

FICHE DEMETER

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

N° DEM 064

Formule

C₄H₁₀O

Numéro CAS

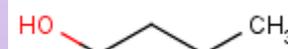
71-36-3

1-Butanol

Famille chimique

Alcool aliphatique

Formule éclatée



Synonymes

Alcool butylique ;
n-Butanol

Names / Synonyms

1-Butanol ;
Butyl alcohol ;
n-Butanol

FT INRS

N° 80

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

(www.inrs.fr/biotox)

Glossaire

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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : légère atteinte du système nerveux central à forte dose (à confirmer)
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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP décembre 1998).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLE = 50 ppm (150 mg/m ³).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, légèrement sirupeux.
	Solubilité : soluble dans l'eau, et miscible à la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : modérément volatil (0,58 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur alcoolisée piquante, seuil olfactif à 0,17 ppm.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,03 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, digestive et percutanée.
	Métabolisme : facilement absorbé par les différentes voies d'exposition. La rétention pulmonaire est de l'ordre de 40 à 50 %. Il est majoritairement oxydé par l'alcool déshydrogénase pour former de l'aldéhyde butyrique, puis rapidement éliminé dans l'air exhalé sous forme de CO ₂ . Une faible partie est éliminée par voie urinaire sous forme conjuguée aux acides glucuronique ou sulfurique. Le 1-Butanol est présent dans le lait maternel chez l'animal.
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	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Sitarek K, Berlinska B, Baranski B - Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. <i>Int J Occup Med Environ Health</i>. 1994 ; 7 (4) : 365-70.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle (mâle non traité) <i>Substance</i> : n-butanol</p> <p><i>Doses</i> : 0,24 ; 0,8 et 4 % (0,3 ; 1 et 5 g/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : 8 sem. avant accouplement, 3 sem. pendant l'accouplement <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : de j1 à j20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les auteurs n'ont mis en évidence aucun effet du traitement sur l'appétence ou le gain de poids chez les femelles exposées au n-butanol. Le nombre et la durée des cycles œstraux, le poids absolu et relatif des organes (non précisés) étaient comparables dans les groupes d'animaux traités ou témoins (femelles uniquement, les mâles n'ayant pas été traités).</p> <p>De même, le traitement n'a eu aucune incidence sur la mortalité intra-utérine, le nombre total d'implants ou le poids des placentas.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids des fœtus.</p> <p>L'examen des fœtus a cependant permis d'observer une diminution de la longueur cranio-caudale des animaux exposé <i>in utero</i> à 4 % en moyenne plus faible (3,8 cm) que celle des animaux du groupe témoin (4 cm). Par ailleurs, les auteurs décrivent la présence d'anomalies dans tous les groupes exposés (côtes surnuméraires, hydrocéphales, dilatations ventriculaires). Les auteurs, n'ayant observé aucune anomalie dans le groupe témoin (61 fœtus examinés), ont conclu à un effet du n-Butanol dans tous les groupes exposés. À noter que la fréquence des anomalies n'était pas plus importante dans le groupe exposé à 5 g/kg/j que dans celui exposé à 0,3 mg/kg/j.</p> <p>La DSENO sur la toxicité de la reproduction chez les femelles et la toxicité fœtale est de 5 g/kg/j.</p> <p>Les auteurs ont retenu une DMENO de 0,3 mg/kg/j (valeur discutable).</p> <p>Remarque : le taux d'incidence des anomalies observées au cours de cette étude dans les groupes exposés est tout à fait comparable aux valeurs normalement admises dans d'autres souches de rats (témoins historiques). Cependant, cette étude ayant été réalisée sur une souche de rat particulière (origine du laboratoire polonais d'expérimentation), aucune comparaison avec des témoins historiques n'est possible.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A et al. - Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. <i>Food Chem Toxicol</i>. 2005 ; 43 (2) : 325-31.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : n-Butanol</p> <p><i>Doses</i> : 0,2 ; 1 et 5 % (316 ; 1 454 et 5 654 mg/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Une baisse de gain pondéral, associée à une diminution de consommation d'eau et de nourriture a été constatée dans le groupe des femelles gestantes exposées à la plus forte dose.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur le nombre de pertes pré- ou post-implantatoires.</p> <p>Une baisse de poids des fœtus a été observée dans le groupe exposé à la plus forte dose. Les auteurs décrivent également dans ce même groupe une augmentation significative de l'incidence du nombre de variations squelettiques et de retard d'ossification. À noter que le traitement n'a eu aucune incidence</p>

	sur l'augmentation des malformations externes, squelettiques ou malformations internes. Le n-Butanol n'a pas entraîné d'effet tératogène. La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 1 % (1 454 mg/kg/j).	
Références bibliographiques	Protocole	
Nelson BK, Brightwell WS, Kahn A, Burg JR et al. - Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1989 ; 12 (3) : 469-79.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : n-Butanol	<i>Doses</i> : 3 500, 6 000 et 8 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 7h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j19 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>L'effet narcotique du 1-Butanol a été observé sur environ la moitié des femelles exposées à la plus forte dose. Dans ce même groupe, 2 femelles sur 18 n'ont pas survécu au traitement.</p> <p>Les femelles des groupes exposées à 8 000 et 6 000 ppm ont consommé moins de nourriture que celles des groupes témoin ou exposées à la plus faible dose.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur le nombre de corps jaune/portée, le nombre de résorptions/portée, la moyenne de petits vivants/portée ou encore le rapport des sexes. Une légère baisse de poids des fœtus a été observée dans les deux groupes les plus exposés. À 3 500 ppm, le poids des fœtus était comparable à celui du groupe témoin.</p> <p>Aucune malformation externe n'a été décrite. À la plus forte dose, les auteurs ont observé une légère augmentation du nombre de fœtus présentant des malformations internes ou variations squelettiques.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et le développement fœtal est de 3 500 ppm.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Nelson BK, Brightwell WS, Robertson SK, Khan A et al. - Behavioral teratology investigation of 1-butanol in rats. <i>Neurotoxicol Teratol.</i> 1989 ; 11 (3) : 313-15.	<i>Étude</i> : développement post-natal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : n-Butanol	<i>Doses</i> : 3 000 et 6 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j20 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les effets neurotoxiques du n-Butanol ont été évalués chez les petits entre les 10 et 90^{èmes} jours après leur naissance via des tests neuro-comportementaux (rotarod test, open-field test, etc.) et le dosage de nombreux neuromédiateurs (dopamine, noradrénaline, sérotonine, etc.).</p> <p>La toxicité maternelle n'est pas rapportée dans l'étude.</p> <p>Dans le groupe exposé à 6 000 ppm, seul 5 % des mesures réalisées au cours des tests et 6 % des dosages étaient significativement différents de ceux obtenus dans le groupe d'animaux témoins.</p> <p>La DSENO sur le développement neurologique est de 3 000 ppm.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Hackett, P.L., M.G. Brown, R.L. Buschbom, M.L. Clark, R.A. Miller, R.L. Music, S.E. Rowe, R.E. Schirmer, and M.R. Sikov. 1982. Teratogenic Study of Ethylene and Propylene Oxide and n-Butyl Acetate. Prepared by the U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Center for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : acétate de n-Butyl	<i>Doses</i> : 1 500 ppm (7 230 mg/m ³) <i>Modalité de traitement</i> : 7h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j19 (groupe 2), ou j1-j19 (groupe 3) <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les auteurs décrivent une baisse d'appétence chez tous les animaux dans la semaine qui a suivi le début de l'exposition à l'acétate de n-Butyl, sans conséquence sur la croissance pondérale des animaux (légèrement supérieure à celle du groupe témoin : groupe 1). Le poids des organes et les analyses histopathologiques des groupes 2 et 3 étaient en tous points comparables au groupe 1.</p> <p>Les performances d'accouplement, de reproduction et la mortalité intra-utérine n'ont pas été altérées par le traitement au n-Butanol. Les auteurs ont également observé aucun effet du traitement sur le poids</p>	

<p>Division of Biomedical and Behavioral Science. Experimental Toxicology Branch, Cincinnati, Ohio 45266. NTIS PB83-258038. In: 1-Butanol. IUCLID Dataset. Paris : OECD ; 2005 : 81 p.</p>	<p>des fœtus, la longueur crano-caudale, le poids des placentas ou sur le rapport entre sexes.</p> <p>Les auteurs n'ont pas observé de malformations majeures. Toutefois, dans le groupe 3 une augmentation significative de l'incidence d'anomalies mineures (alignement des sternèbres et plis rétiniens) a été rapportée. Le traitement n'a eu aucun effet sur les animaux du groupe 2. Concernant les variations morphologiques, seule une augmentation de l'incidence de vésicules biliaires « claires » a été observée dans le groupe 3.</p> <p>En raison du manque d'uniformité des résultats de l'étude, les auteurs concluent à l'absence d'effet de l'acétate de n-butyl sur le développement des fœtus.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et la toxicité fœtale est 1 500 ppm.</p>
--	---

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Pas d'étude sur cellules germinales disponible <i>in vivo</i>.</p>
--	---

- Aucun effet de 1-butanol sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été mis en évidence chez l'animal.
- Chez l'animal (rat et lapin), le 1-butanol n'a aucun effet sur le développement embryonnaire et fœtal des animaux aux doses non toxiques pour les mères.
- La pertinence des résultats présentés avec l'acétate de n-Butyl s'explique par la transformation rapide *in vivo* de l'acétate de n-Butyl en 1-butanol.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Concernant les effets sur la fertilité masculine et féminine respectivement, le 1-butanol a été testé chez le rat ; aucun signal d'alerte n'a été détecté. Cependant, cette étude ne répond pas aux critères actuellement considérés comme adéquats afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité.

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

Exposition durant la grossesse

Le 1-butanol a été testé dans plusieurs études de bonne qualité chez les rongeurs. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. Deux autres études, mais de qualité insuffisante, rapportent des troubles de croissance et des malformations viscérales. Une étude de bonne qualité sur le développement neuropsychique a été réalisée, qui montre des effets possibles sur le développement neuromoteur à de très fortes doses.

Les règles considérées comme actuellement optimales demandent que des études soient conduites sur deux espèces afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté dans les études de qualité. On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y aurait donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit. Cependant du fait des données partielles permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Cette conduite est en accord avec les recommandations concernant les solvants organiques : l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (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 autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

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

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) 1-Butanol (2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB	Pas sur LP
IUCLID	18/02/2000
Etiquetage	T018a (non trouvé)
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
CSST	26/01/1996
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	
Fact sheet	1994
Chemical summary	1994
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
INCHEM	
CICADS	Aucun
EHC	1987
HSG	1987
ICSC	Avril 2005
PIM	Aucun
SIDS	06/2004
NIOSH Pocket Guide	
Pocket Guide	Septembre 2005
RTECS	Février 2006
NIOSH Health Guidelines	Aucun
TOXNET	
HSDB	23/08/2005
IRIS	28/10/2003
GENE-TOX	06/04/1995
CCRIS	02/01/1996
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	2001
Lauwery's	1999
SAX'S	2004

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.