

FICHE DEMETER

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

N° DEM 112

γ-Butyrolactone

Formule

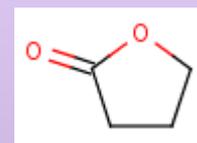
C₄H₆O₂

Numéro CAS

96-48-0

Famille chimique

Formule éclatée



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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible (atteinte de l'ovulation par une voie d'administration non usuelle)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas de donnée (pas d'étude avec exposition fin de gestation)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

*Dihydro-2(3H)-furanone ;
Tétrahydro-2-furanone ;
4-Butyrolactone*

Names / Synonyms

*1,4-Butanolide ;
Butyric acid lactone ;
4-Butyrolactone*

FT INRS

N° 247

www.inrs.fr/fichetox

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : groupe 3 (1999). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide huileux, incolore et hygroscopique.
	Solubilité : soluble dans l'eau et miscible avec les alcools, cétones et hydrocarbures aromatiques, mais peu soluble dans les hydrocarbures aliphatiques et cycloaliphatiques.
	Volatilité : modérément volatil (de 0,034 kPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 86,1 • Pka : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log K_{OW} = -0,64$
	Autre : pratiquement sans odeur
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,57 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : essentiellement respiratoire (vapeur) et cutanée.
	<p>Métabolisme : chez l'animal, l'absorption est totale et rapide par voie orale, et modérée (environ 10 % de la dose sont absorbés) par exposition cutanée.</p> <p>Après absorption, elle est rapidement métabolisée en acide γ-hydroxy butyrique (GHB) par une lactonase présente essentiellement dans le plasma et le foie et ayant les mêmes propriétés chez l'homme et l'animal. La GHB est substance naturellement présente dans le cerveau des mammifères.</p> <p>La GHB peut suivre ultérieurement différentes voies métaboliques qui vont conduire à son élimination essentiellement dans l'air expiré sous forme de CO₂. Chez l'animal, 75 à 85 % de la γ-butyrolactone est totalement éliminée sous forme de CO₂ après 24 heures.</p> <p>Chez l'humain, 1 à 5 % sont excrétés dans les urines sous forme de S-3,4-dihydrobutyrate, GHB et d'acide glycolique ; la demi-vie d'élimination chez l'homme de la γ-butyrolactone serait de 20 à 30 minutes.</p> <p>Le passage placentaire ou dans le lait maternel n'est pas documenté.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Références bibliographiques	Résultats
	Pas de donnée.

Synthèse des données humaines

Les effets de la γ -butyrolactone ne sont pas documentés dans l'espèce humaine.

Principales données animales

Toxicology and carcinogenesis studies of γ -butyrolactone (CAS N° 96-48-0) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage studies). Technical Report Series N°406. National Toxicology Program, 1992
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr406.pdf

Étude : toxicité à doses répétées (13 semaines)

Doses : 0, 56, 112, 225, 450 et 900 mg/kg/j (rats) ; 0, 65, 131, 262, 525 et 1 050 mg/kg/j (souris)

Voie d'exposition : orale (gavage)

Modalité de traitement :

Animal : rat/souris

Traitement pendant la période de gestation : -

Sexe : mâle, femelle

BPL : oui

Substance : γ -butyrolactone

Méthode OCDE : non

Cotation Klimisch : 1

Description des principaux effets observés

Les rats mâles n'ont pas survécu au traitement administré à la plus forte dose de 900 mg/kg/j (les 10 mâles sont morts après 1 à 5 semaines de traitement), alors que chez les femelles, seule 1 d'entre elles n'a pas survécu après 8 semaines d'exposition à 900 mg/kg/j. La croissance pondérale des autres animaux n'a pas été modifiée par le traitement aux différentes doses testées (jusqu'à 450 mg/kg/j pour les mâles et 900 mg/kg/j pour les femelles).

Chez les souris, le traitement n'a pas eu d'incidence sur le taux de survie. Seule la croissance pondérale des mâles exposés à la plus forte dose de 1 050 mg/kg/j a significativement diminué par comparaison au groupe témoin.

Parmi les poids des différents organes examinés (cerveau, cœur, foie, reins, poumons et thymus), les auteurs ont noté une baisse significative chez les rats du poids relatif du cœur et du foie des mâles exposés à la dose de 450 mg/kg/j, et du poids relatif du cœur et du thymus chez les femelles exposées à 900 mg/kg/j. Chez les souris, seuls les poids relatifs du cerveau, du cœur et des reins ont été modifiés par le traitement uniquement chez les mâles et aux deux plus fortes doses de 525 et 1 050 mg/kg/j. À noter que la pesée des organes de la reproduction n'a pas été incluse dans l'une ou l'autre de ces études.

En revanche, les organes de la reproduction des mâles et des femelles ont fait l'objet d'un examen histologique. Celui-ci n'a révélé la présence d'aucune lésion en lien avec le traitement, aussi bien chez le rat que chez la souris.

Références bibliographiques	Protocole
Debeljuk L, Diaz MD, Maines VM, Seilicovich A - Prolonged treatment with gamma-aminobutyric acid (GABA)-mimetic substances in prepubertal male rats. <i>Arch Androl.</i> 1983 ; 10 (3) : 239-43.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (20 jours)
	<i>Doses</i> : 0,5 et 1 %
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)
	<i>Modalité de traitement</i> : les animaux ont eu un accès libre à l'eau de boisson traitée ou non
	<i>Animal</i> : rat
	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -
	<i>Sexe</i> : mâle
	<i>BPL</i> : non
	<i>Substance</i> : γ -butyrolactone
	<i>Méthode OCDE</i> : non
	<i>Cotation Klimisch</i> : 4
	Description des principaux effets observés
	L'administration à de jeunes mâles d'eau de boisson contenant de la γ -butyrolactone a entraîné une baisse importante du poids des testicules des animaux traités par rapport aux animaux non traités, soit environ de -40 et -50 % pour les animaux ayant consommés 0,5 et 1 % de γ -butyrolactone.
	À noter que le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids corporel des animaux (alimentation contrôlée), sur le poids des vésicules séminales, ou encore sur le taux de prolactine sérique.
	Cette étude apparaît de mauvaise qualité avec des erreurs sur les unités de mesures.

Références bibliographiques	Protocole	
Beattie CW, Gluckman MI, Corbin A - A comparison of gamma-butyrolactone and pimozide on serum gonadotrophins and ovulation in the rat. <i>Proc Soc Exp Biol Med.</i> 1976 ; 153 (1) : 147-50.	<i>Étude</i> : contrôle de l'ovulation <i>Voie d'exposition</i> : intra-péritonéale <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : γ -butyrolactone	<i>Doses</i> : 62,5 ; 125 ; 250 ; 500 et 750 mg/kg (dose unique) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : non <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>L'administration intra-péritonéale de différentes doses de γ-butyrolactone à des femelles matures a entraîné une inhibition dose dépendante de l'ovulation : 22 % à 62,5 mg/kg, 20 % à 125 mg/kg, 63 % à 250 mg/kg, 71 % à 500 mg/kg et enfin une absence totale d'ovulation à la plus forte dose administrée de 750 mg/kg.</p> <p>À partir de la dose de 250 mg/kg, une augmentation du poids sec de l'utérus a pu être observée, significative uniquement à la plus forte dose de 750 mg/kg.</p>	
Synthèse des données animales		
<p>Les effets de la γ-butyrolactone sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Des études de toxicité à doses répétées, de bonne qualité, réalisées chez le rat et la souris montrent que la γ-butyrolactone n'altère pas l'intégrité histologique des organes de la reproduction chez les mâles ou les femelles.</p> <p>D'autres études plus discutables, ont mis en évidence une gonadotoxicité chez les mâles (baisse du poids des testicules) et chez les femelles (perturbation de l'ovulation par une voie d'administration non usuelle).</p>		
Références bibliographiques	Protocole	
HPV Submission for gamma-Butyrolactone Cas n° 96-58-0. EPA ; 2002 (http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/gammabut/c14221.pdf).	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : γ -butyrolactone	<i>Doses</i> : 0,5 ; 1,4 et 5 mg/L <i>Modalité de traitement</i> : 6h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j19 <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : 414 <i>Cotation Klimisch</i> : 1
Gamma-butyrolactone. In: IUCLID Dataset. European Commission. European Chemicals Bureau, 2000 (http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/)	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement n'a entraîné aucune toxicité maternelle (croissance pondérale, prise de nourriture).</p> <p>Les auteurs n'ont mis en évidence aucune relation effet-dose ou différence significative sur les différents paramètres examinés à savoir : les nombres de corps jaunes et les sites d'implantation, les pertes pré- ou post-implantatoires, le taux de résorptions ou de fœtus viables, le rapport des sexes.</p> <p>Le traitement n'a entraîné aucun effet sur le poids des fœtus, de même qu'aucune augmentation de l'incidence de malformation, variations des viscères ou du squelette.</p> <p>Cette étude a permis d'établir une NOAEL de 5 mg/L pour la toxicité maternelle et toxicité sur le développement.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Kronevi T, Holmberg B, Arvidsson S - Teratogenicity test of gamma-butyrolactone in the Sprague-Dawley rat. <i>Pharmacol Toxicol.</i> 1988 ; 62 (1) : 57-58.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (par gavage dans l'huile de soja) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : γ -butyrolactone	<i>Doses</i> : 10, 50, 125, 250 et 500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Deux femelles n'ont pas survécu au traitement : 1 exposée à 500 mg/kg et 1 exposée à 125 mg/kg. Les autopsies ont révélé des poumons œdémateux, congestionnés et emphysémateux.</p> <p>Le traitement n'a cependant pas eu d'incidence sur la croissance pondérale des femelles, ni sur la consommation d'aliments.</p> <p>Aucun effet sur le nombre total de sites d'implantation, sur le taux de résorptions, le nombre des fœtus morts ou vivants, sur les pertes pré- ou post-implantatoires et enfin sur le sexe/ratio n'a été observé.</p>	

	<p>Seule une baisse significative du poids du placenta est décrite dans les groupes d'animaux exposés par comparaison au groupe témoin, sans pour autant suivre une relation dose dépendante.</p> <p>Une augmentation significative du poids des fœtus a été observée aux doses de 50, 125 et 250 mg/kg, non expliquée par les auteurs.</p> <p>Les examens macroscopiques et microscopiques des fœtus n'ont révélé aucun effet significatif.</p> <p>Cependant, des cas isolés de laparoschisis dans les groupes exposés à 125 et 500 mg/kg, ainsi qu'une légère augmentation de l'incidence d'altérations du squelette ($p = 0,34$) dans le groupe exposé à 500 mg/kg sont rapportés dans l'étude, mais jugés comme n'étant pas liés au traitement par les auteurs.</p> <p>Les auteurs n'ont pas déterminé de NOEAL.</p> <p>L'analyse de l'étude par le « Challenge Program Submission » de l'US EPA a conclu en 2002 à des valeurs de NOAEL de 500 mg/kg pour la toxicité maternelle et pour le développement.</p>
--	--

Synthèse des données animales

Absence d'effet de la γ -butyrolactone sur le développement chez le lapin (par inhalation) et le rat (voie orale).

Autres données pertinentes

Le métabolite principal de la γ -butyrolactone, la γ -hydroxybutyrate est un neurodéresseur. À fortes concentrations, elle induit des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs dans les cellules CHO (INRS FT 247).

COMMENTAIRES

- La reprotoxicité de la γ -butyrolactone n'a pas été étudiée chez l'humain.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été réalisée chez l'animal. Seules des études de toxicité à doses répétées (13 semaines) ont été réalisées par gavages chez le rat et la souris (NTP, 1992). Bien que le poids des organes de la reproduction ne soit pas mentionné, les examens histologiques n'ont quant à eux révélés aucune anomalie alors que les études ont été conduites jusqu'à des doses induisant soit de la mortalité ou des réductions significatives de gains de poids. L'étude de Debeljuk donne des résultats opposés. Sa qualité médiocre fait considérer cette étude comme inutilisable.
- Les études sur le développement n'ont pas démontré d'alerte sur un éventuel effet tératogène.
- La γ -butyrolactone se métabolise en acide γ -hydroxy butyrique (GHB), substance qui peut être utilisée comme stupéfiant. Elle n'entraîne pas de dépendance chez les consommateurs occasionnels. Par contre, la prise chronique à des doses élevées induit une dépendance psychique et physique.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les effets de la gamma-butyrolactone sur la fertilité mâle et femelle ont été testés partiellement chez l'animal. Aucune donnée humaine n'est disponible.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le produit a été testé selon des études sur le développement de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Aucun signal d'alerte n'a été signalé. D'après ces études, on peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon ou le fœtus est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune information publiée chez l'être humain ou l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère durant l'allaitement. Dans le doute, on n'exposera pas la mère.

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

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Butyrolactone (2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment	Pas sur LP
IUCLID	19/02/2000
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
INRS	FT 247 (2003)
CSST	13/11/2001
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
OEHHA	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	2004
TOXNET	
HSDB	26/08/2008
CCRIS	04/12/2006
GENE-TOX	08/04/1998
IRIS	Aucun
Bases de données bibliographiques	> = 1998
INRS-Biblio	0 référence
Toxline	12 références
DART	9 références
Medline	45 références
Reprotox	02/2008
CISME (CD docis)	Aucun
INCHEM	
ICSC	10/2000
EHC	Aucun
CICADS	Aucun
HSG	Aucun
PIM	Aucun
SIDS	Aucun
NIOSH	
HEALTH GUIDELINES	Aucun
POCKET GUIDE	Aucun
RTECS (par pocket guide)	Aucun
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	Aucun
Lauwerys	Aucun
SAX'S	2004
Classification cancérogène	
IARC	Vol 71 (1999)
CE	
EPA	