

anses

alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Indicateurs et valeurs biologiques
pour le 2-butoxyéthanol
et son acétate

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Septembre 2010

Édition scientifique



AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

Evaluation du suivi d'indicateurs biologiques d'exposition et de la construction de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour

Le 2-butoxyéthanol et son acétate

L'Anses a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'alimentation, 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 (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1^{er} juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis et les valeurs de l'Afsset et l'Afssa.

1. PRÉSENTATION DE LA QUESTION POSÉE

L'Anses 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 le dérivé acétylé correspondant, l'acétate de 2-butoxyéthanol.

2. CONTEXTE

Le ministère chargé du travail a saisi l'Anses afin de pouvoir décider du niveau adéquat à retenir pour les valeurs limites d'exposition professionnelle du 2-butoxyéthanol et de son acétate. Cette saisine a été confiée au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES

« VLEP ») qui, le 3 juillet 2008, a rendu deux rapports¹ où il était recommandé aussi bien pour le 2-butoxyéthanol que pour l'acétate du 2-butoxyéthanol :

- de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) de 10 ppm (soient 49 mg.m⁻³ pour le 2-butoxyéthanol et 66,5 mg.m⁻³ pour son dérivé acétylé) afin de prévenir des effets irritants chroniques sur les lieux de travail, potentiellement précurseurs d'une altération fonctionnelle respiratoire ;
- de fixer une valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min) de 50 ppm (soient 246 mg.m⁻³ pour le 2-butoxyéthanol et 333 mg.m⁻³ pour son dérivé acétylé) pour limiter les pics d'exposition et prévenir des effets irritants aigus ;
- d'attribuer la « mention peau », pour prévenir d'éventuels effets systémiques de type hémolytique ;
- de compléter le travail d'expertise par le développement de valeurs de référence biologique susceptibles d'être utilisées pour la surveillance biologique des expositions.

Pour être conforme à sa dernière recommandation, l'Anses a souhaité compléter son expertise sur le 2-butoxyéthanol et l'acétate du 2-butoxyéthanol par un travail de construction de valeurs limites biologiques.

3. 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.

Ces problématiques relèvent des compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP »). Ce dernier a mandaté cinq experts du CES et un agent de l'Anses afin de former un sous-groupe de travail spécifique à la thématique indicateurs biologiques d'exposition (GT « IBE »).

Le GT « IBE » s'est réuni à trois reprises pour réaliser les travaux et faire un état des lieux des mesures existantes pouvant apporter une réponse à cette problématique.

Les travaux ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques et les conclusions ont été présentées et approuvées lors de la séance du 12 mars 2010 par le CES « VLEP ».

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective (rapport d'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de mars 2010, portant sur l'évaluation des

¹ Afsset, décembre 2008. 2-butoxyéthanol - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Afsset, décembre 2008. Acétate de 2-butoxyéthanol - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

indicateurs biologiques d'exposition pour le 2-butoxyéthanol et l'acide 2-butoxyacétique) qui a été approuvé par le comité d'experts spécialisés lors de sa séance du 12 mars 2010.

4. AVIS ET RECOMMANDATIONS

Rappel de la place de la surveillance biologique dans le dispositif de protection de la santé des travailleurs

La surveillance biologique d'exposition consiste à mesurer dans les milieux biologiques (tissus, excréments, sécrétions ou air expiré) de travailleurs exposés à des produits chimiques des indicateurs biologiques d'exposition qui peuvent être :

- le toxique lui-même,
- un ou plusieurs de ses produits de transformation ou métabolites.

Selon la nature du toxique et son devenir dans l'organisme, le résultat de l'analyse reflète une exposition récente aiguë ou une exposition chronique cumulative.

La surveillance biologique, la métrologie atmosphérique et la mesure de la contamination surfacique sont des approches complémentaires contribuant à l'évaluation des niveaux d'exposition des professionnels à des substances. Une des spécificités de la surveillance biologique est d'intégrer toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif).

Éléments de proposition pour fixer des VLB

Pertinence de la mise en place d'un suivi biologique pour le 2-butoxyéthanol

En l'absence d'indicateurs d'effets pertinents, l'Anses recommande pour le 2-butoxyéthanol, le suivi en milieu professionnel d'un indicateur biologique d'exposition (IBE), pour les raisons suivantes :

- la pénétration cutanée du 2-butoxyéthanol est significative, sous forme de vapeur ou de liquide. Elle est d'autant plus importante que le produit est dilué et peut largement contribuer à la charge corporelle ;
- le 2-butoxyéthanol est peu volatil ;
- il a pu être mis en évidence un effet systémique de type hémolytique, *in vitro* et chez l'animal de l'acide 2-butoxyacétique, métabolite du 2-butoxyéthanol.

Choix de l'indicateur biologique d'exposition et de la valeur limite biologique

L'Anses recommande pour le suivi biologique des travailleurs exposés au 2-butoxyéthanol de :

- choisir l'acide 2-butoxyacétique comme indicateur biologique d'exposition. En effet, cette substance a été identifiée comme métabolite responsable de l'apparition d'un effet systémique (hémolyse) aussi bien *in vitro* que chez l'animal ;
- doser l'acide 2-butoxyacétique dans les urines après hydrolyse afin de tenir compte des variations intra et interindividuelles ;

- retenir comme valeur limite biologique (VLB) une concentration maximale **d'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse de 100 mg.g⁻¹ de créatinine**. Cette concentration, cohérente avec les quelques données disponibles dans les études sur volontaires, a été obtenue à partir de données de modélisation (de type PBPK) et correspond à la concentration attendue pour une exposition à la VLEP-8h en tenant compte de l'absorption par voie pulmonaire et cutanée (des vapeurs) ;
- retenir pour la population non professionnellement exposée, une valeur biologique de référence égale à **0,05 mg.g⁻¹ de créatinine pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse** ;
- d'effectuer les prélèvements en fin de poste (quel que soit le jour de la semaine), en raison d'une demi vie de 4 à 6 heures de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines ;
- d'appliquer les mêmes IBE, VLB et valeurs biologiques de référence aussi bien au 2-butoxyéthanol qu'à son acétate.

Éléments complémentaires d'information

L'Anses tient à souligner que :

- l'acide 2-butoxyacétique peut être considéré comme un indicateur biologique d'exposition spécifique de l'exposition au 2-butoxyéthanol et à son acétate ;
- des méthodes récentes sont disponibles pour le dosage de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines après hydrolyse. A titre d'exemple, la technique de séparation par chromatographie gazeuse (GC) couplée à la spectrométrie de masse avec ionisation chimique en mode négatif ne présente aucune interférence analytique et dispose d'un contrôle de qualité inter laboratoires G-EQUAS.

Fait en six exemplaires,

Le directeur général



Marc MORTUREUX

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

Evaluation du suivi d'indicateurs biologiques d'exposition et de la construction
de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour

Le 2-butoxyéthanol et son acétate

Mission permanente VLEP

**RAPPORT
d'expertise collective**

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

Mars 2010

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologique d'exposition, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, 2-butoxyéthanol, acétate du 2-butoxyéthanol, acide 2-butoxyacétique

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

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 12 mars 2010.

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle ;

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia ;

Mr HAGUENOER Jean-Marie ;

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme KERDINE-ROEMER Saadia ;

Mme MACE Tatiana ;

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine ;

Mme PILLIERE Florence ;

Mme RAMBOURG Marie-Odile ;

M. SLOIM Michel ;

M. SOYEZ Alain ;

Mme STOKLOV Muriel ;

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure Cointot

M. Hugues Modelon

Mme Eléna Nerrière-Catelinouis

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

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 indicateurs biologiques d'exposition au 2-butoxyéthanol et à l'acide 2-butoxyacétique et sur la construction de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour les indicateurs retenus comme pertinents

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 le dérivé acétylé correspondant, l'acétate de 2-butoxyéthanol.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Afsset qui le 3 juillet 2008 a rendu deux rapports¹ où il était recommandé aussi bien pour le 2-butoxyéthanol que pour l'acétate du 2-butoxyéthanol :

- de fixer une VLEP-8h de 10 ppm (soient 49 mg.m⁻³ pour le 2-butoxyéthanol et 66.,5 mg.m⁻³ pour son dérivé acétylé) et une VLCT de 50 ppm (soient 246 mg.m⁻³ pour le 2-butoxyéthanol et 333 mg.m⁻³ pour son dérivé acétylé) ;
- d'attribuer la « mention peau », pour prévenir d'éventuels effets systémiques ;
- de compléter le travail d'expertise par le développement de valeurs de référence biologique susceptibles d'être utilisées pour la surveillance biologique des expositions en milieu professionnel.

Pour être conforme à sa dernière recommandation, l'Afsset a souhaité compléter son expertise sur le 2-butoxyéthanol et l'acétate du 2-butoxyéthanol par un travail de construction de valeurs limites biologiques.

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.

¹ Afsset, décembre 2008. 2-butoxyéthanol - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Afsset, décembre 2008. Acétate de 2-butoxyéthanol - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Ce dernier a mandaté un rapporteur parmi les experts de ce CES et un agent de l'Afsset pour la réalisation du rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition (IBE) au 2-butoxyéthanol et à son acétate et sur la construction de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement aussi bien au sous groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » qui est un groupe d'experts émanant du CES VLEP, qu'au CES VLEP lui-même lors de sessions plénières. Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par l'ensemble des experts 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

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au 2-butoxyéthanol et à son acétate est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2009. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

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 sur les indicateurs biologiques d'exposition au 2-butoxyéthanol et à son acétate lors de la séance du 12 mars 2010.

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 12 mars 2010.

Conclusions de l'expertise collective

En l'absence d'indicateurs d'effets pertinents, le CES-VLEP recommande pour le 2-butoxyéthanol, **le suivi d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)** en milieu professionnel, pour les raisons suivantes :

- la pénétration cutanée du 2-butoxyéthanol est significative, sous forme de vapeur ou de liquide et elle est d'autant plus importante que le produit est dilué ;
- le 2-butoxyéthanol est peu volatil ;
- il a pu être mis en évidence un effet systémique de type hémolytique, chez l'animal et *in vitro*, de l'acide 2-butoxyacétique, métabolite du 2-butoxyéthanol.

Le choix d'un IBE au 2-butoxyéthanol s'est donc porté sur l'acide 2-butoxyacétique identifié comme métabolite responsable de l'apparition d'un effet systémique (hémolyse) chez l'animal et *in vitro*.

Le dosage de l'acide 2-butoxyacétique dans l'urine après hydrolyse a été jugé le plus pertinent pour tenir compte des variations intra et interindividuelles

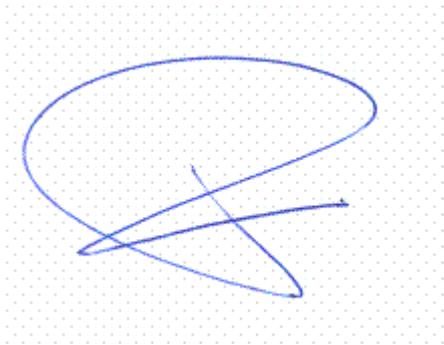
L'Afsset a adapté un modèle mathématique de type PBPK pour une exposition par voie cutanée et par inhalation à la VLEP-8h. La concentration maximale d'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse obtenue avec ce modèle est égale à 100 mg.g⁻¹ de créatinine (au repos). Cette concentration est cohérente avec les quelques données disponibles dans les études sur volontaires.

Le CES-VLEP recommande de :

- fixer une valeur limite biologique (VLB) égale à **100 mg.g⁻¹ de créatinine pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse**, en basant cette VLB sur une exposition à la VLEP-8h ;
- d'établir une valeur biologique de référence égale à **0,05 mg.g⁻¹ de créatinine pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse** pour des personnes non professionnellement exposées ;
- d'effectuer le prélèvement **en fin de poste** (quel que soit le jour de la semaine), en raison d'une demi vie de 4 à 6 heures de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines ;
- d'appliquer les mêmes IBE, VLB et valeurs biologiques de référence aussi bien au 2-butoxyéthanol qu'à son acétate, dans la mesure où aucune donnée disponible ne permet d'affirmer qu'il existe des différences entre l'exposition à ces deux substances.

Par ailleurs, le CES-VLEP tient à souligner que :

- cet IBE peut être considéré comme **spécifique** de l'exposition au 2-butoxyéthanol et à son acétate ;
- des méthodes récentes sont disponibles pour le dosage de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines après hydrolyse. A titre d'exemple, la technique de séparation en chromatographie gazeuse (GC) couplée à la spectrométrie de masse avec ionisation chimique en mode négatif ne présente aucune interférence analytique et dispose d'un contrôle de qualité inter laboratoires G-EQUAS.



Maisons-Alfort, le 12 mars 2010

Au nom des experts du CES

« François Paquet »,

le président du CES

SOMMAIRE

EXPERTISE COLLECTIVE :	5
SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS	5
Présentation de la question posée	5
Organisation de l'expertise	5
Description de la méthode	6
Conclusions de l'expertise collective	7
SOMMAIRE	9
Préambule	11
Abréviations	13
Glossaire	15
1 Identification de la substance	17
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause	19
2.1 Absorption	19
2.1.1 Cutanée	19
2.1.2 Pulmonaire	20
2.1.3 Digestive	20
2.2 Distribution	20
2.3 Métabolisation	20
2.4 Excrétion	21
2.4.1 Acide 2-butoxyacétique urinaire libre et après hydrolyse	21
2.4.2 2-butoxyéthanol dans l'air exhalé	22
2.4.3 2-butoxyéthanol dans les urines	22
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique	23
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	23
3.1.1 Informations générales	23
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet identifiés	28
3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles	29

3.3	Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles.....	30
4	Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	31
4.1	Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.....	31
4.2	Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié.....	32
4.3	Valeurs biologiques disponibles pour la population professionnellement exposée des différents pays (pour chaque IBE retenu).....	33
5	Biométrie.....	35
6	Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence	36
6.1	Valeur limite biologique retenue.....	36
6.2	Valeur biologique de référence.....	37
6.3	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques (pour chaque IBE retenu).....	37
6.4	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	37
6.5	Conclusions	37
7	Références bibliographiques	39
	Annexe 1 : suivi des mises à jour du rapport.....	43
	Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	44

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de 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), la recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associés à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. Le CES peut avoir à recommander deux types de valeurs biologiques, les valeurs limites biologiques (VLB) et les valeurs biologiques de référence (VBR).

Plusieurs types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

Pour des substances considérées comme ayant un seuil d'effet, le CES VLEP peut recommander :

- une VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires ;
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h ;
- une VBR dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ;
- une VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

Pour des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet :

- une VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .
- une VBR dans la population générale : idem définition précédente.
- une VBR dans une population non professionnellement exposée : idem définition précédente.
- VLB pragmatiques : VLB basée sur un effet sanitaire ou VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

Abréviations

2-BE : 2-butoxyéthanol

2-BEb : 2-butoxyéthanol dans le sang

2-BEe : 2-butoxyéthanol dans l'air exhalé

2-BEu : 2-butoxyéthanol urinaire

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

AGS : ausschuss für Gefahrstoffe (Comité pour les substances dangereuses)

ALAT : alanine amino-transférase

ASAT : aspartate amino-transférase

BEI : biological exposure index

BAA : acide 2-butoxyacétique

BAAb : acide 2-butoxyacétique sanguin

BAAu : acide 2-butoxyacétique urinaire

BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte

CES : comité d'experts spécialisés

CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique

CPL : chromatographie en phase liquide ou LC en anglais

CPG : chromatographie en phase gazeuse ou GC en anglais

CIRC : centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais

CV : coefficient de variation

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

DP : début de poste

DS : début de semaine

ECETOC : european centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals

ERU : excès de risque unitaire

FIOH : finnish institute of occupational health

FP : fin de poste

FS : fin de semaine

HSE : health and safety executive

GC/FID : chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive (Grande-Bretagne)

IBE : indicateur biologique d'exposition

IC : intervalle de confiance

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

kPa : kilopascal

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOEC : low observed effect concentration, concentration avec effet observé

LOQ : limit 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)

MS : milieu de semaine

NIOSH : national institut for occupational safety and health (USA)

NOEC : no observed effect concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OSHA : occupational safety and health administration (USA)

PBPK : physiologically based pharmacokinetic

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)

PM : poids moléculaire

ppm : parties par millions

RBP : retinol binding protein

REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

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)

US-EPA : united-states environmental protection agency

VBR : valeur biologique de référence

VLB : valeur limite biologique

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

VTR : valeur toxicologique de référence

W : watts

Glossaire

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

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.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

Valeur limite biologique (VLB) : C'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Valeur biologique de référence dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française.

Valeur biologique de référence dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires.

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.

VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

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.

1 Identification de la substance

Nom	2-BUTOXYETHANOL (2-BE)
Synonymes	Ethylène glycol butyl ether (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
N°CAS	111-76-2
N°EINECS	203-905-0
Formule brute	$C_6H_{14}O_2$
Forme physique, aspect	Liquide, incolore Tension de vapeur : 0,1 kPa à 20 °C Soluble dans la plupart solvants organiques, dans les huiles minérales. Miscible à l'eau. Coefficient de partage octanol/eau : log Kow = 0,830
Conversion (25 °C, 101 kPa) :	1 ppm = 4,79 mg.m ⁻³

VLEP	<p>France (VME) : 9,8 mg.m⁻³ soit 2 ppm (arrêté du 30 juin 2004 établissant la liste des VLEP indicatives)</p> <p>Union Européenne : 98 mg.m⁻³ soit 20 ppm (Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000. JOCE L. 142 pp.47 à 50 du 16/06/2000)</p> <p>Etats-Unis :</p> <p>ACGIH : TLV - TWA : 97 mg.m⁻³ soit 20 ppm (Base de données ACGIH 2007 : TLVs and BEIs)</p> <p>NIOSH : REL - TWA : 24 mg.m⁻³ soit 5 ppm (Base de données CDC : http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0070.html, consultée le 14/10/2008)</p> <p>OSHA : PEL - TWA : 240 mg.m⁻³ soit 50 ppm (http://www.osha.gov/pls/oshaweb/, consulté le 14/10/2008)</p> <p>Allemagne (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html, consultée le 14/10/2008) :</p> <p>DFG : MAK : 49 mg.m⁻³ soit 10 ppm</p> <p>AGS : TWA : 98 mg.m⁻³ soit 20 ppm</p>
VLEP-8h recommandée par le CES VLEP en Juillet 2008	49 mg.m ⁻³ soit 10 ppm
VLCT recommandée par le CES VLEP en juillet 2008	246 mg.m ⁻³ soit 50 ppm
Mention peau recommandée par le CES VLEP en juillet 2008	oui
Classification CMR/IARC	CMR : non ; IARC 3 IARC. (2006)

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

Le 2-butoxyéthanol pénètre dans l'organisme principalement par voie cutanée et respiratoire.

2.1.1 Cutanée

Le 2-butoxyéthanol peut être absorbé par voie cutanée lorsqu'il est sous la forme liquide ou de vapeurs. L'absorption cutanée est rapide (compris entre 30 minutes et 1 heure) et d'autant plus importante que le 2-butoxyéthanol est dilué dans l'eau.

Absorption cutanée des vapeurs :

La part de l'absorption cutanée évaluée à partir du dosage de l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse représente en moyenne 11% de l'absorption totale pour une exposition corps entier au 2-butoxyéthanol sous forme de vapeur (à 50 ppm, pendant 2h) dans des conditions « normales » de température et d'humidité (25°C, 40%). Pour la même exposition, la part d'absorption cutanée a également été évaluée en moyenne à 23 % (10 – 31%) de l'absorption totale à partir du dosage de l'acide 2-butoxyacétique libre et à 12 % (5 - 17%) à partir du dosage de l'acide 2-butoxyacétique sanguin (Jones, 2003).

La part d'absorption cutanée par rapport à l'absorption totale augmente significativement (14%) quand la température augmente (30°C) ; dans des situations d'exposition industrielles « industrial scenario » (température 30°C, humidité relative à 60%) le pourcentage de l'absorption cutanée compte en moyenne pour 39% de l'absorption totale (Jones, 2003).

Johanson et Boman (1988) (étude sur 4 volontaires exposés corps entier à des vapeurs de 2-butoxyéthanol) déterminent que la part absorption cutanée représente 75% de l'absorption totale pour une exposition corps entier. Il s'agit probablement d'une surestimation, car le dosage du 2-butoxyéthanol sur sang capillaire au bout du doigt reflète la concentration systémique et la concentration locale au niveau du sang veineux drainant la peau. Le ratio des concentrations de 2-butoxyéthanol mesurées dans le sang capillaire du bras exposé et mesurées dans le sang veineux du bras non exposé est supérieur à 1000 (Corley, 1997).

Les données issues d'un modèle pharmacocinétique (Physiologically Based Pharmacokinetic PBPK) publié pour le 2-butoxyéthanol et l'acide 2-butoxyacétique (sanguin et urinaire) chez l'homme sont cohérentes avec celles des études sur volontaires (Corley, 1997). La part de passage systémique par voie cutanée, à partir du modèle PBPK chez l'homme (pour une exposition corps entier à 25 ppm, pendant 8h), ne dépasse pas 15 % de l'absorption totale en condition température et humidité normales soit 23°C et 29% d'humidité ou 27 % en condition de température et d'humidité élevées. Cette part d'absorption cutanée varie également en fonction de la surface corporelle exposée et de la charge physique, sans excéder 27%. Ce modèle a été adapté par Franks (2006) pour évaluer les concentrations d'acide 2-butoxyacétique dans les urines après hydrolyse. Dans ce modèle la part d'absorption cutanée est évaluée à 16% de l'absorption totale pour une exposition corps entier à 50 ppm pendant 2 heures.

Le modèle de Franks (2006) a été adapté à l'Afsset pour simuler une exposition corps entier à la VLEP-8h (les logiciels de simulation sont différents, les algorithmes de calcul peuvent

changer). Le pourcentage d'absorption cutanée a été calculé à partir des concentrations d'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse et compte ici pour de 20% de l'absorption totale.

Absorption cutanée des liquides :

Le flux dermal maximal est égal, en moyenne, à $0,92 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ pour une solution aqueuse de 2-butoxyéthanol à 50% et à $0,74 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ pour une solution aqueuse de 2-butoxyéthanol à 90% selon Jakasa (2004). Selon Korinth (2007) le flux dermal est en moyenne égal à 2,8 et à $1,9 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ pour des solutions aqueuses de 2-butoxyéthanol à 50% et 90% respectivement.

D'après Jakasa (2004), un contact de 1 heure sur une surface cutanée de 1000 cm^2 avec une solution aqueuse de 2-butoxyéthanol à 50% ou à 90% entraînerait une absorption du 2-butoxyéthanol 3 à 4 fois supérieure à celle obtenue lors d'une inhalation pendant 8 heures de 2-butoxyéthanol à 100 mg.m^{-3} .

Le coefficient de perméabilité du 2-butoxyéthanol est compris entre 2 et 4 cm.h^{-1} (Corley, 1997).

2.1.2 Pulmonaire

55-60 % (moyenne à 57%) de la quantité inhalée sont absorbés (Johanson, 1986 ; Jakasa, 2004).

2.1.3 Digestive

L'absorption digestive n'est documentée chez l'homme que dans le cas d'ingestion accidentelle, situation qui n'est pas étudiée ici.

2.2 Distribution

Le 2-butoxyéthanol est détectable dans le sang entre 30 minutes et 1h30 après le début d'une exposition cutanée par application d'une solution aqueuse de 2-butoxyéthanol à 50% ou 90% (Korinth, 2007 ; Kezic, 2004) ou par exposition du bras à des vapeurs à 50 ppm (Corley, 1997) et dès la 15^{ème} minute après inhalation (Kezic, 2004). La concentration maximale de 2-butoxyéthanol est atteinte environ 2 heures après le début de l'exposition pour une exposition cutanée et sa demi-vie moyenne d'élimination est d'environ 1 heure (40 et 85 minutes pour les valeurs extrêmes) quelle que soit la voie d'exposition (Jones et Cocker, 2003 ; Corley, 1997 ; Kezic, 2004 ; Korinth, 2007).

2.3 Métabolisation

La majeure partie du 2-butoxyéthanol absorbé est métabolisé rapidement au niveau du foie, par des alcools déshydrogénases et des aldéhydes déshydrogénases, en acide 2-butoxyacétique.

L'acide 2-butoxyacétique est détectable dans le sang 30 minutes à 1 heure après le début d'une exposition par voie cutanée (Corley, 1997 ; Jones et Cocker 2003). Sa concentration maximale est atteinte 3 à 4 heures après le début de l'exposition (quelle que soit la voie d'exposition) et sa demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures (Corley, 1997 ; Johansson et Johnsson, 1991). Seul un auteur détermine une demi-vie d'élimination de 13 minutes, qui selon lui, est retrouvée grâce à des prélèvements très rapprochés (toutes les 20 à 30 minutes) en

opposition aux prélèvements toutes les deux heures des autres auteurs pour déterminer la demi-vie (Jones et Cocker, 2003).

L'existence d'une saturation du métabolisme à partir de niveaux d'exposition de l'ordre de 100 mg.m⁻³ est controversée. Pour Jones et Cocker (2003), il y a une activation du métabolisme de conjugaison pour des niveaux d'imprégnation supérieurs à 50 mmol.mol⁻¹ de créatinine (48 travailleurs dans cette étude). Dans ce cas, le dosage de l'acide 2-butoxyacétique libre pourrait alors entraîner une sous estimation de l'exposition pour des niveaux d'exposition élevés. En revanche, pour Rettenheimer (1993) et Sakai (1994), le métabolisme semble être saturé lors d'une exposition prolongée ou importante.

Par compétition au niveau de la voie métabolique majoritaire, la consommation d'éthanol inhibe le métabolisme du 2-butoxyéthanol ce qui retarde l'élimination urinaire de l'acide 2-butoxyacétique (Johanson, 1986).

D'autres voies métaboliques mineures sont identifiées comme celle catalysée par des mono-oxygénases 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.

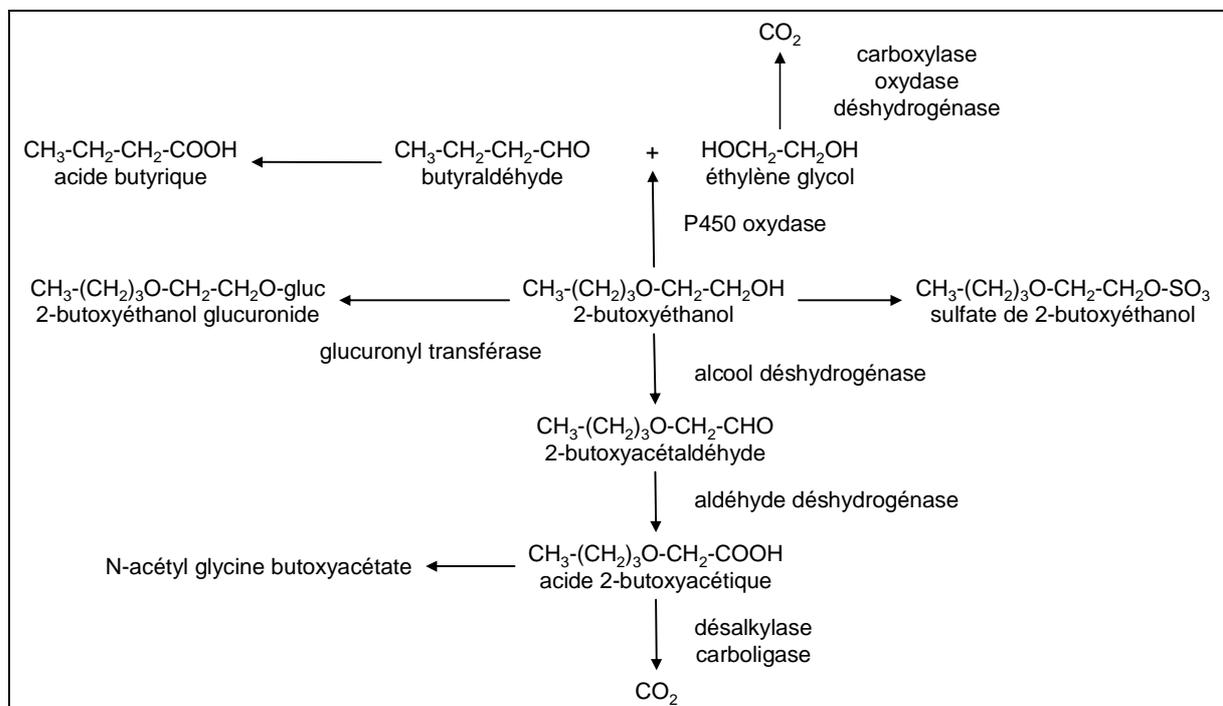


Schéma métabolique d'après ECETOC (2005).

2.4 Excrétion

2.4.1 Acide 2-butoxyacétique urinaire libre et après hydrolyse

L'acide 2-butoxyacétique est éliminé dans les urines sous forme libre et conjuguée à la glutamine ou la glycine. Les pourcentages d'élimination des formes conjuguées sont très variables entre individus et pour un même individu (Jones et Cocker, 2003). Selon les études, 50 à 70% (pourcentages moyens issus de différentes études) de l'acide 2-butoxyacétique éliminé dans les urines est sous forme conjuguée (16 à 80% pour les valeurs extrêmes) (Jones et Cocker, 2003 ; Rettenmeier, 1993 ; Jakasa, 2004 ; Kezic, 2004).

Johanson (1986) estiment que 15 à 55% de la quantité total de 2-butoxyéthanol absorbé est éliminée sous forme libre (lors d'une exposition corps entier dans une chambre d'inhalation).

La concentration maximale d'acide 2-butoxyacétique dans les urines (quelle que soit sa forme, libre ou conjuguée) est atteinte dans les 4 heures, en moyenne, suivant le début de l'exposition (Kezic, 2004 ; Franks, 2006 ; Johanson, 1986). Certains auteurs retrouvent un second pic d'excrétion vers la 12^{ème} heure suivant le début de l'exposition (Jones et Cocker 2003).

La demi-vie d'élimination de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines (quelle que soit sa forme libre ou conjuguée) est comprise, selon les auteurs, entre 4 et 6 heures (quelle que soit la voie d'exposition) d'où une accumulation possible mais faible au cours de la semaine (Jones et Cocker, 2003 ; Kezic, 2004 ; Corley, 1997 ; Jaksa, 2004). Selon les études, les demi-vies d'élimination de l'acide 2-butoxyacétique libre dans les urines et après hydrolyse peuvent être significativement différentes ou non. Selon, Kezic (2004), lors d'une exposition par voie cutanée (vapeurs), la forme libre est plus rapidement éliminée que la forme conjuguée, 3,8 heures ($\pm 0,4$) pour l'acide 2-butoxyacétique libre dans les urines et 5,8 heures ($\pm 1,0$) pour l'acide 2-butoxyacétique dans les urines après hydrolyse. En revanche, pour d'autres auteurs, il n'y a pas de différence significative 5,9 heures ($\pm 1,9$) pour l'acide 2-butoxyacétique libre dans les urines et 6,1 heures ($\pm 2,4$) pour l'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse dans les urines (Jones et Cocker, 2003).

Pour une même exposition, la variabilité pour les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique avec hydrolyse entre individus est moins importante que pour les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique libre (entre 23 et 31% et entre 49 et 66% respectivement). (Jones et Cocker, 2003 ; Kezic, 2004). Rettenmeier (1993), déterminent, au cours d'une étude de terrain, que pour une même exposition, les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique libre varient jusqu'à 45 fois entre individus et celles d'acide 2-butoxyacétique avec hydrolyse varient jusqu'à 20 fois. Johanson (1986), estiment à partir d'une étude sur volontaires, que les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique libre varient d'un facteur 10 entre individus, pour la même exposition.

2.4.2 2-butoxyéthanol dans l'air exhalé

Une faible fraction (pas de données quantifiées) de 2-butoxyéthanol est éliminée dans l'air expiré sous forme inchangée (Jones et Cocker, 2003). Aucune donnée de cinétique sur ce paramètre n'est disponible.

2.4.3 2-butoxyéthanol dans les urines

Moins de 0,1 % de la quantité totale de 2-butoxyéthanol absorbé est éliminé sous forme inchangée dans les urines (Johanson, 1986).

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Numéro*	Indicateur biologique d'exposition	Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement (<i>sang, urine, air exhalé, autre</i>)
1	acide 2-butoxyacétique	acide 2-butoxyacétique urinaire libre	Urine
2	acide 2-butoxyacétique	acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse	Urine
3	2-butoxyéthanol	2-butoxyéthanol sanguin	Sang
4	acide 2-butoxyacétique	acide 2-butoxyacétique sanguin	Sang
5	2-butoxyéthanol	2-butoxyéthanol dans l'air exhalé	Air exhalé
6	2-butoxyéthanol	2-butoxyéthanol urinaire	Urine

3.1.1 Informations générales

Nom	acide 2-butoxyacétique libre urinaire (BAAu libre)
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Acétate de butylglycol (acétate de 2-butoxyéthyle)

<p>Expression des résultats</p> <p>Valeurs usuelles</p>	<p><u>Population non professionnellement exposée</u> (2 références)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Témoins non professionnellement exposés : moyenne : 0,08 (± 0,14) mg.g⁻¹ de créatinine (étude de terrain au Japon, 40 sujets) (ACGIH, 2007 ; Sakai, 1993) - Population générale (France, 55 sujets) moyenne : 0,06 (± 0,05) et 0,07 (± 0,11) mg.g⁻¹ de créatinine (Ben-Brik, 2004) <p><u>Population professionnellement exposée</u> (> 9 références de 1990 à 1997)</p> <p>Concentrations atmosphériques : moyennes comprises entre 0,5 et 2 mg.m⁻³, soit 1/10^{ème} à 1/5^{ème} de la VLEP-8h ; maximum < 50 mg.m⁻³</p> <p>Concentration urinaires moyennes en fin de poste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 à 20 mg.L⁻¹ d'urine (maximum 78 mg.L⁻¹) - 2 à 18 mg.g⁻¹ de créatinine (une moyenne retrouvée à 96,5 mg.g⁻¹ de créatinine) (maximum à 371 mg.g⁻¹ de créatinine) <p>Etude sur volontaires : 5 références peu documentées</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 132,16</p> <p>1 mol = 132,16 g</p> <p>1 g = 0,0076 mol</p> <p>1 mol.mol⁻¹ de créatinine = 1,17 g.g⁻¹ de créatinine</p> <p>1 g.g⁻¹ de créatinine = 0,856 mol.mol⁻¹ de créatinine</p>
<p>Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée</p>	<p>Valeur non déterminée</p>

<p>Nom</p>	<p>acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse (BAAu après hydrolyse)</p>
<p>Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition</p>	<p>Acétate de butylglycol (acétate de 2-butoxyéthyle)</p>

<p>Expression des résultats</p> <p>Valeurs usuelles</p>	<p><u>Population non professionnellement exposée</u></p> <p>- Témoins non professionnellement exposés : 0,047 mg.g⁻¹ créatinine (médiane) (Reiso-Maumet, 2005) ;</p> <p><u>Population professionnellement exposée (2 références)</u></p> <p>Concentrations atmosphériques : 0,24 mg.m⁻³ (médiane)</p> <p>Concentrations urinaires en fin de poste : 0,47 mg.g⁻¹ de créatinine (médiane) (Reiso-Maumet, 2005).</p> <p>Etude sur volontaires : 4 références mal documentées (faible nombre de sujets).</p> <p><u>Modélisation PBPK (2 références)</u></p> <p>- Franks (2006) : pour une exposition inhalatoire et cutanée de 25 ppm sur 8h : concentration maximale calculée de 292 mg.g⁻¹ créatinine (au repos) et de 584 mg.g⁻¹ créatinine (activité de 50 W)</p> <p>- Afsset 2009 :</p> <p>pour une exposition inhalatoire et cutanée de 10 ppm pendant 8h (VLEP-8h) : concentration maximale calculée de 100 mg.g⁻¹ de créatinine (au repos)</p> <p>pour une exposition inhalatoire seule de 10 ppm pendant 8h : concentration maximale calculée de 80 mg.g⁻¹ de créatinine (au repos)</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 132,16</p> <p>1 mol = 132,16 g</p> <p>1 g = 0,00756 mol</p> <p>1 mol.mol⁻¹ de créatinine = 1,17 g.g⁻¹ de créatinine</p> <p>1 g.g⁻¹ de créatinine = 0,856 mol.mol⁻¹ de créatinine</p>
<p>Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée</p>	<p>Valeur non déterminée</p>

<p>Nom</p>	<p>2-butoxyethanol sanguin (2-BEb)</p>
<p>Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition</p>	<p>Aucune</p>

<p>Expression des résultats</p> <p>Valeurs usuelles</p>	<p><u>Population professionnellement exposée</u> : (1 référence)</p> <p>Concentrations atmosphériques : moyennes comprises entre < 0,1 et 1 ppm (maximum 8,1 ppm)</p> <p>Concentrations sanguines en fin de poste : moyennes comprises entre < 5 et 120 µg.L⁻¹ (maximum 570) (Angerer, 1990)</p> <p><u>Etude sur volontaires</u> : (2 références)</p> <p>Exposition cutanée uniquement à 50 ppm pendant 2h, 100% surface corporelle exposée (repos) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentration maximale 826 µg.L⁻¹ (2 sujets, Jones et Cocker 2003) • Concentration maximale 744 µg.L⁻¹ (maximum à 1156) (4 sujets, Johanson et Jonhsson1991) <p>Exposition par inhalation uniquement (repos) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentration maximale 283 µg.L⁻¹ (maximum à 860) (4 sujets, Johanson et Johnsson 1991)
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>1 mol/L = 118 g/L</p> <p>PM = 118,17</p>
<p>Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée</p>	<p>Valeur non déterminée</p>

<p>Nom</p>	<p>acide 2-butoxyacétique sanguin (BAAb)</p>
<p>Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition</p>	<p>Acétate de butylglycol (acétate de 2-butoxyéthyle)</p>

<p>Expression des résultats Valeurs usuelles</p>	<p><u>Population professionnellement exposée</u> : NR</p> <p>Etudes sur 4 volontaires (1 référence) exposition cutanée uniquement, 100% de la surface corporelle, à 50 ppm, pendant 2h : concentration maximale mesurée de 5 mg.L⁻¹ de sang (Jones et Cocker 2003)</p> <p><u>Modélisation PBPK</u> (2 références)</p> <p>- Corley (1997) : (exposition à 25 ppm pendant 8h) :</p> <p>au repos : concentration maximale calculée d'environ 6,5 mg.L⁻¹ (25% de la surface corporelle) et d'environ 7,0 mg.L⁻¹ (100% de la surface corporelle) ;</p> <p>exercice 50 W : concentration maximale calculée d'environ 24 mg.L⁻¹ (25% de la surface corporelle) et d'environ 25 mg.L⁻¹ (100% de la surface corporelle)</p> <p>- Franks (2006) : (50 ppm pendant 2h, au repos, 100% de la surface corporelle) :</p> <p>expositions cutanée et pulmonaire : concentration maximale calculée de 5,3 mg.L⁻¹</p> <p>exposition cutanée seule : concentration maximale calculée de 0,9 mg.L⁻¹</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM= 132,16</p> <p>1 mol = 132,16 g</p> <p>1 g = 0,00756 mol</p>
<p>Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée</p>	<p>Valeur non déterminée</p>

<p>Nom</p>	<p>2-butoxyéthanol dans l'air exhalé (2-BEe)</p>
<p>Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition</p>	<p>Aucune</p>
<p>Expression des résultats Valeurs usuelles</p>	<p>NR</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM = 118,17</p> <p>A 20°C et 101 kPa : 1 ppm = 4,83 mg.m⁻³</p> <p>1 mol = 118,17 g</p> <p>1 g = 0,008 mol</p>

Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée	Valeur non déterminée
--	-----------------------

Nom	2-butoxyéthanol urinaire (2-BEu)
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune
Expression des résultats Valeurs usuelles	NR
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM = 118,17 1 mol = 118,17 g 1 g = 0,008 mol
Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée	Valeur non déterminée

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet identifiés

Indicateur biologique d'exposition	Avantages	Limites
Acide 2-butoxyacétique urinaire libre	<p>Paramètre spécifique</p> <p>Prélèvements non invasifs</p> <p>Méthodes analytiques sensibles</p> <p>Demi-vie permettant des prélèvements de fin de poste</p> <p>Métabolite responsable d'effets hémolytiques observés chez l'animal et <i>in vitro</i></p> <p>Valeurs biologiques disponibles en population générale et population non professionnellement exposée</p> <p>Valeurs biologiques disponibles pour les professionnels exposés (DFG)</p>	<p>Contradictions sur la saturation métabolique</p> <p>Grande variabilité interindividuelle</p> <p>Absence de corrélation entre les expositions et les concentrations urinaires</p>
Acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse	<p>Paramètre spécifique</p> <p>Prélèvements non invasifs</p> <p>Méthodes analytiques sensibles</p> <p>Demi-vie permettant des prélèvements de fin de poste</p>	<p>Contradictions sur la saturation métabolique</p> <p>Peu de données chez les professionnels exposés (1 étude française récente non publiée)</p>

	<p>Métabolite responsable d'effets hémolytiques observés chez l'animal et <i>in vitro</i></p> <p>Valeurs biologiques disponibles pour les professionnels exposés (DFG, ACGIH)</p> <p>Moindre variabilité interindividuelle sur les résultats (que l'acide 2-butoxyacétique libre)</p> <p>Meilleure corrélation entre les expositions et les concentrations urinaires (si pas d'absorption cutanée)</p> <p>Existence d'un modèle PBPK pour simuler les concentrations urinaires à partir des expositions</p>	
Acide 2-butoxyacétique sanguin	<p>Métabolite responsable d'effets hémolytiques observés chez l'animal et <i>in vitro</i></p> <p>Valeurs études sur volontaires</p> <p>Modèles PBPK disponibles</p> <p>Méthode analytique sensible</p>	<p>Prélèvements invasifs</p> <p>Pas de données chez les sujets professionnellement exposés</p> <p>Pas de données dans la population générale ou non professionnellement exposée</p> <p>Pas de contrôle qualité pour les méthodes analytiques</p>
2-butoxyéthanol sanguin	<p>Spécifique</p> <p>Méthode analytique sensible</p> <p>Valeurs biologiques disponibles chez les professionnels exposés</p>	<p>Prélèvements invasifs</p> <p>Pas de contrôle de qualité inter-labo</p> <p>Pas de valeur dans la population générale</p> <p>Absence de corrélation exposition et concentration</p> <p>Risque de contamination des prélèvements</p>
2-butoxyéthanol dans l'air exhalé	<p>Spécifique</p> <p>Non invasif</p>	<p>Peu de données</p> <p>Méthode de prélèvement mal documentée</p> <p>Risque de contamination des prélèvements</p>

3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Dans une étude à des niveaux d'exposition faibles ($< 10 \text{ mg.m}^{-3}$) et niveaux d'imprégnation faibles (acide 2-butoxyacétique libre urinaire en fin de poste : moyenne à $16,4 \text{ mg.L}^{-1}$ (0,8 - 60,6), soit inférieure à 10% du BEI de l'ACGIH), les auteurs ne retrouvent pas d'augmentation

de la fréquence d'échanges de chromatides sœurs, ni des micronoyaux, par rapport à la population de référence (Söhnlein, 1993).

3.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Le métabolite du 2-butoxyéthanol, l'acide 2-butoxyacétique a été identifié comme responsable de l'apparition d'un effet systémique (hémolyse) chez l'animal et *in vitro*. Le choix d'un IBE au 2-butoxyéthanol s'est donc porté sur ce métabolite. L'acide 2-butoxyacétique peut être dosé dans les urines avant hydrolyse, pour le dosage de l'acide 2-butoxyacétique libre ou après hydrolyse. Etant donné les variations intra et interindividuelles des taux de conjugaison de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines, le dosage de l'acide 2-butoxyacétique dans l'urine après hydrolyse est plus pertinent que le dosage de l'acide 2-butoxyacétique libre dans les urines.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié

Une seule étude en milieu professionnel rapporte des données combinées de biométrie (dosage de l'acide 2-butoxyacétique libre urinaire) et d'effets sur la santé (Haufrid, 1997). Il s'agit d'expositions professionnelles (apposition de décors sur des cannettes et application du revêtement intérieur des cannettes) inférieures à 1 ppm. Les concentrations urinaires (moyennes) d'acide 2-butoxyacétique libre en fin de poste sont de l'ordre de 10 mg.g^{-1} de créatinine (avec une valeur maximum de 51 mg.g^{-1} de créatinine). Une diminution significative de l'hématocrite (3,3%) et une augmentation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (2,1%) sont retrouvées chez les 31 ouvriers exposés (comparés aux 21 témoins). Aucune autre anomalie hématologique, hépatique (ASAT, ALAT) ou rénale (RBP, créatinine sérique) n'est notée. Les auteurs signalent que ces résultats doivent être confirmés par d'autres études. Ainsi il est difficile à partir de cette seule étude de tirer des conclusions sur une relation éventuelle entre les niveaux des indicateurs biologiques d'exposition et les effets sur la santé.

Aucune des autres études avec des données de biométrie ne rapporte d'effets sur la santé.

Les autres données sont issues d'études *in vitro* dans lesquelles du sang humain est incubé 4 heures avec différentes concentrations d'acide 2-butoxyacétique (Udden 1994, 2000 et 2002). La concentration d'acide 2-butoxyacétique sanguin pour laquelle aucune altération pré-hémolytique n'est observée est égale à $2000 \mu\text{M}$ (soit 264 mg.L^{-1}). La concentration sanguine d'acide 2-butoxyacétique pour laquelle une atteinte pré-hémolytique (diminution de la déformabilité) est observée est égale à $5000 \mu\text{M}$ (soit 660 mg.L^{-1}).

La concentration sanguine maximale d'acide 2-butoxyacétique déterminée par modélisation par Corley (1997), pour une exposition corps entier (inhalation + cutané) à 25 ppm de 2-butoxyéthanol, pendant 8 heures, est égale à 8 mg.L^{-1} au repos et 25 mg.L^{-1} lors d'un exercice physique équivalent à 50 watts.

La concentration sanguine maximale d'acide 2-butoxyacétique déterminée par modélisation par Franks (2006) et par l'Afsset, pour une exposition corps entier (inhalation + cutané) à 50 ppm de 2-butoxyéthanol, pendant 2 heures est d'environ 6 mg.L^{-1} au repos et d'environ 1 mg.L^{-1} pour une exposition par voie cutanée uniquement (au repos).

Cette concentration de 264 mg.L^{-1} sans altération pré-hémolytique est 30 à 40 fois plus élevée que celle calculée par modélisation pour une exposition à 25 ppm pendant 8 heures au repos et pour une exposition à 50 ppm pendant 2 heures, au repos également. Elle est 10 fois plus élevée que celle déterminée pour une exposition à 25 ppm pendant 8 heures lors d'un exercice physique équivalent à 50 watts.

La concentration de 660 mg.L^{-1} avec une atteinte pré-hémolytique est 80 fois plus élevée que les concentrations déterminées par modélisation pour une exposition à 25 ppm pendant 8 heures au repos et pour une exposition à 50 ppm pendant 2 heures au repos. Elle est 25 fois plus élevée que la concentration déterminée pour une exposition à 25 ppm pendant 8 heures lors d'un exercice physique équivalent à 50 watts.

	Exposition	Repos	50 watts	Références
NOAEC*/[BAAu] _{calc} *	25 ppm, 8 h	30 à 40	10	Corley, 1997
	50 ppm, 2 h	30 à 40		Franks, 2006
LOAEC*/[BAAu] _{calc}	25 ppm, 8 h	80	25	Corley, 1997
	50 ppm, 2 h	80		Franks, 2006

*[BAAu]_{calc} : concentration urinaire d'acide 2-butoxyacétique déterminée par modélisation ; NOAEC : concentration sans effet toxique observé ; LOEAC : concentration pour laquelle un effet toxique est observé

Le modèle PBPK de Corley (1997), réalisé à partir de données humaines et animales, prédit que chez l'homme, il n'est pas possible d'atteindre le taux circulant d'acide 2-butoxyacétique susceptible d'induire une hémolyse. L'hémolyse observée dès 25 ppm (123 mg.m⁻³) chez le rat, ne pourrait se produire chez l'homme que pour une exposition par inhalation pendant 6 heures à des concentrations supérieures à la concentration de vapeur saturante de 1160 ppm (5696 mg.m⁻³). Les niveaux susceptibles d'entraîner des effets systémiques sont très supérieurs à ceux qui seraient obtenues avec une exposition à la VLEP-8h proposée de 49 mg.m⁻³ (10 ppm).

Bien que la relation entre la concentration interne et les effets toxiques soit à privilégier pour la mise en place d'une valeur pour un IBE, il paraît difficile à partir de cette étude *in vitro* d'apporter des éléments pertinents concernant une relation éventuelle entre les niveaux des indicateurs biologiques d'exposition et les effets sur la santé.

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

Les données de terrain ou sur volontaires sont nombreuses pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire libre et après hydrolyse. La plupart des études ont été réalisées en dosant l'acide 2-butoxyacétique urinaire libre, paramètre le plus ancien.

Pour plusieurs de ces études (en particulier dans celles sur volontaires), l'ACGIH mentionne les concentrations d'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse, par extrapolation à partir du de l'acide 2-butoxyacétique urinaire libre en se basant sur un pourcentage de conjugaison de 60% (soit BAAu libre x 2,5).

Acide 2-butoxyacétique urinaire avec hydrolyse

Deux études de terrain sont retrouvées. La première étude concerne 6 travailleurs exposés au 2-butoxyéthanol lors de la polymérisation d'une résine (Sakai, 1994). Les prélèvements urinaires sont réalisés en fin de poste mais les concentrations ne sont pas rapportées. L'auteur détermine cependant une équation de corrélation entre les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse et les concentrations atmosphériques de 2-butoxyéthanol, tel que :

$$[\text{BAAu}] \text{ après hydrolyse (mg.L}^{-1}\text{)} = 27,5 \times [\text{2-BE}] \text{ (ppm)} + 2,3 \text{ (r = 0,76)}$$

$$[\text{BAAu}] \text{ après hydrolyse (mg.g}^{-1}\text{ créatinine)} = 12,7 \times [\text{2-BE}] \text{ (ppm)} + 0,5 \text{ (r = 0,78)}$$

L'auteur signale que la corrélation entre la concentration atmosphérique de 2-butoxyéthanol et la concentration urinaire d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse est plus forte qu'avec l'acide-2-butoxyacétique libre. Cette équation permet de calculer une concentration urinaire

d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse égale à 127,5 mg.g⁻¹ de créatinine pour une exposition à la VLEP-8h.

Une autre étude de terrain parmi 127 salariés, dans 7 secteurs d'activité différents exposés 2-butoxyéthanol (et son acétate) rapporte des moyennes de concentrations atmosphériques (27 prélèvements individuels, d'ambiance et/ou à la source) inférieures à 1% de la VME d'environ 10 mg.m⁻³, avec une médiane égale à 0,24 mg.m⁻³ (valeur maximale proche de 10 mg.m⁻³) (Reiso-Maumet, 2005). Chez les 127 sujets exposés, la médiane des concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse en fin de poste est de 0,47 mg.g⁻¹ créatinine avec une concentration maximale à 13 mg.g⁻¹ de créatinine). Les secteurs les plus exposants étant ceux du traitement hydrofuge de pièces métalliques et de la sérigraphie-tampographie.

La médiane des concentrations urinaires pour les témoins non professionnellement exposés est égale à 0,047 mg.g⁻¹ créatinine (le 95^{ème} percentile n'est pas renseigné).

Plusieurs études sur volontaires (4 références) sont retrouvées dans la littérature. Pour une exposition par inhalation, pendant 2 heures à 20 ppm, les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse sont égales à 178 mg.g⁻¹ de créatinine au repos (Dornow, 1990). Pour une exposition par voie cutanée uniquement, à 50 ppm, pendant 2 heures, la concentration urinaire d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse est égale à 164 mg.g⁻¹ de créatinine (Kezic, 2004). Pour une exposition par inhalation pendant 4 heures, à 10 ppm, les concentrations urinaires sont de 85 mg.g⁻¹ de créatinine au repos et de 95 mg.g⁻¹ de créatinine pour un exercice de 30 watts (Van Vleem, 1987).

Les données d'extrapolation de l'ACGIH permettent de calculer, à partir de deux études sur volontaires, les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse pour une exposition (inhalation et voie cutanée) au 2-butoxyéthanol à 49 mg.m⁻³ (VLEP-8h, soit 10 ppm) pendant 8 heures (Van Vleem, 1987 ; Jones et Cocker, 2003). Les concentrations calculées sont égales à 95 et 135 mg.g⁻¹ de créatinine (au repos).

Un modèle pharmacocinétique (physiologically based pharmacokinetic PBPK) est disponible dans la littérature pour l'étude de l'exposition au 2-butoxyéthanol et des concentrations d'acide 2-butoxyacétique (sang et urine après hydrolyse) (Corley, 1994 ; Franks, 2006). Les concentrations d'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse obtenues avec ce modèle sont concordantes avec celles obtenues dans des études sur volontaires (Jones et Cocker, 2003). Les concentrations urinaires maximales d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse obtenues à partir de ce modèle sont égales à 283 mg.g⁻¹ de créatinine au repos et 584 mg.g⁻¹ de créatinine pour une activité physique de 50 watts. Ce modèle utilisé par l'Afsset permet de retrouver des résultats superposables pour une même exposition (corps entier, à 25 ppm pendant 8 heures, voies inhalatoire et cutanée) soit 260 mg.g⁻¹ de créatinine au repos. Ainsi, l'Afsset a adapté ce modèle pour une exposition par voie cutanée et par inhalation à la VLEP-8h. La concentration maximale d'acide 2-butoxyacétique urinaires après hydrolyse obtenue avec ce modèle est égale 100 mg.g⁻¹ de créatinine (au repos). Pour une exposition par inhalation seule la concentration urinaire maximale d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse est égale à 80 mg.g⁻¹ de créatinine. Il est à noter que le modèle de Franks (2006) utilise un logiciel de modélisation numérique et de simulation différent de celui de l'Afsset, les algorithmes de calcul peuvent donc être différents entre les deux méthodes.

4.3 Valeurs biologiques disponibles pour la population professionnellement exposée des différents pays (pour chaque IBE retenu)

Il n'existe pas de Valeur Guide Française.

Pour une exposition au 2-butoxyéthanol à 20 ppm, l'ACGIH a défini comme BEI pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse la concentration de 200 mg.g^{-1} de créatinine en fin de poste (ACGIH, 2007). La variabilité intra et interindividuelles du taux de conjugaison a orienté l'ACGIH à choisir la détermination de l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse, préférentiellement à l'acide 2-butoxyacétique libre. La concentration retenue a été établie sur la base d'un modèle pharmacocinétique pour une exposition, inhalatoire et cutanée à 20 ppm pendant 8h (TLV-TWA basée sur des effets irritants). Les résultats obtenus par modélisation, 210 mg.g^{-1} de créatinine au repos et 373 mg.g^{-1} de créatinine pour exercice physique équivalent à de 50 watts, sont en accord avec les études sur volontaires. La valeur retenue intègre les incertitudes des extrapolations, l'exposition cutanée significative et l'absence de données d'exposition de terrain.

Pour l'Allemagne, la DFG recommande comme BAT pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse la concentration de 200 mg.L^{-1} après plusieurs postes.

Pour la Grande-Bretagne, le HSE recommande comme Health Guidance Value pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse la concentration de 280 mg.g^{-1} de créatinine en fin de poste après plusieurs postes.

Le NIOSH suggère une valeur biologique à 60 mg.g^{-1} de créatinine pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse (correspondant à une exposition à la valeur limite recommandée REL) de 5 ppm (8h/j) en l'absence d'exposition cutanée.

Les valeurs de référence suisses pour l'acide 2-butoxyacétique (200 mg.L^{-1} après plusieurs postes) et finlandaises (70 mg.g^{-1} de créatinine en fin de poste, fin de semaine) ne spécifient pas s'il s'agit d'acide 2-butoxyacétique urinaire libre ou après hydrolyse.

5 Biométrie

Trois méthodes récentes sont disponibles pour le dosage de l'acide 2-butoxyacétique dans les urines après hydrolyse. La technique de séparation en chromatographie gazeuse (GC) est commune aux trois méthodes (Jakasa, 2004 ; Kezic S, 2004 ; Sakai, 1994 ; HSL, 2005). La technique de détection correspond soit à la capture d'électron ^{63}Ni (ECD- ^{63}Ni), soit à la spectrométrie de masse avec ionisation chimique en mode négatif (MS-NICI), soit par ionisation de flamme (FID). Les coefficients de variation sur les résultats sont de 14%, 5% et 2% respectivement et des limites de détection sont égales à 1, 1,32 et 0,05 mg.L^{-1} d'urine respectivement. La zone de linéarité est comprise entre 1 et 132 mg.L^{-1} d'urine. Aucune interférence analytique n'est mentionnée. Il existe un contrôle de qualité inter laboratoires G-EQUAS pour la méthode de chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec ionisation chimique en mode négatif.

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

« Le CES recommande de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle – 8h pour le 2-butoxyéthanol de 49 mg.m^{-3} .

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, 1986 ; Jones et Cocker, 2003) indiquant respectivement qu'aucun effet irritant n'est observé à 20 ppm et qu'aucune altération fonctionnelle respiratoire n'est observée à 50 ppm ».

« Le CES recommande de maintenir une mention « peau » 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 ».

6.1 Valeur limite biologique retenue

Le modèle PBPK de Corley (1997), réalisé à partir de données humaines et animales, prédit que chez l'homme, il n'est pas possible d'atteindre le taux circulant d'acide 2-butoxyacétique susceptible d'induire une hémolyse. Même si la relation entre la concentration interne et les effets toxiques est à privilégier pour la mise en place d'une valeur pour un IBE, il paraît difficile d'apporter des éléments pertinents concernant une relation éventuelle entre les niveaux des indicateurs biologiques d'exposition et les effets sur la santé.

La valeur limite biologique a été construite sur la base d'une exposition à la VLEP-8h, à partir d'un modèle pharmacocinétique retrouvé dans la littérature et adapté à une exposition corps entier (inhalation + cutané) à 49 mg.m^{-3} (10 ppm) pendant 8 heures, au repos. La concentration urinaire maximale d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse de **100 mg.g^{-1} de créatinine** est retenue. L'effort physique, et donc l'augmentation de la ventilation pulmonaire, entraîne une augmentation rapide de la concentration sanguine de butoxyéthanol et d'acide 2-butoxyacétique. Par la suite les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique augmentent plus rapidement lors d'un effort physique. En retenant l'effet irritant du 2-butoxyéthanol, l'augmentation des concentrations sanguines de butoxyéthanol et d'acide 2-butoxyacétique et urinaires d'acide 2-butoxyacétique ne sont pas responsables d'une apparition plus rapide de l'effet. Il n'est donc pas nécessaire de construire la VLB en fonction d'un exercice physique.

Cette concentration est cohérente avec les quelques données disponibles dans les études sur volontaires. Les données d'extrapolation de l'ACGIH ont permis de calculer, à partir de deux études sur volontaires, les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse pour une exposition (inhalation et voie cutanée) au 2-butoxyéthanol à 49 mg.m^{-3} (10 ppm) pendant 8 heures (Van Vleem, 1987 ; Jones et Cocker, 2003). Les concentrations calculées sont égales à 95 et 135 mg.g^{-1} de créatinine (au repos).

D'autre part, l'équation de corrélation, rapportée d'une étude de terrain, reliant les concentrations atmosphériques de 2-butoxyéthanol (prélèvements individuels) et les concentrations urinaires en fin de poste d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse permet de déterminer une concentration de $127,5 \text{ mg.g}^{-1}$ de créatinine. Cette concentration est à prendre avec précaution car certains auteurs concluent à une faible corrélation entre les concentrations

atmosphériques de 2-butoxyéthanol et les concentrations urinaires en fin de poste d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse en raison de l'absorption cutanée non négligeable.

6.2 Valeur biologique de référence

Une seule étude rapporte des concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse chez des témoins non professionnellement exposés au 2-butoxyéthanol (en population française) égale à $0,047 \text{ mg.g}^{-1}$ de créatinine. Cette concentration peut être retenue pour établir une valeur biologique de référence pour des personnes non professionnellement exposées. En l'absence, de valeur dans la population générale, la valeur biologique de référence peut être celle retrouvée dans une population de témoins non professionnellement exposés et en l'absence de la valeur correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations, la médiane des concentrations peut être retenue comme concentration pour établir une valeur biologique de référence. Cette valeur peut être arrondie à **$0,05 \text{ mg.g}^{-1}$ de créatinine**.

6.3 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques (pour chaque IBE retenu)

Les prélèvements se font en fin de poste quel que soit le jour de la semaine.

20 mL d'urine sont prélevés dans un flacon de polypropylène, sans nettoyage particulier et transportés soit congelés (-20°C) soit à température ambiante ($< 20^{\circ}\text{C}$), et peuvent être conservés à -70°C pendant 9 mois.

6.4 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

Pour l'acide 2-butoxyacétique urinaire libre et après hydrolyse, l'alcool et les médicaments inhibiteurs de l'alcool-déshydrogénases inhibent le métabolisme du 2-butoxyéthanol. Ce qui entraîne un retard de l'élimination de l'acide 2-butoxyacétique urinaire. Les affections hépatiques et rénales et tous les facteurs affectant le niveau de glutamine peuvent également entraîner une diminution des concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique.

6.5 Conclusions

Indicateur biologique d'exposition retenu : Acide 2-butoxyacétique urinaire après hydrolyse

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : 100 mg.g^{-1} de créatinine

Moment de prélèvement : fin de poste quel que soit le jour de la semaine

Valeur biologique de référence : $0,05 \text{ mg.g}^{-1}$ de créatinine (population non professionnellement exposée)

7 Références bibliographiques

- ATSDR. (1998). Toxicological profile: 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ACGIH. (2007). 2-butoxyethanol: TLV® chemical Substances 7th Edition Documentation. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Angerer J., Lichterbeck E., Begerow J., Jekel S., Lehnert G. (1990). Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 62(2):123-6.
- Ben-Brik E., Jerome L., Arnaud I., Yous S., Labat L., Haguenoer J.M., Multigner L. (2004). Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 77(5):368-72.
- DFG. (2007). List of MAK and BAT Values 2007, Report n°43. Weinheim: Wiley-VCH. 239 p.
- Corley R.A., Markham D.A., Banks C., Delorme P., Masterman A., Houle J.M. (1997). Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam. Appl. Toxicol.*; 39(2):120-30.
- Corley R.A., Bormett G.A., Ghanayem B.I. (1994). Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*; 129(1):61-79.
- Dornow R., Knecht U., Matulla C., Woitowitz H.J. (1990). Influence of ethanol on biomonitoring after standardized exposure to butoxyethanol. *Verh D Ges Arb Med*; 30:273-7.
- ECETOC. (2005). The Toxicology of Glycol Ethers and its relevance to man. Volume II: substance profiles. Bruxelles: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology Of Chemicals.
- European Chemical Bureau. (2009). ECB Database: <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/search-classlab/>.
- Franks S.J., Spendiff M.K., Cocker J., Loizou G.D. (2006). Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. *Toxicol. Lett.*; 162(2-3):164-73.
- Haufroid V., Thirion F., Mertens P., Buchet J.P., Lison D. (1997). Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 70(4):232-6.
- HSL. (2005). Biological monitoring methods: method for 2-butoxyacetic acid in urine: http://www.hsl.gov.uk/capabilities/bm_guidance/butoxyacetic_acid.pdf.
- INRS. (2008). Base Biotox: <http://www.inrs.fr/biotox>, consulté le 14/10/2008
- IARC. (2006). IARC Monographs: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Jakasa I., Mohammadi N., Kruse J., Kezic S. (2004). Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 77(2):79-84.
- Johanson G., Boman A., Dynesius B. (1988). Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand. J. Work Environ. Health*; 14(2):101-9.

- Johanson G., Johnsson S. (1991). Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. *Archives of Toxicology*; 65(5):433-5.
- Johanson G., Kronborg H., Naslund P.H., Byfalt Nordqvist 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. (2003). A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. *Biomarkers*; 8(5):360-70.
- 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):145-50.
- Kezic S., Meuling W.J., Jakasa I. (2004). Free and total urinary 2-butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-butoxyethanol in human volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 77(8):580-6.
- Korinth G., Jakasa I., Wellner T., Kezic S., Kruse J., Schaller K.H. (2007). Percutaneous absorption and metabolism of 2-butoxyethanol in human volunteers: a microdialysis study. *Toxicol. Lett.*; 170(2):97-103.
- NIOSH. Pocket guide to chemical hazards. Atlanta: National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0070.html>, consultée le 14/10/2008
- OSHA. Table Z-1: limits for air contaminants. Washington: Occupational Safety and Health Administration. <http://www.osha.gov/pls/oshaweb/>, consulté le 14/10/2008.
- Reiso-Maumet S. (2005). Evaluation de l'exposition professionnelle à l'éthylène glycol n-butyl éther et son acétate. Thèse d'exercice de Médecine. Université Joseph Fourier Grenoble 1. 156 p.
- Rettenmeier A.W., Hennigs R., Wodarz R. (1993). Determination of butoxyacetic acid and N-butoxyacetyl-glutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 65(1 Suppl):S151-S153.
- Sakai T., Araki T., Masuyama Y. (1993). Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 64(7):495-8.
- Sakai T., Araki T., Morita Y., Masuyama Y. (1994). Gaschromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 66(4):249-54.
- Sohnlein B., Letzel S., Weltle D., Rudiger H.W., Angerer J. (1993). Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 64(7):479-84.
- Udden M.M. (1994). Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility. *J. Appl. Toxicol.*; 14(2):97-102.
- Udden M.M. (2000). Rat erythrocyte morphological changes after gavage dosing with 2-butoxyethanol: a comparison with the in vitro effects of butoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. *J. Appl. Toxicol.*; 20(5):381-7.
- Udden M.M. (2002). In vitro sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. *Toxicol. Sci.*; 69(1):258-64.
- Van Vleem E. (1987). Biological monitoring parameters for exposure to 2-butoxyethanol (cited by NIOSH in reference 3).

ANNEXES

Annexe 1 : suivi des mises à jour du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
12/03/2010	01		Première version ML. Cointot
19/02/2010	01	1-15	Modifications introduction (préambule, présentation de la question posée) : forme Modifications conclusion de l'expertise : simplification des données présentées dans la conclusion M. El Yamani
24/02/2010	02		Modifications forme F. Pillière
12/03/2010	02	7	Modifications conclusion de l'expertise introduction de la notion d'exposition à l'acétate de 2-butoxyéthanol en plus du 2-butoxyéthanol D. Brunet
12/03/2010	02		Validation en CES
24/03/2010	03		Ensemble des modifications acceptées Harmonisation des références bibliographiques ML. Cointot

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

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

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

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

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

DONNADIEU-CLARAZ Marie	16/11/2006
Aucun lien déclaré	14/09/2007
Analyse Afsset : / n'a pas participé aux travaux	
FALCY Michel	27/10/2006
	30/10/2007
	17/03/2008
IP-RE	
Participation à l'évaluation des risques du butoxyéthanol et de son acétate (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 : n'a pas participé aux travaux	
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 : /n'a pas participé aux travaux	
MATRAT Mireille	19/01/2007
Aucun lien déclaré	14/09/2007
Analyse Afsset : / n'a pas participé aux travaux	
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 : /	
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 :	/	