

FICHE DEMETER

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

N° DEM 044

2-Butanone

Formule

C₄H₈O

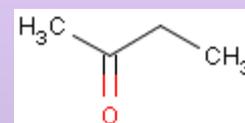
Numéro CAS

78-93-3

Famille chimique

Cétones aliphatiques

Formule éclatée



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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Effet malformatif suspecté	Embryotoxicité : anomalies du squelette et des tissus mous
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids fœtal, retard d'ossification à forte dose
	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

Méthyléthylcétone ;
MEK ;
MEC

Names / Synonyms

Butanone ;
Ethyl methyl ketone

FT INRS

N° 14

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : groupe D (non classifiable, du fait du manque de données (1999)).
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP décembre 1998).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP (8h) = 200 ppm (600 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, dégageant une forte odeur sucrée, stable dans les conditions normales de température et de pression.
	Solubilité : très soluble dans l'eau et la plupart des solvants.
	Volatilité : très volatile (tension de vapeur : 10,33 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur détectable par l'homme à partir de 5,4 ppm.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'exposition : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p>Métabolisme : absorption rapide par voie pulmonaire (environ 53 % du produit inhalé) et absorption par voie cutanée non négligeable (environ 3 %).</p> <p>La 2-butanone est métabolisée en 3-hydroxy-2-butanone (métabolite principal), 2,3-butanediol, 2-butanol et en dérivés conjugués. Les métabolites sont éliminés par voie urinaire, alors qu'une faible partie de 2-butanone est éliminée dans l'air expiré sous forme inchangée (moins de 10 %).</p> <p>Détecté dans le lait maternel de femmes exposées à l'air urbain (Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BS 3rd, Waddell RD et al. - Purgeable organic compounds in mother's milk. <i>Bull Environ Contam Toxicol.</i> 1982 ; 28 (3) : 322-28).</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	De multiples malformations congénitales (cerveau, cœur, palais, reins et cordon ombilical), fatales pour le bébé quelques heures après la naissance, ont été rapportées dans une étude de cas, chez une femme ayant été en contact durant sa grossesse avec de la 2-butanone au cours de travaux réalisés à son domicile dans une pièce peu ventilée. Le niveau d'exposition, ultérieurement mesuré, était d'environ 200 ppm durant 20 heures par semaine. Ce cas isolé ne suffit néanmoins pas à établir à lui seul, une certitude sur le potentiel tératogène de la 2-butanone (Ten Berg K, Hoogeboom AJM, Wesby Van Swaaij E, Lindhout D - Maternal occupational methyl ethyl ketone exposure and multiple congenital anomalies. <i>Teratology</i> . 2002 ; 65 (6) : 326).
-------------------------------------	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Saillenfait AM, Galissot F, Sabaté JP, Bourges-Abella N et al. - Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. <i>Food Chem Toxicol</i> . 2006 ; 44 (8) : 1287-98.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : 2-butanone</p> <p><i>Doses</i> : 1 000, 2 000, 4 000 et 6 000 ppm (2,95 ; 5,90 ; 11,80 et 17,70 mg/L)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j20</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Le traitement n'a pas entraîné de cas de mortalité. Une toxicité maternelle a pu être observée aux deux plus fortes doses de 4 000 et 6 000 ppm. Elle s'est traduite par une baisse d'appétence et une diminution de la croissance pondérale uniquement au cours de la première semaine de traitement à 4 000 ppm et tout au long de la gestation à la plus forte dose.</p> <p>Les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement sur le nombre d'implantations et de fœtus vivants, de même qu'aucune incidence sur le taux d'implantations non viables ou de résorptions.</p> <p>L'examen des fœtus en fin d'étude a mis en évidence une baisse de poids des fœtus, selon une relation effet dose, visible à partir de 2 000 ppm (baisse de 4 %) et atteignant 19 à 20 % à la plus forte dose de 6 000 ppm.</p> <p>Des malformations ont ponctuellement été observées sur 3 et 1 fœtus des groupes respectivement exposés à 4 000 et 6 000 ppm (anophtalmie, hernie du diaphragme, atrésie anale). L'incidence de deux types de variations squelettiques (retard d'ossification des sternèbres et des côtes cervicales) a significativement été augmentée dans les groupes exposés à 4 000 ou 6 000 ppm de MEK. Toutefois, il n'a pas été observé d'augmentation significative de l'incidence du nombre total de variations squelettiques ou des autres types de variations.</p> <p>Les NOAEL pour la toxicité maternelle et fœtale sont respectivement de 2 000 et 1 000 ppm.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
Deacon MM, Pilny MD, John JA, Schwetz BA et al. - Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1981 ; 59 (3) : 620-22.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-butanone	<i>Doses</i> : 400, 1 000 et 3 000 ppm (soit 1,18 ; 2,95 et 8,85 mg/L) <i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>À 3 000 ppm, les mères gravides ont montré une baisse de croissance pondérale et une augmentation de leur consommation d'eau (DSENO toxicité maternelle de 1 000 ppm).</p> <p>Le traitement, aux différentes doses testées, n'a eu aucune incidence sur la moyenne du nombre d'implantations, de résorptions ou de fœtus vivants par portée. Le poids des fœtus issus des différents groupes traités était comparable à celui des fœtus du groupe témoin.</p> <p>Aucune malformation externe ou altération des tissus mous n'a été observée.</p> <p>À la plus forte dose de 3 000 ppm, l'augmentation significative d'anomalies du squelette (côtes surnuméraires) et un retard d'ossification des os du crâne et des cervicales ont été décrits par les auteurs.</p> <p>Aucun effet significatif du traitement n'a été constaté sur les fœtus des groupes exposés <i>in utero</i> à 400 ou 1 000 ppm.</p> <p>Les résultats de cette étude, réalisée dans le même laboratoire que la suivante, confirment l'existence d'anomalies squelettiques, considérées par les auteurs comme un effet modéré (en raison notamment d'une valeur des témoins historiques particulièrement faible dans ce laboratoire).</p> <p>DSENO de 1 000 ppm pour la toxicité embryonnaire et fœtale.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Schwetz BA, Mast TJ, Weigel RJ, Dill JA et al. - Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1991 ; 16 (4) : 742-48.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-butanone	<i>Doses</i> : 400, 1 000 et 3 000 ppm (soit 1,18 ; 2,95 et 8,85 mg/L) <i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Une faible incidence du traitement sur l'augmentation de 7 % du poids relatif du foie des femelles gravides a été observée dans le groupe d'animaux exposés à la plus forte dose (DSENO toxicité maternelle de 1 000 ppm).</p> <p>À toutes les doses testées, le traitement n'a pas eu d'effet sur le nombre d'implantations, le pourcentage de fœtus vivants ou de morts intra-utérines par portée.</p> <p>À la plus forte dose de 3 000 ppm, les auteurs ont pu observer une baisse de poids des fœtus, ainsi qu'une augmentation significative du nombre de variations squelettiques (sternèbres désorganisées).</p> <p>Bien que non significative, une augmentation du nombre de fœtus malformés a été rapportée dans les groupes exposés à la 2-butanone (fentes palatines, fusion des sternèbres, vertèbres malformées, et syndactylie). Ces malformations n'ont pas été observées chez les animaux du groupe témoin.</p> <p>DSENO sur le développement est de 1 000 ppm.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ - Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1974 ; 28 (3) : 452-64.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-butanone	<i>Doses</i> : 1 000 et 3 000 ppm (soit 2,95 et 8,85 mg/L) <i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur le poids des femelles au cours de la gestation (DSENO toxicité maternelle de 3 000 ppm).</p> <p>Le nombre de résorptions/portée était comparable dans les groupes d'animaux traités ou non par la 2-butanone. La baisse de poids des fœtus exposés <i>in utero</i> à 1 000 ppm, ne s'est pas confirmée par l'observation du poids des fœtus exposés à la plus forte dose.</p> <p>À la plus forte dose, plusieurs anomalies des tissus mous (16 portées sur 21) et des os (anomalies des sternèbres sur 9 des 21 portées) ont été significativement dénombrées. Les auteurs ont également observé dans ce même groupe deux fœtus sans queue ni anus perforés et deux fœtus porteurs d'anomalies cranio-faciales.</p> <p>La dose la plus faible de 1 000 ppm a entraîné une augmentation significative du nombre des anomalies du squelette dans la descendance (21 portées sur 23, contre 25 sur 43 dans le groupe témoin).</p>	

Autres données pertinentes	Pas d'étude de mutagenèse disponible <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	---

COMMENTAIRES

- *Avis relatif à la classification du 2-Butanone dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses) : Methyl ethyl ketone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1997 (non publié).*

La classification de la substance dans la catégorie Rep. Cat. 3 ; R63 a été proposée sur la base des données suivantes : la 2-butanone a entraîné une toxicité sur le développement (ex. : cas de malformations, anomalies du squelette et des tissus mous) en présence d'une toxicité maternelle modérée (baisse de gain pondéral ou faible augmentation du poids relatif du foie) chez la souris et le rat, ou même en l'absence de toxicité maternelle dans une autre étude réalisée chez le rat. Dans les deux espèces, une faible incidence des principales malformations a été observée (ex. : absence de queue, atrophie de la mâchoire, fente palatine, syndactylie). Ces malformations n'ont pas été retrouvées dans le groupe des animaux témoins.

Dans les trois études, les effets sur le développement ont été observés à la dose de 3 000 ppm. Des anomalies du squelette ont également été rapportées dans une étude

réalisée chez le rat à la dose de 1 000 ppm, dans laquelle aucune toxicité maternelle n'a été mentionnée. Comme il a été précisé précédemment, la 2-butanone étant très volatile, des vapeurs à fortes concentrations peuvent facilement être émises dans l'air. La concentration de 1 000 ppm (2,95 mg/L) correspond seulement à une concentration de vapeur saturée à 1 % et 3 000 ppm (8,85 mg/L) approximativement à 2,9 %.

L'examen final du dossier n'a finalement pas donné lieu à une classification dans le groupe des substances toxiques pour la reproduction.

- Des effets neurotoxiques ont été décrits chez l'homme en milieu professionnel dans plusieurs études (longitudinales et cas-témoins) pour des expositions voisines de 200 ppm (avec des pics pouvant atteindre 1 000 ppm). Chez l'animal, ces effets sont observables à partir d'expositions à 200 ppm, soit des concentrations 5 à 10 fois inférieures à celles entraînant chez l'animal des effets toxiques pour le développement.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le produit n'a pas été testé afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité, que ce soit féminine ou masculine. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas de découverte de ces derniers, 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

Plusieurs études de développement prénatal de qualité ont été conduites chez les rongeurs. Une baisse du poids fœtal ainsi que des malformations viscérales, squelettiques et faciales sont inconstamment retrouvées. Il y donc des signaux notables d'alerte d'atteinte au développement intra-utérin.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au conceptus. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la valeur toxicologique publiée par l'USEPA (RfC par inhalation basée sur des effets sur le développement) de 5 mg/m³ (1,33 ppm) pour une exposition 24 h sur 24 ou 21 mg/m³ (5,6 ppm) en cas d'exposition professionnelle. Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court (quelques heures). En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse. Les contacts cutanés seront également évités.

Dans tous les cas, une recherche de substitution est nécessaire. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données

concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

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

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) 2-Butanone : Méthyl éthyl cétone (2004, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun (pas LP)
Etiquetage	Q027 (mars 1997)
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	1 doc (février 1989) Aucun Aucun
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	05/03/2003 31/05/1992 02/01/1996 01/05/1993 34 références
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.