

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate de n-butyle

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mars 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate de n-butyle

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mars 2018

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 mars 2018

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

relatif à l'élaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate d'éthyle (n° CAS 141-78-6), le méthacrylate de méthyle (n° CAS 80-62-6), et l'acétate de n-butyle (n° CAS 123-86-4)

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique 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).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses a été saisie conjointement le 23 novembre 2015 par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et par la Direction générale de la santé (DGS) afin de procéder à l'identification ou à la construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) chronique par inhalation pour les trois substances suivantes: l'acétate d'éthyle, le méthacrylate de méthyle, et l'acétate de n-butyle.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

A la suite de plusieurs signalements et plaintes pour nuisances olfactives, le Laboratoire central de la préfecture de police de Paris a effectué des mesures de polluants de l'air intérieur de logements, voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles, situés à Paris. Les résultats des mesures mettent en évidence des concentrations importantes de certaines substances dans l'air intérieur de ces logements. Il s'agit en particulier de l'acétate d'éthyle, du méthacrylate de méthyle, et de l'acétate de n-butyle. Le rapport du Laboratoire central de la préfecture de police de Paris soulève la question d'un risque éventuel pour la santé associé à la dégradation de la qualité de l'air intérieur de ces logements. La DGPR et la DGS, informées le 30 juillet 2015 de cette situation, ont saisi l'Anses le 23 novembre 2015 afin de proposer des VTR par inhalation pour ces substances. Ces VTR sont nécessaires pour évaluer le risque sanitaire encouru par les personnes, vivant dans ces logements, voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles, et exposées à l'acétate d'éthyle, au méthacrylate de méthyle, et à l'acétate de n-butyle.

Pour mémoire, une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont

spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017). En pratique, la construction de VTR comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse parmi un ensemble d'études de bonne qualité ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes pour les VTR à seuil,
- réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire pour les VTR sans seuil.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante s'appuyant sur une expertise méthodologique ad-hoc développée par l'Anses (Anses, 2017) en accord avec les standards internationaux.

2. 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) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (appelé ci-après CES « Substances »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre mai 2016 et janvier 2017. Ils ont été adoptés par le CES « Substances » réuni le 12 janvier 2017.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. VTR de l'acétate d'éthyle (MMA)

Concernant l'acétate d'éthyle (n° CAS 141-78-6), une VTR chronique par inhalation de 6,4 mg/m³ a déjà fait l'objet d'une construction par l'Agence (Tableau 1) (Anses, 2015b).

Tableau 1 : VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate d'éthyle

Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
Diminution de l'activité motrice chez les rats Sprague Dawley femelles Christophe <i>et al</i> , 2003	NOAEC = 2696 mg/m ³ (750 ppm)	75 UF _{A-TD} : 2,5 UF _H : 10 UF _S : 3	VTR = 6,4 mg/m ³ (1,78 ppm)
	<u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 2696 mg/m ³ (750 ppm)		Niveau de confiance Moyen/fort
	<u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{HEC ADJ} = 481 mg/m ³ (134 ppm)		

3.2. VTR du méthacrylate de méthyle

La majorité des données permettant d'établir le profil toxicologique du méthacrylate de méthyle (ou MMA, n° CAS : 80-62-6) provient d'études conduites chez l'animal.

3.2.1. Toxicocinétique du MMA

Les données de toxicocinétique, chez le rat et chez l'Homme, montrent que le MMA est métabolisé selon la même voie métabolique. Il est transformé rapidement par les carboxylestérases en acide méthacrylique qui est éliminé dans les urines. Les carboxylestérases ne sont pas spécifiques et sont distribuées dans l'ensemble des organes et des tissus de l'organisme. Le produit final du métabolisme est le CO₂ qui est éliminé dans l'air exhalé.

Cependant, les données expérimentales montrent que la distribution des carboxylestérase dans les tissus est beaucoup plus dispersée dans l'épithélium nasal chez l'Homme que dans celui du rat, et que les carboxylestérases humaines sont environ 13 fois moins actives *in vitro* que celles du rat. Ces données, si elles pouvaient être confirmées par des données *in vivo*, sont en faveur d'une plus faible sensibilité de l'Homme au MMA que ne le sont les rats.

3.2.2. Toxicité du MMA

Données chez l'Homme

Le MMA est un irritant cutané, oculaire, et respiratoire, ainsi qu'un sensibilisant cutané. Ainsi, selon la classification harmonisée européenne, le MMA est classé irritant cutané de catégorie 2, et irritant de catégorie 3 pour le tractus respiratoire après exposition unique (STOT SE¹). Il est classé aussi comme sensibilisant cutané de catégorie 1, mais pas comme sensibilisant respiratoire.

Cependant, un certain nombre de cas d'asthme associés à une exposition professionnelle au MMA ont été rapportés dans la littérature. Ainsi, le MMA peut être considéré comme un sensibilisant

¹ Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique

respiratoire. En se basant en particulier sur ces données, la France a mis le MMA au registre d'intention de l'ECHA en 2016 dans le but de soumettre une proposition de classification en tant que sensibilisant respiratoire en 2018.

Les expositions à court et à long terme en milieu professionnel induisent des symptômes variés en fonction des niveaux et des temps d'exposition, dont des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, des rhinites, et des altérations de l'odorat. Les niveaux d'exposition seuils qui déclenchent ces effets ne sont pas établis. De même, les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation dose-réponse.

Les études épidémiologiques montrent qu'il n'y a pas d'excès de mortalité chez les travailleurs exposés par inhalation au MMA.

Données animales

En expérimentation animale, les valeurs de DL₅₀² du MMA (voie orale, voie cutanée, voie intrapéritonéale), et de CL₅₀³ (inhalation) sont élevées aussi bien chez les rongeurs, que chez le lapin, le cochon d'inde, et le chien ce qui est en faveur d'une faible toxicité aiguë. Les valeurs disponibles varient de 5 000 à 8 000 mg/kg pc pour les DL₅₀, et de 15 000 à 60 000 mg/m³ pour les CL₅₀ avec des expositions allant de 2 à 5 heures. Les effets les plus souvent observés sont l'hypoactivité, la dyspnée, la dépression respiratoire, et la baisse de tension sanguine, qui se termine par l'arrêt respiratoire et cardiaque.

Le MMA est un irritant cutané et oculaire et un sensibilisant cutané.

Par voie orale (administré par l'eau de boisson à des rats, et dans des capsules alimentaires à des chiens), une étude chronique a montré que le MMA ne produisait aucun effet jusqu'à des doses de 2000 ppm pour les rats, et de 1000 ppm pour les chiens (Borzelleca *et al.*, 1964).

Les études expérimentales par inhalation chez le rat montrent que les premiers effets apparaissent au niveau local à des doses élevées en exposition subchronique (jusqu'à 6 mois d'exposition à 1640 mg/m³), et à des doses plus faibles en exposition chronique (18 ou 24 mois d'exposition à 416 mg/m³). Les résultats de ces études convergent sur le fait que les effets systémiques (diminution du gain de poids corporel, augmentation du poids de certains organes, et baisse de l'activité intestinale) apparaissent moins fréquemment et à des doses plus élevées.

L'effet le plus précoce en exposition chronique par inhalation se produit au niveau de l'épithélium olfactif chez le rat exposé à 1640 mg/m³ (400 ppm) à partir de la 13^{ème} semaine d'exposition (Lomax *et al.*, 1997). Cet effet se manifeste par une nécrose des cellules olfactives neuroépithéliales de la cavité nasale. A une dose plus faible (416 mg/m³ ou 100 ppm), cet effet n'apparaît que sur les animaux exposés pendant 2 ans, et avec une plus faible sévérité. Cet effet n'apparaît plus chez les animaux exposés à 104 mg/m³ (25 ppm) pendant 2 ans. Cette valeur de 104 mg/m³ peut être considérée comme la NOAEC en exposition chronique par inhalation. De plus, les résultats de l'étude de Lomax *et al.* (1997) montrent l'apparition, à la plus forte dose (1640 mg/m³ ou 400 ppm), de cas d'inflammation chronique de l'épithélium respiratoire et d'hyperplasie des cellules caliciformes. Cette incidence est nettement plus élevée chez les mâles (26 cas sur 42) que chez les femelles (9 cas sur 42).

Concernant les autres effets potentiels du MMA, les données disponibles montrent que le MMA :

- ne semble pas présenter d'effets reprotoxiques et d'effets sur le développement d'après les études disponibles qui sont relativement anciennes et portent principalement sur le développement embryonnaire,
- répond négativement dans les tests de mutagénicité sur les cellules bactériennes avec ou sans activation métabolique. Les tests *in vivo* sur les cellules de moelle osseuse de

² Dose létale pour 50% des animaux exposés

³ Concentration létale pour 50% des animaux exposés

mammifères sont, soit négatifs jusqu'à 4520 mg/kg pc (chez les souris), soit ne sont pas concluants (chez les rats),

- n'est pas cancérigène après exposition chronique par inhalation ou par voie orale.

3.2.3. Choix d'une VTR chronique par inhalation pour le MMA

Recueil et analyse des VTR existantes

La revue de la littérature a permis d'identifier trois VTR publiées par Santé Canada (1993), par l'OMS (1998), et par l'US EPA (1998, révisée en 2006). Ces trois VTR sont basées sur les données de la même étude source (Röhm et Haas, 1979), qui a été reprise par la suite par Lomax *et al.* (1997). Cette dernière étude a servi ensuite à l'US EPA à construire sa VTR. La liste et les détails de ces trois VTR sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : VTR chroniques du MMA par inhalation

Organisme, année	Santé Canada, 1993	OMS, 1998	US EPA, 1998 Révisée en juin 2006
Valeur VTR	0,073 mg/m ³	0,2 mg/m ³	0,7 mg/m ³
Effet critique	Baisse de poids corporel et légère rhinite	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif
Espèce	1. Rats F344 2. Hamsters	Rats F344	Rats F344
Voie d'exposition	Inhalation	Inhalation	Inhalation
Durées d'exposition	1. 2 ans 2. 18 mois	2 ans	2 ans
Dose critique source	NOEC = 410 mg/m ³ (100 ppm)	NOEC = 102, 5 mg/m ³ (25 ppm)	BMC ₁₀ = 143 mg/m ³ (35 ppm)
Ajustement	<u>Ajustement temporel</u> NOEC _{ADJ} = NOEC x (6/24) x (5/7) <u>Ajustement allométrique</u> NOEC _{ADJ HEC} = NOEC _{ADJ} x 0,11 m ³ /j x 0,35 kg avec 0,11 m ³ /j : volume d'air inhalé par jour par un rat adulte et 0,35 kg : poids d'un rat adulte	<u>Ajustement temporel</u> NOEC _{ADJ} = 102,5 mg/m ³ x (6/24) x (5/7) = 18,3 mg/m ³	<u>Ajustement temporel</u> BMC _{10L95 ADJ} = 143 x (6/24) x (5/7) = 25,6 mg/m ³ <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{10L95 ADJ HEC} = BMC _{10L95 ADJ} x RGDR* = 25,6 mg/m ³ x 0,28 = 7,2 mg/m ³
UF	1000 UF _H = 10 UF _A = 10 UF _D = 10	100 UF _H = 10 UF _A = 10	10 UF _A = √10 UF _H = √10
Niveau de confiance	/	/	Étude source : élevé Données : moyen à élevé VTR : moyen à fort
Étude source	Röhm et Haas, 1979	Röhm et Haas, 1979	Röhm et Haas, 1979; Lomax, 1992; Lomax <i>et al.</i> , 1997

* RGDR (Regional gas deposition ratio) entre l'animal et l'Homme

Choix de la VTR

La recherche bibliographique a montré qu'il n'y a pas eu de nouvelle étude susceptible d'être utilisée pour la construction d'une nouvelle VTR. Des trois VTR publiées, et résumées dans le tableau 2, la VTR de l'US EPA (2006) apparaît comme étant la plus pertinente et est donc retenue par l'Anses comme VTR chronique par inhalation. Elle a été construite en utilisant les données publiées par Lomax *et al.* (1997). Dans cette étude, les auteurs ont procédé à un réexamen des coupes histologiques de l'épithélium olfactif des rats qui avaient été exposés au MMA pendant 2 ans. Les rats Fisher 344 (70 par sexe et par niveau d'exposition) avaient été exposés à des concentrations de 0, 102,4 ; 408,6 ou 1621,7 mg/m³, 6 h/j, 5 jours/semaine pendant 2 ans.

L'effet critique retenu par l'US EPA est la dégénérescence et l'atrophie de l'épithélium neurogène de la muqueuse et de la sous-muqueuse qui tapissent le méat dorsal olfactif. Cet effet est probablement dû à l'acide méthacrylique produit par hydrolyse du MMA par des carboxylestérases non spécifiques.

Les données publiées par Lomax *et al.* (1997) ont permis à l'US EPA d'utiliser une approche par BMD⁴ et de déterminer une BMC_{10L95}⁵ de 35 ppm (143 mg/m³).

Les animaux ont été exposés 6h par jour et 5 jours par semaine. La valeur a donc été ajustée pour une exposition continue : $143 \times (6/24) \times (5/7) = 25,6 \text{ mg/m}^3$.

L'extrapolation de l'animal à l'Homme a été effectuée en utilisant un coefficient de déposition RGDR (*Regional gas deposition ratio*), dont la valeur est égale à 0,28.

La BMC_{10L95 ADJ HEC} obtenue pour l'Homme est ainsi égale à $25,6 \times 0,28 = 7,2 \text{ mg/m}^3$. Les auteurs de la VTR ont ensuite appliqué un facteur d'incertitude global de 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèce entre le rat et l'Homme et de la sensibilité intra-espèce. La valeur de la VTR est ainsi égale à 0,7 mg/m³.

Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR chronique en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen/fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance fort).

Le CES retient la VTR chronique par inhalation du MMA élaborée par l'US EPA comme VTR chronique.

Des rapports de cas ont établi un lien entre l'exposition par inhalation au MMA et la survenue d'asthme. En France, le réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) créé en 2001, et géré par l'Anses, collecte chaque année plus de 8000 cas de maladies professionnelles. De cette base de données, 37 cas d'asthme professionnel, liés spécifiquement à l'exposition au MMA, ont été recensés. En se basant en particulier sur ces données, la France a mis le MMA au registre d'intention de l'ECHA en 2016 dans le but de soumettre une proposition de classification en tant que sensibilisant respiratoire en 2018.

Le MMA est susceptible de générer des effets sensibilisants respiratoires. Il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de déterminer une VTR qui garantisse une absence d'effets sensibilisants respiratoires. Ainsi, la VTR proposée ne protège pas des effets de sensibilisation respiratoire.

⁴ BMD : Benchmark dose ou dose qui provoque l'apparition de l'effet critique chez un certain pourcentage des animaux exposés.

⁵ BMC₁₀ : Benchmark concentration qui provoque l'apparition de l'effet critique chez 10% des animaux exposés. BMC_{10L95} : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC₁₀.

3.3. VTR de l'acétate de n-butyle (n-BA)

Les données relatives à la toxicité de l'acétate de n-butyle (n-BA ; n° CAS : 123-86-4) sont limitées à quelques travaux expérimentaux, dont plusieurs sont des études industrielles non publiées. Les données de toxicité humaine sont rares et elles sont essentiellement relatives à l'irritation des muqueuses nasales et oculaires.

3.3.1. Toxicocinétique du n-BA

L'exposition du n-BA se fait le plus souvent par inhalation et par voie cutanée. Sa présence dans certains fruits et aliments entraîne une exposition par voie orale non négligeable. Les données disponibles permettent d'affirmer que la substance est bien absorbée par inhalation, voie orale, et voie cutanée. Elle est ensuite rapidement hydrolysée en n-butanol et en acide acétique, puis exhalée sous forme de CO₂.

3.3.2. Toxicité du n-BA

Données chez l'Homme

Il existe très peu de données concernant la toxicité du n-BA chez l'Homme. Certaines données n'ont pas été publiées, mais elles ont été résumées dans le rapport d'évaluation de l'OMS de 2005 (OMS, 2005). Elles concernent essentiellement des observations cliniques réalisées en milieu professionnel. Ces données montrent que le n-BA est un irritant de la gorge, des yeux, du nez, et des voies respiratoires. Les niveaux seuils de déclenchement de ces effets ne sont pas suffisamment établis.

Données animales

La plupart des données disponibles sont issues d'études non publiées, et qui ont été résumées dans le rapport d'évaluation de l'OMS (2005) ou sur le site de l'ECHA⁶ (Tableau 3).

Tableau 3 : Principaux effets observés après exposition répétée à l'acétate de n-butyle

Type d'étude	Principaux effets	Référence
Étude de toxicité subchronique. Rats SD exposés à 2400, 7200, ou 14400 mg/m ³ , 6h/j et 5j/semaine pendant 13 semaines.	7200 mg/m³ : baisse de l'activité motrice, du poids corporel, de la consommation alimentaire, du poids de certains organes, augmentation du poids des glandes surrénales, des testicules, et du cerveau, et cas de nécrose modérée de l'épithélium olfactif. 14400 mg/m³ : En plus : cas d'irritation de l'estomac glandulaire et de nécrose de l'estomac non glandulaire + cas de dégénérescence de l'épithélium olfactif. Aucun effet sur les paramètres spermatiques. NOAEC : 2400 mg/m³	David <i>et al.</i> , 2001
Étude de neurotoxicité. Rats SD exposés à 2400, 7200, ou 14400 mg/m ³ , 6h/j et 5j/semaine pendant 14 semaines.	7200 et 14400 mg/m³ : Signes transitoires de sédation 14400 mg/m³ : Augmentation significative de l'activité motrice chez les mâles et durant la semaine 4 uniquement. Aucun autre effet, lié au traitement, rapporté.	David <i>et al.</i> , 1998

⁶ <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15948>

<p>Étude de reprotoxicité. Rats femelles exposés à, 7260 mg/m³, 7h/j et 5j/semaine pendant 3 semaines avant accouplement</p>	<p>Le taux d'accouplement et les paramètres de la reproduction étudiés (taux de fécondation, nombre de corps jaunes, d'implantations, de résorptions de fœtus vivants) ne sont pas affectés</p>	<p>Hackett <i>et al.</i>, 1983</p>
<p>Étude sur le développement. Rats femelles et lapines exposées à 7260 mg/m³ 7h/j de GD1 à GD6 ou de GD1 à GD16 ou 5j/semaine pendant 3 semaines avant accouplement avec des mâles non exposés.</p>	<p>Chez les rats femelles : - Toxicité maternelle : baisse de la prise de poids et de la prise de nourriture, augmentation du poids des reins et des poumons, et baisse du poids du placenta. - Toxicité fœtale : dysmorphie des côtes, retard de l'ossification pelvienne, et dilatation des uretères. Chez les lapines : baisse de la prise de nourriture sans modification du poids corporel, et signes de toxicité fœtale (plissement de la rétine et retard de l'ossification pelvienne.</p>	<p>Hackett <i>et al.</i>, 1983</p>
<p>Étude sur le développement. Comparaison des effets avec le n-BA seul ou en co-exposition avec l'éthylbenzene ou le toluène.</p>	<p>L'exposition simultanée au n-BA et aux deux autres substances ne modifie pas la toxicité maternelle ou fœtale du n-BA. Les effets investigués étaient en particulier les signes cliniques de toxicité maternelle et infantile, le gain de poids, la consommation alimentaire, les paramètres de reproduction, et les malformations fœtales.</p>	<p>Saillenfait <i>et al.</i>, 2007</p>
<p>Étude 2 générations. Rats Crl : CD exposés 6h/j et 7j/semaine 70j avant accouplement. 0, 750, 1500, et 2000 ppm (0, 3600, 7200, et 9600 mg/m³ pour les générations F0, F1, et F2</p>	<p>- Pour les F0 et F1 : pas d'effets sur les paramètres de la reproduction pour toutes les doses (cycle œstral, indice d'accouplement et de fécondité, nombre de jours entre l'appariement et le coït, paramètres spermatiques, et durée de gestation). - Pour F1 et F2 : diminution du poids corporel moyen et du gain de poids corporel à 1500 et 2000 ppm (7200, et 9600 mg/m³):dégénérescence de l'épithélium olfactif des F0 et F1, et retard de la séparation préputiale et de l'ouverture vaginale. NOAEC = 2000 ppm (9600 mg/m³) pour la fertilité NOAEC = 750 ppm (3600 mg/m³) pour la toxicité systémique et la toxicité du développement.</p>	<p>Étude résumée sur le site de l'ECHA⁷</p>

*GD : jour de gestation

⁷ <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.001.180>

3.3.3. Construction d'une VTR chronique par inhalation

Recueil et analyse des VTR existantes

Une seule VTR par inhalation (OMS, 2005) est disponible (Tableau 4).

Tableau 4 : VTR de l'acétate de n-butyle par inhalation (OMS, 2005)

Organisme	Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
OMS (2005)	Effets systémiques chez des rats Sprague Dawley exposés par inhalation pendant 13 semaines David <i>et al.</i> , 2001	LOAEC = 7 200 mg/m ³ NOAEC = 2400 mg/m ³ <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 2400 x (6/24) x (5/7) = 420 mg/m ³	1000 UF _H = 10 UF _A = 10 UF _S = 10	VTR = 0,42 mg/m³

L'effet critique retenu par les auteurs de la VTR est constitué par l'ensemble des effets systémiques observés à 7 200 mg/m³ (baisse de l'activité, baisse du poids corporel, modification du poids de certains organes, et cas de dégénérescences de l'épithélium olfactif). Aucun de ces effets et aucun autre effet lié au traitement n'est observé à 2 400 mg/m³. Cette valeur est donc retenue comme la valeur de la NOAEC. Un ajustement temporel a été réalisé pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition. Un facteur d'incertitude global de 1 000 a été appliqué (UF_H = 10, UF_A = 10 et UF_S = 10).

Le choix de l'effet critique retenu n'apparaît pas pertinent dans la mesure où il associe des effets différents sans pouvoir établir une relation dose-réponse. L'application de 3 facteurs d'incertitude à la NOAEC n'est pas suffisamment justifiée. Pour ces raisons, cette VTR n'a pas été retenue.

Construction de la VTR

- Choix de l'effet critique et de l'étude clé

Les données relatives à la toxicité du n-BA chez l'Homme sont limitées à quelques données d'irritation des yeux, de la gorge, et du nez. Cependant les valeurs seuils provoquant cet effet ne sont pas connues avec précision. Il n'existe pas de donnée relative à l'exposition chronique ou subchronique au n-BA chez l'Homme.

L'étude la plus pertinente pouvant être utilisée pour dériver une VTR en exposition chronique par inhalation est celle de David *et al.* (2001).

Des rats Sprague Dawley (15 animaux par dose et par sexe) ont été exposés à des concentrations cibles de vapeurs de n-BA de 0, 2 400, 7 200, ou 14 400 mg/m³, 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines consécutives. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée dans aucun des groupes d'exposition.

Cette étude met en évidence, en plus de plusieurs effets systémiques (baisse du gain de poids corporel et des modifications du poids de certains organes, dont le foie, la rate, les reins, des glandes surrénales, des poumons, et des testicules), un effet au niveau de l'épithélium olfactif chez les animaux des deux sexes (dégénérescence de l'épithélium olfactif le long du méat dorsal). Tous les animaux (mâles et femelles) du groupe exposé à 14 400 mg/m³ présentaient cet effet, avec une sévérité légère à modérée, alors que seulement 4 mâles sur 10 et 6 femelles sur 10 du groupe exposé à 7 200 mg/m³ le présentaient avec une sévérité minimale à légère (Tableau 5). La valeur de 2 400 mg/m³ constitue donc la NOAEC. Cette lésion était caractérisée par une caryorrhexie,

une pycnose et une déplétion des cellules de l'épithélium olfactif. Cet effet est retenu comme effet critique pour la construction de la VTR.

Tableau 5 : Proportion d'animaux présentant une nécrose de l'épithélium olfactif nasal (David *et al.*, 2001)

Concentration (mg/m ³)	0	2 400	7 200	14 400
Proportion de rats mâles avec l'effet critique	0	0	0,4	1
Proportion de rats femelles avec l'effet critique	0	0	0,6	1

- Choix de la concentration critique

Une BMC₁₀, définie comme la dose qui engendre une augmentation de 10 % de l'incidence de la réponse (ici, la nécrose de l'épithélium olfactif nasal) observée dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin, a été modélisée. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC₁₀, notée (BMC_{10L95}), est déterminée par le modèle. Cette valeur est utilisée pour avoir une valeur plus protectrice vis-à-vis de l'effet critique.

L'application du modèle Log-Logistic utilisé⁸ aux données du tableau 5 donne les valeurs suivantes de la BMC₁₀ et de la BMC_{10L95} (Tableau 6) :

Tableau 6 : Valeurs de BMC₁₀ et de la BMC_{10L95}

	Valeurs de BMC ₁₀	Valeurs de BMC _{10L95}
Rats mâles	1358 ppm ou 6517 mg/m ³	767 ppm ou 3 681 mg/m ³
Rats femelles	1298 ppm ou 6230 mg/m ³	579 ppm ou 2 778 mg/m ³

La valeur de 2 778 mg/m³ est la plus protectrice et est donc retenue pour la construction de la VTR.

- Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 heures par jour et 5 jours par semaine. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel est effectué :

$$BMC_{10L95\ ADJ} = 2\ 778 \times (6/24) \times (5/7) = 496\ \text{mg/m}^3$$

- Ajustement dosimétrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Le n-BA est un gaz de catégorie 1 car cette substance est très hydrosoluble (solubilité supérieure à 1g/L), et l'effet toxique pris en compte (la nécrose de l'épithélium olfactif nasal) est un effet local. L'ajustement dosimétrique appliqué par défaut pour un gaz de cette catégorie est le suivant :

$$BMD_{10L95\ ADJ\ HEC} = BMD_{10L95\ ADJ} \times (Ve/Set)_{\text{animal}} / (Ve/Set)_{\text{Homme}} = BMD_{10L95\ ADJ} \times 0,28 = 138,9\ \text{mg/m}^3$$

⁸ US EPA (Environmental Protection Agency), 2015. Benchmark Dose Software (BMDS) Version 2.6.0.1 (Build 88, 6/25/2015). National Center for Environmental Assessment.

Avec : Ve : volume inhalé en cm³/minute, égal à 0,25 L/mn pour le rat, et à 13.8L/mn pour l'Homme.

Set : surface de la région extra thoracique, égal à 11,6 cm² pour le rat, et à 177 cm² pour l'Homme.

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la BMC_{10L-95 ADJ HEC} est effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A = 2,5). L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une concentration équivalente humaine à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire de 2,5 est appliqué.
- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10
- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 3
- Utilisation d'une BMD (UF_{B/L}) : 1

Au total, un facteur d'incertitude global de **75** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR chronique par voie inhalation

$$\text{VTR} = 138,9 / 75 = 1,85 \text{ (arrondie à } 2 \text{ mg/m}^3\text{)}$$

- Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **moyen à fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères suivants : nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen); choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort) ; choix de l'étude clé (niveau de confiance moyen) et choix de la dose critique (niveau de confiance fort).

Le rapport a été validé à la majorité des experts présents (17 pour sur 17 experts présents).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Substances » qui portent sur la proposition de valeurs toxicologiques de référence (VTR) chroniques par inhalation pour l'acétate d'éthyle, le méthacrylate de méthyle (MMA), et l'acétate de n-butyle (nBA).

L'analyse des profils toxicologiques des trois substances étudiées montre que leur toxicité par voie inhalée suite à une exposition aiguë est relativement faible. Il n'a donc pas été jugé pertinent de construire des VTR aiguës par voie respiratoire pour ces substances.

Le MMA est susceptible de générer des effets sensibilisants respiratoires. Il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de déterminer une VTR qui garantisse une absence d'effets sensibilisants respiratoires. **Ainsi, la VTR proposée ne protège pas des effets de sensibilisation respiratoire.**

Tableau 7 : VTR chroniques par voie respiratoire pour l'acétate d'éthyle, le méthacrylate de méthyle, et l'acétate de n-butyle.

Substance	Organisme	Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
Acétate d'éthyle	Anses (2015)	Diminution de l'activité motrice chez les rats Sprague-Dawley femelles Christophe <i>et al</i> , 2003	NOAEC = 2696 mg/m ³ (750 ppm) <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 750 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{HEC ADJ} = 134 ppm	75 UF _{A-TD} : 2,5 UF _H : 10 UF _S : 3	VTR = 6,4 mg/m³ (1,78 ppm)
					Niveau de confiance Moyen/fort
Méthacrylate de méthyle	US EPA (2006)	Dégénérescence et atrophie de l'épithélium olfactif chez les rats Fisher 344 Lomax <i>et al</i> (1997)	BMC _{10L95} = 143 mg/m ³ (34,72 ppm) <u>Ajustement temporel</u> BMC _{10L95 ADJ} = 143 x (6/24) x (5/7) = 25,6 mg/m ³ <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{10L95 ADJ HEC} = BMC _{10L95 ADJ} x RGDR* = 25,6 mg/m ³ * 0,28 = 7,2 mg/m ³	10 UF _A = √10 UF _H = √10	VTR = 0,7 mg/m³ (0,17 ppm)
					Niveau de confiance Fort
Acétate de n-butyle	Anses (2017)	Dégénérescence de l'épithélium olfactif chez les rats Sprague Dawley. (David <i>et al</i> , 2001)	BMC _{10L95} = 2778 mg.m ⁻³ (556 ppm) <u>Ajustement temporel</u> BMC _{10L95 ADJ} = 496 mg/m ³ <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{10L95 ADJ HEC} = BMC _{10L95 ADJ} x RGDR* = 496 mg/m ³ * 0,28 = 138,9 mg/m ³	75 UF _{A-TD} = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	VTR = 1.85 (arrondie à 2 mg/m³)
					Niveau de confiance Moyen/fort

* RGDR (Regional gas deposition ratio) entre l'animal et l'Homme

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Acétate d'éthyle, Méthacrylate de méthyle, Acétate de n-butyle, valeur toxicologique de référence, inhalation.

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

**Elaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour l'acétate de n-butyle
(CAS n°123-86-4)**

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

**Saisine «2015-SA-0251»
Saisine liée «2014-SA-0148 »**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé
« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de
référence »**

Janvier 2017

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, Acétate de n-butyle, chronique, inhalation

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » - 12 mai, 20 octobre, 8 décembre 2016 et 12 janvier 2016.

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es-science en biochimie, spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste, neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMMONARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

RAPPORTEURS

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. Mohammed LOUNIS – ANSES/DER/UESC

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Liste des abréviations	7
Liste des tableaux.....	8
1 Contexte, objet, et modalités de traitement de la saisine.....	9
1.1. Elaboration des VTR	9
1.2. Contexte et objet de la saisine	9
1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	10
1.4. Prévention des risques de conflit d'intérêt	10
2 Informations générales.....	11
2.1. Identification de la substance	11
2.2. Propriétés physico-chimiques	11
2.3. Sources et utilisations	12
3 Synthèse des données toxicologiques	13
3.1. Toxicocinétique.....	13
3.2. Toxicité aiguë	14
3.3. Irritation	16
3.3.1. Données chez l'Homme.....	16
3.3.2. Données chez l'animal.....	17
3.4. Sensibilisation.....	18
3.5. Toxicité subchronique	18
3.5.1. Données chez l'Homme.....	18
3.5.2. Données chez l'animal.....	18
3.6. Effets sur la reproduction et le développement.....	20
3.6.1. Données chez l'Homme.....	20
3.6.2. Données chez l'animal.....	20
3.7. Génotoxicité	22
3.8. Toxicité chronique et cancérogénicité	23
3.9. Résumé des principaux effets du n-BA après exposition par inhalation	23

4	Recueil des valeurs toxicologiques de référence	26
5	Proposition de VTR chronique par inhalation.....	27
5.1.	Analyse de la VTR existante	27
5.2.	Construction de la VTR.....	27
5.2.1.	Choix de l'effet critique et de l'étude clé	27
5.2.1.	Choix de la dose critique.....	28
5.2.2.	Ajustement temporel	28
5.2.3.	Ajustement dosimétrique	29
5.2.4.	Choix des facteurs d'incertitude.....	29
5.2.5.	Proposition de VTR chronique par inhalation	29
5.2.6.	Niveau de confiance	29
6	Conclusions du CES.....	31
7	Bibliographie.....	32
ANNEXES	34
Annexe 1 :	Lettre de saisine.....	35
Annexe 2 :	Fichier de cotation par ToxRtool de l'étude de David et al. (2001)	37

Liste des abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMC	Benchmark Concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration
BMR	Benchmark Response
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CICAD	CICAD Concise International Chemical Assessment Document
CL ₅₀	Concentration létale 50 %
ECHA	European chemicals agency
GD	Gestation Day (Jour de gestation)
IPCS	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
LOAEL/LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Level/concentration (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOEL/LOEC	Lowest Observed Effect Level/concentration (= Dose minimale entraînant un effet observé)
n-BA	n-butyl acétate
NOAEL/NOEC	No Observed Adverse Effect Level/concentration (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NOEL/NOEC	No Observed Effect Level/concentration (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet observé)
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
RfC	Reference Concentration
SD	Standard Deviation
SMR	Standard mortality ratio (Taux de mortalité standard)
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF _{B/L}	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UFs	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US-EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance	11
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques (ECHA, 2016)	11
Tableau 3 : Effets observés en exposition aiguë par inhalation (OMS, 2005)	15
Tableau 4 Effets observés en exposition aiguë par voie orale et par voie cutanée (OMS, 2005)	16
Tableau 5 : Résultats de tests de mutagénicité <i>in vitro</i> du n-BA (OMS, 2005)	23
Tableau 6 Résumé des principaux effets observés en expérimentation animale après inhalation	24
Tableau 7 : VTR par inhalation (OMS, 2005)	26
Tableau 8 : Proportion d'animaux présentant une nécrose de l'épithélium olfactif nasal (David <i>et al.</i> , 2001)	28
Tableau 9 : Valeurs de BMC _{10%} et de la BMC _{10%L95%}	28
Tableau 10 : VTR chronique par voie respiratoire pour le nBA	31

1 Contexte, objet, et modalités de traitement de la saisine

1.1. Elaboration des VTR

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse.

En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2015).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

1.2. Contexte et objet de la saisine

Le laboratoire de police de Paris a effectué des mesures de polluants de l'air intérieur de logements, voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles, situés à Paris. Les résultats des mesures indiquent des concentrations importantes pour certaines substances, dont le méthacrylate de méthyle, l'acétate d'éthyle, et l'acétate de butyle. Dans son rapport, le laboratoire de police attire l'attention sur les risques sanitaires potentiels associés à la dégradation de la qualité de l'air intérieur de ces logements. Suite à cette alerte, l'Anses a été saisie conjointement le 23 novembre 2015 par la Direction générale de la prévention des risques et par la Direction générale de la santé.

Dans cette saisine, les demandeurs souhaitent que l'Anses propose des VTR par inhalation pour 3 substances, dont l'acétate de n-butyle (nBA).

1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Il a été adopté par le CES lors de sa réunion du 12 janvier 2017.

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

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) »

1.4. Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Informations générales

2.1. Identification de la substance

Tableau 1 : Identification de la substance

Nom	Acétate de n-butyle
Numéro CAS	123-86-4
Numéro EINECS	204-658-1
Synonymes	Acétate de butyle, acétate de 1-butyle, éthanoate de butyle
Formule	C ₆ H ₁₂ O ₂

2.2. Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques (ECHA, 2016)

Forme physique	Liquide inflammable incolore
Poids moléculaire	116,16 g/mole
Point d'ébullition	126,2 °C
Point de fusion	-78 °C
Pression de vapeur	1,2 kPa à 20 °C
Densité	0,8812 g/cm ³ à 20 °C
Point d'éclair (en coupelle fermée)	22-26 °C
Facteurs de conversion	1 µg/m ³ = 0,21 ppb à 25 °C
Solubilité dans l'eau	7 g/L à 20 °C
Log Kow	1,81
Niveau de perception olfactive	< 1ppm (odeur fruitée)

2.3. Sources et utilisations

Les informations relatives à cette section proviennent principalement du rapport d'évaluation du risque de l'OMS(2005), et du site de l'ECHA (2016).

Les acétates de butyle sont présents naturellement dans plusieurs fruits, en particulier dans les bananes, et dans les tiges de tournesol. Ils sont aussi formés pendant la fermentation dans la levure et ils ont été détectés dans une grande variété de produits alimentaires, dont le lait, le fromage, la bière, le rhum, le brandy, le vin, le whisky, le cacao, le thé noir, le café, les noix grillées, le vinaigre, et le miel.

L'acétate de n-butyle est également utilisé dans des domaines variés :

- Dans la fabrication des vernis à ongles,
- Dans la fabrication de films photographiques, de certains plastiques, et verres de sécurité (type plexiglass),
- Comme diluant et solvant dans les peintures, les laques, les vernis, les encres d'imprimerie, les colles, *etc.*
- Comme diluant dans la production de nitrocellulose,
- Comme composant des arômes de synthèse dans l'industrie alimentaire,
- Comme composant des matériaux d'emballage alimentaire,

3 Synthèse des données toxicologiques

Les données relatives à la toxicité du n-BA sont limitées à quelques travaux expérimentaux, dont plusieurs sont des études industrielles non publiées. Les données de toxicité humaine sont peu nombreuses et essentiellement relatives à l'irritation des muqueuses nasales et oculaires.

3.1. Toxicocinétique

L'absorption du nBA se fait le plus souvent par inhalation et par voie cutanée. Sa présence dans certains fruits et aliments fait de son absorption par voie orale une voie non négligeable. Les données disponibles de toxicocinétique permettent d'affirmer que la substance est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal et les poumons. Elle est ensuite rapidement hydrolysée en n-butanol et en acide acétique, puis exhalée sous forme de CO₂. Les principales études sont résumées ci-dessous.

Après injection intraveineuse de [¹⁴C] n-BA (30 mg/kg pc) à des rats Sprague Dawley (n = 32), l'élimination est très rapide (t_{1/2} vie plasmatique = 0,4 minute). Le [¹⁴C] n-BA est détecté dans le tissu cérébral et sa concentration maximale (3,8 µg équivalents/g de tissu) est atteinte après 2 minutes. Les niveaux maximums de n-butanol radiomarqué (52 et 79 µg équivalents/g de tissu) sont retrouvés respectivement dans le sang et dans le cerveau après 2,5 minutes. L'élimination du métabolite du sang et du cerveau survient après 20 minutes. Les autres métabolites détectés dans le sang (et dans une moindre mesure dans le cerveau) incluent l'acide n-butyrique et des métabolites polaires (intermédiaires du cycle de Krebs et des glucuroconjugués) à un niveau maximal de 12,2 µg équivalents/g de tissu, 4,2 minutes après l'injection (Deisinger et English, 1997, rapport non publié et résumé dans le rapport IPCS de 2005).

Après inhalation du n-BA, à la dose cible de 200 ppm pendant 2 heures, par des rats mâles Sprague Dawley, la substance est rapidement résorbée. Les niveaux sanguins de la substance (2,43 ± 2,7 µg/mL) sont atteints 10 minutes environ après le début de l'exposition. Après les cinq premières minutes, les niveaux sanguins de n-butanol sont supérieurs à ceux de n-BA (Poet, 2003 ; rapport d'étude non publié résumé dans le rapport IPCS de 2005).

Les coefficients de partition sang/air ont été déterminés expérimentalement pour l'Homme et pour le rat. Ils sont respectivement de 677 et 1 160, alors que les coefficients de partition tissu/sang chez le rat sont de 3,14 (foie), 2,72 (reins), 1,85 (cerveau), 1,76 (muscle), et 17 (graisse) (Kaneko *et al.*, 1994).

In vitro, le n-BA est rapidement hydrolysé en acide acétique et en n-butanol par les estérases présentes dans des homogénats cellulaires préparés à partir de différents tissus (poumons, sang,

foie, intestin grêle, et tractus gastro-intestinal). Ainsi, les demi-vie *in vitro* du n-BA dans du sang humain et dans du sang de rat sont respectivement de 4 et 12 minutes (Essig *et al.*, 1989).

A la dose de 20 mg/kg, l'hydrolyse du n-BA chez le rat est réalisée à 99 % en 2,7 minutes. La substance n'est plus détectable dans le sang après 20 minutes (Longland *et al.*, 1977 ; Dahl *et al.*, 1987).

Un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) pour le n-BA et pour ses métabolites (n-butanol, n-butyraldéhyde, et n-butyrate) a été mis au point par Barton *et al.* (2000) avec l'objectif de formuler une approche globale pour l'estimation des concentrations et des doses de référence à l'aide de mesures de dose interne pour le n-BA et ses principaux métabolites. Le modèle est constitué de sous-modèles pour chacune des substances, et inclut plusieurs organes et tissus (foie, poumon, graisse, sangs artériel et veineux, et autres tissus). Trois voies d'administration sont prises en considération : injection intraveineuse, intubation orale et inhalation. Par la suite, la même équipe (Teeguarden *et al.*, 2005) a publié une étude qui complète ce modèle PBPK. Selon les auteurs de l'étude, ce modèle permet de dériver la concentration équivalente chez l'Homme du n-butanol à partir de la concentration de nBA inhalé et de celles de ses métabolites mesurés *in situ* chez le rat (n-butanol et n-butyrate).

3.2. Toxicité aiguë

Plusieurs études relatives à la toxicité aiguë par inhalation chez l'animal sont disponibles. Certaines d'entre elles sont des rapports industriels non publiés. Les résultats de ces études sont résumés dans le rapport de l'OMS (2005) et sont repris dans le Tableau 3.

Ces résultats montrent que la toxicité aiguë par inhalation est faible. Les signes cliniques observés lors de ces expositions varient de la simple irritation oculaire à des signes d'atteintes du système nerveux (hypoactivité, ataxie, dépression respiratoire, narcose).

L'examen macroscopique des animaux décédés montre une décoloration des poumons et de la trachée. L'examen microscopique des poumons a montré des cas de congestion, d'hémorragie alvéolaire, de desquamation des muqueuses bronchiques, et de nécrose des cellules épithéliales alvéolaires. La décoloration des poumons a été aussi observée chez des rats ayant survécu à des expositions de 23 000 et 48 000 mg/m³.

Néanmoins, les valeurs de CL₅₀ obtenues avec le même temps d'exposition (4 heures) varient d'une façon importante (750 à 45000 mg/m³) et indépendamment de la technique d'exposition utilisée (corps entier, nez seulement, ou tête entière). Cette variabilité des résultats est constatée entre des études effectuées par des laboratoires différents et également celles réalisées au sein du même laboratoire. Les raisons de cette variabilité restent inconnues (OMS, 2005).

Tableau 3 : Effets observés en exposition aigue par inhalation (OMS, 2005)

Species	Concentration (mg/m ³)	Duration (h)	Effect	Remarks	Reference
Rat (n = 5 per sex per group)	800	4	6/10 dead	Head-only; dynamic inhalation system; atomizer LC ₅₀ = 740 mg/m ³	Debets, 1986
	2 200	4	10/10 dead		
	5 200	4	10/10 dead		
Rat (n = 5 per sex per group)	32 000	4	0/10 dead	Whole body; statically generated, nearly saturated vapour Whole body; dynamic inhalation system; evaporation LC ₅₀ > 32 000 mg/m ³	Nachreiner & Dodd, 1987
	29 200	4	0/10 dead		
	13 890	4	0/10 dead		
	9 345	4	0/10 dead		
Rat (n = 5 per sex per group)	1 305	4	0/10 dead	Whole body; dynamic inhalation system; atomizer LC ₅₀ = 1800 mg/m ³	Nachreiner & Dodd, 1987
	2 490	4	10/10 dead		
Rat	4 990	4	0/10 dead	Head only; dynamic inhalation system; atomizer	BASF AG/NOTOX C. V., 1988
Rat	21 395	4	0/10 dead	Head-nose only; dynamic inhalation system; atomizer	BASF AG, 1988a
Rat	2 005	4	0/10 dead	Head-nose only; dynamic inhalation system; atomizer	BASF AG, 1988b
	21 395	4	0/10 dead		
Rat	21 395	4	0/10 dead	Head-nose only; dynamic inhalation system; evaporation	BASF AG, 1988c
Rat (n = 5 per sex per group)	3 990	4	3/10 dead	Whole body; dynamic inhalation system; atomizer LC ₅₀ = 5055 mg/m ³	Nachreiner, 1993
	5 730	4	5/10 dead		
	5 790	4	6/10 dead		
	6 560	4	9/10 dead		
Rat (n = 5 per sex per group)	3 900	4	0/10 dead	Whole body; dynamic inhalation system; different atomizers under varying conditions (pressure, humidity) testing new and old (latter two data) production material LC ₅₀ > 45 000 mg/m ³	Nachreiner, 1994
	6 800	4	0/10 dead		
	7 000	4	0/10 dead		
	7 300	4	0/10 dead		
	7 600	4	0/10 dead		
	25 000	4	0/10 dead		
	45 000	4	0/10 dead		
	7 300	4	0/10 dead		
7 500	4	0/10 dead			
Rat (n = 10 per sex per group)	7 200	6	0/20 dead	Vapours generated by evaporation	Bernard & David, 1994
	14 000	6	0/20 dead		
	29 000	6	0/20 dead		
Mouse	6 000	2		LC ₅₀	NIOSH, 2003
Guinea-pig	16 000	0.08	Irritation		Sayers et al., 1936
		13.5	No other effects		
	33 000	6	Incoordination		
		11.7	Narcosis		
	67 000	0.25–0.5	Narcosis		
	4	Dead			

Les données de toxicité aiguë par voie orale et par voie cutanée sont limitées. Des études montrent une faible toxicité pour ces deux modes d'exposition. Ces études sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 Effets observés en exposition aiguë par voie orale et par voie cutanée (OMS, 2005)

Table 5: Effects on experimental animals after single oral or dermal exposure to *n*-butyl acetate.

Species	Dose (g/kg body weight) ^a	Route	Effect	Reference
Rat (male)	13.1	Oral	LD ₅₀	Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992
Rat (female)	11.0	Oral	LD ₅₀	Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992
Rat	14.1	Oral	Increase in serum ornithine	Smyth et al., 1954
Mouse	6.0	Oral	LD ₅₀	NIOSH, 2003
Rabbit	2.2	Oral	ND ₅₀ ^b	Munch, 1972
Rabbit	3.2	Oral	LD ₅₀	NIOSH, 2003
Rabbit	7.7	Oral	LD ₅₀	Munch, 1972
Guinea-pig	4.7	Oral	LD ₅₀	NIOSH, 2003
Rabbit (male and female)	14.4	Dermal	No deaths	Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992
Guinea-pig	0.9 g / 3.1 cm ²	Dermal	No pathological changes in the skin; no alterations in morphology of liver and kidneys	Kronevi et al., 1979

^a Except where otherwise noted.

^b ND₅₀ = the quantity that produced stupor and loss of voluntary movements in half of the animals.

3.3. Irritation

3.3.1. Données chez l'Homme

Peu de données sont disponibles chez l'Homme, dont certaines n'ont pas été publiées. Elles sont résumées ci-dessous (OMS, 2005).

Par inhalation

Une étude ancienne réalisée en Suède sur 10 volontaires, exposés par inhalation au n-BA pendant 3 à 5 minutes, a montré que l'irritation de la gorge se produit à partir de 970 mg/m³, alors que l'irritation des yeux et du nez apparaît à partir de 1 400 mg/m³ (Nelson *et al.*, 1943).

Iregren *et al.* (1993) ont évalué l'effet d'irritation du n-BA sur des travailleurs non exposés précédemment à des solvants. Trois expériences ont été réalisées :

- 4 séances d'exposition de 20 minutes espacées de 24 heures, à des concentrations de 350, 700, 1 050, et 1 400 mg/m³ (n = 24) ;
- 2 séances d'exposition de 20 minutes espacées de 7 jours, à des concentrations de 70 et 1 400 mg/m³ (n = 23) ;
- 2 séances d'exposition de 4 heures, espacées de 7 jours, à des concentrations de 70 et 700 mg/m³ (n = 12).

Les auteurs ont utilisé une échelle de notation de 0 (pas du tout) à 9 (beaucoup) pour apprécier l'irritation perçue (yeux, gorge, nez, et peau), les difficultés respiratoires, la perception de l'odeur, et d'autres effets (maux de tête, nausées, etc.). Selon les auteurs, les résultats suggèrent un faible pouvoir d'irritation lors de ces expositions. En effet, l'exposition aux concentrations les plus élevées (à savoir 1 400 mg/m³ pendant 20 min et 700 mg/m³ pendant 4 h) n'a provoqué qu'une irritation minimale des yeux et des voies respiratoires.

La capacité de détection de l'odeur, l'âcreté nasale, et l'irritation des yeux ont été explorées chez 2 groupes de volontaires : un groupe ayant un niveau normal de perception olfactive (normosmie) et un second groupe ayant perdu la perception olfactive (anosmie). Les résultats suggèrent que la sensibilité olfactive au n-BA était environ six fois plus élevée que l'irritation des yeux et l'âcreté nasale (Cometto-Muniz *et al.*, 2001 et 2002).

Par voie cutanée

Des études non publiées (dont les résultats sont résumés dans le rapport OMS de 2005) rapportent que des applications cutanées de n-BA (à 4 % dans la vaseline), et de vernis à ongle (à 25.5 %) ne provoquent aucun signe d'irritation ou de sensibilisation chez des sujets volontaires (10 à 55 personnes).

3.3.2. Données chez l'animal

Plusieurs résultats de tests d'irritation sur des animaux sont disponibles. Ils sont résumés dans le rapport de l'OMS (2005) :

Par voie cutanée

Après application pendant 24 heures de 0,01 mL de n-BA sur la peau rasée de 5 lapins albinos, une légère irritation est observée (Smyth *et al.*, 1954).

Aucune irritation pendant les 14 jours qui suivent une application occlusive de 0,5 mL de n-BA pendant 4 heures sur la peau rasée de 5 lapins blancs de Nouvelle Zélande n'est observée (Myers et Tyler, 1992).

Par voie oculaire

Une légère irritation a été observée lorsque 0,1 mL de n-BA (99% de pureté) a été instillé dans le cul-de-sac conjonctival de quatre lapins pendant 24 h. Un score de Draize maximum de 7,5 (sur un total possible de 110) a été enregistré. Les scores obtenus pour des durées de 48 h, 72 h et 7 jours étaient respectivement de 2,0 ; 2,0 et 0,5 (ECETOC, 1992).

Dans une étude similaire, des irritations et des conjonctivites mineures à modérées (mais sans lésion de la cornée) ont été observées lorsque 0,1 mL de n-BA a été instillée dans les yeux de six lapins. Un score de Draize maximum de 14,7 / 110 (survenant après 4 h) a été enregistré (Myers et Tyler, 1992).

Après l'instillation de 100%, 30%, 10% et 3% de n-BA dans le sac conjonctival de quatre lapins pendant 24 h, Kennah *et al.* (1989) ont rapporté des scores de Draize de 8, 11, 19 et 2 respectivement (aucun autre détail donné par les auteurs).

Par voie respiratoire

L'effet d'irritation des voies respiratoires par le n-BA été étudié en mesurant la concentration associée à une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire (RD₅₀) sur des souris Swiss OF1 (n = 10). La RD₅₀ pour le n-BA était d'environ 3 470 mg/m³ (Bos *et al.*, 1992). Un RD₅₀ d'environ 8 340 mg/m³ a été déterminé dans une autre étude utilisant des souris mâles BALB/c (n = 8-10) (Korsak & Rydzynski, 1994).

3.4. Sensibilisation

Deux tests de sensibilisation cutanée réalisés, respectivement sur des cobayes (test de maximisation) et des souris (test de gonflement de l'oreille), étaient négatifs (Gad *et al.*, 1986) :

Dans le premier test, 15 cobayes de souche Hartley ont reçu chacun des injections intradermiques de n-BA (avec adjuvant), suivies 7 jours plus tard, par un patch occlusif pendant 48 h. Un autre patch occlusif de 24 h a été appliqué 7 jours après cette induction. Aucune réaction de sensibilisation n'a été observée.

Dans le test sur les souris, des groupes de 10-15 animaux ont reçu des injections intradermiques d'un adjuvant et des applications cutanées répétées de n-BA. Après une période de non-traitement de 7 jours, une application de la substance a été faite sur une oreille, l'autre servant de témoin. Les épaisseurs des oreilles ont été évaluées 24 heures et 48 heures après le traitement. Aucune différence n'a été observée entre les oreilles traitées et les oreilles témoins.

3.5. Toxicité subchronique

3.5.1. Données chez l'Homme

Aucune donnée disponible.

3.5.2. Données chez l'animal

Deux études relatives à l'exposition par inhalation sont disponibles.

La première (David *et al.*, 2001) reprend les résultats d'une étude réalisée en 1996 et non publiée auparavant (Bernard et David 1996). L'étude est conduite parallèlement à une étude subchronique de neurotoxicité (voir ci-dessous). Des rats Sprague Dawley (15 par dose et par sexe) ont été exposés à des concentrations cibles de vapeurs de n-BA de 0, 2 400, 7 200, ou 14 400 mg/m³, 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines consécutives. Au 30^{ème} jour, 5 mâles et 5 femelles de chacun des groupes d'exposition ont été anesthésiés et des prélèvements de sang ont été

effectués pour analyse. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée quelque soit la dose d'exposition. Les résultats observés sont :

- Pour le groupe exposé à 14 400 mg/m³ :
 - légère diminution des mouvements, de la vigilance et des réponses aux stimuli,
 - baisse du gain de poids corporel de 38 % (mâles) et 22 % (femelles),
 - baisse de la consommation de la nourriture chez les deux sexes,
 - pas de modification des paramètres hématologiques et de chimie clinique,
 - diminution du poids absolu du foie et des reins, diminution du poids absolu et relatif du poids de la rate (mâles), augmentation du poids relatif des glandes surrénales et des poumons (mâles),
 - diminution du poids absolu (chez les mâles) et du poids relatif (chez les femelles) du cerveau, et augmentation du poids relatif des testicules,
 - Tous les rats mâles et femelles présentaient une nécrose de l'épithélium olfactif le long du méat dorsal. La sévérité de la lésion était légère à modérée et elle était caractérisée par une caryorrhexie, une pycnose et une déplétion des cellules de l'épithélium olfactif.
 - à l'examen microscopique, 3 femelles sur 10 présentaient une inflammation aiguë et des lésions dégénératives (érosion) de la muqueuse de l'estomac glandulaire et de nécrose de l'estomac non glandulaire. La sévérité était minimale à légère.

- Pour le groupe exposé à 7 200 mg/m³ :
 - 4/10 des mâles et 6/10 des femelles présentaient une nécrose de l'épithélium olfactif. La sévérité de la lésion était minimale à légère.
 - légère réduction de l'activité de tous les animaux,
 - baisse du gain de poids corporel moyen de 20-30 % par rapport aux témoins,
 - baisse la consommation de nourriture pendant toute la durée de l'exposition,
 - pas de modification des paramètres hématologiques et de chimie clinique,
 - baisse du poids absolu de la rate, du foie, et des reins (seulement chez les femelles), augmentation du poids relatif des glandes surrénales et du cerveau (femelles), et augmentation du poids relatif des testicules,
 - à l'examen microscopique, seulement 4 mâles sur 10 et 6 femelles sur 10 présentaient une dégénérescence de l'épithélium olfactif le long du méat dorsal. La sévérité de la lésion était classée de minimale à légère.

Pour le groupe exposé à 2 400 mg/m³, aucun effet lié au traitement n'est observé. Aucun effet n'est observé au niveau des poumons quelque soit la dose d'exposition. La NOAEC est fixée à 2 400 mg/m³.

La deuxième étude (David *et al.*, 1998), reprend les résultats d'une étude de neurotoxicité réalisée en 1996, et non publiée auparavant (Bernard *et al.*, 1996). Des rats Sprague Dawley (4 groupes de 30 à 40 rats par sexe et par dose) ont été exposés à des concentrations de vapeurs de n-BA de 0, 2 400, 7 200, ou 14 400 mg/m³, 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 14 semaines. Les auteurs ont réalisé une série d'observations fonctionnelles et des mesures de l'activité motrice, effectuées lors des semaines 1, 4, 8, et 13. Des examens histopathologiques ont été effectués à la fin de l'exposition (sur 5 animaux par sexe et par groupe de dose) sur des coupes tissulaires du cerveau, de la moelle épinière, des racines spinales dorsales et ventrales, des ganglions rachidiens, du nerf sciatique et du nerf tibial. Les résultats sont :

- Des signes transitoires de sédation et de baisse de l'activité observés uniquement chez les deux groupes les plus exposés ;
- Pas de preuve de neurotoxicité observée ;
- Une augmentation significative ($p \leq 0,05$) de l'activité motrice, en comparaison des témoins, uniquement chez les mâles du groupe le plus exposé (14 400 mg/m³), mais seulement durant la semaine 4. Il n'y a pas de différence entre les groupes, et pour les deux sexes, lors des semaines 8 et 13 ;
- Aucun effet histopathologique lié au traitement n'a été observé.

Les auteurs de l'étude concluent à l'absence d'effet neurotoxique du n-BA administré par inhalation.

3.6. Effets sur la reproduction et le développement

3.6.1. Données chez l'Homme

Aucune donnée disponible.

3.6.2. Données chez l'animal

Cinq études sont disponibles.

Dans l'étude de David *et al.* (2001) décrite ci-dessus, l'exposition des rats mâles jusqu'à 14 000 mg/m³, 6 h / jour, 5 jours / semaine pendant 13 semaines, n'induit aucune modification du nombre de spermatozoïdes dans les testicules, ou de spermatozoïdes dans l'épididyme par rapport aux rats témoins.

Une deuxième étude de Hackett *et al.* (1983) (étude non publiée, et résumée dans le rapport de l'OMS de 2005) montre que le taux d'accouplement et les performances de la reproduction (taux de fécondation, nombre de corps jaunes, d'implantations, de résorptions de fœtus vivants) ne sont pas affectés par une exposition chez les rates exposées à 7 260 mg/m³, 7h/j, 5j/semaine, pendant 3 semaines avant accouplement.

Dans le même rapport (Hackett *et al.*, 1983), sont rapportés les résultats d'études sur le développement effectuées sur des rates Sprague Dawley (n = 37-42) et sur des lapines (souche

New-Zeland, n = 21-25). Les femelles des deux espèces ont été accouplées avec des mâles non exposés.

Les rates ont été exposées à 0 ou 7 260 mg/m³, 7h/j à GD7-16, ou à GD7-16, 5j/semaine pendant 3 semaines avant gestation, ou et par la suite à GD1-16.

Les lapines ont été exposées à 0 ou 7 260 mg/m³, 7h/j à GD7-19, ou à GD1-19.

Les effets rapportés pour les rates se limitent à une toxicité maternelle (baisse de prise de poids et de nourriture ($p < 0,01$), baisse du poids absolu du foie ($p=0,01$), et une augmentation du poids relatif des reins ($p=0,03$) et des poumons ($p = 0,01$). Les taux d'accouplement et de reproduction, ainsi que la mortalité intra-utérine ne sont pas modifiés. Le poids et la taille des fœtus ainsi que le poids du placenta sont diminués de façon significative, et cela indépendamment de la durée et du moment de l'exposition. Des malformations mineures (dysmorphie des côtes et des variations squelettiques avec retard de l'ossification pelvienne) sont décrites lors de l'exposition à GD7-16 et à GD1-16 ($p \leq 0,05$). Une augmentation de l'incidence de dilatation des uretères est notée dans le groupe exposé avant la gestation et à GD1-16 ($p \leq 0,05$).

Les effets sur les lapines traitées se limitent à une baisse de prise de nourriture des mères sans modification du poids corporel, ainsi qu'à des signes de toxicité fœtale mineure, dont le plissement de la rétine et un retard de l'ossification pelvienne ($p = 0,05$) chez les lapines traitées à GD 1-19.

Ces anomalies sont difficiles à interpréter compte tenu qu'un seul niveau d'exposition a été utilisé, et qui est à l'origine à la fois de la toxicité maternelle et de la toxicité fœtale. La possibilité que les effets fœtaux soient la conséquence de la toxicité maternelle ne peut être exclue (OMS, 2005).

La quatrième étude (Saillenfait *et al.*, 2007) porte sur les effets sur le développement du n-BA seul, ou en co-exposition avec deux autres substances (éthylbenzène et toluène). Dans une première partie de l'étude, des rates gravides Sprague-Dawley ont été exposées (corps entier) à des concentrations de n-BA de 0, 2 400, 4 800, 7 600, ou 14 600 mg/m³, 6h/j à GD6-20. Dans une deuxième partie, les animaux ont été exposés simultanément au n-BA et à l'éthylbenzène, puis au n-BA et au toluène. Les résultats obtenus avec le n-BA seul se limitent à une toxicité maternelle, avec une diminution du gain de poids corporel aux deux plus fortes doses, et à une diminution de la consommation alimentaire à partir de 4 800 mg/m³. La toxicité fœtale se limite à une baisse significative du poids fœtal à la plus forte dose. L'exposition simultanée au n-BA et aux deux autres substances ne modifie pas la toxicité maternelle ou fœtale.

La dernière étude n'a pas été publiée. Elle est résumée sur le site de l'ECHA¹. Il s'agit d'une étude sur 2 générations, conforme aux lignes directrices 416 de l'OCDE, et réalisée entre 2005 et 2010.

¹ <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15948>, consulté en novembre 2016.

Quatre groupes de rats Crl : CD(SD) (30 par dose et par sexe) sont exposés (corps entier) au n-BA 6h/j et 7j/semaine pendant au moins 70 jours consécutifs avant l'accouplement. Les niveaux d'exposition sont respectivement de 0, 750, 1 500, et 2 000 ppm pour les générations F0, F1, et F2. Les expositions des mâles F0 et F1 sont continues depuis l'accouplement jusqu'au dernier jour avant l'euthanasie. Les expositions des femelles F0 et F1 ont été conduites depuis l'accouplement jusqu'au 20^{ème} jour de gestation, puis elles ont été suspendues jusqu'au 4^{ème} jour de lactation. A noter que du 1^{er} au 4^{ème} jour de lactation, les mères F0 et F1 ont été exposées par gavage à respectivement 0, 1 125, 2 250 et 3 000 mg/kg/j (administrés en 3 doses égales avec 2 heures d'intervalle). L'exposition des femelles F0 et F1 a été relancée au 5^{ème} jour de lactation et a continué jusqu'au jour précédant l'euthanasie. Au total les expositions ont duré :

- Pour les F0 (respectivement mâles et femelles) : 113-114 et 121-127 jours consécutifs ;
- Pour les F1 (respectivement mâles et femelles) : 134-135 et 140-153 jours consécutifs ;
- Pour les F2 (respectivement mâles et femelles) : 47-50 jours consécutifs.

Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'effet sur les paramètres de la reproduction (cycle œstral, indice d'accouplement et de fécondité, nombre de jours entre l'appariement et le coït, paramètres spermatiques, et durée de gestation) pour toutes les doses pour les F0 et les F1.

Les effets observés sur les F1 et F2 nés de mères exposées sont :

- une diminution du poids corporel moyen et du gain de poids corporel à 1 500 et 2 000 ppm;
- des dégénérescences de l'épithélium olfactif des F0 et F1 (chez les deux sexes) chez les groupes exposés à 750 et à 2 000 ppm, avec une plus grande sévérité et sur une plus grande étendue (sans plus de précision mentionnées sur le site de l'ECHA) pour les animaux traités à 2 000 ppm (les animaux exposés à 1 500 ppm n'ont pas fait l'objet d'examens histopathologiques). Le nombre précis d'animaux présentant cet effet n'est pas précisé.
- un retard de la séparation préputiale et de l'ouverture vaginale chez les F1 et les F2 à 1 500 et 2 000 ppm. Les auteurs considèrent cet effet comme étant secondaire à la baisse de poids corporel.
- La survie des sujets F1 et F2 n'a pas été affectée quel que soit les niveaux d'exposition.

Les auteurs établissent une NOAEC de 2 000 ppm pour la fertilité, et un NOAEC de 750 ppm pour la toxicité systémique et la toxicité du développement.

3.7. Génotoxicité

Il n'y a pas d'étude identifiée concernant la génotoxicité *in vivo* du n-BA. Un rapport non publié (Engelhard et Hoffman, 1998), portant sur le métabolite du n-BA (le n-butanol), et résumé dans le rapport de l'OMS (2005), conclut à l'absence d'effet mutagène ou d'aberration chromosomique dans un test des micronoyaux sur des souris exposées par gavage jusqu'à 2 000 mg/kg pc.

Le n-BA a été testé *in vitro* à des concentrations suffisamment élevées sur des bactéries et des cellules de mammifères. Les tests se sont tous révélés négatifs. Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats de tests de mutagénicité *in vitro* du n-BA (OMS, 2005)

Test system	End-point	Test concentrations (µg/plate) ^a	Result		Reference
			Without metabolic activation	With metabolic activation	
<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA98, TA97	Gene mutation	33–10 000	Negative	Negative	Zeiger et al., 1992
<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA98, TA1538	Gene mutation	1–5000	Negative	Negative	Shimizu et al., 1985
<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA98, TA94, TA92	Gene mutation	Up to 10 000	Negative	Negative	Ishidate et al., 1984
<i>Escherichia coli</i> strain WP2 uvrA	Gene mutation	1–5000	Negative	Negative	Shimizu et al., 1985
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain D61.M	Mitotic aneuploidy	0.25–0.4%	Negative	Not tested	Zimmerman et al., 1985
Chinese hamster lung fibroblasts	Chromosome aberrations; polyploidy	Up to 2000	Negative	Not tested	Ishidate et al., 1984

^a Unless otherwise indicated.

3.8. Toxicité chronique et cancérogénicité

Aucune étude de toxicité chronique ou d'étude de cancérogénicité pour le n-BA n'a été retrouvée lors de la recherche bibliographique.

3.9. Résumé des principaux effets du n-BA après exposition par inhalation

Le tableau 6 résume les principaux effets du n-BA après exposition par inhalation

Tableau 6 Résumé des principaux effets observés en expérimentation animale après inhalation

Design de l'étude	Principaux effets	Reference
Etude de toxicité subchronique. Rats SD exposés à 2 400, 7 200, ou 14 400 mg/m ³ , 6h/j et 5j/semaine pendant 13 semaines.	1 500 ppm ou 7 200 mg/m³ : baisse de l'activité, du poids corporel, de la consommation alimentaire, du poids de certains organes, augmentation du poids des glandes surrénales, des testicules, et du cerveau, et cas de nécrose modérée de l'épithélium olfactif. 3 000 ppm ou 14 400 mg/m³ : En plus : cas d'irritation de l'estomac glandulaire et de nécrose de l'estomac non glandulaire + cas de dégénérescence de l'épithélium olfactif. Aucun effet sur les paramètres spermatiques. NOAEC : 500 ppm ou 2 400 mg/m³	David <i>et al.</i> , 2001
Etude de neurotoxicité. Rats SD exposés à 2 400, 7 200, ou 14 400 mg/m ³ , 6h/j et 5j/semaine pendant 14 semaines.	1 500 ppm et 3 000 ppm ou 7 200 et 14 400 mg/m³ : Signes transitoires de sédation 3000 ppm ou 14 400 mg/m³ : Augmentation significative de l'activité motrice chez les mâles et durant la semaine 4, uniquement. Pas d'autre effet lié au traitement.	David <i>et al.</i> , 1998
Etude de reprotoxicité. Rats femelles exposés à, 7 260 mg/m ³ , 7h/j et 5j/semaine pendant 3 semaines avant accouplement	Le taux d'accouplement et les paramètres de la reproduction ne sont pas affectés.	Hackett <i>et al.</i> , 1983
Etude sur le développement. Rates et lapines exposées à 7 260 mg/m ³ 7h/j à GD1-6 ou à GD1-16 ou 5j/semaine pendant 3 semaines avant accouplement avec des mâles non exposés.	Chez les rates : - Toxicité maternelle : baisse de prise de poids et de prise de nourriture, augmentation du poids des reins et des poumons, et baisse du poids du placenta. - Toxicité fœtale : dysmorphie des côtes, retard de l'ossification pelvienne, et dilatation des uretères. Chez les lapines : baisse de prise de nourriture sans modification du poids corporel, et signes de toxicité fœtale (plissement de la rétine et retard de l'ossification pelvienne).	Hackett <i>et al.</i> , 1983
Etude sur le développement. Comparaison des effets avec le n-BA seul ou en co-exposition avec l'éthylbenzene	L'exposition simultanée au nBA et aux deux autres substances ne modifie pas la toxicité maternelle ou fœtale du nBA	Saillenfait <i>et al.</i> , 2007

ou le toluène.		
Etude sur 2 générations. Rats Crl : CD exposés 6h/j et 7j/semaine 70j avant accouplement. 0, 750, 1 500, et 2 000 ppm (0, 3 600, 7 200, et 9 600 mg/m ³ pour les générations F0, F1, et F2	<ul style="list-style-type: none">- Pour les F0 et F1 : Pas d'effet sur les paramètres de la reproduction pour toutes les doses.- Pour F1 et F2 :<ul style="list-style-type: none">- diminution du poids corporel moyen et du gain de poids corporel à 1500 et 2000 ppm,- dégénérescence de l'épithélium olfactif des F0 et F1,- retard de la séparation préputiale et de l'ouverture vaginale. <p>NOAEC = 2 000 ppm ou 9 600 mg/m³ pour la fertilité NOAEC = 750 ppm ou 3 600 mg/m³ pour la toxicité systémique et la toxicité du développement.</p>	Étude résumée sur le site de l'ECHA

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

Une seule VTR par inhalation (OMS, 2005) est disponible (tableau 6).

Tableau 7 : VTR par inhalation (OMS, 2005)

Organisme	Effet critique Étude clé	Concentration critique	UF	VTR
OMS (2005)	Effets systémiques chez des rats Sprague Dawley exposés par inhalation pendant 13 semaines David <i>et al.</i> , 2001	LOAEC = 7 200 mg/m ³ NOAEC = 2400 mg/m ³ <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 2400 x (6/24) x (5/7) = 420 mg/m ³	1000 UF _H = 10 UF _A = 10 UF _S = 10	VTR = 0,42 mg/m³

5 Proposition de VTR chronique par inhalation

5.1. Analyse de la VTR existante

La seule VTR chronique par inhalation disponible (OMS, 2005) utilise les données de l'étude de David *et al.* (2001). L'effet critique retenu est constitué par l'ensemble des effets systémiques observés à 7 200 mg/m³ (baisse de l'activité, baisse du poids corporel, modification du poids de certains organes, et cas de dégénérescences de l'épithélium olfactif). Aucun de ces effets et aucun autre effet lié au traitement n'est observé à 2 400 mg/m³. Cette valeur est donc retenue comme la NOAEC. Les auteurs de la VTR appliquent un facteur d'incertitude global de 1 000, décomposé en $UF_H = 10$; $UF_A = 10$; et $UF_S = 10$.

Le choix de l'effet critique retenu n'apparaît pas pertinent dans la mesure où il associe des effets différents sans pouvoir établir une relation dose-réponse. L'application de 3 facteurs d'incertitude à la NOAEC n'est pas suffisamment affinée. Pour ces raisons, **cette VTR n'est pas retenue par l'Anses.**

5.2. Construction de la VTR

5.2.1. Choix de l'effet critique et de l'étude clé

Les données relatives à la toxicité du n-BA chez l'Homme sont limitées à quelques données d'irritation des yeux, de la gorge, et du nez. Cependant les valeurs seuils provoquant cet effet ne sont pas connues avec précision. Il n'existe pas de donnée relative à l'exposition chronique ou subchronique du n-BA chez l'Homme.

L'étude la plus pertinente pouvant être utilisée pour dériver une VTR en exposition chronique par inhalation est celle de David *et al.* (2001). Cette étude est classée comme « étude fiable sans restrictions, catégorie 1 » selon la cotation de Klimisch (Klimisch *et al.*, 1997), ainsi qu'avec l'outil ToxRtool (Annexe 2).

Elle met en évidence, en plus de plusieurs effets systémiques (baisse du gain de poids corporel et des modifications du poids de certains organes, dont le foie, la rate, les reins, des glandes surrénales, des poumons, et des testicules), un effet localisé au niveau de l'épithélium olfactif. Cet effet, qui est observé chez les animaux des deux sexes, est une nécrose de l'épithélium olfactif le long du méat dorsal. Tous les animaux (mâles et femelles) du groupe exposé à 14 400 mg/m³ présentaient cet effet, avec une sévérité légère à modérée, alors que seulement 4 mâles sur 10 et 6 femelles sur 10 du groupe exposé à 7 200 mg/m³ le présentaient avec une sévérité minimale à légère (Tableau 8). Cette nécrose était caractérisée par une caryorrhexie, une pycnose et une déplétion des cellules de l'épithélium olfactif. Cet effet est retenu comme effet critique pour la construction de la VTR.

Tableau 8 : Proportion d'animaux présentant une nécrose de l'épithélium olfactif nasal (David et al., 2001)

Concentration (mg/m ³)	0	2 400	7 200	14 400
Proportion de rats mâles avec l'effet critique	0	0	0,4	1
Proportion de rats femelles avec l'effet critique	0	0	0,6	1

5.2.1. Choix de la dose critique

Ces résultats permettent, après modélisation des données observées, la construction d'une Benchmark Concentration (BMC). Celle-ci correspond à un niveau de dose qui produit un effet mesurable par rapport au groupe témoin. Il est retenu de construire, pour chacun des deux sexes, une BMC₁₀, qui est définie comme la dose qui engendre une augmentation de 10 % de l'incidence de la réponse observée dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin.

La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC₁₀ est déterminée par le modèle, notée (BMC_{10%}L_{95%}). Cette valeur est utilisée pour avoir une valeur plus protectrice vis-à-vis de l'effet critique.

L'application du modèle Log-Logistic utilisé² aux données du tableau 8 donne les valeurs suivantes de la BMC₁₀ et de la BMC_{10%}L_{95%}(tableau 9) :

Tableau 9 : Valeurs de BMC_{10%} et de la BMC_{10%}L_{95%}

	Valeurs de BMC _{10%}	Valeurs de BMC _{10%} L _{95%}
Rats mâles	1357,88 ppm ou 6517 mg/m ³	767,217 ppm ou 3 681 mg/m ³
Rats femelles	1298,06 ppm ou 6230 mg/m ³	578,812 ppm ou 2 778 mg/m ³

La BMC_{10%}L_{95%} de 2 778 mg/m³ (rats femelles) est la plus protectrice et est donc retenue pour la construction de la VTR.

5.2.2. Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 6 heures par jour et 5 jours par semaine. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel est effectué :

$$\text{BMD}_{10\%L_{95\% \text{ ADJ}}} = 2\,778 \times (6/24) \times (5/7) = 496 \text{ mg/m}^3$$

² US EPA (Environmental Protection Agency), 2015. Benchmark Dose Software (BMDS) Version 2.6.0.1 (Build 88, 6/25/2015). National Center for Environmental Assessment.

5.2.3. Ajustement dosimétrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Le n-BA est un gaz de catégorie 1 car cette substance est très hydrosoluble (solubilité supérieure à 1g/L), et l'effet toxique pris en compte (la nécrose de l'épithélium olfactif nasal) est un effet local. L'ajustement dosimétrique appliqué par défaut pour un gaz de cette catégorie est le suivant :

$$\text{BMD}_{10\%L_{95\% \text{ ADJ HEC}}} = \text{BMD}_{10\%L_{95\% \text{ ADJ}}} \times (\text{Ve/Set})_{\text{animal}} / (\text{Ve/Set})_{\text{homme}}$$

Avec :

- Ve : volume inhalé en cm³/minute, égal à 0,25 L/mn pour le rat, et à 13.8L/mn pour l'Homme.
- Set : surface de la région extra thoracique, égal à 11,6 cm² pour le rat, et à 177 cm² pour l'Homme.

La valeur du $\text{BMD}_{10\%L_{95\% \text{ ADJ HEC}}}$ est donc égale à $496 \times (0,25/11,6) / (13,8/177) = 137,1 \text{ mg/m}^3$

5.2.4. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la $\text{BMD}_{10\%L_{95\% \text{ HEC}}}$ est effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 2,5. L'ajustement dosimétrique réalisé a permis de calculer une concentration équivalente humaine à l'aide de l'équation précédente. Pour tenir compte de la composante toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire de 2,5 est appliqué.
- Variabilité interindividuelle (UF_H) : 10 (par défaut)
- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 3 (étude clé de 14 semaines)
- Utilisation d'une BMD (UF_{B/L}) : 1

Au total, **un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR.**

5.2.5. Proposition de VTR chronique par inhalation

$$\text{VTR} = 137/75 = 1,82 \text{ arrondie à } 2 \text{ mg/m}^3$$

5.2.6. Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **moyen à fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données ; moyen justifié par le nombre moyen d'animaux utilisés dans l'étude clé et l'écart important entre les doses utilisées ;
Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et du mode d'action : fort, motivé par la spécificité de l'effet observé au niveau de l'épithélium olfactif, qui a été confirmé dans l'étude résumé par l'ECHA (2016) et citée dans le tableau 4. Dans cette étude, des rats exposés à 3 600 et 7 200 mg/m³ pendant 10 semaines présentaient cet effet, avec une plus

grande sévérité chez les rats exposés à la plus forte dose, comme c'est le cas dans l'étude de David *et al.* (2001).

- Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : moyen, motivé par une étude subchronique de 13 semaines, et le nombre moyen d'animaux par groupe d'exposition (10 par dose et par sexe) ;
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : fort, motivé par l'utilisation d'une BMD dans l'établissement de la dose critique.

6 Conclusions du CES

Une VTR chronique par voie respiratoire de 12 mg/m³ est proposée pour le n-BA. Elle permet de prévenir la survenue de l'effet critique lors d'une exposition à long terme, et qui est caractérisé par l'augmentation de l'incidence de la dégénérescence de l'épithélium olfactif (Tableau 1010).

Un niveau de confiance moyen à fort a été attribué à cette VTR.

Tableau 10 : VTR chronique par voie respiratoire pour le nBA

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Dégénérescence de l'épithélium olfactif chez les rats Sprague Dawley David <i>et al.</i> , 2001	BMC ₁₀ L ₉₅ = 2 778 mg/m ³ (556 ppm)	75	VTR = 2 mg/m ³ (0,4 ppm)
	<u>Ajustement temporel</u> BMC ₁₀ L ₉₅ ADJ = 496 mg/m ³ <u>Ajustement allométrique</u> BMC ₁₀ L ₉₅ ADJ HEC = 2 mg/m ³		UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _(B/L) = 1 UF _S = 3

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 12/01/2017.

Signature :

Maisons-Alfort, le _____,

Au nom des experts du CES

« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »,

M Guerbet

Président du CES

7 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : novembre 2016

Anses (2015) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR. Seconde édition. Mise à jour de septembre 2015. Anses, Maisons-Alfort. 102 p.

Barton HA, Deisinger PJ, English JC, Gearhart JM, Faber WD, Tyler TR, Banton MI, Teeguarden J, Andersen ME (2000) Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals. *Toxicological Sciences*, 54:251–261.

Bernard LG, David RM (1996) *n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation toxicity study in the rat. HAEL No 940305, KAN 900710, CAS No.000123-86-. Final report.* Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94030517).

Bernard LG, David RM, Hosenfeld RS (1996) *n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation neurotoxicity study in the rat. HAEL Nos. 93-0305 and 94-0306, KAN 900710, CAS No.000123-86-4. Final report.* Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 93-030515).

Bos PMJ, Zwart A, Reuzel PGJ (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 21:423–450.

Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH, Gola JMR (2001) Ocular and nasal trigeminal detection of butyl acetate and toluene presented singly and in mixtures. *Toxicological Sciences*, 63:233–244. In IPCS-CICAD, 2005

Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH, Gola JMR (2002) Psychometric functions for the olfactory and trigeminal detectability of butyl acetate and toluene. *Journal of Applied Toxicology*, 22:25–30. In IPCS-CICAD, 2005

Dahl AR, Miller SC, Petridou-Fischer J (1987) Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters. *Toxicology Letters*, 36:129–136.

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI (2001) Evaluation of subchronic toxicity of *n*-butyl acetate vapor. *Food and Chemical Toxicology*, 39:877–886.

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI, Garman RH, Gill MW, O'Donoghue JL (1998) Evaluation of subchronic neurotoxicity of *n*-butyl acetate vapor. *Neurotoxicology* 33, 19:809–822.

Deisinger PJ, English JC (1997) *the in vivo pharmacokinetics of n-butyl acetate in rats after iv administration. HAEL No. 94- 0306, CAS No. 00123-86-4, KAN 900710. Final report.* Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94-0306BT01).

ECHA, 2016: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15948>

ECETOC (1992) *Eye irritation: reference chemicals databank.* Brussels, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, pp. A9–10 (Technical Report No. 48).

Engelhardt D, Hoffmann HD (1998) *Cytogenetic study in vivo with BOH in the mouse micronucleus test — single oral administration.* Ludwigshafen/Rhein, BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology (Project No. 26M0346/974126). In IPCS-CICAD, 2005

Essig KM, Groth G, Freundt KJ (1989) Different elimination of *n*-butyl acetate and *t*-butyl acetate. *Archives of Pharmacology*, Suppl. 340:R33 (Abstract No. 87).

Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84:93–114. In IPCS-CICAD, 2005

Hackett PL, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Miller RA, Music RL, Rowe SE, Schirmer RE, Sikov MR (1983) *Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate*. Springfield, VA, US Department of Commerce, National Technical Information Service (Report No. PB83-258038). In IPCS-CICAD, 2005

IPCS-CICAD. Document 64 (2005). Butyl acetates

Iregren A, Loef A, Toomingas A, Wang Z (1993) Irritation effects from experimental exposure to *n*-butyl acetate. *American Journal of Industrial Medicine*, 24:727–742. In IPCS-CICAD, 2005

Kaneko T, Wang PY, Sato A (1994) Partition coefficients of some acetate esters and alcohols in water, blood, olive oil, and rat tissues. *Occupational and Environmental Medicine*, 51:68–72.

Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12:258–268. In IPCS-CICAD, 2005

Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U (1997). A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1-5.

Korsak Z, Rydzynski K (1994) Effects of acute combined inhalation exposure to *n*-butyl alcohol and *n*-butyl acetate in experimental animals. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 7:273–280. In IPCS-CICAD, 2005

Longland RC, Shilling WH, Gangolli SD (1977) The hydrolysis of flavouring esters by artificial gastrointestinal juices and rat tissue preparations. *Toxicology*, 8:197–204.

Myers RC, Tyler TR (1992) Acute toxicologic evaluation of *n*-butyl acetate. *Acute Toxicity Data*, 1:196. Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12:258–268. In IPCS-CICAD, 2005

Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:282–285. In IPCS-CICAD, 2005

Poet T (2003) Unpublished data provided by Battelle, Pacific Northwest National Laboratory, US Department of Energy, for Oxo-Process Panel, Chemstart, American Chemistry Council, Arlington, VA [cited in SIDS, 2003].

Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, Bourges-Abella N, et Muller S (2007). Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J. Appl; Toxicol.* 27: 32-42

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC (1954) Range finding toxicity tests. List V. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 10:61–68. In IPCS-CICAD, 2005

Teeguarden JG, Deisinger PJ, Poet TS, English JC, Faber WD, Barton HA, Corley RA, and Clewell HJ (2005). Derivation of a Human Equivalent Concentration for *n*-Butanol Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for *n*-Butyl Acetate and Metabolites *n*-utanol and *n*-Butyric Acid. *Toxicol. Sci.* 85 : 429–446. doi:10.1093/toxsci/kfi103

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

2015 -SA- 0 2 5 1



COURRIER ARRIVE

11 DEC. 2015

DIRECTION GENERALE

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA
SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMESDirection générale de la santé
N° 156.MINISTERE DE L'ÉCOLOGIE, DU
DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'ÉNERGIE

Direction générale de la prévention des risques

Paris, le 23 NOV. 2015

Le Directeur général de la santé
La Directrice générale de la prévention
des risques

à

Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail (ANSES)

OBJET : Saisine relative à l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour certaines substances présentes dans l'air intérieur de logements voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles.

P.J. : Courrier de la préfecture de police de Paris en date du 30 juillet 2015

Par courrier en date du 30 juillet 2015, la préfecture de police de Paris a appelé l'attention de nos services sur les potentiels risques sanitaires associés à la dégradation de la qualité de l'air intérieur de logements voisins de salons de manucure et de pose de vernis à ongles. Cette préoccupation fait suite à une trentaine de plaintes reçues par la préfecture de police depuis 2013 pour des nuisances olfactives.

La préfecture de police de Paris, qui dispose d'un laboratoire central habilité, a ainsi effectué des mesures de polluants dans l'air intérieur de ces logements. Des concentrations importantes en composés organiques volatils tels que le méthacrylate de méthyle, l'acétate d'éthyle et l'acétate de butyle ont pu être relevées. Pour certaines de ces substances, il n'existe pas de valeur toxicologique de référence (VTR) pour la voie d'exposition par inhalation. Il est donc à ce jour impossible d'évaluer le risque sanitaire encouru par les populations vivant dans ces logements, aux concentrations rencontrées dans leur logement.

Nous souhaiterions donc que vous puissiez procéder à l'identification des VTR utilisables pour une exposition par inhalation aux substances *sus citées* ou à leur construction si celles-ci sont inexistantes dans la littérature ou non appropriées à la voie d'exposition considérée.

Cette saisine viendra, par ailleurs, compléter les travaux que vous menez actuellement, à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), relatifs à l'évaluation des risques liés aux expositions des professionnels aux produits utilisés dans les activités de soin et de décoration de l'ongle.

1

Nous vous invitons à cette occasion à nous signaler toute substance, non identifiée par la préfecture de police de Paris, qui pourrait présenter un risque pour la santé des personnes vivant dans les logements voisins et à établir le cas échéant, les VTR associées.

Au vu de ces analyses, nous vous remercions de nous indiquer également s'il existe une à plusieurs substances, « traceurs » de ces activités à mesurer prioritairement et sur lesquelles il serait envisageable de baser les évaluations de risque sanitaire le cas échéant.

Dans un second, temps, au vu des VTR proposées au regard des concentrations mesurées dans les logements, nous pourrions être amenés à vous saisir à nouveau afin de procéder à une évaluation des risques sanitaires.

Nous vous remercions de bien vouloir nous indiquer, dans les meilleurs délais, les modalités de réponse à cette saisine dont le rendu est attendu pour la fin 2016, avec un rendu intermédiaire pour la mi-2016.

Le Directeur général
de la santé

Professeur Benoit VALLET

La Directrice générale de la prévention
des risques



Annexe 2 : Fichier de cotation par ToxRtool de l'étude de David et al. (2001)

Reliability assessment of in vivo toxicity studies		
Study under evaluation		
Authors:		
	David et al 2001	
Titel:		
	Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor	
Testing facility, year, sponsor, study no. or bibliographic reference:		
	Food and Chemical Toxicology Volume 39, Issue 8, August 2001, Pages 877–886	
Explanations are available for most criteria and show up, when the cursor is moved over the criteria field. Please read carefully! Red criteria: the maximum score is needed for these criteria to achieve reliability category 1 or 2 (see worksheet Explanations): Please evaluate with special care!		
Criteria		
No.	Criteria Group I: Test substance identification	Score
1	Was the test substance identified?	1
2	Is the purity of the substance given?	1
3	Is information on the source/origin of the substance given?	1
4	Is all information on the nature and/or physico-chemical properties of the test item given, which you deem <u>indispensable</u> for judging the data (see explanation for examples)?	1
		4
Criteria Group II: Test organism characterisation		
5	Is the species given?	1
6	Is the sex of the test organism given?	1
7	Is information given on the strain of test animals plus, if considered necessary to judge the study, other specifications (see explanation for examples)?	1
8	Is age or body weight of the test organisms at the start of the study given?	1
9	For repeated dose toxicity studies only (give point for other study types): Is information given on the housing or feeding conditions?	1
		5
Criteria Group III: Study design description		
10	Is the administration route given?	1
11	Are doses administered or concentrations in application media given?	1
12	Are frequency and duration of exposure as well as time-points of observations explained?	1
13	Were negative (where required) and positive controls (where required) included (give point also, when absent but not required, see explanations for study types and their respective requirements on controls)?	1
14	Is the number of animals (in case of experimental human studies: number of test persons) per group given?	1

15	Are sufficient details of the administration scheme given to judge the study (see explanation for examples)?	1
16	For inhalation studies and repeated dose toxicity studies only (give point for other study types): Were achieved concentrations analytically verified or was stability of the test substance otherwise ensured or made plausible?	
		6
	Criteria Group IV: Study results documentation	
17	Are the study endpoint(s) and their method(s) of determination clearly described?	1
18	Is the description of the study results for all endpoints investigated transparent and complete?	1
19	Are the statistical methods applied for data analysis given and applied in a transparent manner (give also point, if not necessary/applicable, see explanations)?	1
		3
	Criteria Group V: Plausibility of study design and results	
20	Is the study design chosen appropriate for obtaining the substance-specific data aimed at (see explanations for details)?	1
21	Are the quantitative study results reliable (see explanations for arguments)?	1
		2
		20
	A Numerical result leads to initial Category:	1
	B Checking red scores leads to revised Category:	1
	C Evaluator's proposal: Category:	1
	D Justification in case evaluator deviates from B:	
	Optional documentation of observations with importance to relevance (not part of the reliability assessment)	
	During the course of the quality assessment observations may be made which are important for discussing the relevance of the data for specific purposes. The optional possibility is provided here to document these observations for future use.	
	What is the purpose of this quality evaluation (data documentation for use under REACH, classification activity under GHS, ECVAM validation activities, other)?	
	Study conducted according to recent OECD or EU guidelines (or other, e.g. national guidelines)? If yes, which ones? Study conducted under GLP conditions?	
	(If not a guideline study): Does a guideline exist for the study endpoint(s) under investigation?	
	Are you aware of relevant deviations from the guideline(s) in the study evaluated? If yes, which one?	



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)