car il existe des études chez l'animal et chez l'homme qui indiquent que ce produit peut être absorbé après une exposition par voie dermique et ainsi contribuer à une augmentation substantielle de la charge corporelle.

Le CES indique qu'il existe une méthode de mesure validée convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Cette méthode permet non seulement la mesure de la valeur limite d'exposition professionnelle - 8 heures de 20 ppm (soit 49 mg/m³) mais également celle de la VLCT à 50 ppm (soit 246 mg/m³).

Elle est basée sur un prélèvement actif avec une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par ionisation de flamme (CPG /FID) après désorption par un solvant.

Le CES mentionne que des méthodes indicatives peuvent également être mises en œuvre, sous réserve de validation, notamment :

- des méthodes à prélèvements de type passif (désorption solvant ou thermique, analyse par CPG-FID). Cependant, elles ont l'inconvénient de faire appel, pour certains badges, à des débits d'échantillonnage théoriques non validés.
- Une méthode basée sur un prélèvement actif avec désorption thermique et analyse par CPG-FID. La désorption thermique nécessite de disposer d'un matériel spécifique. Très sensible, elle est souvent plus adaptée à l'analyse de traces dans l'environnement qu'aux concentrations plus élevées rencontrées sur les lieux de travail qui risquent de provoquer

une saturation du support. Cette technique de désorption est également beaucoup plus délicate à étalonner que la méthode classique par désorption solvant.

Dans la mesure où le CES recommande de maintenir une mention « peau » pour le 2-butoxyéthanol, il souhaite attirer l'attention de la direction générale de l'Afsset sur la nécessité de compléter cette expertise par l'identification de valeurs de référence pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique afin de compléter le dispositif réglementaire français actuel d'évaluation des expositions aux substances chimiques sur les lieux de travail et de prévenir d'éventuels effets systémiques.

Maisons-Alfort, le 03/07/2008

Au nom des experts du CES

François Paquet, Président du CES

Abréviations

ACGIH :	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AFNOR :	Association Française de NORmalisation
AGS :	Ausschuss für Gefahrstoffe (Comité pour les substances dangereuses)
APT :	Adaptation au Progrès Technique
ATP :	Adaptation au Progrès Technique
BAT :	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (valeurs définies par le DFG)
BEI :	Biological Exposure Indices (valeurs définies par l'ACGIH)
BPL :	Bonne Pratique de Laboratoire
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CE :	Commission Européenne
CEE :	Communauté Economique Européenne
CES :	Comité d'Experts Spécialisés
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CL50 :	concentration létale 50 ou DL50 (dose létale 50) est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises
CPG :	chromatographie en phase gazeuse
CSLEP :	Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques (SCOEL en anglais)
CV :	coefficient de variation
DFG :	Deutsche Forschung Gemeinschaft
DL50 :	dose létale 50 ou CL50 (concentration létale 50) est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises
EINECS :	European INventory of Existing Commercial Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)
ELINCS :	European LIst of Notified Substances (liste européenne des substances notifiées)
GC/FID :	chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par ionisation de flamme
GESTIS :	Gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)
HSE :	Health and Safety Executive

IBE :	Indicateur Biologique d'Exposition
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDLH :	Immediately Dangerous to Life or Health (valeurs définies par le NIOSH)
INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité
INSHT :	Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
JO :	Journal Officiel
JOCE :	Journal Officiel des Communautés Européennes
LOAEL :	Lowest Observed Adverse Effect Level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOD :	Limit Of Detection (limite de détection)
LOQ :	Llimit Of Quantification (limite de quantification)
MAK :	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
MDHS :	Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)
NIOSH :	National Institut for Occupational Safety and Health
NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level (dose maximale sans effet néfaste observé)
NR :	non renseigné
OSHA :	Occupational Safety and Health Administration
PBPK :	Physiologically Based Pharmacokinetic
PEL :	Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)
PM :	Poids Moléculaire
ppm :	parties par millions
RD50 :	diminution de 50 % du rythme respiratoire
REL :	Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH : limites d'exposition recommandées)
SCOEL :	Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)
STEL :	Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)
TLV :	Threshold Limit Values (valeurs définies par l'ACGIH)
TWA :	Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)
VLCT :	Valeur Limite Court Terme
VLEP :	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VME :	Valeur Moyenne d'Exposition

Glossaire :

Bonnes pratiques de laboratoire : elles se basent sur les principes BPL de l'OCDE du 26 novembre 1997. L'objectif premier des Principes de l'OCDE relatifs aux BPL est d'assurer l'obtention de données d'essai fiables et de grande qualité sur la sécurité des substances et préparations chimiques industrielles, dans le cadre de l'harmonisation des procédures d'essai aux fins de l'acceptation mutuelle des données (AMD).

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

VLEP - 8 h : il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures. Elle correspond à la Valeur Moyenne d'Exposition (VME) évoquée dans la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée

A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1. Informations générales

1.1. Identification

N° CAS :	111-76-2
N° CE (EINECS ou ELINCS) :	203-905-0
N° Index :	603-014-00-0
Synonymes :	EGBE, butoxyéthanol, 2-butoxy-1-éthanol, n-butoxyéthanol, butyl éthoxol, 3-oxa-1-heptanol, o-butyl éthylène glycol, butylglycol, butyl monoéther glycol, éthylène glycol butyl éther, 2-BE, éthylène glycol n-butyl éther, éthylène glycol monobutyl éther, glycol butyl éther, éther monobutylique de l'éthylène glycol
Noms de marques commerciaux :	Dowanol EB, Butyl Cellosolve, Butyl Icinol, Butyl Oxitol, Eastman EB Solvent

1.2. Propriétés physico-chimiques

Masse molaire :	118,17 g/mole
Aspect :	liquide incolore, odeur légèrement étherée
Formule brute :	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$
Point de fusion :	- 70 °C à - 77 °C
Point d'ébullition :	170 °C à 172 °C
Densité (D_4^{20}) :	0,90
Densité de vapeur :	4,1 (air = 1)
Tensions de vapeur :	0,1 kPa à 20 °C
Taux d'évaporation :	0,08 (acétate de n-butyle = 1)
Solubilité :	Soluble dans la plupart solvants organiques, dans les huiles minérales. Miscible à l'eau.
Coefficient de partage octanol/eau :	$\log K_{ow} = 0,830$
Coefficient de partage carbone organique/eau :	$K_{oc} = 67$
Facteur de bioconcentration (BCF) :	3
Facteur de bioaccumulation (BAF) :	NR
Produits de dégradation environnementale :	Production de radicaux hydroxyles par réaction photochimique.

Impuretés principales :	2-butoxyéthoxyéthanol (CAS 112-34-5), 1,2-éthanediol (CAS 107-21-1), 1-butanol (CAS 71-36-3)
Point d'éclair (coupelle fermée) :	60 à 68 °C
Température d'auto inflammation :	244 - 245 °C
Limites d'inflammabilité (% en volume dans l'air) :	
limite inférieure :	1,1 % à 93 °C
limite supérieure :	12,7 % à 135 °C
Conversion (20 °C, 101 kPa) :	1 ppm = 4,91 mg/m ³
Conversion (25 °C, 101 kPa) :	1 ppm = 4,79 mg/m ³

1.3. Classifications et tableaux professionnels

Classification européenne (28^{ème} APT de la Directive 67/548/CEE du 6 août 2001) :

- R 20/21/22 - Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion
- R 36/38 - Irritant pour les yeux et la peau.
- S 36/37 - Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.
- S 46 - En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

Classification CIRC : groupe 3 (IARC vol 88 - 2006)

Tableau des maladies professionnelles, (<http://inrs.dev.optimedia.fr/mp3/>) :

- Tableau 84 du régime général : « Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel... » ;
- Tableau 48 du régime agricole : « Maladies engendrées par les solvants organiques »

2. VLEP existantes

2.1. VLEP européennes

Valeurs limites européennes

Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000 (JOCE L. 142 pp.47 à 50 du 16/06/2000) :

TWA - 8h : 20 ppm soit 98 mg/m³

Valeur STEL (15 min) : 50 ppm soit 246 mg/m³

Notation peau : oui

Valeurs limites françaises

Arrêté du 30 juin 2004 établissant la liste des VLEP indicatives (JO du 11 juillet 2004) :

Nature de la valeur limite : indicative

VLEP - 8h : 2 ppm soit 9,8 mg/m³

VLCT - 15 min : 30 ppm soit 147,6 mg/m³

Mention peau : oui

Valeurs limites allemandes

Base de données GESTIS http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html, consultée le 24/09/07) - List of MAK and BAT Values 2007, Report n° 43

Valeurs MAK (DFG) : TWA - 8 h : 10 ppm soit 49 mg/m³

Valeurs MAK (DFG) : STEL - 15 min : 20 ppm soit 98 mg/m³

Valeurs réglementaires (AGS) : TWA - 8 h : 20 ppm soit 98 mg/m³

Valeurs réglementaires (AGS) : STEL - 15 min : 80 ppm soit 392 mg/m³

Mention peau : Oui

Valeurs limites anglaises

Base de données GESTIS http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html, consultée le 24/09/07

TWA - 8 h : 25 ppm soit 123 mg/m³

STEL - 15 min : 50 ppm soit 246 mg/m³

2.2. VLEP américaines

OSHA

Base de données OSHA : <http://www.osha.gov/pls/oshaweb/>, consulté le 24/09/07

PEL : 50 ppm soit 240 mg/m³

Mention peau : Oui

ACGIH

Base de données ACGIH 2007 : TLVs and BEIs

TLV - TWA 20 ppm soit 97 mg/m³ (depuis 1999)

Mention peau : retirée en 2002

NIOSH

Base de données CDC : <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0070.html>, consultée le 24/09/07

REL - TWA : 5 ppm soit 24 mg/m³

Mention peau : Oui

3. Résumé critique de la synthèse du SCOEL (rapport SCOEL/SUM/70C de janvier 1996)

Le document d'expertise européenne du SCOEL de janvier 1996 recommande une TWA de 20 ppm (98 mg/m³), une STEL de 50 ppm (246 mg/m³) et l'attribution d'une notation « peau ».

Irritation : La valeur STEL est basée sur les résultats d'une étude sur volontaires [Carpenter et al., 1956]. Cette étude montre que des sujets exposés pendant 2 heures à une concentration de 2-butoxyéthanol de 20 ppm (98 mg/m³) n'éprouvaient aucune irritation ou gêne. En revanche, à partir de 100 ppm (491 mg/m³) certains volontaires se plaignaient de céphalées et d'irritation des muqueuses.

Toxicité générale : La VME retenue tient compte d'effets d'hémolyse observés chez le rat [Dodd et al., 1983] pour une dose supérieure à 25 ppm (123 mg/m³). Deux éléments indiquent que l'homme est moins sensible à ce phénomène d'hémolyse, d'une part in vitro les hématies humaines s'hémo lysent à des concentrations de 2-butoxyéthanol supérieures à celles nécessaires pour les hématies de rat, d'autre part chez l'homme des hémo lysés ne sont constatées qu'après des ingestions importantes de 2-butoxyéthanol (accidentelles ou le plus souvent suicidaires). De ce fait, aucun facteur de sécurité n'est retenu.

Cancérogénèse, mutagenèse, toxicité pour la reproduction : le rapport souligne l'absence de données de toxicité chronique par inhalation, la négativité des études de mutagenèse et de toxicité sur la reproduction.

4. Toxicocinétique - Métabolisme

D'après [Bonnard, 2005 - Pillière, 2007] :

Le 2-butoxyéthanol pénètre dans l'organisme par :

- voie cutanée de façon rapide et d'autant plus importante que le 2-butoxyéthanol est dilué : jusqu'à 70 % en cas de contact direct avec la forme liquide et environ 11 % pour les vapeurs à 20 °C et avec une hygrométrie normale ; le passage transcutané augmentant de 30 % environ, quand la température ou l'hygrométrie s'élève,
- voie respiratoire : jusqu'à 57 % de la quantité inhalée sont absorbés,
- voie digestive.

Le 2-butoxyéthanol sanguin augmente rapidement avec un plateau atteint vers la 2^{ème} heure

pour disparaître 2 à 4 heures après la fin de l'exposition. Sa demi-vie est de 1 heure.

La majeure partie du 2-butoxyéthanol (environ 17 à 55 % de la dose inhalée) est métabolisée rapidement au niveau du foie, par des alcools déshydrogénases et des aldéhydes déshydrogénases, en acide butoxyacétique qui est à l'origine de la toxicité du produit. L'acide butoxyacétique est éliminé rapidement dans les urines sous forme libre ou conjuguée (pour part égale) avec une demi-vie d'élimination de 4 à 6 heures. Un pic est atteint entre 2 et 10 heures après la fin de l'exposition, d'où une accumulation possible au cours de la semaine. D'autres voies métaboliques mineures sont identifiées comme celle catalysée par des monooxygénases à cytochrome P450 qui libère de l'éthylène glycol éliminé par voie urinaire sous forme inchangée ou après métabolisation sous forme de divers métabolites urinaires et de dioxyde de carbone, excrété dans l'air expiré. Moins de 0,1 % du produit est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

Un modèle PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic), réalisé à partir de données humaines et animales, prédit que chez l'homme il n'est pas possible d'atteindre le taux circulant de 2-butoxyéthanol susceptible d'induire une hémolyse. Ce résultat est obtenu même à la concentration de vapeur saturante (1 160 ppm, 5695 mg/m³) ou en incluant l'absorption cutanée des vapeurs.

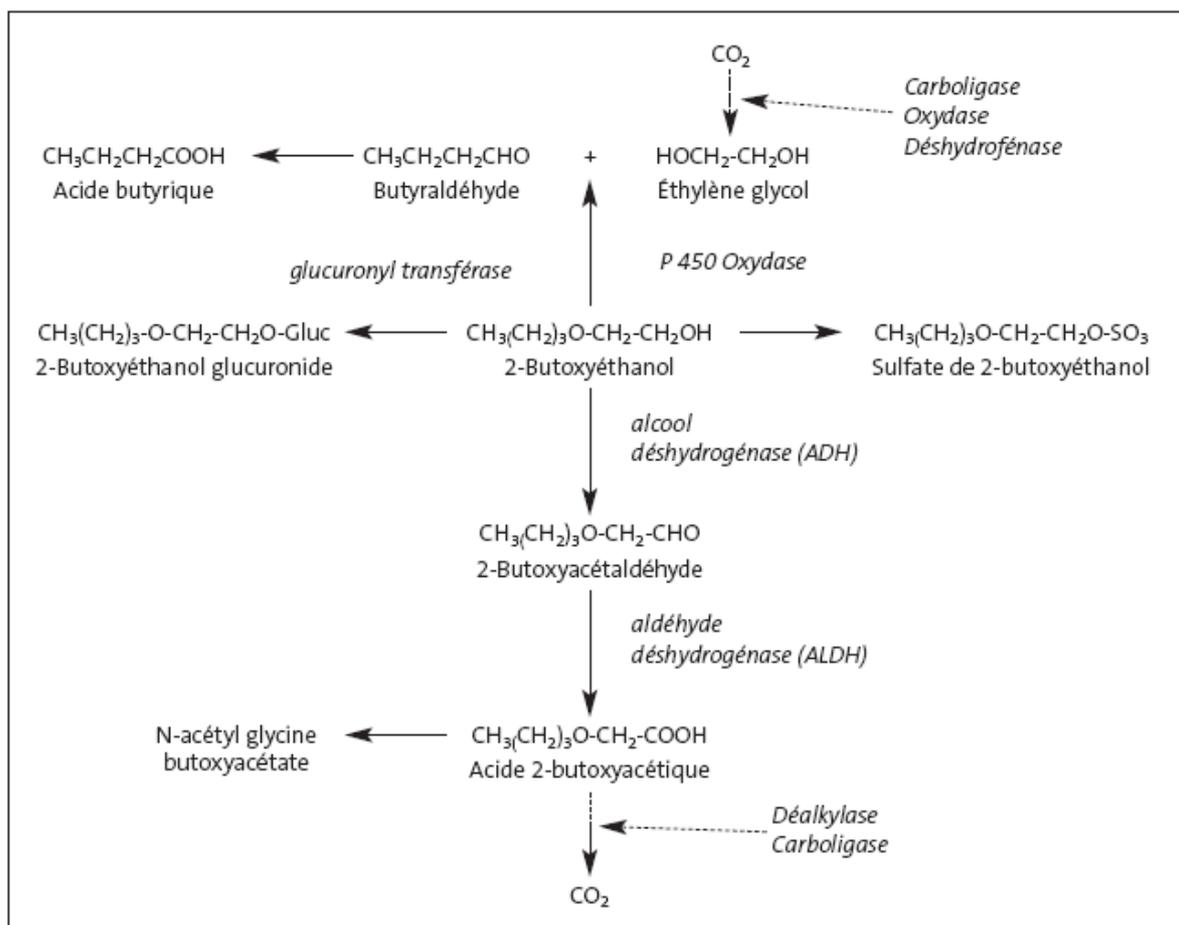


Schéma métabolique d'après ECETOC, 2005.

5. Toxicité générale

Les données suivantes sont issues d'une actualisation des données bibliographiques de la littérature jusqu'en décembre 2007. Les recherches ont été effectuées dans les bases de données suivantes : MedLine, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), Toxline, HSDB et Cisilo (cédérom Ccinfo).

5.1. Toxicité chez l'homme

Toxicité aiguë

Plusieurs cas d'intoxication aiguë liés à l'ingestion volontaire d'une quantité importante de 2-butoxyéthanol ont été rapportés. Ils se traduisent par une symptomatologie similaire qui associe un coma et une acidose métabolique avec apparition d'une hyperventilation. Il existe souvent une hypotension en général légère sauf dans un cas (collapsus). D'autres signes sont observés telles qu'une mydriase et une hypokaliémie. Une anémie, le plus souvent hémolytique, peut être notée, au décours de certaines intoxications, avec, dans certains cas, une thrombopénie, une hémoglobinurie ainsi que la présence de cristaux d'oxalates dans les urines. Ces signes régressent généralement sous traitement; la guérison survient en 10 jours. La composition complète des préparations ingérées n'est pas toujours connue et la présence d'autres solvants ne peut être exclue [Bonnard, 2005].

Par inhalation, 3 volontaires ont été exposés pendant 8 heures à des concentrations de 100 ou 195 ppm (491 - 957 mg/m³). Ils se sont plaints d'une irritation des muqueuses oculaires et nasales. Certains avaient, de plus, des céphalées et une des vomissements. Les effets observés ne sont pas dépendants de la concentration. En revanche, aucune anomalie hématologique (hémolyse, augmentation de la fragilité osmotique) n'est retrouvée [Mellon Institute, 1955]. Dans une observation ancienne, il est également décrit des irritations des muqueuses chez 3 sujets, associées chez l'un d'eux à une hématurie. Le 2-butoxyéthanol seul ne peut être incriminé dans ce cas du fait d'une exposition simultanée au diéthylèneglycol [Bonnard, 2005]. Sept volontaires exposés 2 heures par inhalation à une concentration de 20 ppm (98 mg/m³) pendant un exercice physique léger n'ont ressentis aucune irritation ou effet systémique [Johanson, 1986].

Des essais ont montré que lors d'une exposition par inhalation, il existait une importante absorption cutanée.

Irritation

Par inhalation, des volontaires ont été exposés pendant 8 heures à des concentrations de 100 ou 195 ppm (491 - 957 mg/m³). Ils se sont plaints d'une irritation des muqueuses oculaires et nasales. L'inhalation de 20 ppm (98 mg/m³) est par contre tolérée sans irritation par 7 volontaires [Johanson, 1986]. Au cours d'un essai visant à étudier l'absorption du 2-butoxyéthanol, 2 volontaires ont été exposés à 50 ppm (246 mg/m³) pendant 2 heures (corps entier), aucune modification de la fréquence cardiaque ni de perturbation respiratoire ne sont notées. Dans cette étude, d'éventuels signes d'irritation n'ont pas été recherchés ou publiés [Jones, 2003].

Aucune donnée permettant d'évaluer l'effet irritant sur la peau et les yeux n'a été trouvée parmi l'ensemble des études disponibles.

Sensibilisation

Le 2-butoxyéthanol ne s'est pas révélé sensibilisant au cours d'une série d'applications cutanées chez 201 volontaires. La concentration de 10 % utilisée n'a entraîné que de faibles effets dermatologiques. Des irritations faibles sont observées lors de la phase d'induction, le nombre des sujets qui réagissent augmente avec le nombre des expositions [Greenspan, 1995].

Toxicité chronique

Aucune étude épidémiologique ne permet de juger des effets chroniques du 2-butoxyéthanol chez l'homme. Une étude sur 9 sujets (âgés de 25 à 58 ans) effectuant des poses de parquet (depuis 8 à 35 ans) n'a pas montré d'anomalie biologique (ASAT, ALAT, γ GT, Phosphatases alcalines, cholestérol et NFS, étude des sous populations lymphocytaires) ; les sujets exposés ont été comparés à 9 témoins appariés. Les auteurs rapportent de légères modifications hématologiques (érythrocytes, éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes) avec une diminution des T4 helpers et une diminution des Non killer et des lymphocytes B. Pendant leur activité professionnelle ces sujets étaient exposés à de nombreux solvants organiques dont le 2-butoxyéthanol ; le résultat de cette étude effectuée sur un faible nombre de sujets, traduit la possibilité d'une immunotoxicité [Denkhaus, 1986].

De même une étude a été réalisée chez des formateurs de peintures d'âge moyen 41,3 ans et exposés pendant 20,2 ans à de nombreux solvants organiques (acétone, benzène, toluène, xylènes, white-spirit) dont le 2-butoxyéthanol. L'exposition moyenne a été évaluée à 1,26 ppm (soit 6,2 mg/m³) (avec des expositions variant de 0,41 à 3,13 ppm). Les sujets ont été soumis à des tests psychométriques ; les résultats montrent une différence significative avec les témoins [Foo, 1994].

Dans les deux cas la multiplicité des expositions ne permet pas d'incriminer le seul 2-butoxyéthanol.

Le CIRC rapporte une étude cas-témoins [IARC, 2006] effectuée sur des leucémies aiguës myéloïdes et des myélodysplasies qui n'a pas mis en évidence d'effet chez les sujets exposés aux éthers de glycol (dont le 2-butoxyéthanol) mais les informations concernant le 2-butoxyéthanol sont insuffisantes.

Certaines études épidémiologiques mettent en évidence que certaines malformations congénitales (fentes palatines, anomalies du tube neural) peuvent être plus élevées chez des enfants de femmes exposées à des éthers de glycol. La nature de ces éthers n'est jamais correctement spécifiée et ne permet pas d'incriminer plus particulièrement le 2-butoxyéthanol [Bonnard, 2005].

5.2. Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë [Bonnard, 2005]

Par inhalation, la CL 50 chez le rat est comprise entre 450 et 486 ppm (2 210 - 2 386 mg/m³) pour une exposition de quatre heures. Elle est de 700 ppm (3 437 mg/m³) pour sept heures chez la souris et de 1 300 ppm (6 383 mg/m³) pour sept heures chez le cobaye.

Par voie percutanée, la DL 50 est supérieure à 2 000 mg/kg chez le rat. Des résultats très

variables sont obtenus chez le cobaye (DL 50 comprise entre 208 et 6 411 mg/kg), mais des résultats d'études récentes (réalisées selon les BPL) montrent une DL 50 supérieure à 2 000 mg/kg.

Par voie orale, on trouve une DL 50 entre 1 000 et 2 000 mg/kg chez le rat et la souris dans des études relativement récentes [Bushy run, 1980 – Dow chemicals, 1981]. Chez le cobaye, la DL 50 est d'environ 1 400 mg/kg.

Chez le lapin, une étude ancienne [Carpenter 1956] donne une DL 50 de 320 - 370 mg/kg.

Quelle que soit la voie d'administration, les symptômes sont identiques : perte de coordination, narcose, hémolyse et hémoglobinurie chez les rongeurs. La létalité précoce est attribuée à l'effet narcotique; les jours suivants, les animaux meurent des suites de lésions secondaires à l'hémolyse.

De nombreuses études *in vivo* ou *in vitro* ont permis d'évaluer la sensibilité de différentes espèces à l'hémolyse provoquée par le 2-butoxyéthanol ou son métabolite principal (l'acide butoxyacétique). Les érythrocytes de rat, souris, hamster et babouin sont particulièrement sensibles alors que ceux du chien, cochon d'inde, cochon, chat, lapin et homme sont résistants. Les érythrocytes de l'homme sont 30 fois moins sensibles que ceux du rat ; la concentration hémolytique est de 8 mMol pour le 2-butoxyéthanol et de 4 mMol pour l'acide butoxyacétique [IARC, 2006 ; Mellon Institute, 1952].

Irritation

Le 2-butoxyéthanol est un irritant oculaire et cutané chez le lapin.

Un essai d'irritation respiratoire sur la souris par la méthode d'Alarie (détermination de la concentration réduisant la fréquence respiratoire de 50 %, RD50) donne une RD50 calculée par extrapolation à 2 825 ppm (1695-7278 ppm). De façon générale une valeur de 0,01 RD50 ne provoque pas d'effet irritant chez l'homme et une valeur de 0,1 RD50 provoque des effets nets mais tolérables ; dans le cas du 2-butoxyéthanol la première valeur correspondrait à 28 ppm [Kane, 1980].

Sensibilisation

Il n'est pas sensibilisant chez le cobaye lors d'un test de maximisation de Magnusson réalisé avec une induction par injection intradermique d'une solution à 0,5 % et d'une application à 25 % suivie d'une application déclenchante à 10 % [Unilever, 1989].

De même il n'est pas sensibilisant chez le cobaye lors d'un test de maximisation de Magnusson et Kligman réalisé à la concentration déclenchante de 1 % (concentration la plus forte non irritante) [Zissu, 1995].

Toxicité à doses répétées [Bonnard, 2005]

Effets hématologiques

Les propriétés hématotoxiques du 2-butoxyéthanol ont été largement étudiées. L'effet hémolytique est dû à l'acide butoxyacétique. Une anémie macrocytaire, régénérative, normochrome ou hypochrome est observée. L'hémolyse induit une hyperplasie de la moelle

osseuse et une hématopoïèse splénique accrue avec dépôts d'hémossidérine; elle est due à une diminution de la déformabilité des érythrocytes causée par un gonflement de ceux-ci. Les causes qui provoquent ce gonflement ne sont pas encore complètement connues, toutefois, il semble que cette action soit due à un mécanisme osmotique mettant en jeu les canaux cellulaires Na/K avec une participation des ions Ca^{++} . Les premiers effets s'observent à la concentration de 31 ppm (152 mg/m^3) chez le rat par inhalation et 69 mg/kg chez le rat par voie orale. Certaines espèces sont plus sensibles: rat, souris, hamster, babouin tandis que d'autres apparaissent plus résistantes: cobaye, cochon, chat, homme. L'âge est également un facteur aggravant pour les propriétés hématotoxiques; en effet, les animaux jeunes semblent plus résistants que les animaux âgés. Les femelles semblent plus sensibles que les mâles.

Effets hépatiques

Chez le rat, les effets rapportés après exposition par voie orale ou par inhalation sont une augmentation du poids relatif du foie accompagné d'une dégénérescence hépatocellulaire centrolobulaire, d'une altération cytoplasmique (éosinophilie, perte de granularité basophile) et d'une accumulation d'hémossidérine dans les cellules de Kuppfer, secondaire à l'hématotoxicité. Ces lésions chroniques sont probablement des effets secondaires de l'hémolyse.

Effets rénaux

Chez le rat, ils associent une augmentation du poids relatif des reins, une hémoglobinurie et/ou une hématurie, généralement transitoire. Ces effets sont probablement secondaires à l'hémolyse.

Effets sur le système immunitaire

Il n'y a pas d'effet significatif en dehors d'une baisse (17 %) du poids absolu du thymus chez le rat mâle (4 500 et 6 000 ppm pendant 13 semaines dans l'eau de boisson) [NTP, 1993].

Au total, pour l'espèce la plus sensible, la dose sans effet est de 25 ppm (123 mg/m^3). Les femelles apparaissent plus sensibles que les mâles aux effets toxiques du 2-butoxyéthanol.

Génotoxicité [Bonnard, 2005 ; Chiewchanwit, 1995 ; Elias, 1996 ; NTP, 2000 ; Gollapudi, 1996 ; Hoflack, 1995 ; Kvelland, 1988 ; Sippel, 1977 Slesinski, 1980 ; Zeiger, 1992 ; Villalobos-Pietrini, 1989]

In vitro

Le 2-butoxyéthanol et ses métabolites (2-butoxyacétaldéhyde et acide 2-butoxyacétique) ne sont pas mutagènes chez les bactéries. Deux essais de mutation génique sur trois, réalisés sur cellules de mammifère, sont négatifs, le troisième ayant donné des résultats positifs à des très fortes concentrations de 2-butoxyéthanol et de 2-butoxyacétaldéhyde (20 mM). Aucun test de mutation génique sur cellule de mammifère n'a été réalisé avec l'acide 2-butoxyacétique.

Des études [Elias, 1996 ; Kerkaert, 1996 et Park, 2002] de transformation cellulaire et d'échange de chromatides sœurs ont rapporté des résultats contradictoires. Les effets positifs d'échanges de chromatides sœurs pourraient être des artefacts dus à des retards dans le

cycle cellulaire. Une étude montre une inhibition des jonctions intercellulaires avec le 2-butoxyéthanol et ses métabolites. Une seule étude [Slesinski, 1980] de synthèse non programmée de l'ADN a été réalisée selon un protocole qui est maintenant considéré comme non valable par la communauté scientifique, le résultat de cet essai est jugé ininterprétable.

Aucune induction d'aberrations chromosomiques n'a été mise en évidence sur cellule de mammifère avec le 2-butoxyéthanol ou ses métabolites. Un léger effet aneugène a été mis en évidence dans un essai avec le 2-butoxyéthanol et le 2-butoxyacétaldéhyde mais pas avec l'acide 2-butoxyacétique. Les micronoyaux trouvés *in vitro* suite à une longue exposition au 2-butoxyacétaldéhyde et légèrement au 2-butoxyéthanol (mais pas à l'acide 2-butoxyacétique) semblent être dus à un effet aneugène plutôt qu'à des cassures chromosomiques.

In vivo

In vivo, les tests de micronoyaux sur cellules de moelle osseuse sont négatifs ainsi que les tests d'interaction avec l'ADN de différents organes chez le rat [Elias, 1996 ; Keith, 1996 et NTP, 2000].

Cancérogénicité

Le CIRC a classé en 2004 le 2-butoxyéthanol dans le groupe 3 (produit non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme).

Deux études [NTP, 2000] de cancérogénicité ont été réalisées par inhalation chez le rat et chez la souris. Elles montrent une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes chez la souris mâle à la dose de 250 ppm (1 228 mg/m³) (dose sans effet 125 ppm, 614 mg/m³) et de l'incidence des tumeurs du pré-estomac chez la souris femelle à la dose de 250 ppm (dose sans effet de 125 ppm). Aucun effet cancérogène statistiquement significatif n'a été noté chez le rat.

Au niveau mécanistique, les tumeurs du pré-estomac chez la souris sont dues à une accumulation du 2-butoxyéthanol et surtout de ses métabolites au niveau de cet organe. Il est probable que la présence de 2-butoxyéthanol dans le tube digestif puisse s'expliquer par le mode d'administration (corps entier) qui souille la fourrure des animaux ceux-ci ont un réflexe de "grooming" (toiletage du pelage). La présence d'une grande quantité d'acide 2-butoxyacétique au niveau de la muqueuse provoque une irritation chronique de celle-ci avec hyperplasie et finalement développement de tumeurs. L'homme ne possède pas un épithélium stomacal comparable, aucune accumulation n'est possible au niveau de l'estomac ou de l'œsophage. Donc, la survenue de telles tumeurs chez l'homme n'est pas envisageable.

Pour les hémangiosarcomes, l'hypothèse mécanistique est la suivante : le 2-butoxyéthanol provoque une anémie chez les rongeurs, engendrant une accumulation d'hémosidérine dans le foie (cellules de Küpffer et hépatocytes). Le fer de l'hémosidérine génère des radicaux libres oxydants responsables d'une toxicité cellulaire au niveau endothélial. C'est ce stress oxydant qui va provoquer la formation des hémangiosarcomes. Les capacités réduites en antioxydants chez les souris mâles expliquent en partie pourquoi cette tumeur n'est pas retrouvée chez les souris femelles ou chez les rats. Etant donné que l'homme est beaucoup moins sensible que les rongeurs aux effets hémolytiques du 2-butoxyéthanol (entre 30 et 100 fois moins), il est peu probable que de telles tumeurs puissent se développer chez l'homme dans des conditions normales d'utilisation. Le CIRC a classé cette substance en catégorie 3 en 2004 (non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme).

Par ailleurs le 2-butoxyéthanol n'induit pas de tumeurs lors d'un essai réalisé sur des souris transgéniques [Keith, 1996].

Reprotoxicité

Du fait de la toxicité importante pour la reproduction de plusieurs éthers de glycol de la série éthylénique, l'EGBE a fait l'objet de nombreuses expérimentations par différentes voies d'exposition.

Toxicité sur la fertilité

Nagano en 1979 réalise une étude par administration orale chez la souris (500 à 2000 mg/kg/j 5 jours par semaine pendant 5 semaines. Il indique que seule une faible atteinte testiculaire est observée à la plus forte dose [Nagano, 1979, résumé traduit par l'auteur]. En 1984, il relate cette étude dans un second article en indiquant qu'il n'y a pas eu d'effet de l'EGBE sur le poids ou l'histologie des testicules de la souris [Nagano, 1984]. Une étude par voie orale chez le rat et la souris (eau de boisson, 750 à 6 000 ppm, 13 semaines correspondant à 70 à 500 mg/kg/j chez le rat et 100 à 1300 mg/kg/j chez la souris) n'a pas montré d'effet sur les organes reproducteurs des mâles. Cette étude a mis en évidence, chez les femelles, une baisse du poids absolu de l'utérus et un allongement du diœstrus (sans augmentation du cycle œstral) à partir de 4 500 ppm, cet effet est considéré comme une conséquence de la baisse de poids corporel des animaux plus qu'un effet direct de l'EGBE [NTP, 1993].

Dans une étude [Heindel, 1990] d'accouplement continu chez la souris (0,5 - 2 % dans l'eau de boisson, 7 jours avant l'accouplement puis pendant 14 semaines), la dose de 2 % a dû être interrompue à cause de la mortalité observée et la concentration maximum a donc été de 1 % (environ 1830 mg/kg/j, le 2-butoxyéthanol ne modifie pas la durée du cycle chez la souris femelle. Cependant, en présence de toxicité maternelle, il induit une baisse du nombre de portées par couple, du nombre de petits par portée et du poids des nouveau-nés. Une expérience d'accouplement croisé montre que cet effet peut être attribué principalement à une action sur les femelles.

Cette absence d'effet est également confirmée par deux études par inhalation la première par Doe qui expose des rats Wistar à la concentration saturante de 4 mg/l (800 ppm ou 3840 mg/m³ pendant 3 heures) [Doe, 1984], la seconde effectuée sur 90 jours chez le rat Fischer à la concentration maximale de 75 ppm (368 mg/m³) 6 heures par jour et 5 jours par semaine [Bushy Run, 1981].

Toxicité sur le développement

Chez le rat par inhalation (6 h/j, 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation), il induit, à 100 et 200 ppm, une toxicité maternelle (baisse de poids et anémie), une augmentation du taux de résorptions, une diminution du nombre des embryons viables par portée et un retard d'ossification fœtal sans augmentation du taux de malformations; la dose sans effet toxique pour les mères et les fœtus est de 50 ppm [Tyl, 1984]. Une autre étude (150 ou 200 ppm, 7 h/j du 7^{ème} au 15^{ème} jour de gestation) montre uniquement une baisse de poids fœtal à 150 ppm en présence de toxicité maternelle (hémoglobulinurie au premier jour d'exposition) [Nelson, 1984]. Par voie orale (30 - 200 mg/kg/j, 9^{ème} au 11^{ème} jour de gestation et 11^{ème} au 13^{ème} jour de gestation), il augmente la fœtoléthalité à la forte dose pour une administration entre le 9^{ème} et le 11^{ème} jour et en présence d'une toxicité maternelle à partir de 100 mg/kg/j. De tels effets chez l'embryon n'ont pas été observés pour une administration comprise entre le 11^{ème} et le 13^{ème} jour de gestation [Sleet, 1991]. Par voie cutanée (1 760 mg/kg/j, système non occlusif, du 7^{ème} au 16^{ème} jour de gestation), il n'y a ni toxicité maternelle ni toxicité fœtale [Hardin, 1984].

Chez la souris (gavage, 1 180 mg/kg/j, du 7^{ème} au 14^{ème} jour de la gestation), la viabilité foetale est réduite sans augmentation de l'incidence des malformations externes mais en présence de toxicité maternelle (mortalité de 20 %) [Schuler, 1984]. Une autre étude (gavage, 350 à 2 000 mg/kg/j, du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation) montre une augmentation du taux de résorption et un nombre réduit de foetus viables à partir de 1 000 mg/kg en présence de toxicité maternelle (effets hémolytiques à partir de 650 mg/kg/j) [Wier, 1987].

Chez le lapin [Tyl, 1984] (inhalation, 25 à 200 ppm, 6 h/j, 6^{ème} au 18^{ème} jour de la gestation), il induit, à forte dose, une toxicité maternelle ainsi qu'une réduction du nombre d'implantations totales et d'embryons viables par portée, sans augmentation du taux de malformation; la dose sans effet toxique pour les mères et les foetus est de 100 ppm.

5.3. Cohérence homme - animal

Depuis l'avis émis par le SCOEL, plusieurs études nouvelles mentionnées ci-dessus concernant la cancérogénicité, la mutagenèse et la toxicité pour la reproduction ont permis de compléter les connaissances quant aux mécanismes d'action du 2-butoxyéthanol. Les résultats indiquent que les différents effets observés lors des expérimentations animales ne sont pas extrapolables à l'homme ou ne peuvent être retenus pour l'établissement d'une valeur limite d'exposition professionnelle.

Ainsi, l'hémolyse observée dès 25 ppm (123 mg/m³) chez le rat, ne pourrait se produire chez l'homme qu'à de fortes expositions (soit pour des concentrations supérieures à la concentration de vapeur saturante de 1 160 ppm (5 696 mg/m³)).

En ce qui concerne les effets cancérogènes, les tumeurs observées lors des expérimentations animales ne sont pas extrapolables à l'homme. En effet, les mécanismes d'action conduisant à la formation de ces tumeurs chez l'animal sont des mécanismes épigénétiques qui font intervenir d'une part une hémolyse à laquelle l'animal est particulièrement sensible et d'autre part une irritation digestive chronique non extrapolable à l'homme car elle ne peut s'observer aux doses testées que chez l'animal (cet effet d'irritation digestive, qui résulte d'une exposition par voie orale, est lié au fait que les animaux lèchent leur pelage souillé par la substance à tester lors des expérimentations). La concentration sans effet cancérogène observée chez l'animal est de 62,5 ppm (307 mg/m³).

En ce qui concerne les effets sur le développement, les études animales disponibles indiquent que l'EGBE n'est embryo- et/ou foetotoxique qu'à des doses toxiques pour les mères. Ainsi, les effets sur le développement qui ont pu être observés sur les animaux à la dose de 50 ppm (246 mg/m³) sont liés à la toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé.

6. Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

6.1. Valeur limite d'exposition professionnelle - 8 heures

6.1.1. Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondantes)

Les seules données qui permettent l'établissement d'une VLEP-8h sont celles relatives à l'action irritante du 2-butoxyéthanol. Cette action explique une grande partie des effets sanitaires de cette substance. Le CES propose donc de retenir comme effet critique l'effet d'irritation afin d'éviter l'apparition d'effets d'irritants chroniques chez l'homme, qui pourraient être précurseurs d'autres types d'effets sanitaires.

La VLEP-8h peut être élaborée à partir des résultats de l'essai sur volontaires qui ont indiqué que la concentration de 20 ppm (98 mg/m³) était tolérée sans irritation [Johanson, 1986] et/ou celle de 50 ppm (246 mg/m³) sans altération fonctionnelle respiratoire [Jones, 2003]. Cette concentration de 50 ppm (246 mg/m³) de 2-butoxyéthanol est retenue comme valeur de référence pour l'établissement de la valeur d'exposition sur 8 heures.

6.1.2. Choix des facteurs de sécurité

L'étude a été réalisée chez l'homme ; elle ne nécessite donc pas de facteur de sécurité inter-espèce. Compte tenu de la sévérité de l'effet critique retenu (qui est un effet non systémique), un facteur de sécurité additionnel de 5 est appliqué afin de prendre en compte d'une part des limites en terme de qualité des données utilisées (faiblesse du nombre de sujets examinés dans l'étude retenue ayant permis de choisir la valeur de référence) et de la variabilité interindividuelle afin de prendre en compte la sensibilité particulière de certains sujets.

6.1.3. Recommandation pour la valeur limite d'exposition professionnelle-8h à retenir

Il est donc proposé de retenir une VLEP - 8 h de **10 ppm** soit **49 mg/m³**.

6.2. Valeur Limite Court Terme

6.2.1. Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondantes)

En ce qui concerne la valeur limite court terme, elle peut être extrapolée de la valeur la plus faible provoquant un effet irritant pour les muqueuses respiratoires de l'homme pour des expositions de courte durée [Carpenter, 1956] : 100 ppm.

6.2.2. Choix des facteurs de sécurité

L'application d'un facteur de sécurité inter-individuel de 2 est jugé suffisant pour tenir compte de la sensibilité particulière de certains sujets afin d'éviter des effets irritants aigus (l'exposition à 100 ppm de l'étude ayant été menée sur une durée supérieure à 15 min).

6.2.3. Recommandation pour la valeur de VLCT à retenir

Il est proposé de retenir une VLCT de **50 ppm** soit **246 mg/m³**.

6.3. Mention peau

Les connaissances sur l'absorption du 2-butoxyéthanol par voie cutanée indiquent qu'il est important de maintenir la notion de pénétration cutanée pour ce produit afin de prévenir d'éventuels effets systémiques.

7. Conclusions

VLEP - 8 h : 10 ppm (49 mg/m³)

VLCT : 50 ppm (246 mg/m³)

Mention peau : oui

8. Bibliographie

- (1980a). Butyl cellosolve: Four hour LC50 inhalation study on rats: Report 43-42 South Charleston, West Virginia: Union Carbide Corporation, Corporate Applied Toxicology - Bushy Run Research Center Project.
- (1980b). Butyl cellosolve: Range finding toxicity studies: Report 43-99 South Charleston, West Virginia: Union Carbide Corporation, Corporate Applied Toxicology - Bushy Run Research Center Project.
- (1981). Butyl Cellosolve : Rat ninety-day inhalation study: Report 44-61 South Charleston, West Virginia: Union Carbide Corporation, Corporate Applied Toxicology - Bushy Run Research Center Project.
- (1989). 2-Butoxyethanol: Skin sensitisation study in guinea-pigs: SM890835 Unilever Research.
- Bonnard N., Falcy M., Fastier A., Protois J.C. (2005). 2-Butoxyéthanol: 1-8. Paris: Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Fiche toxicologique n°76.
- CARPENTER C.P., KECK G.A., NAIR J.H., III, POZZANI U.C., SMYTH H.F., Jr., WEIL C.S. (1956). The toxicity of butyl cellosolve solvent: *AMA Arch Ind Health*; 14(2):114-131.
- Chiewchanwit T., Au W.W. (1995). Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster ovary (CHO-AS52) cells: *Mutat Res*; 334(3):341-346.
- Denkhaus W., von S.D., Botzenhardt U., Konietzko H. (1986). Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers: *Int Arch Occup Environ Health*; 57(2):109-115.
- Dodd D.E., Snellings W.M., Maronpot R.R., Ballantyne B. (1983). Ethylene glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats: *Toxicol Appl Pharmacol*; 68(3):405-414.
- Doe J.E. (1984). Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment: *Environ Health Perspect*; 57:199-206.
- Dow Chemicals Co. (1981). Dowanol EB crude: Acute toxicological properties and industrial handling hazards with attachment: Midland, MI.: Dow Chemicals Co., Toxicology Research Laboratory.
- Elias Z., Daniere M.C., Marande A.M., Poirot O., Terzetti F., Schneider O. (1996). Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests: *Occup Hyg*; 2(1-6):187-212.
- European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) (2005). The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. Volume II - Substance Profiles. (TR 095 Vol II). Brussels: ECETOC, 4th ed.. 502 p.

Foo S.C., Lwin S., Chia S.E., Jeyaratnam J. (1994). Chronic neurobehavioural effects in paint formulators exposed to solvents and noise: *Ann Acad Med Singapore*; 23(5):650-654.

Gollapudi B.B., Barber E.D., Lawlor T.E., Lewis S.A. (1996). Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to Salmonella tester strain TA97a: *Mutat Res*; 370(1):61-64.

Greenspan A.H., Reardon R.C., Gingell R., Rosica K.A. (1995). Human repeated insult patch test of 2-butoxyethanol: *Contact Dermatitis*; 33(1):59-60.

Hardin B.D., Goad P.T., Burg J.R. (1984). Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats: *Environ Health Perspect*; 57:69-74.

Heindel J.J., Gulati D.K., Russell V.S., Reel J.R., Lawton A.D., Lamb J.C. (1990). Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice: *Fundam Appl Toxicol*; 15(4):683-696.

Hoflack J.C., Lambolez L., Elias Z., Vasseur P. (1995). Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in Salmonella typhimurium his-: *Mutat Res*; 341(4):281-287.

International Agency for Research on Cancers (IARC) (2006). 2-Butoxyethanol:Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. IARC Monographs Vol. 89. 329-414. Lyon: IARC. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.

Johanson G., Kronborg H., Naslund P.H., Byfalt N.M. (1986). Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man: *Scand J Work Environ Health*; 12(6):594-602.

Jones K., Cocker J., Dodd L.J., Fraser I. (2003). Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study: *Ann Occup Hyg*; 47(2):145-150.

Kane L.E., Dombroske R., Alarie Y. (1980). Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents: *Am Ind Hyg Assoc J*; 41(6):451-455.

Keith G., Coulais C., Edoth A., Bottin M.C., | Rihn B. (1996). 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*; 2(1-6):237-249.

Kerckaert G.A., Isfort R.J., Carr G.J., Aardema M.J., LeBoeuf R.A. (1996). A comprehensive protocol for conducting the Syrian hamster embryo cell transformation assay at pH 6.70: *Mutat Res*; 356(1):65-84.

Kvelland I. (1988). The mutagenic effect of five oil dispersants and of ethyleneglycolmonobutylether in bacteriophage T4D: *Hereditas*; 109(1):149-150.

Mellon Institute of Industrial Research, (1952). Butyl "Cellosolve". Acute and subacute toxicity. Evaluation of Red Blood Cell Fragility as a measure of initial response. Report n° 15-37.

Mellon Institute of Industrial Research, (1955). Butyl cellosolve III. Repeated inhalation. Report n° 18-24.

Nagano K., Nakayama E., Koyano M., Oobayashi H., Adachi H., Yamada T. (1979). [Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl)]: *Sangyo Igaku*; 21(1):29-35.

Nagano K., Nakayama E., Oobayashi H., Nishizawa T., Okuda H., Yamazaki K. (1984). Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan: *Environ Health Perspect*; 57:75-84.

National Toxicology Program (NTP) (1993). Toxicity Studies of Ethylene Glycol Ethers: 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) Administered in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice:NTP TR 261-122. Research Triangle Park, NC.: National Institutes of Health, Public Health Service. Toxicity Report Series.

National Toxicology Program (NTP) (2000). Toxicology and Carcinogenesis Studies 2-Butoxyethanol (CAS NO. 111-76-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies):NTP TR 4841-290. Research Triangle Park, NC: National Institutes of Health, Public Health Service. Toxicity Report Series.

Nelson B.K., Setzer J.V., Brightwell W.S., Mathinos P.R., Kuczuk M.H., Weaver T.E., Goad P.T. (1984). Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats: *Environ Health Perspect*; 57:261-271.

Park J., Kamendulis L.M., Klaunig J.E. (2002). Mechanisms of 2-butoxyethanol carcinogenicity: studies on Syrian Hamster Embryo (SHE) cell transformation: *Toxicol Sci*; 68(1):43-50.

Pilliere F., Conso F. (2007). 2-Butoxyéthanol et son acétate:Paris: Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

Schuler R.L., Hardin B.D., Niemeier R.W., Booth G., Hazelden K., Piccirillo V., Smith K. (1984). Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay: *Environ Health Perspect*; 57,141-146.

Sippel E., Krahn D.F. (1977). Mutagenic activity of butyl cellosolve in the Salmonella/microsome assay:972-77Newark, Delaware: DuPont, Haskell Laboratory of Industrial Toxicology.

Sleet R.B., Price C.J., Marr M.C., Morrissey R.M., Schwetz B.A. (1991). Cardiovascular development (CVD) in F-344 rats following phase-specific exposure to butoxy ethanol: *Teratology*; 43(5):466.

Slesinski R.S., WEIL C.S. (1980). Butyl cellosolve. In vitro mutagenesis studies: 3-test battery:Report 43-26South Charleston, West Virginia: Union Carbide Corporation, Corporate Applied Toxicology - Bushy Run Research Center Project.

Tyl R.W., Millicovsky G., Dodd D.E., Pritts I.M., France K.A., Fisher L.C. (1984). Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure: *Environ Health Perspect*; 57:47-68.

Villalobos-Pietrini R., Gomze-Arroyo S., Altamirano-Lozano M., Orozco P., Rios P. (1989). Cytogenetic effects of some cellosolves: *Rev Int Contam Ambient*; 5:41-48.

Wier P.J., Lewis S.C., Traul K.A. (1987). A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol: *Teratog Carcinog Mutagen*; 7(1):55-64.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K. (1992). Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals: *Environ Mol Mutagen*; 19 Suppl 212-141.

Zissu D. (1995). Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers: *Contact Dermatitis*; 32(2):74-77.

**B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure
des niveaux d'exposition sur le lieu de travail**

1. Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues

Les méthodes de mesure recensées sont présentées dans le tableau suivant, ainsi que les protocoles similaires mettant en œuvre ces méthodes. Le classement des méthodes en catégorie 1 ou 2 est réalisé en 1 en fonction de leur conformité aux exigences de performance de l'EN 482 :2006, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait).
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Tableau récapitulatif des méthodes et protocoles similaires recensés :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement actif sur charbon actif, désorption solvant et analyse par CPG-FID	INRS MétroPol 022 (Ethers de glycol) DFG (Solvents mixture 3) NIOSH 1403 (Alcohols IV) OSHA 83 (2-Butoxyethanol, 2-Butoxyethylacetate)	1
2	Prélèvement par diffusion passive sur charbon actif, désorption solvant et analyse par CPG-FID	MDHS 88 Volatile organic compounds in air	2
3	Prélèvement actif sur support (Tenax ou équivalent), désorption thermique et analyse par CPG-FID	MDHS 72 Volatile organic compounds in air	2
4	Prélèvement par diffusion passive sur support (Tenax ou équivalent), désorption thermique et analyse par CPG-FID	MDHS 80 Volatile organic compounds in air	2

Quatre grands types de méthodes de mesure de l'exposition professionnelle au 2-butoxyéthanol ont été recensés et classés :

- Prélèvement actif sur charbon actif, désorption solvant et analyse par CPG-FID ;
- Prélèvement par diffusion passive sur charbon actif, désorption solvant et analyse par CPG-FID ;
- Prélèvement actif sur support (Tenax ou équivalent), désorption thermique et analyse par CPG-FID ;
- Prélèvement par diffusion passive sur support (Tenax ou équivalent), désorption thermique et analyse par CPG-FID.

Dans les paragraphes suivants, chaque méthode fait l'objet d'une évaluation détaillée de sa qualité et de son applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP - 8 h ou VLCT). Cette évaluation est basée notamment sur les critères mentionnés en annexe 1.

1.1. Méthode 1 : Prélèvement actif sur charbon actif par pompage, désorption solvant, analyse par CPG/FID

La méthode par prélèvement actif sur charbon actif, désorption solvant et analyse par CPG-FID a été classée en catégorie 1.

Liste des protocoles similaires classés en catégorie 1

Protocole	Description succincte
MétroPol 022 Ethers de glycol	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif. Désorption au dichlorométhane ou par un mélange CH ₂ Cl ₂ /CS ₂ . Analyse par CPG/FID
DFG Solvents mixture 3	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif. Désorption par un mélange ternaire CH ₂ Cl ₂ /CS ₂ /CH ₃ OH. Analyse par CPG/FID
NIOSH 1403 Alcohols IV	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif. Désorption par un mélange CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH. Analyse par CPG/FID
OSHA 83 2-Butoxyethanol 2-Butoxyethylacetate	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif. Désorption par un mélange CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH. Analyse par CPG/FID

Les quatre protocoles indiqués dans la liste des protocoles similaires classés en catégorie 1 étant similaires, l'analyse des critères est réalisée de manière globale.

- étendue de mesurage : de 1 à 300 mg/m³. Cette méthode est adaptée pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre 0,1 VLEP - 8 h (0,98 mg/m³) et 2 VLEP - 8 h (19,6 mg/m³). Il en va de même pour la VLCT du 2-butoxyéthanol. Un abaissement de VLEP - 8 h nécessiterait d'améliorer la limite de détection soit en augmentant le débit de prélèvement, en augmentant la sensibilité du détecteur ou en réduisant le volume de désorption.
- incertitude élargie : de 10,8 à 13,8 %.
- limite de quantification : 0,16 - 1mg/m³
- limite de détection : 0,16 mg/m³
- méthode de désorption : divers solvants peuvent être utilisés seuls ou en mélange (CS₂, éther diéthylique, dichlorométhane)
- efficacité de désorption : supérieure à 95 % (OSHA)

- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage : 21 L en présence d'autres solvants, 48 L sans autres substances.
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié)
- sélectivité de la méthode : toute substance ayant le même temps de rétention que le 2-butoxyéthanol est à considérer comme interférant.
- étude de stockage de l'échantillon : les échantillons doivent être analysés dans les quinze jours qui suivent les prélèvements, être conservés à une température inférieure à 0 °C et à l'abri de la lumière.
- Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP - 8 h ? Oui
- La méthode est adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLCT.
- Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse. facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

1.1. Méthodes classées en catégorie 2 : Méthodes 2, 3 et 4

Les méthodes 2, 3 et 4 ont été classées en catégorie 2.

Les méthodes 2, 3 et 4 se caractérisent par un manque de validation que ce soit pour les prélèvements passifs sur badges qui font appel, pour certains badges à des débits d'échantillonnage théoriques, considérés comme peu fiables. De la même manière, les méthodes faisant appel à la désorption thermique se caractérisent par une grande sensibilité appropriée dans le cas de mesures environnementales avec des concentrations atmosphériques en 2-butoxyéthanol relativement faibles. En revanche, cet avantage se transforme en inconvénient majeur dans des ambiances industrielles où les niveaux de concentration généralement plus importants risquent de provoquer une saturation du support de prélèvement et de rendre la mesure obsolète.

2. Conclusions et recommandations

Les quatre protocoles classés en catégorie 1 et basés sur un prélèvement actif par piégeage sur charbon actif, désorption par un solvant et une analyse par CPG-FID conviennent parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle au 2-butoxyéthanol, aux fins de comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle correspondantes.

Le recours à différents solvants de désorption ou de mélanges de solvants ne conduit pas à des différences significatives de l'efficacité de désorption qui est toujours supérieure à 90 %. Le dosage du 2-butoxyéthanol peut être réalisé en présence d'autres substances généralement présentes en concentrations plus importantes dans l'air des lieux de travail : toluène, cétones... Dans ce cas, l'utilisation d'une colonne apolaire est recommandée et les différentes méthodes proposent des solutions chromatographiques adaptées. Les intervalles de mesurage du 2-butoxyéthanol contiennent l'intervalle 0,1 - 2 VLEP. En cas d'abaissement des valeurs limites d'exposition professionnelle, la sensibilité devra être améliorée. Les prélèvements peuvent être conservés pendant au moins deux semaines à basse température et à l'abri de la lumière avant de procéder à l'analyse.

3. Support technique du rapport

3.1. Liste des principaux paramètres évalués

- étendue de mesurage : l'intervalle de mesure validé est-il compatible avec la valeur limite proposée (est-il au moins de 0,1 VL - 2 VL ?). Peut-il être adapté facilement ?
- incertitude élargie : cette incertitude devra être estimée à partir des données de validation de la méthode, ou bien si ces données sont indisponibles elle devra être estimée à partir des données précisées dans la norme NF EN 482 :2006.
- limite de quantification
- limite de détection
- méthode de dissolution de l'échantillon : prend-elle en compte les dépôts sur les parois ? (si applicable)
- utilisation (dans le cas d'aérosol) d'une tête de prélèvement sélective de la fraction conventionnelle à échantillonner ?
- utilisation d'un gaz étalon (si applicable)
- efficacité de désorption
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié)
- sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents
- spéciation : la méthode permet-elle la détermination de la forme chimique de la substance ?
- étude de stockage de l'échantillon
- méthodes équivalentes
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP - 8 h ?
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min).
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

3.2. Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm
- UK : HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>

- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B
- USA : NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA : OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

3.3. Présentation détaillée des méthodes de mesure du 2-butoxyéthanol sur les lieux de travail

Méthode n°1 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption au solvant et analyse par GC/FID

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales : Metropol 022	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	Vapeurs.	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Tube (TCAN) type NIOSH contenant deux plages de 100 et 50 mg de charbon actif, Ou Tube (TCA) contenant deux plages de 900 et 300 mg de charbon actif
	Débit	TCAN : 0,01 à 0,1 L/min, TCA : 0,2 à 1 L/min
	Volume	TCAN : 15 L (MétroPol), TCA : 60 L. Nota: un prélèvement de 15 L à la VLEP (9,8 mg/m ³) correspond à 150 µg d'EGBE sur le tube
	Durée	TCAN : 1 à 8 h TCA : 2 à 5 h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption aux ultra-sons ou par agitation mécanique pendant 30 minutes à l'aide de dichlorométhane seul ou en mélange avec du sulfure de carbone et/ou du méthanol
	Technique d'analyse	CPG/FID
	Paramètres analytiques	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale : MetroPol 022	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	12 à 180 mg/m ³	DFG : 80,5 mg/m ³ NIOSH 1403 : applicable entre 1,5 et 180 mg/m ³ (pour la méthode d'analyse) mais validée entre 124 et 490 mg/m ³ OSHA 83 : 12 à 48 mg/m ³ .
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	DE = 99,9 % entre 3 et 361 µg d'EGBE sur le tube	-
Taux de récupération	Absence de phénomène de réadsorption des produits sur la plage de charbon actif . Coefficient de réadsorption K = rapport entre la quantité trouvée après ajout de charbon et la quantité présente initialement : 97,8 % pour 4,32 mg d'EGBE (180 mg/m ³) et 93,2% pour 288 µg d'EGBE (12 mg/m ³).	DFG : Génération d'une atmosphère contrôlée à 174,9 mg/m ³ : taux de récupération = 88,2 %.
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	-
Capacité / Volume de claquage	La capacité d'adsorption du tube TCAN est suffisante pour permettre un prélèvement à des concentrations supérieures à 120 mg/m ³ pendant 420 à 480 minutes, à un débit de 50 mL/min donc volume de claquage > 21L (> 120 mg/m ³).	NIOSH 1403 : Volume de claquage (TCAN) > 44 L à 100 ppm (490 mg/m ³) OSHA 83 : Volume de claquage (TCAN) > 48 L à 50 ppm (240 mg/m ³)
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Vérifiée entre 0,57 et 2,3 mg d'EGBE sur le tube (48 L prélevés entre 12 et 48 mg/m ³)	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	-	DFG : < 14 jours à l'obscurité NIOSH 1403 : K _C = 82,6 % en moyenne (stabilité à 7, 14 et 30 jours à 5 °C) pour 90 µg/échantillon OSHA 83 : ≥ 98 % (stabilité 15 jours à T° ambiante)
Conditions environnementales	NR	-
Sélectivité	Méthyléthylcétone, toluène, isobutanol, m-xylène n'interfèrent pas (MetroPol)	-

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale : Metropol 022	Détails particuliers ⁽¹⁾
Spéciation	La méthode permet-elle l'identification de la forme chimique sous laquelle se trouve la substance ?	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	-	DFG : 16,8 % (OU selon EN 482), 16,6 % (Incertitude élargie calculée par le GESTIS selon projet EN 482) NIOSH 1403 : 14 % (Overall Accuracy) OSHA 83 : 10,1 % (Precision of the overall procedure)
	Limite de détection	-	NIOSH 1403 : 1 µg/échantillon soit 0,5 mg/m ³ (2 L prélevés) OSHA 83 : 7,22 µg/ échantillon soit 0,15 mg/m ³ (48 L prélevés)
	Limite de quantification	-	DFG : 0,5 mg/m ³ (28 L prélevés) OSHA 83 : 0,15 mg/m ³ (dopage de tubes)
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	-	-
	Limite de détection	-	-
	Limite de quantification	-	-
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires	-		

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°2 : Prélèvement passif sur support à diffusion, désorption au solvant et analyse par GC/FID

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Passif
	Système de prélèvement	Dräger ORSA-5 (tube), 3M 3500/20 (badge avec une couche ou un disque d'adsorbant) SKC 575-001 (badge avec une couche ou un disque d'adsorbant) Radiello (cartouche à diffusion radiale) Echantillonneurs passifs Adsorbant=charbon actif, en général
	Débit	Dräger ORSA-5 : 4,76 (F) 3M 3500/20 : 28,2 (F) SKC 575-001 : 12 (F) Radiello : 56 (F)
	Volume	NC
	Durée	30 min à 8 h
Analyse	Préparation échantillon	Dräger ORSA-5 : Désorption par 2 à 10 mL d'éluant (CS ₂) dans un flacon-septum (transfert du charbon actif) 3M 3500/20 : Désorption par 1,5 mL d'éluant (CS ₂) directement dans le badge SKC 575-001 Désorption par 2 mL d'éluant (CS ₂) directement dans le badge Radiello : Désorption par 2 mL d'éluant (CS ₂) (transfert de la cartouche dans un tube de stockage)
	Technique d'analyse	CPG/FID
	Paramètres analytiques	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	1 - 1 000 mg/m ³	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer pour chaque type d'adsorbant et pour chaque analyte selon procédure décrite Si DE < 75 % pour une quantité donnée d'analyte, les résultats obtenus correspondant à cette quantité ne seront pas validés (sauf en cas de mélanges d'analytes polaires et non-polaires pour lesquels aucun solvant idéal ne pourrait être trouvé).	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	La méthode MDHS reste générale et renvoie aux données des fabricants des badges cités : Le débit d'échantillonnage du badge Radiello a été déterminé selon un protocole du NIOSH ou la norme EN 838 (validation complète niveau 1A) ou un protocole équivalent.	-
Capacité / Volume de claquage		-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Le débit d'échantillonnage du badge DRAGER Orsa - 5 et du badge 3M 3500/20 a été déterminé pour l'EGBE selon la norme EN 838 (validation partielle niveau 1B, évaluation effectuée sur un homologue au sein d'une série chimique homogène) ou avec d'autres tests sur une gamme de concentrations plus limitée.	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse		-
Conditions environnementales	Le débit d'échantillonnage du badge SKC 575-001 pour l'EGBE est une valeur théorique calculée.	-
Sélectivité	La méthode est spécifique du butoxyéthanol au travers de la séparation et du dosage chromatographique.	-
Spéciation	-	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Trois des quatre échantillonneurs cités dans cette méthode sont conformes aux exigences de l'EN 838 (niveau 1A ou 1B) : Incertitude globale $\leq 30\%$ pour les prélèvements entre 0,5 et 2 VLEP (qui n'était pas au moment des essais la valeur adoptée en France aujourd'hui mais une valeur 10 ou 25 fois supérieure)	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires		Méthode convenant pour des atmosphères contenant jusqu'à 95 % d'humidité	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°3 : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/FID

DESCRIPTION			
Paramètres	Données générales		Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	Vapeur		-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube contenant un adsorbant solide (200 mg de Tenax pour le butoxyéthanol)	-
	Débit	5 à 500 mL/min (optimum : 50 mL/min)	-
	Volume	2,5 L	-
	Durée	-	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	Analyse par CPG/FID	-
	Paramètres analytiques	-	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	0,2 - 100 mg/m ³	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer (deux procédures possibles décrites) DE doit être > 95 % sinon modifier les paramètres de la désorption (réglage du désorbeur thermique)	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Conservation des tubes sur Tenax satisfaisante sur 5 et 11 mois à T° ambiante (100,6 et 100,1%, ramenés à ceux du toluène). Résultats d'essais BCR, déjà cités dans MDHS 80, non détaillés.	-
Conditions environnementales		-
Sélectivité	La méthode est spécifique du butoxyéthanol au travers de la séparation et du dosage chromatographique.	-
Spéciation	-	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Résultats d'essais de laboratoires sur tubes dopés avec des quantités d'hydrocarbures (pas d'EGBE) de 0,5 à 500 µg : incertitude (cumulant répétabilité et reproductibilité avec une erreur sur le pompage estimée à 5 %) entre 7 % et 13 %	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires		Méthode convenant pour des atmosphères contenant jusqu'à 95 % d'humidité	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°4 : Prélèvement passif sur support à diffusion, désorption au solvant et analyse par GC/FID

DESCRIPTION				
Paramètres		Données générales		Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte		Vapeur		-
Prélèvement	Actif / passif	Passif		-
	Système de prélèvement	Echantillonneur passif Tube contenant un adsorbant : Tenax TA ou Chromosorb 106 pour l'EGBE.		-
	Débit	Tenax TA	Chromosorb 106	-
	Volume	0,31(Ex)	0,35 (Ex)	-
	Durée	De 30 min à 8 heures		-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique		-
	Technique d'analyse	CPG/FID		-
	Paramètres analytiques	-		-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	1 - 1 000 mg/m ³	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer (deux procédures possibles décrites) DE doit être > 95% sinon modifier les paramètres de la désorption (réglage du désorbeur thermique)	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Génération d'atmosphères test (essais réalisés par différents laboratoires, HSE ou autres)	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Sur 10 µg d'EGBE sur les tubes, conservation des tubes sur Tenax satisfaisante sur 5 et 11 mois à T° ambiante : 100,6 % et 100,1 % par rapport aux résultats obtenus avec le toluène pris pour référence (résultats d'essais BCR non détaillés)	-
Conditions environnementales	Le débit d'échantillonnage est susceptible d'être légèrement diminué par une augmentation de température à l'image de ce qui a été montré pour le benzène : 0,2 % (°C) ⁻¹ . Il n'est pas affecté par la présence d'humidité dans l'air (jusqu'à une hygrométrie de 95 % à 20 °C). En revanche , les paramètres techniques de la désorption (facteur de split pour les colonnes capillaires) devront être modifiés en cas de forte humidité lors des prélèvements avec les adsorbants carbonés.	-
Sélectivité	La méthode est spécifique de l'EGBE au travers de la séparation et du dosage chromatographique.	-
Spéciation	-	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

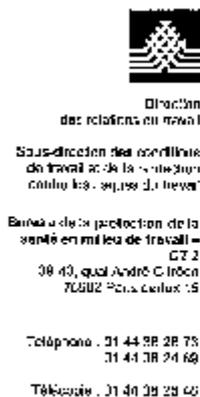
CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Les adsorbants cités dans cette méthode (Tenax TA et Chromosorb 106) sont conformes aux exigences du protocole du HSE (MDHS 27) pour l'évaluation des tubes à diffusion (précision sur la détermination expérimentale du débit d'échantillonnage de l'ordre de 12 %, exprimée sous la forme d'un coefficient de variation- données obtenues avec benzène, toluène, heptane, xylène et décane).	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT (ou 3 VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires		-	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

ANNEXES

Annexe 1 : Scan de la saisine



Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement

COURRIER REÇU LE

18 JUIL. 2005

A. G. 75

Le directeur des relations du travail

à

Madame FROMENT VEDRINE,
Directrice générale de l'Agence française de
sécurité sanitaire environnementale
27-31 Avenue du Général Leclerc
94704 MAISONS ALFORT cedex

Copie :

M. Didier HOUSSIN,
Directeur général de la santé
M. Thierry TROUBE,
Directeur de la prévention des pollutions et
des risques

original : ACV
copie : NEV.
CG.
DG/DB/AB.
Ajouter à CTS

Paris, le 13 juillet 2005

Affaire suivie par : Anne-Laure Fauquet

Tél : 01 44 38 31 31

Mél : anne-laure.fauquet@dir.travail.gouv.fr

Objet : Saisine de l'AFSSA sur la valeur limite d'exposition professionnelle de l'EGBE et de son acétate

PJ : 8

- directive 2000/59/CE
- recommandation du SCOEL pour l'EGBE et l'EGBEA
- arrêté du 30 juin 2004
- fiches du groupe « effets sur la santé » et du groupe « métrologie / exposition » pour l'EGBE et l'EGBEA
- communiqué du CIRC du 15 juin 2004
- compte rendu de l'INRS concernant la réunion du TC NES du 8 au 10 mars 2005

Dans la perspective de la future organisation des travaux d'expertise relative à l'élaboration des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), je sollicite dès maintenant l'avis de votre agence en ce qui concerne les VLEP de deux éthers de glycol, le 2-butoxyéthanol (EGBE) et l'acétate de 2-butoxyéthyle (EGBEA).

1 - L'arrêté du 30 juin 2004 fixe des VLEP indicatives pour 63 substances dont des 2 éthers de glycol. L'arrêté a permis de transposer les valeurs fixées par la directive 2000/39/CE, tout en tenant compte des résultats des travaux des deux groupes d'expertise scientifique et technique mis en place par la DRT en 2001 (groupe « effets sur la santé » et groupe « métrologie/exposition »), sous l'égide du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels.

Gr: C:\2005\REDDO\ORIG\EMFEN\EXC\0015\035841\Exp\ep\Dem\0200-59 (VLEP pour le groupe « effets sur la santé ») (1).doc

Dans la directive 2000/39/CE, les VLEP sur 8 heures de l'EGBE et l'EGBEA sont fixés à 20 ppm. Le groupe d'experts « effets sur la santé », dans ses fiches de synthèse, a recommandé une VLEP (8 heures) de 2 à 5 ppm s. des effets spécifiques (effets cancérogènes) étaient pris en compte ou une VLEP (8 heures) de 20 ppm (valeur de la directive) dans le cas contraire. Vous trouverez en pièces jointes la directive 2000/39/CE et les recommandations du SCOPF. (Scientific committee on occupational exposure limits), ainsi que l'arrêté du 30 juin 2004 et les fiches du groupe « effets sur la santé » et du groupe « métrologie / exposition ».

Dans l'attente du résultat de l'évaluation réalisée par l'INRS, le cabinet du ministre chargé du travail avait fait le choix, pour la transposition de la directive, de retenir à titre conservatoire, les valeurs les plus basses. L'arrêté du 30 juin 2004 fixe donc des VLEP indicatives pour l'EGBE et l'EGBEA à 2 ppm.

Parallèlement à la parution de cet arrêté, le CIRC a émis, en juin 2004, un avis estimant que l'EGBE est *« inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, en raison du niveau insuffisant des indications chez l'homme et des indications limitées chez l'animal de laboratoire »* [En du communiqué ci-joint (portant principalement sur le formaldéhyde)]. En septembre 2004, les experts européens du groupe « classification & labelling » ont reclassé de classe l'EGBE en cancérogène de catégorie 3. Le projet d'évaluation des risques de l'EGBE, étudié par l'INRS, a été soumis aux groupes d'experts européens, lors de la réunion du 8 au 10 mars 2005 : vous trouverez ci-joint le compte rendu de cette réunion établi par l'INRS.

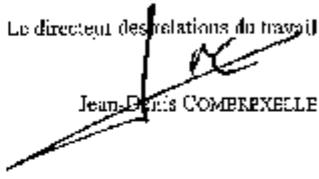
2 - En raison de ces nouvelles données scientifiques qui remettent en cause les effets spécifiques pour l'homme des 2 éthers de glycol, le cabinet du ministre chargé du travail souhaite que votre agence conduise une expertise scientifique supplémentaire, en vue de pouvoir décider du niveau adéquat de la VLEP de ces deux substances. Ce délaiage est d'autant plus important que le MECSL (DRT) a décidé de fixer, par décret en Conseil d'Etat, des VLEP contraignantes pour les substances les plus dangereuses figurant dans l'arrêté du 30 juin 2004. L'EGBE et l'EGBEA entrent dans cette catégorie et devront donc faire l'objet d'une VLEP contraignante.

Dans le cadre de la saisine conjointe EGS/D4E/DRT concernant les éthers de glycol, votre agence doit réaliser un état de l'art sur les connaissances scientifiques concernant les effets des éthers de glycol, dont l'EGBE et l'EGBEA. Cela comprend notamment un état des lieux des données toxicologiques nouvelles obtenues depuis l'expertise collective INSERM de 1999, en prenant en compte les évaluations de risques et les études épidémiologiques en cours. Le rapport intermédiaire de cette saisine, prévu pour juillet 2005, contiendra notamment l'actualisation de l'expertise collective INSERM.

Je vous demande donc de produire une synthèse des données scientifiques concernant les effets sur la santé de l'EGBE et de l'EGBEA, en tenant compte des travaux menés au niveau européen par l'INRS. Cette synthèse devra déterminer si des effets cancérogènes pour l'homme doivent être pris en compte dans la fixation des VLEP, et être accompagnée d'un avis précis sur les niveaux de risques pour viser le niveau - entre 2 et 20 ppm - de la VLEP (8 heures) à adapter.

Afin de répondre à la demande du cabinet du ministre chargé du travail, je vous saurais gré de bien vouloir me communiquer cette synthèse et votre avis en septembre 2005.

Le directeur des relations du travail



Jean-Denis COMBEXELLE

Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :	<i>en cas de lien déclaré</i>	

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16/11/2006 14/09/2007
Analyse Afsset :	/	
DIERS	Brigitte VB Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	14/12/2006 09/07/2007
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	

DONNADIEU-CLARAZ Marie	16/11/2006
Aucun lien déclaré	14/09/2007
Analyse Afsset : /	
DROZ Pierre-Olivier	07/12/2006
Aucun lien déclaré	11/07/2007
	19/02/2008
Analyse Afsset : /	
FALCY Michel	27/10/2006
	30/10/2007
	17/03/2008
IP-RE	
Participation à l'évaluation des risques du butoxyéthanol et de son acetate (EGBE/EGBEA) pour l'Union européenne.	
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
FALSON Françoise	17/11/2006
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
FASTIER Antony	14/12/2006
	11/07/2007
	04/03/2008
IP-SC	
Rapport d'évaluation dans le cadre du règlement 793/93/CE : parties toxicologiques pour l'EGBE, EGBEA	
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
IWATSUBO Yuriko	18/01/2007
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
KERDINE-ROEMER Saadia	03/01/2007
Aucun lien déclaré	14/07/2007
Analyse Afsset : /	
LECARPENTIER Christian	16/11/2006
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
MATRAT Mireille	19/01/2007

Aucun lien déclaré	14/09/2007
Analyse Afsset : /	
PAQUET François	16/11/2006
Aucun lien déclaré	10/07/2007
Analyse Afsset: /	
RAMBOURG Marie-Odile	16/01/2007
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
SANDINO Jean-Paul	09/11/2006
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
SOYEZ Alain	02/01/2007
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
STOKLOV Muriel	20/12/2006
Aucun lien déclaré	10/07/2007
Analyse Afsset : /	
VIAU Claude	08/11/2006
Aucun lien déclaré	11/07/2007
Analyse Afsset : /	
VINCENT Raymond	15/11/2006
Aucun lien déclaré	14/09/2007
Analyse Afsset : /	



))) **afsset** .)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. +33 1 56 29 19 30
afsset@afsset.fr
www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-097838-7

