

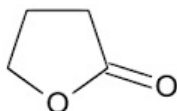
# gamma-Butyrolactone

Fiche toxicologique n°247

## Généralités

Edition Mars 2018

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Nom <b>gamma-Butyrolactone</b>
	Numéro CAS <b>96-48-0</b>
	Numéro CE <b>202-509-5</b>
	Synonymes <b>γ-Butyrolactone ; Dihydro-2(3H)-furanone ; Tétrahydro-2-furanone ; 4-Butyrolactone ; 1,2- ou 1,4-Butanolide ; GBL</b>

## Etiquette

gamma-Butyrolactone
-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".</li> </ul>
202-509-5

## Caractéristiques

### Utilisations

- [2, 3, 5, 8]
- La γ-butyrolactone est très utilisée dans l'industrie en tant que :
- Intermédiaire de fabrication des pyrrolidones (polyvinylpyrrolidone en particulier),
  - Intermédiaire de synthèse dans la production d'herbicides et d'engrais,
  - Intermédiaire de synthèse de vitamines et produits pharmaceutiques,
  - Solvant de certains polymères (polyacrylonitrile, acétate de cellulose, polystyrène),
  - Additif dans les huiles de coupe, les produits de décapage et les produits auxiliaires textiles.
- La γ-butyrolactone rentre également dans la formulation de produits utilisés par le grand public, comme certains dissolvants pour vernis à ongles et nettoyeurs automobiles. Compte tenu de ses propriétés psychotropes (la γ-butyrolactone est un précurseur de l'acide γ-hydroxybutyrique, classé comme substance narcotique), il existe une limitation de la mise sur le marché et de l'usage de mélanges contenant de la γ-butyrolactone à destination du grand public (voir paragraphe "Réglementation").

### Propriétés physiques

- [1, 4 à 8]
- La γ-butyrolactone est un liquide huileux, incolore, d'odeur détectable dès 20 à 50 ppm et légèrement hygroscopique. Totalement soluble dans l'eau, le produit est miscible avec les alcools, cétones, esters et hydrocarbures aromatiques, peu soluble dans les hydrocarbures aliphatiques et cycloaliphatiques.

Nom Substance	Détails

γ-butyrolactone	N° CAS	96-48-0
	Etat Physique	liquide
	Masse molaire	86,09
	Point de fusion	-43 à -45 °C
	Point d'ébullition	204 à 206 °C
	Densité	1,13
	Densité gaz / vapeur	3
	Pression de vapeur	0,06 kPa à 25 °C ; 0,3 kPa à 50 °C
	Point d'éclair	98 à 100 °C
	Température d'auto-inflammation	455 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,4 % Limite supérieure : 16 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	-0,57

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,5 mg/m<sup>3</sup>

## Propriétés chimiques

[1, 4 à 7]

La γ-butyrolactone est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation. Elle peut cependant réagir avec les bases fortes, les acides forts, les amines, les alcools et les agents oxydants forts.

Elle peut également attaquer le caoutchouc ainsi que certaines matières plastiques.

### 0.0.1. Récipients de stockage

[1]

Le stockage de la γ-butyrolactone s'effectue habituellement dans des récipients en acier, acier inoxydable, aluminium, polyéthylène, étain. L'utilisation du zinc (revêtements galvanisés) n'est pas recommandée.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune valeur limite n'a été établie pour la γ-butyrolactone par l'Union Européenne, la France (ministère chargé du Travail), les États-Unis (ACGIH) et l'Allemagne (DFG).

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[9]

Une seule méthode, validée partiellement, est proposée pour l'évaluation des expositions à la γ-butyrolactone dans l'air des lieux de travail.

Elle comprend un prélèvement par passage de l'air dans un tube rempli de charbon actif, la désorption par un mélange de dichlorométhane, disulfure de carbone, méthanol, et le dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

## Incendie - Explosion

[10 à 12]

La γ-butyrolactone est un liquide combustible, faiblement inflammable (point d'éclair en coupelle fermée d'environ 100 °C) dont les vapeurs peuvent tout de même former des mélanges explosifs avec l'air dans la limite de 1,4 à 16 % en volume.

Compte tenu du point d'éclair élevé et pour une utilisation à température ambiante, ce produit n'émettra jamais suffisamment de vapeurs pour qu'elles constituent une atmosphère explosive pouvant s'enflammer en présence d'une source d'inflammation.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont les mousses anti alcool, les poudres chimiques, voire le dioxyde de carbone. L'eau pourra également être utilisée sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients clos exposés au feu.

En raison des fumées émises lors de la combustion de la γ-butyrolactone (contenant notamment des oxydes de carbone), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

## Pathologie - Toxicologie

## Toxicocinétique - Métabolisme

[13]

*Chez l'homme comme chez l'animal, la  $\gamma$ -butyrolactone est rapidement et complètement absorbée, métabolisée en  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) et éliminée essentiellement dans l'air expiré sous forme de  $\text{CO}_2$ .*

*La toxicocinétique et le métabolisme de la  $\gamma$ -butyrolactone sont similaires chez l'homme et chez l'animal.*

### Chez l'animal

#### Absorption

Après administration par voie orale, la  $\gamma$ -butyrolactone est rapidement et complètement absorbée à toutes les doses testées (rat, dose unique de 400 à 1600 mg/kg) ; le pic plasmatique est proportionnel à la dose d'exposition [14].

A la suite d'une application cutanée (pureté non précisée), environ 10 % de la dose sont absorbés chez le rat. *In vitro*, la vitesse d'absorption mesurée à travers la peau humaine est de 1,1 g/m<sup>2</sup>/h.

#### Métabolisme

La  $\gamma$ -butyrolactone est rapidement métabolisée ; la demi-vie plasmatique est inférieure à 1 minute après injection intraveineuse (iv) [15]. Elle est transformée en  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) par une lactonase présente essentiellement dans le plasma et le foie et ayant les mêmes propriétés chez l'homme et chez l'animal. Après ingestion, le métabolite majeur, le GHB, peut être formé dans le tractus intestinal par une hydrolyse non enzymatique.

La métabolisation du GHB, substance naturelle du cerveau des mammifères, peut varier en fonction de la concentration plasmatique, de l'organe considéré ou de son origine (endogène ou issue de la métabolisation de la  $\gamma$ -butyrolactone) ; plusieurs voies ont été suggérées :

- conversion en acide succinique et autres intermédiaires du cycle de Krebs ; cependant, peu de <sup>14</sup>C-succinate apparaît après exposition par injection intraveineuse (iv) ou intra-péritonéale (ip) chez le rat ou le chat, à la <sup>14</sup>C- $\gamma$ -butyrolactone ;
- interconversion en acide  $\gamma$ -aminobutyrique par l'intermédiaire d'une transaminase sans passer par le cycle de Krebs ; cette voie a été mise en évidence *in vitro* sur des coupes de cerveau ;
- cassure par  $\beta$ -oxydation, dans d'autres organes comme le foie.

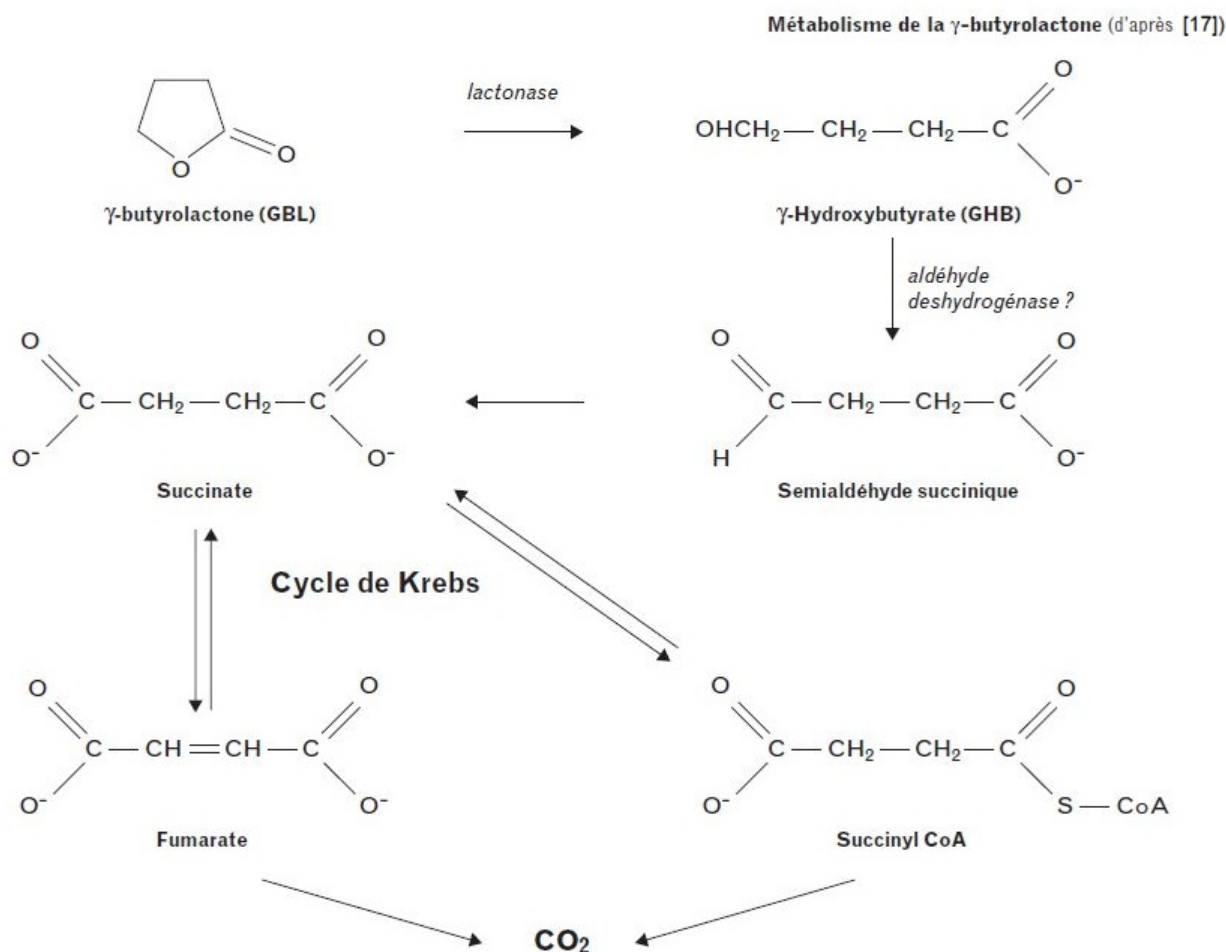
#### Excrétion

La  $\gamma$ -butyrolactone est rapidement éliminée, essentiellement dans l'air expiré sous forme de  $\text{CO}_2$  ; chez le rat, du <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> est détecté dans l'air, 4 minutes après exposition à la <sup>14</sup>C  $\gamma$ -butyrolactone, avec un pic maximum atteint en 15 minutes et une élimination de 75-85 % en 24 heures.

### Chez l'homme

Chez l'homme, 1 à 5 % de la dose initiale en  $\gamma$ -butyrolactone sont excrétés dans les urines sous forme de  $\gamma$ -hydroxybutyrate, S-3,4-dihydrobutyrate et acide glycolique ; la demi-vie d'élimination de la  $\gamma$ -butyrolactone serait de 20-30 minutes. Le passage placentaire ou dans le lait maternel n'a pas été documenté [7, 16].

### Schéma métabolique



## Mode d'action

[13]

La faible toxicité systémique de la  $\gamma$ -butyrolactone est à relier à la rapidité de sa transformation et de son élimination.

Les effets pharmacologiques et toxiques de la  $\gamma$ -butyrolactone sont attribuables à son métabolite principal le  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) ou à l'acide  $\gamma$ -butyrique, source principale du GHB endogène dans le cerveau. Le GHB serait impliqué dans la transmission nerveuse. L'administration de doses « anesthésiantes » de  $\gamma$ -butyrolactone ou de GHB provoque un blocage aigu du flux d'impulsion dans la voie dopaminergique des noyaux gris centraux. L'activité neurophysiologique de la dopamine est complètement inhibée pendant au moins 1 heure.

## Toxicité expérimentale

*Chez l'animal, la  $\gamma$ -butyrolactone est faiblement toxique par voies orale, cutanée et respiratoire. Son principal effet est le développement d'un état hypnotique et sédatif. La  $\gamma$ -butyrolactone est irritante pour les yeux ; elle ne présente aucun potentiel de sensibilisation ou d'irritation cutanée.*

*Les animaux exposés à long terme à la  $\gamma$ -butyrolactone présentent une sédation initiale qui diminue lors de la prolongation de l'exposition.*

*La  $\gamma$ -butyrolactone n'est pas mutagène. In vitro, à fortes doses et en présence d'activation métabolique, elle induit des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs. In vivo, les résultats des tests réalisés sont négatifs.*

*La  $\gamma$ -butyrolactone n'est pas cancérogène par voies orale et sous-cutanée chez le rat des 2 sexes et chez la souris femelle ; chez la souris mâle, seules des phéochromocytomes bénins ou malins sont observés, mais uniquement à la plus faible dose testée. Par contre, elle diminue le taux de tumeurs spontanées de divers organes. Le CIRC (IARC) a classé la  $\gamma$ -butyrolactone dans le groupe 3 (agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme, en raison d'indications insuffisantes chez l'homme et d'indications limitées chez l'animal).*

*Les effets de la  $\gamma$ -butyrolactone sur la fertilité n'ont pas été étudiés de manière adéquate. Des études de toxicité à doses répétées, chez le rat et la souris (par voies orale et/ou intra-péritonéale), montrent qu'elle n'altère pas les organes reproducteurs. Aucun effet sur le développement n'est observé chez le lapin par inhalation ou chez le rat par voie orale.*

## Toxicité aiguë

La  $\gamma$ -butyrolactone a une faible toxicité aiguë par voie orale : la  $\text{DL}_{50}$  est de 1580-1920 mg/kg chez le rat et de 1260 mg/kg chez la souris [8, 13]. Il n'y a pas de signe clinique autre que des effets sédatifs et hypnotiques, caractérisés par une perte des réflexes de redressement à partir de 500 mg/kg ; la narcose est fonction de la dose et de l'espèce, elle peut durer de quelques minutes à plusieurs heures. Des doses plus faibles (100 à 200 mg/kg) ont un effet biphasique, avec réduction d'activité puis hyperactivité. La sédation et l'effet hypnotique sont associés à une modification de l'activité électrique ; l'électroencéphalogramme présente de fortes amplitudes chez le rat, le chat et le lapin avec arrêt concomitant de l'activité comportementale [13].

L'inhalation de vapeurs de  $\gamma$ -butyrolactone pendant 4h n'est pas létale, la CL<sub>50</sub> du rat est supérieure à 5100 mg/m<sup>3</sup>. Les animaux apparaissent prostrés et léthargiques, ils présentent des difficultés respiratoires et une réduction temporaire de la prise de nourriture [8].

Chez le cobaye, la DL<sub>50</sub> cutanée est de 5600 mg/kg [7].

Chez le lapin, après application sous pansement occlusif de GBL non diluée, seul un léger érythème est rapporté, réversible en 15 min [8].

La  $\gamma$ -butyrolactone est irritante pour l'œil de lapin, après instillation de 0,1 mL non dilué dans le sac conjonctival. Les effets irréversibles suivants sont observés : opacification de la cornée, inflammation de l'iris, rougeur et œdème de la conjonctive [8].

Un test de stimulation locale des ganglions lymphatiques (LLNA) a été réalisé pour évaluer le potentiel sensibilisant de la  $\gamma$ -butyrolactone et donne des résultats négatifs [8].

## Toxicité subchronique, chronique

[13]

L'exposition de rats (0-56-112-225-450 ou 900 mg/kg pc/j) ou de souris (0-65-131-262-525 ou 1050 mg/kg pc/j), par gavage pendant 13 semaines, entraîne la mort de tous les mâles à la plus forte dose (décès d'une seule femelle) et, à toutes les doses, une sédation temporaire des mâles et femelles après l'exposition. Les animaux développent une accoutumance à l'effet sédatif en 2-3 semaines pour le rat et en 3-4 semaines pour la souris. Les examens macroscopique et histologique des principaux organes n'ont pas montré d'anomalie liée au traitement.

Une exposition pendant 2 ans par gavage (112-225 mg/kg pc/j rats mâles, 225-450 mg/kg pc/j rats femelles, 262-525 mg/kg pc/j souris, 5 j/sem) entraîne une baisse de poids chez les rats femelles et les souris des deux sexes. La survie des rats mâles est légèrement augmentée à la plus forte dose (en lien avec la diminution de l'incidence de leucémies observée chez ces animaux). La diminution de la survie des souris mâles à la plus forte dose testée est liée à l'augmentation de l'agressivité des mâles à leur réveil qui se traduit par un nombre accru d'attaques (lésions de morsures) envers les autres mâles, encore léthargiques.

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

[15]

### *In vitro*

La  $\gamma$ -butyrolactone n'est pas mutagène, avec et sans activation métabolique pour les bactéries, les cellules V79 de hamster et les fibroblastes humains en culture. Aux fortes doses (> 2500  $\mu$ g/mL) et en présence d'activateurs métaboliques, elle induit des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs dans les cellules CHO de hamster chinois ; par contre, dans d'autres études réalisées avec des doses plus faibles, aucune augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques (cellules de foie de rat, sans activation métabolique) ou d'échanges de chromatides sœurs (cellules CHO, avec et sans activation) n'est observée.

### *In vivo*

La  $\gamma$ -butyrolactone n'induit pas de mutation létale liée au sexe chez la drosophile (28 000 ppm dans la nourriture), ni de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse de souris (495 et 984 mg/kg pc/j, intra-péritonéale, 2 injections), ni de modification de la morphologie spermatique chez la souris (560 mg/kg pc/j, ip, 5 injections).

## Effets cancérogènes

[13, 15]

La  $\gamma$ -butyrolactone n'est pas cancérogène par voie orale chez le rat (gavage, 112 ou 225 mg/kg pc/j pour les mâles, 225 ou 450 mg/kg pc/j pour les femelles, 5 j/sem, 2 ans) ; au contraire, à la plus forte dose, elle diminue l'incidence des leucémies spontanées chez les mâles et des fibroadénomes des glandes mammaires chez les femelles. Chez la souris mâle (gavage, 262 ou 525 mg/kg pc/j, 5 j/sem, 2 ans), elle induit des lésions prolifératives de la médullo-surrénale à la plus faible dose (phéochromocytomes bénins ou malins, hyperplasie) et diminue, l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires spontanés aux deux doses testées. Aucun effet n'est observé chez les souris femelles.

Injectée par voie sous-cutanée, la  $\gamma$ -butyrolactone n'induit pas l'apparition de tumeurs au site d'injection chez le rat (2 mg, 2 fois/sem, 61 sem) et la souris (0,005 mg, 3 fois/sem, 4 sem). Son dépôt sur la peau de souris (0,1 mL d'une solution à 10 % dans l'acétone, 3 fois/sem, toute la vie) n'est à l'origine d'aucune tumeur cutanée. Une diminution de l'incidence des tumeurs pulmonaires spontanées est rapportée après l'application sur la peau de souris, 2 fois par semaine durant toute la vie, d'une solution à 1 % dans l'acétone.

Le CIRC (IARC) a classé la  $\gamma$ -butyrolactone dans le groupe 3 (agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme, en raison d'indications insuffisantes chez l'homme et d'indications limitées chez l'animal).

## Effets sur la reproduction

[16]

### Fertilité

L'injection par voie intra-péritonéale de  $\gamma$ -butyrolactone (dose unique, 62,5-125-250-500-750 mg/kg) chez des rates pendant le pré-œstrus, entraîne une inhibition dose-dépendante de l'ovulation avec absence totale d'ovulation à 750 mg/kg. La dose effective qui provoque 50 % de l'effet anovulatoire est 250 mg/kg [8].

L'exposition de rats (0-56-112-225-450-900 mg/kg pc/j) ou de souris (0-65-131-262-525-1050 mg/kg pc/j), par gavage pendant 13 semaines, entraîne la mort de tous les mâles à la plus forte dose (décès d'une seule femelle). L'examen des organes de reproduction des mâles et des femelles n'a révélé aucune lésion en lien avec le traitement, chez le rat et la souris [13].

### Développement

Chez le lapin, l'inhalation de  $\gamma$ -butyrolactone (0,5 - 1,4 5 mg/l, 6 h/j, du 7<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation) ne produit ni toxicité maternelle ni embryo- ou fœtotoxicité. Aucune modification du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation, de pertes pré ou post-implantatoires et du taux de résorptions ou de fœtus viables, du sexe-ratio, n'a été observée ; de même, le poids des fœtus et l'incidence des malformations ou variations, squelettiques et viscérales, restent inchangés. La NOAEL est de 5 mg/l pour la toxicité maternelle et le développement [16].

Cette absence d'effet est aussi rapportée chez le rat, par voie orale (10-50-125-250-500 mg/kg pc/j, gavage du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation) : la  $\gamma$ -butyrolactone n'induit pas de toxicité systémique maternelle, ni aucune modification du nombre total de sites d'implantations, des taux de résorptions et de pertes pré et post-implantatoires, du nombre de fœtus vivants ou morts, ou du sexe-ratio. Seule une baisse du poids du placenta est observée chez tous les animaux traités, mais sans pour autant suivre une relation dose dépendante. Une augmentation du poids des fœtus est rapportée à 50-125 et 250 mg/kg pc/j, non expliquée par les auteurs. Les examens macro et microscopiques des fœtus n'ont rien révélé d'anormal [18].

## Toxicité sur l'Homme

**Les seuls cas rapportés concernent des ingestions accidentelles chez des sujets non professionnellement exposés. Les symptômes observés, spontanément réversibles, peuvent associer : troubles digestifs, neurologiques, cardio-respiratoires, hypothermie. On ne dispose pas de donnée sur l'exposition chronique à la  $\gamma$ -butyrolactone. Les effets génotoxiques, cancérogènes et sur la reproduction n'ont pas été étudiés chez l'homme.**

Il n'existe pas de donnée toxicologique chez des sujets professionnellement exposés à la  $\gamma$ -butyrolactone.

## Toxicité aiguë

[2, 17, 19 à 23]

Les effets produits par la  $\gamma$ -butyrolactone sont très proches de ceux observés avec l'acide  $\gamma$ -hydroxybutyrique ou  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB), métabolite principal de la  $\gamma$ -butyrolactone.

Une intoxication aiguë par ingestion avec la  $\gamma$ -butyrolactone peut entraîner rapidement une anxiété, une agitation, des troubles digestifs (nausées, vomissements), des troubles neurologiques (mouvements cloniques, confusion, convulsion, hypotonie, amnésie, coma pouvant aller jusqu'au décès), des troubles cardio-respiratoires (bradycardie, hypotension artérielle, dépression respiratoire, parfois tachycardie) ou encore une hypothermie. L'évolution est le plus souvent favorable, même en cas de coma, si la prise en charge est précoce et adaptée.

Par voie cutanée, les données disponibles n'ont pas montré de potentiel irritant ou sensibilisant pour la  $\gamma$ -butyrolactone chez l'homme.

## Toxicité chronique

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

## Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

## Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

## Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : mars 2018

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

### Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 84.

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

## Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

## Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

## Classification et étiquetage

### a) **substance** $\gamma$ -butyrolactone

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La  $\gamma$ -butyrolactone n'est pas inscrite à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas de classification et d'étiquetage officiels harmonisés au niveau de l'Union Européenne.

Cependant, de nombreux fournisseurs proposent l'autoclassification suivante :

- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 ; H302
- Lésions oculaires graves, catégorie 1 ; H318
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 ; H336

### b) **mélanges** (préparations) contenant de la $\gamma$ -butyrolactone :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

## Interdiction / Limitations d'emploi

- Arrêté du 2 septembre 2011 : offre et cession au public de  $\gamma$ -butyrolactone et de produits contenant plus de 10 % de  $\gamma$ -butyrolactone pour des contenants de plus de 100 mL sont interdites.

## Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

## Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site ( <https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur ( <https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

### Au point de vue technique

#### Stockage

- Stocker la  $\gamma$ -butyrolactone dans des locaux frais et bien ventilés. Tenir à l'écart de la chaleur et de toute source d'ignition (étincelles, flammes, rayons solaires...) et ne pas fumer. Tenir également à l'écart des produits incompatibles ( acides forts, bases fortes, amines, alcools et agents oxydants forts). Le sol des locaux sera imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Mettre le matériel électrique et non électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur concernant les explosions [10].
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Maintenir les récipients hermétiquement fermés et étiquetés. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Prévoir des appareils de protection respiratoire isolants autonomes à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.

#### Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisée la  $\gamma$ -butyrolactone. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.

- Éviter tout contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, lunettes de sécurité et gants imperméable (par exemple en caoutchouc butyle ou en Viton<sup>®</sup> /Butyl Rubber pour des contacts prolongés ; le latex et le Néoprène peuvent convenir pour des contacts intermittents ; le caoutchouc naturel, le caoutchouc nitrile et le polychlorure de vinyle sont à déconseiller [1, 24, 25]). Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de fontaines oculaires dans les ateliers où le produit est manipulé de façon constante.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de la  $\gamma$ -butyrolactone sans prendre les précautions d'usage [26].
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau inerte (sable, vermiculite, Kieselguhr...). Laver ensuite à grande eau la surface souillée. Si le déversement est important, aérer la zone et faire évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié. Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par la  $\gamma$ -butyrolactone.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

## Au point de vue médical

### Suivi médical

- **Lors des visites initiales et périodiques :**
  - **Examen clinique :** Rechercher particulièrement des signes cliniques d'atteinte neurologique.
  - **Examens complémentaires :** La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

### Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané,** retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- **En cas de projection oculaire,** appeler immédiatement un SAMU. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.
- **En cas d'ingestion,** appeler rapidement un centre anti poison. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, maintenir la victime au maximum au repos. Faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, pas tenter de provoquer des vomissements. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter un médecin.
- **En cas d'inhalation massive,** appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes consulter un médecin.

## Bibliographie

- 1 | gamma-Butyrolactone distillée. Fiche de données de sécurité. BASF, 2017.
- 2 | Avis de l'ANSES relatif aux usages détournés de gamma-butyrolactone et de 1,4-butanediol. ANSES, novembre 2011 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2010sa0319.pdf>).
- 3 | Gamma-butyrolactone. Fiche d'information. Office fédéral de la santé publique OFSP, Suisse, juillet 2015 (<https://www.infoet.ch/fr/ghb.html>).
- 4 | gamma-Butyrolactone. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2014 (<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 5 | gamma-Butyrolactone. In : HSDB. NLM, 2008 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 6 | gamma-Butyrolactone. International Chemical Safety Card. IPCS, CEC, ICSC 1020, 2015 (<https://www.cdc.gov/niosh/ipcs/>).
- 7 | Butyrolactone (gamma-). In : Répertoire Toxicologique. CNEST, 2017 (<http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 8 |  $\gamma$ -Butyrolactone. Registration dossier. ECHA, 2017 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 9 | gamma-Butyrolactone M-142. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2018 (<http://www.inrs.fr/metropol>).
- 10 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS, 2011 (<http://www.inrs.fr>).
- 11 | Évaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS, 2012 (<http://www.inrs.fr>).
- 12 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS, 2014 (<http://www.inrs.fr>).
- 13 | Toxicology and Carcinogenesis Studies of  $\gamma$ -Butyrolactone (CAS NO. 96-48-0) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Gavage Studies). NTP Technical Report Series No. 406. US Department of Health and Human Services, 1992 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 14 | Arena C et Fung H-L – Absorption of sodium  $\gamma$ -Hydroxybutyrate and its prodrug  $\gamma$ -Butyrolactone : relationship between *in vitro* transport and *in vivo* absorption. *J Pharm Sci*. 1980 ; 69(3) : 356-358.
- 15 |  $\gamma$ -Butyrolactone. In : re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 71. IARC, 1999 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 16 |  $\gamma$ -Butyrolactone. DEM 112. In : DEMETER. INRS, 2010 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>).
- 17 | Gamma-butyrolactone : étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009. Comité de coordination de toxicovigilance. 2010 : 31p ([http://www.centres-antipoison.net/cctv/Rapport\\_CCTV\\_GBL\\_2010.pdf](http://www.centres-antipoison.net/cctv/Rapport_CCTV_GBL_2010.pdf)).
- 18 | Kronevi T, Holmberg B et Arvidsson S - Teratogenicity test of  $\gamma$ -Butyrolactone in the Sprague-Dawley rat. *Pharmacol Toxicol*. 1988 ; 62 : 57-5



- 19 | Gamma-butyrolactone (GBL) Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth Meeting. OMS. 2014.
- 20 | Lietchi E, Kunz I, Greminger P, Speich R et al. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug and Alcohol Dependence*. 81 ; 2006 : 323–326
- 21 | Corkery J, Loi B, Claridge H, Goodair C et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD ; BDO) : A literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 53 ; 2015 : 52–78
- 22 | Baud F, Garnier G - Toxicologie clinique. 6ème édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 1654 p.
- 23 | Gamma-Butyrolactone. Toxikologische Bewertung. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie), 2000, n° 7.
- 24 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6<sup>th</sup> ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 25 | Gamma-butyrolactone. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 ( <https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 26 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 ( [https://www.ameli.fr/entreprise/tableau\\_recommandations](https://www.ameli.fr/entreprise/tableau_recommandations)).

## Historique des révisions

1 <sup>re</sup> édition	2003
2 <sup>e</sup> édition (mise à jour complète)	mars 2018