

# 1,3-BUTADIÈNE

Dernière mise à jour : 28/06/2019

Contact : [michele.bisson@ineris.fr](mailto:michele.bisson@ineris.fr)

## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - E. BOULVERT - M. DALLET - C. HULOT - M. MARLIERE-

## DOCUMENTATION

### ETES

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec les professeurs L. Sparfel-Berlivet, V. Danel et les docteurs F. Clinard et F. Lirussi.

### Historique des révisions

Version	Objet	Commentaires	Date
V1	Rédaction		2003
V2	Mise en forme		2006
V2.2.	Insertion Résumé et addendum 1		2011
V3	Mise à jour de toute la fiche		2019

# 1,3-BUTADIÈNE

## SOMMAIRE

RÉSUMÉ .....	4
1. GÉNÉRALITÉS .....	8
1.1 Identification/caractérisation.....	8
1.2 Principes de production .....	9
1.2.1 Procédés actuels .....	9
1.2.2 Nouveaux procédés : biosources (INRS, 2017) .....	9
1.3 Utilisations et restrictions d'usages.....	9
1.3.1 Utilisations .....	9
1.3.2 Restrictions d'usage et principaux textes réglementaires .....	10
1.4 Principales sources d'exposition.....	10
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION.....	12
2.1 Paramètres physico-chimiques.....	12
2.2 Comportement.....	14
2.2.1 Dans l'eau .....	14
2.2.2 Dans les sols .....	14
2.2.3 Dans l'air .....	15
2.3 Persistance .....	15
2.3.1 Dégradation abiotique .....	15
2.3.2 Biodégradation .....	15
2.4 Bio-accumulation et métabolisme.....	15
2.4.1 Organismes aquatiques .....	15
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux .....	16
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES.....	16
3.1 Devenir dans l'organisme .....	16
3.1.1 Études chez l'homme .....	16
3.1.2 Études chez l'animal .....	18
3.2 Toxicologie aiguë.....	19
3.2.1 Études chez l'homme .....	19
3.2.2 Études chez l'animal .....	19

# 1,3-BUTADIÈNE

3.3	Toxicologie chronique .....	20
3.3.1	Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)	20
3.3.2	Effets cancérigènes	22
3.3.3	Caractère génotoxique	26
3.3.4	Effets sur la reproduction et le développement	27
3.4	Valeurs toxicologiques de référence .....	29
3.4.1	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil	29
3.4.2	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil	33
3.4.3	Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	36
4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES.....	37
4.1	Organismes aquatiques .....	37
4.1.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	37
4.1.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	39
4.2	Organismes benthiques.....	39
4.3	Organismes terrestres .....	39
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES .....	39
5.1	Classification - Milieu de travail .....	39
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail .....	40
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale .....	40
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	40
5.3.2	Qualité de l'air	40
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	41
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS .....	41
5.4.1	Compartiment aquatique	41
5.4.2	Compartiment sédimentaire	42
5.4.3	Compartiment sol	43
5.4.4	Empoisonnement secondaire (prédateurs)	44
6.	MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT.....	44
7.	BIBLIOGRAPHIE .....	46

# 1,3-BUTADIÈNE

## RÉSUMÉ

### Généralités - Principales Utilisations

Le 1,3-butadiène est un gaz. Il est produit lors de la fabrication d'éthylène et utilisé en synthèse organique, dans la fabrication des caoutchoucs, de résines, d'émulsions latex styrène-butadiène et du néoprène. La pollution de l'environnement est essentiellement atmosphérique, lors d'émissions anthropiques. Les concentrations ubiquitaires dans l'air sont de l'ordre de  $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Règlement CLP (CE) n° 1272/2008 : H220 -Flam. Gas 1 ; H350 - Carc. 1A ; H340 - Muta. 1B.

### Données toxicologiques

#### ▪ Toxicocinétique

Chez l'homme, le 1,3-butadiène est absorbé par inhalation. Les métabolites mis en évidence sont le 1,2-époxy 3-butène, le 1,2,3,4-diépoxybutane et le 3-butène-1,2-diol. Le 1,3-butadiène est éliminé essentiellement sous forme de  $\text{CO}_2$ , et dans les urines, après conjugaison avec le glutathion.

Chez l'animal, après inhalation, le 1,3-butadiène se distribue dans la plupart des organes. Le taux de formation d'adduits à l'hémoglobine est plus important que chez l'homme.

#### ▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, le 1,3-butadiène entraîne des irritations oculaires et des voies respiratoires supérieures. Le 1,3-butadiène a également une action délétère sur le système nerveux central. Par voie cutanée, le 1,3-butadiène semble peu irritant pour la peau.

Chez l'animal, la toxicité aiguë par inhalation semble faible. Les signes cliniques principaux à fortes concentrations sont une irritation des yeux, du tractus respiratoire, de la peau et des troubles du système nerveux central. Par voie orale, la toxicité aiguë apparaît aussi faible.

#### ▪ Toxicité chronique

##### - Effets systémiques

Chez l'homme, la toxicité s'observe essentiellement par inhalation. Des effets hématologiques minimes sont retrouvés (20 ppm) et potentiellement des effets cardiovasculaires ou neurotoxiques potentiels.

Chez l'animal, les effets induits par inhalation sont : une nécrose hépatique, une atrophie des organes génitaux, des altérations des cavités nasales (inflammation, fibrose, métaplasie...), une hyperplasie de l'estomac et de l'épithélium respiratoire, quelques altérations hématologiques telles qu'une anémie macrocytaire mégaloblastique et des altérations rénales.

# 1,3-BUTADIÈNE

## - Effets cancérigènes

Chez l'homme, il a été montré qu'il existe un lien entre la survenue de leucémies et les expositions au 1,3-butadiène.

Chez l'animal, le 1,3-butadiène est un cancérigène multi-sites lors d'exposition par inhalation. L'incidence des hémangiosarcomes, lymphomes et tumeurs pulmonaires est augmentée. Le 1,3-butadiène est classé comme cancérigène avéré chez l'homme dans les différentes classifications (Catégorie 1A par CLP, groupe 1 par IARC et cancérigène par l'US EPA).

Le potentiel génotoxique du 1,3-butadiène est lié à la formation des métabolites époxydiques (1,2-époxybutène-3 et 1,2,3,4-diépoxybutane). Le 1,3-butadiène est classé en catégorie 1B par l'Union Européenne.

## - Effets sur la reproduction et le développement

Aucune information n'est disponible quant aux effets sur la reproduction du 1,3-butadiène chez l'homme.

Les souris présentent une atrophie ovarienne et testiculaire après exposition par inhalation.

Une étude rapporte un lien possible entre l'exposition au butadiène et le risque d'autisme ; cependant ces résultats à eux seuls ne constituent pas une preuve.

Des signes de fœtotoxicité sont rapportés chez les jeunes rats et chez les souriceaux (ossification irrégulière, malformation du crâne, de la colonne vertébrale, des os longs...) pour une exposition induisant une toxicité maternelle.

Le 1,3-butadiène a été étudié par l'Union Européenne mais n'a pas été classé.

## ▪ Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision	Date de choix
Effets à seuil	1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation (aiguë)	100	REL = 660 µg.m <sup>-3</sup>	OEHHA, 2013	INERIS, 2019
Effets à seuil	1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation (chronique)	1 000	RfC = 2 µg.m <sup>-3</sup>	US EPA, 2002	INERIS, 2019
Effets sans seuil	1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation (chronique)	-	ERU <sub>i</sub> = 3.10 <sup>-5</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>	US EPA, 2002 a	INERIS, 2019

# 1,3-BUTADIÈNE

## Devenir environnemental et données écotoxicologiques

### ▪ Devenir environnemental

#### - Comportement

La volatilisation du 1,3-butadiène est importante et rapide depuis l'eau et le sol. Le 1,3-butadiène se répartit dans l'atmosphère sous forme gazeuse. Le 1,3-butadiène s'adsorbe peu dans les sédiments, matières en suspension ou le sol.

#### - Persistance

Le 1,3-butadiène est rapidement dégradé dans l'atmosphère en acroléine et en formaldéhyde. Les informations sur la biodégradation du 1,3-butadiène sont peu nombreuses néanmoins des études ont montré une biodégradation dans l'eau comme dans les sols.

#### - Bioaccumulation

Les faibles valeurs du BCF indiquent une faible capacité du 1,3-butadiène à se bioconcentrer ou se bioaccumuler dans la chaîne alimentaire.

### ▪ Ecotoxicité aquatique

En l'absence de donnée expérimentale évaluant l'écotoxicité du 1,3-butadiène, deux approches ont été considérées : estimer l'écotoxicité de la substance via des modèles QSAR pour estimer celle du 1,3-butadiène.

#### ○ Organismes de la colonne d'eau

##### - Ecotoxicité aiguë

La toxicité aiguë du 1,3-butadiène a été estimée par QSAR. La plus faible donnée étant une  $EC_{50}$  (72 h) à  $32,6 \text{ mg.L}^{-1}$  obtenue pour les algues.

##### - Ecotoxicité chronique

La toxicité chronique du 1,3-butadiène a été estimée par QSAR. La plus faible donnée étant une NOEC (28 j) à  $4,4 \text{ mg.L}^{-1}$  obtenue pour les poissons d'eau douce (*B. rerio*, *P. promelas*).

#### ○ Organismes benthiques

##### - Ecotoxicité aiguë

Aucune donnée valide de toxicité aiguë n'a été trouvée dans la littérature scientifique consultée.

##### - Ecotoxicité chronique

Aucune donnée valide de toxicité chronique n'a été trouvée dans la littérature scientifique consultée.

# 1,3-BUTADIÈNE

## ▪ Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris les prédateurs

En raison des propriétés physico-chimiques du 1,3-butadiène, et notamment de sa volatilité, il n'existe, pour les milieux terrestres, aucun résultat d'essai d'écotoxicité disponible dans la littérature scientifique consultée.

### - Ecotoxicité aiguë

Aucune donnée valide de toxicité aiguë n'a été trouvée dans la littérature.

### - Ecotoxicité chronique

Aucune donnée valide de toxicité chronique n'a été trouvée dans la littérature.

## ▪ PNEC

Substances chimiques (n° CAS)	Compartiment	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
1,3-butadiène (106-99-0)	PNEC <sub>eau douce</sub>	1000	32,6	µg.L <sup>-1</sup>	EC (2002)
	PNEC <sub>eau marine</sub>	10 000	3,26	µg.L <sup>-1</sup>	INERIS (2019)
	PNEC <sub>sed eau douce</sub>	Coefficient de partage	62,1	µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment humide	EC (2002)
	PNEC <sub>sed eau marine</sub>		6,21		INERIS (2019)
	PNEC <sub>sol</sub>	Coefficient de partage	45,6	µg.kg <sup>-1</sup> de sol humide	EC (2002)
	PNEC <sub>orale</sub>	Les propriétés physico-chimiques du 1,3-butadiène, et notamment sa forte volatilité et de son faible log Kow (= 1,99) indiquent un faible potentiel de bioaccumulation. Il n'est ainsi pas nécessaire de procéder à une évaluation de l'empoisonnement secondaire (EC, 2002)			

# 1,3-BUTADIÈNE

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1 Identification/caractérisation

Tableau 1 : Nom et principaux synonymes du 1,3-butadiène, numéros d'identification

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
1,3-Butadiène	106-99-0	203-450-8	Buta-1,3-diene	Gaz incolore
C <sub>4</sub> H <sub>6</sub>			Alpha, gamma-butadiène	
H <sub>2</sub> C=CH – CH=CH <sub>2</sub>			Divinyle	
			Erythrène	
			Vinyléthylène	
			Diéthylène	
			Biethylene	
			Bivinyll	
			Pyrrolylene	

(\*) dans les conditions ambiantes habituelles

#### Impuretés

La pureté du 1,3-butadiène est toujours au moins égale voire supérieure à 99 %, et se situe d'une manière générale entre 99,5 et 99,9 % suivant le mode de fabrication. Les impuretés sont les suivantes :

- butènes : 0,4 % max
- 1,2-butadiène : 20 ppm
- butadiène dimère : 0,05 % max
- 4-vinylcyclohexène : 0,001 à 0,008 %
- peroxydes (mesurés comme de l'eau oxygénée) : 5 ppm
- acétylène : 25 ppm max
- sulfure : 2 ppm
- résidus non volatils : 500 ppm max
- carbinol (comme l'acétaldéhyde) 25 ppm max
- propadiène : 10 ppm max
- eau : traces.

Le 1,3-butadiène commercialisé contient toujours un inhibiteur de polymérisation, souvent le *p*-tert-butylcathécol (TBC).

# 1,3-BUTADIÈNE

## 1.2 Principes de production

### 1.2.1 Procédés actuels

Le 1,3-butadiène est produit commercialement selon 3 procédés (White, 2007) :

- La déshydrogénation catalytique du n-butane et du n-butène (procédé de Houdry).
- La déshydrogénation oxydante du n-butène (procédé Oxo-D ou D-O-X).
- Le vapocraquage des hydrocarbures paraffiniques, en qualité de sous-produit de la fabrication d'éthylène, représente 95% de la production mondiale du 1,3-butadiène. Le vapocraquage est un procédé pétrochimique qui consiste en la pyrolyse d'hydrocarbures saturés issus du gaz naturel ou du pétrole, en présence de vapeur d'eau et à une température comprise entre 790 et 830°C. Il produit en premier lieu l'éthylène, mais aussi le propylène et secondairement une coupe C<sub>4</sub> riche en butadiène et une coupe C<sub>5</sub> (hydrocarbures à cinq carbones ou plus) à forte teneur en aromatiques et plus particulièrement en benzène.

### 1.2.2 Nouveaux procédés : biosources (INRS, 2017)

En 2011, le développement d'un procédé de production de 1,3-butadiène destiné au marché du caoutchouc a été mis au point à partir de procédés de production biologiques d'oléfines légères (isobutène, propylène). Ce procédé permet la conversion de ressources renouvelables en 1,3-butadiène. Fin 2013, il a été annoncé la mise en place d'un projet pour développer une filière de production de 1,3-butadiène biosourcé.

La production commerciale de 1,3-butadiène biosourcé est prévue en 2019.

## 1.3 Utilisations et restrictions d'usages

### 1.3.1 Utilisations

Le 1,3-butadiène est principalement utilisé dans la fabrication des caoutchoucs synthétiques : caoutchouc butadiène-styrène, caoutchouc polybutadiène, latex butadiène-styrène, caoutchouc polychloroprène, caoutchouc nitrile. Il entre aussi dans la composition de résines thermoplastiques telles que le polystyrène-choc et l'ABS (acrylonitrile-butadiène-styrène). C'est aussi un intermédiaire dans la fabrication du Nylon (adiponitrile).

Les produits finis contenant du 1,3-butadiène entrent dans la fabrication de nombreux produits industriels et de consommation (automobiles, matériaux de construction, appareils ménagers, équipements informatiques, vêtements).

# 1,3-BUTADIÈNE

## 1.3.2 Restrictions d'usage et principaux textes réglementaires

- Le 1,3-butadiène a été inclus dans la liste CoRAP (Community Rolling Action Plan) et a fait l'objet d'une évaluation par l'Allemagne en 2014 en raison de la forte exposition potentielle des travailleurs (ECHA, 2015).
- Le 1,3-butadiène est classé comme cancérogène 1A et mutagène 1B, et les restrictions de l'annexe XVII de REACH pour ce type de substances s'appliquent.
- Le 1,3-butadiène est cité dans l'annexe VI « mesures des précurseurs de l'ozone » de la Directive 2002/3/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.
- Le 1,3-butadiène est cité dans la Directive n°2008/50/CE du 21/05/08 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (Annexe X : mesures des précurseurs de l'ozone).
- La Directive 2002/72/CE concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires stipule que la quantité maximale de 1,3-butadiène autorisée dans le matériau ou le produit fini est de 1 mg/kg ou la limite de migration spécifique (LMS) dans les aliments ne doit pas être décelable (LD= 0,02 mg/kg, tolérance analytique comprise).
- Selon l'arrêté du 19/04/17 relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant : le 1,3-butadiène fait partie des substances faisant l'objet de la stratégie nationale de surveillance sur des sites autres que ruraux.

## 1.4 Principales sources d'exposition

Étant donné sa forte volatilité et sa faible solubilité dans l'eau, le 1,3-butadiène se retrouve essentiellement dans l'atmosphère. Les sources d'exposition sont exclusivement anthropiques : fabrication de caoutchoucs, résines, émulsions latex-styrène-butadiène et néoprène, échappement de moteurs automobiles, fumée de cigarettes, combustion des plastiques et caoutchoucs.

Les expositions au 1,3-butadiène les plus importantes se retrouvent en milieu professionnel, et peuvent être rencontrées au cours de la production/transport/stockage du 1,3-butadiène, lors de la fabrication de polymères, la manufacture de produits en plastique et en caoutchouc, ainsi que lors de l'utilisation /manipulation de GPL (INRS, 2017).

Les nombreuses campagnes de mesures du 1,3-butadiène, réalisées en France par plusieurs AASQA (Association agréée de surveillance de la qualité de l'air) et/ou laboratoires de recherche, ont montré que, quelle que soit la typologie des sites de mesure, les concentrations en 1,3-butadiène conduisaient fréquemment à des dépassements de VTR.

Le 1,3-butadiène a été classé par l'Anses comme « polluant prioritaire pour une hiérarchisation en vue d'une surveillance » (ANSES, 2018).

# 1,3-BUTADIÈNE

## Concentrations ubiquitaires

Tableau 2 : Concentrations habituellement retrouvées dans les milieux en l'absence de source connue en 1,3-butadiène

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence
<b>Air</b>		
Air extérieur	<b>Zone rurale - France</b> Données compilées pour 2 sites investigués pour un total de 3 campagnes entre 2009 et 2012 (1 point de mesure par jour, de 20 minutes, tous les 3 jours, pendant 2 ans) : - <u>Gamme de concentrations mesurées</u> : de 0,01 à 0,5 µg.m <sup>-3</sup> - <u>Concentrations moyennes journalières</u> : comprises entre 0,01 et 0,03 µg.m <sup>-3</sup>	EMEP, 2019
	<b>Zone urbaine ou péri-urbaine - France</b> Données compilées de 44 campagnes de mesures (revue bibliographique de 43 campagnes réalisées par 6 AASQA et 1 par un laboratoire de recherche) effectuées entre 2006-2016 : - Moyenne des moyennes des campagnes en milieu urbain : 0,12 µg.m <sup>-3</sup> - Maximum des moyennes des campagnes en milieu urbain : 0,19 µg.m <sup>-3</sup> Ces résultats sont accompagnés, dans la publication, d'un graphe de distribution des concentrations moyennes mesurées par campagne (diagrammes en boîte) selon les différentes typologies et influences.	ANSES, 2018
Air intérieur*	<b>Habitations - International</b> Données compilées (revue bibliographique d'études, n=21) sur 11 grandes villes à l'international (USA, Canada, Royaume-Uni et Suède), obtenues entre 1999 et 2009 : Moyennes des campagnes comprises entre 0,06 et 1,2 µg.m <sup>-3</sup>	CAREX Canada ; Huy <i>et al.</i> , 2018
	<b>Bureaux - International</b> Données compilées (revue bibliographique d'études, n=3) sur 2 grandes villes à l'international (USA, Royaume-Uni), obtenues entre 1999 et 2007 : Moyennes des campagnes comprises entre 0,08 et 0,3 µg.m <sup>-3</sup>	Huy <i>et al.</i> , 2018
	<b>Véhicules - International</b> Données compilées (revue bibliographique d'études, n=7) sur 6 grandes villes à l'international (USA, Royaume-Uni, Irlande, Suède), obtenues entre 1994 et 2006 : Moyennes des campagnes comprises entre 0,13 et 3,53 µg.m <sup>-3</sup>	Huy <i>et al.</i> , 2018
	<b>Restaurants et bars - International</b> Données compilées (revue bibliographique d'études, n=7) sur 2 grandes villes à l'international (Royaume-Uni, Irlande), obtenues entre 1999 et 2004 : Moyennes des campagnes comprises entre 0,22 et 2,25 µg.m <sup>-3</sup>	Huy <i>et al.</i> , 2018

# 1,3-BUTADIÈNE

Milieu	Concentrations ou gamme de concentrations	Référence
<b>Eau</b>		
Eau de surface	Pas de valeurs attendues en l'absence d'une pollution spécifique (< LD)	\
Eau souterraine	Pas de valeurs attendues en l'absence d'une pollution spécifique (< LD)	\
<b>Sol</b>		
	Pas de valeurs attendues en l'absence d'une pollution spécifique (< LD)	\
<b>Sédiment</b>		
	Pas de valeurs attendues en l'absence d'une pollution spécifique (< LD)	\

\* **Nota Bene** : Les concentrations dans les milieux clos peuvent être influencées, dans certains cas, par la fumée de cigarette ou la combustion de bois pour le chauffage.

## 2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

### 2.1 Paramètres physico-chimiques

Tableau 3 : Principaux paramètres physico-chimique pour la (ou les) substance(s) d'intérêt

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
<b>Facteur de conversion</b> (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 2,25 mg.m <sup>-3</sup> 1 mg.m <sup>-3</sup> = 0,44 ppm		
<b>Seuil olfactif (ppm)</b>	0,5 à 2,0 <sub>(1)</sub>		INRS, 2012
<b>Masse molaire</b> (g.mol <sup>-1</sup> )	54,09		ATSDR, 2012 ; HSDB, 2015 ; INRS, 2012
<b>Point d'ébullition (°C)</b> (à pression normale)	- 4,4		ATSDR, 2012 INRS, 2012 ; Verschuere, 2001
<b>Pression de vapeur</b> (Pa)	2,8.10 <sup>5</sup> à 25 °C		ATSDR, 2012 ; HSDB, 2015

# 1,3-BUTADIÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
<b>Densité</b> -vapeur (par rapport à l'air)  -liquide	1,87  $d^{20}_4$ : 0,62		HSDB, 2015 ; IUCLID, 2000 ; Prager, 1995 ; Verschueren, 2001
<b>Tension superficielle</b> (N.m <sup>-3</sup> )	Non concerné <sup>(1)</sup>		
<b>Viscosité dynamique</b> (Pa.s)	$7,5 \cdot 10^{-6}$ <sup>(2)</sup>		HSDB, 2015 ; Prager, 1995
<b>Solubilité</b> (mg.L <sup>-1</sup> ) dans l'eau	500 à 735 à 20 °C		HSDB, 2015 ; IUCLID, 2000 ; Prager, 1995 ; Verschueren, 2001
<b>Log Kow</b>	1,85 (mesuré)  1,99 (calculé)	1,902 - 1,99 (calculé)	ATSDR, 2012 ; HSDB, 2015 ; IUCLID, 2000 ; OMS CICAD, 2001 ; Verschueren, 2001
<b>Koc</b> (L.kg <sup>-1</sup> )	51,6		EC, 2002
<b>Coefficient de partage sol-eau</b> : Kp_sol(L.kg <sup>-1</sup> )	<sup>(3)</sup>		
<b>Coefficient de partage sédiments-eau</b> : Kp_sed (L.kg <sup>-1</sup> )	<sup>(3)</sup>		
<b>Coefficient de partage Matière en Suspension-eau</b> : Kp_susp (L.kg <sup>-1</sup> )			
<b>Constante de Henry</b> (Pa.m <sup>3</sup> .mol <sup>-1</sup> )	7 255 <sup>(4)</sup>	7 050 - 7 460	ATSDR, 2012 ; OMS CICAD, 2001

# 1,3-BUTADIÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Coefficient de diffusion dans l'air ( $\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$ )	Non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'eau ( $\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$ )	Non disponible		
Coefficient de diffusion à travers le / adsorption sur PEHD ( $\text{m}^2.\text{j}^{-1}$ )	Non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse ( $\text{cm}.\text{h}^{-1}$ )	$2,3.10^{-2}$		US EPA, 1992

Choix des valeurs :

(1) Dans les conditions ambiantes habituelles, le 1,3-butadiène est gazeux.

(2) Phase gazeuse.

(3) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante :  $K_d = \text{foc} \times K_{oc}$  (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesures de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996) de 0,02 pour foc\_sol, de 0,05 pour foc\_sed, de 0,1 pour foc\_mes, peut être utilisée.

(4) Valeur égale à la moyenne des valeurs arithmétiques citées dans l'intervalle.

## 2.2 Comportement

### 2.2.1 Dans l'eau

Dans l'eau, le 1,3-butadiène évolue rapidement par volatilisation L'absence du groupement fonctionnel hydrolysable indique que la substance n'est pas susceptible d'être dégradée par hydrolyse dans l'environnement. La valeur de  $K_{oc}$  disponible ( $51,6 \text{ L}.\text{kg}^{-1}$ ) indique une faible adsorption sur les sédiments ou les particules en suspension (E.C., 2002).

### 2.2.2 Dans les sols

Le 1,3-butadiène s'adsorbe peu dans les sols. Il est modérément mobile et a peu de chances de contaminer les eaux souterraines (OMS IPCS, 2001). Il se volatilise rapidement (HSDB, 2015).

# 1,3-BUTADIÈNE

## 2.2.3 Dans l'air

Le 1,3-butadiène se répartit dans l'atmosphère sous forme gazeuse. Il est dégradé par les radicaux hydroxyles principalement, et par l'ozone, les radicaux nitrates et l'oxygène dans une moindre mesure. Ses produits de dégradation sont l'acroléine et le formaldéhyde (OMS CICAD, 2001). D'après des modélisations, 99,97 % du 1,3-butadiène rejeté dans l'environnement se trouve dans le compartiment air (EC, 2002).

## 2.3 Persistance

### 2.3.1 Dégradation abiotique

Dans l'air, la demi-vie du 1,3-butadiène est calculée à 37 h pour sa réaction avec l'ozone (constante cinétique égale à  $7,5 \cdot 10^{-18}$  cm<sup>3</sup>/molécule.s), à 6 heures pour sa réaction avec les radicaux hydroxyles (constante cinétique égale à  $6,6 \cdot 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/molécule.s) et à 14 h pour sa réaction avec les radicaux nitrates (constante cinétique égale à  $5,6 \cdot 10^{-14}$  cm<sup>3</sup>/molécule.s) (HSDB, 2015).

Concernant la volatilisation du 1,3-butadiène à partir de l'eau, sa demi-vie est modélisée à 1 h en rivière et 70 h dans un lac. Lorsqu'il est fixé aux sédiments, la demi-vie du 1,3-butadiène est estimée entre 41,5 et 125 jours (HSDB, 2015). Dans le sol, elle est estimée entre 7 et 41,5 jours (OMS CICAD, 2001).

### 2.3.2 Biodégradation

Les informations sur la biodégradation du 1,3-butadiène sont peu nombreuses. Les essais sont de fait difficiles à réaliser compte tenu de la forte volatilité de la substance (EC, 2002). Des cultures bactériennes pures isolées à partir d'échantillons d'eau provenant d'un lac et d'échantillons de sols prélevés dans le New Jersey (États-Unis) se sont révélées capables de dégrader le 1,3-butadiène (Hou *et al.*, 1979 ; Hou *et al.*, 1983).

La demi-vie en condition aérobie est de 7 jours et de 28 jours en milieu anaérobie (Capel et Larson, 1995).

## 2.4 Bio-accumulation et métabolisme

### 2.4.1 Organismes aquatiques

Aucun facteur de bioconcentration mesuré (BCF) n'est disponible pour le 1,3-butadiène. Seules les valeurs calculées suivantes sont publiées :

- un BCF de 13 a été calculé pour *Pimephales promelas* exposé pendant 304 jours (US EPA, 1991)
- Hansch et Leo, 1982 donnent un BCF sur poisson égal à 19,1

# 1,3-BUTADIÈNE

- En utilisant l'équation du Technical Guidance Document (TGD) (CE, 2003), un BCF de 9,8 peut être estimé

Les faibles valeurs estimées pour le BCF indiquent une faible probabilité pour que le 1,3-butadiène se bioconcentre ou se bioaccumule dans la chaîne alimentaire.

## 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucune donnée concernant la bioaccumulation du 1,3-butadiène dans les organismes terrestres n'a été trouvée dans la littérature scientifique consultée.

## 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ANSES, 2011 ; ATSDR, 2012 ; EC, 2002 ; IARC, 2012 ; INRS, 2012, 2017 ; OMS CICAD, 2001 ; US EPA (IRIS), 2002). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

### 3.1 Devenir dans l'organisme

La principale voie d'exposition est l'inhalation.

#### 3.1.1 Études chez l'homme

##### 3.1.1.1 Absorption

La principale voie d'**absorption** du 1,3-butadiène est la voie respiratoire. Une étude réalisée chez le volontaire sain exposé à 2 ppm pendant 20 minutes a montré que l'absorption était comprise entre 18 et 74 % (Lin *et al.*, 2001).

La voie d'entrée cutanée, bien que théoriquement probable, est très peu documentée.

##### 3.1.1.2 Distribution

La formation d'adduits à l'hémoglobine a été montrée chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène (Boysen *et al.*, 2011). Les coefficients de partage sont élevés pour les graisses (18,4) et similaires pour les tissus bien ou faiblement perfusés, respectivement 0,69 ou 0,72 (Brochot *et al.*, 2007).

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.1.1.3 Métabolisme

Selon les données disponibles le schéma métabolique du 1,3-butadiène est le même pour l'homme et les différentes espèces animales (Krause et Elfarra, 1997). Le 1,3-butadiène est métabolisé sur l'une des deux doubles liaisons en 1,2-époxy-3-butène (EB) sous l'action des cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP2A6) puis sur la deuxième double liaison sous l'influence du CYP2E1 et pour une part plus faible du CYP2A et CYP2C9 en 1,2,3,4-diépoxybutane (DEB) ou hydrolysé par l'époxyde hydrolase en 1,2-dihydroxy-3-butène (B-diol) pour former du 1,2-dihydro-3,4-époxybutane (EB-diol) (Krause et Elfarra, 1997 ; Seaton *et al.*, 1995). Le B-diol peut également être métabolisé par l'alcool déshydrogénase (ADH) et le cytochrome P450 (CYP2E1) pour former la 1-hydroxy-3-butène-2-one (hydroxyméthylvinyle cétone) HMVK).

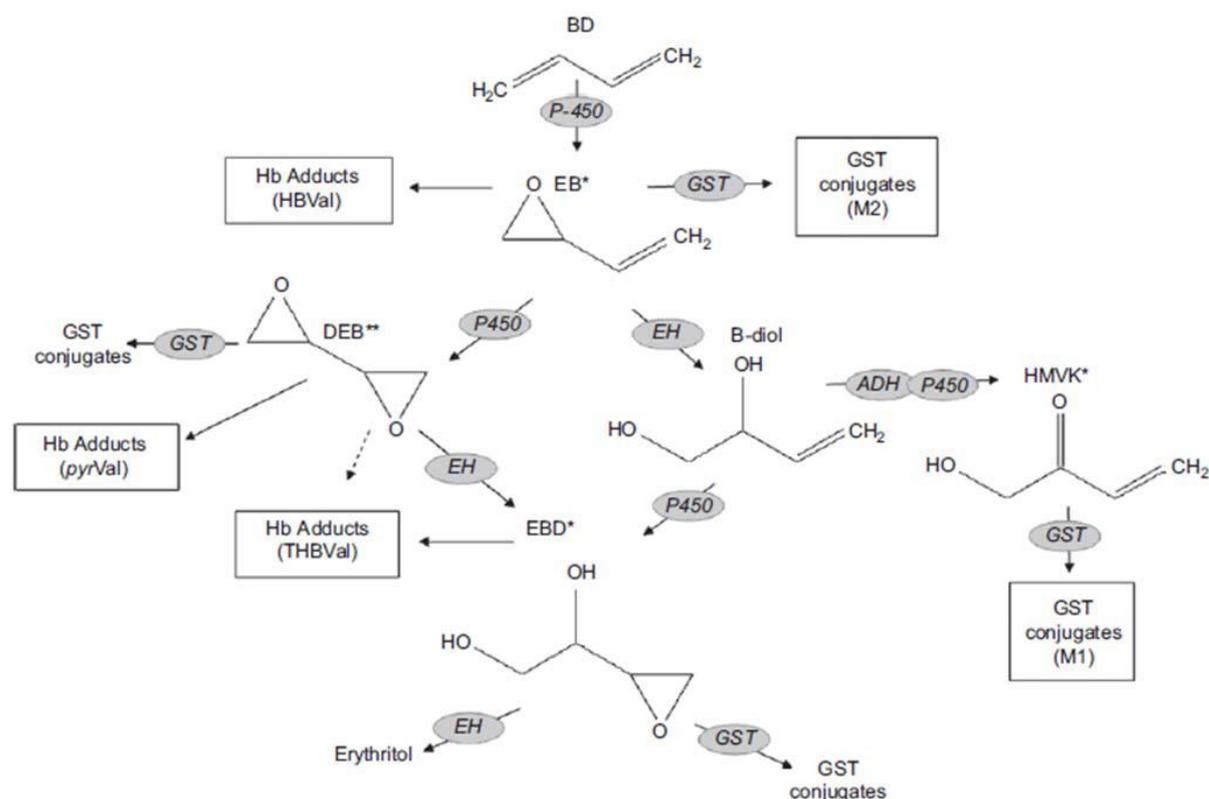


Figure 1 : Métabolisme du 1,3-butadiène (Kirman *et al.*, 2010)

BD : 1,3-butadiène ; EB : 1,2-époxy-3-butène (monoépoxyde) ; B-diol : 1,2-dihydroxy-3-butène ; DEB : 1,2,3,4-diépoxybutane (diépoxyde) ; EBD ou EB-diol : 1,2-dihydroxy-3,4-époxybutane ; HMVK : 1-hydroxy-3-butène-2-one

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.1.1.4 Elimination

Le 1,3-butadiène est éliminé essentiellement par l'air expiré sous forme de CO<sub>2</sub>, et dans les urines après transformation par les glutathion S-tranfêrases (GST) sous forme de métabolites formés par conjugaison du butènediol et de l'époxybutène avec le glutathion (INRS, 2012 ; INSERM, 2001).

**Résumé :** Chez l'homme, le 1,3-butadiène est absorbé par inhalation. Les métabolites mis en évidence sont le 1,2-époxy-3-butène, le 1,2,3,4-diépoxybutane et le 3-butène-1,2-diol. Le 1,3-butadiène est éliminé essentiellement sous forme de CO<sub>2</sub>, et dans les urines, après conjugaison avec le glutathion.

## 3.1.2 Études chez l'animal

### 3.1.2.1 Absorption

La cinétique d'absorption par voie pulmonaire a été évaluée chez différentes espèces et semble montrer une diminution de la quantité relative absorbée lorsque la concentration augmente ; l'absorption est plus importante chez les rongeurs que chez les primates (ANSES, 2011).

### 3.1.2.2 Distribution

Chez des souris ou des rats, après inhalation, le 1,3-butadiène se **distribue** largement dans les tissus : le sang, le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas (INRS, 2012). La formation des adduits à l'hémoglobine des métabolites époxydes du 1,3-butadiène a été observée chez les souris avec un taux plus important que chez l'homme (Boysen *et al.*, 2007 ; Recio *et al.*, 1992).

### 3.1.2.3 Métabolisme

Chez des rats mâles Sprague-Dawley co-exposés au styrène et au 1,3-butadiène, il a été observé une inhibition compétitive du métabolisme du 1,3-butadiène pour des concentrations jusqu'à 90 ppm de styrène (Laib *et al.*, 1992). Ces données tendent à montrer l'implication de plusieurs mono-oxygénases à cytochrome P450 dans le métabolisme du 1,3-butadiène dont le CYP2E1 et CYP2A5 dans le foie et les poumons et le CYP 4B1 dans les reins chez la souris, (ATSDR, 2012 ; Elfarra *et al.*, 2001).

### 3.1.2.4 Elimination

L'élimination suit les mêmes voies que chez l'homme.

**Résumé :** Chez l'animal, après inhalation, le 1,3-butadiène se distribue dans la plupart des organes. Le taux de formation d'adduits à l'hémoglobine est plus important que chez l'homme.

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.2 Toxicologie aiguë

### 3.2.1 Études chez l'homme

#### 3.2.1.1 Inhalation

Chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène, des irritations oculaires et des voies respiratoires supérieures à des niveaux d'exposition non précisés ont été observées (Wilson, 1944). Certains patients ont décrit des accès de toux, une fatigue et une somnolence qui disparaissent à l'arrêt de l'exposition. Carpenter *et al.*, 1944 ont décrit une irritation des yeux et des difficultés de concentration chez deux hommes exposés pendant 6 à 7 heures à 2 000 et 4 000 ppm (4 500 et 9 000 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène.

#### 3.2.1.2 Voie orale

A notre connaissance, il n'existe pas de données.

#### 3.2.1.3 Voie cutanée

Par **voie cutanée**, le 1,3-butadiène semble peu irritant pour la peau. Cependant, le contact avec le gaz peut entraîner des brûlures par le froid (INRS, 2012). Il n'existe pas de données sur la sensibilisation (ANSES, 2011).

**Résumé : Chez l'homme, le 1,3-butadiène entraîne des irritations oculaires et des voies respiratoires supérieures. Il a également une action délétère sur le système nerveux central. Par voie cutanée, le 1,3-butadiène semble peu irritant pour la peau.**

### 3.2.2 Études chez l'animal

#### 3.2.2.1 Inhalation

La toxicité aiguë **par inhalation** semble faible. En 1969, Shugaev a calculé des CL<sub>50</sub> de 122 000 ppm (274 500 mg.m<sup>-3</sup>) chez la souris pour une exposition de 2 heures et de 129 000 ppm (590 250 mg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition de 4 heures chez le rat (Shugaev, 1969). Les signes principaux sont une irritation des yeux et du tractus respiratoire, une irritation cutanée et des troubles du système nerveux central.

Une exposition par inhalation provoque également une conjonctivite chez la souris (90 000 - 140 000 ppm) et chez le lapin (150 000 - 250 000 ppm) (INRS, 2012).

#### 3.2.2.2 Voie orale

Par **voie orale**, des DL<sub>50</sub> de 5 480 mg.kg<sup>-1</sup> chez le rat et de 3 210 mg.kg<sup>-1</sup> chez la souris ont été déterminées (IUCLID, 2000).

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.2.2.3 Voie cutanée

A notre connaissance, il n'existe pas de données.

**Résumé :** Chez l'animal, la toxicité aiguë par inhalation semble faible. Les signes cliniques principaux à fortes concentrations sont une irritation des yeux, du tractus respiratoire, de la peau et des troubles du système nerveux central. Par voie orale, la toxicité aiguë apparaît aussi faible.

## 3.3 Toxicologie chronique

### 3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

#### 3.3.1.1 Études chez l'homme

La toxicité du 1,3-butadiène s'exerce essentiellement après inhalation. Checkoway et Williams, 1982 ont trouvé des changements minimes des paramètres hématologiques chez huit travailleurs exposés par inhalation à environ 20 ppm de 1,3-butadiène (44 mg.m<sup>-3</sup>), 14 ppm de styrène (60 mg.m<sup>-3</sup>) et 0,03 ppm de benzène (0,1 mg.m<sup>-3</sup>) par rapport à 145 travailleurs exposés aux mêmes composés respectivement à moins de 2 ppm (4,4 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène, 2 ppm (8,5 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène et 0,1 ppm (0,3 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène. Une légère diminution du nombre des globules rouges, des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles ainsi que de l'hémoglobine a été observée chez les travailleurs les plus exposés. Une étude récente menée par Tsai *et al.*, 2005 ne rapporte pas de lien entre l'exposition au 1,3-butadiène et le développement d'anomalies hématologiques chez des ouvriers de la pétrochimie à l'est de Houston au Texas.

Dans une étude épidémiologique rétrospective, un excès de mortalité par pathologies cardiovasculaires a été observé chez des travailleurs d'une usine de caoutchouc exposés par inhalation, entre autres, au 1,3-butadiène (Matanoski *et al.*, 1990 ; McMichael *et al.*, 1974). Des effets neurotoxiques sont également rapportés par certains auteurs (Cheng *et al.*, 2004 ; Khalil *et al.*, 2007).

**Résumé :** Chez l'homme, la toxicité s'observe essentiellement par inhalation. Des effets hématologiques minimes sont retrouvés (20 ppm) ainsi que des effets cardiovasculaires ou neurotoxiques potentiels.

#### 3.3.1.2 Études chez l'animal

La toxicité du 1,3-butadiène s'exerce essentiellement après inhalation. Les effets observés sont plus importants chez les souris que chez les rats.

Dans une première étude (NTP, 1984), des souris B6C3F1 ont été exposées 5 j/sem., 6 h/j à des concentrations de 625 ou 1 250 ppm (1 400 ou 2 810 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène pendant

# 1,3-BUTADIÈNE

60 semaines. Cette durée d'exposition courte est justifiée en raison de la survie réduite des souris à ces deux concentrations du fait du développement de tumeurs malignes dans plusieurs organes. Un lot n'est pas exposé et sert de témoin pour l'étude. Aux deux concentrations, 625 ou 1 250 ppm (1 400 ou 2 810 mg.m<sup>-3</sup>), une atrophie ovarienne et à un moindre degré testiculaire est observée. Une nécrose du foie (différentes localisations) est rapportée pour les deux concentrations chez les mâles et à la plus forte concentration chez les femelles. Pour une concentration de 1 250 ppm (2 810 mg.m<sup>-3</sup>) des modifications importantes des cavités nasales : inflammation chronique, fibrose, métaplasie des cartilages, métaplasie osseuse, atrophie de l'épithélium sensoriel sont observées. Une hyperplasie du pré-estomac et de l'épithélium respiratoire est également notée. Aucune de ces lésions n'est observée dans le lot témoin. De cette étude, il est proposé un LOAEL de 625 ppm (1 400 mg.m<sup>-3</sup>) pour l'atrophie des gonades dans les deux sexes.

Au cours d'une seconde étude (NTP, 1993), les souris ont été exposées à des concentrations plus faibles (6,25 - 20 - 62,5 - 200 - 625 ppm soit 14 - 45 - 141 - 450 - 1 400 mg.m<sup>-3</sup>) selon le même protocole pendant 104 semaines. La survie est significativement diminuée dès 20 ppm (45 mg.m<sup>-3</sup>). Une atteinte des gonades est rapportée chez les mâles et les femelles. Chez les femelles, une atrophie des ovaires et de l'utérus se manifeste dès 6,25 ppm (14 mg.m<sup>-3</sup>) avec au terme des deux ans une impossibilité de se reproduire. Chez les mâles, l'atrophie des testicules est observée pour les concentrations de 200 ppm et 625 ppm (450 et 1 400 mg.m<sup>-3</sup>). Une atteinte de la moelle osseuse (atrophie, anémie régénérative) est rapportée à partir de 62,5 ppm (141 mg.m<sup>-3</sup>) (Melnick et Huff, 1992).

Une anémie macrocytaire mégaloblastique est observée chez des souris B6C3F1 et NIH exposées à 1 250 ppm (2 810 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène pendant 6 à 24 semaines (Irons *et al.*, 1986a, b).

Crouch *et al.*, 1979 ont exposé des rats Sprague-Dawley pendant 13 semaines 6 h/j, 5 j/sem. à des concentrations de 0, 1 000, 2 000, 4 000 ou 8 000 ppm (0, 2 250, 4 500, 9 000 ou 18 000 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène. Aucune anomalie n'est observée pour les paramètres hématologiques mesurés (nombre d'érythrocytes, activité des cholinestérases cérébrales, fragilité osmotique des érythrocytes, phagocytose des polynucléaires neutrophiles). Les autres paramètres comme le gain de poids, la consommation de nourriture ou l'examen anatomopathologique des organes ne sont pas altérés.

Dans une étude exposant des souris B6C3F1 6 h/j, 5 j/sem. pendant 6 à 31 semaines à une concentration de 1 250 ppm (2 810 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène, Leiderman *et al.*, 1986 observent une diminution des cellules souches hématopoïétiques de la rate, suggérant des effets hématotoxiques par le 1,3-butadiène. Owen *et al.* (1987, 1990) ont rapporté les résultats de l'étude de l'inhalation chronique (2 ans) de 1,3-butadiène chez des rats Sprague-Dawley exposés à 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 250 ou 18 000 mg.m<sup>-3</sup>). Entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> mois, chez les rats du lot exposé à 8 000 ppm (18 000 mg.m<sup>-3</sup>), une sécrétion excessive au niveau des yeux et du nez ainsi qu'une discrète ataxie sont observés. Dans ce lot, le poids du foie est augmenté à 52 semaines comme à 105 semaines. Les poids absolu et relatif des reins

# 1,3-BUTADIÈNE

sont aussi augmentés et associés à une nécrose. Aucune atrophie des organes de la reproduction n'est observée, mais la présence de tumeurs est rapportée (Owen *et al.*, 1987 ; Owen et Glaister, 1990).

**Résumé :** Chez l'animal, les effets induits par inhalation sont : une nécrose hépatique, une atrophie des organes génitaux, des altérations des cavités nasales (inflammation, fibrose, métaplasie...), une hyperplasie de l'estomac et de l'épithélium respiratoire, quelques altérations hématologiques telles qu'une anémie macrocytaire mégaloblastique et des altérations rénales.

## Effets systémiques

Tableau 4 : Synthèse des taux d'absorption et organes cibles en fonction des voies d'exposition

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible
		Homme	Animal	
1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation	18-74 %	ND	Sang, tractus respiratoire, système de reproduction, foie, reins,
	Ingestion	ND	ND	ND
	Cutanée	ND	ND	ND

ND : non déterminé

### 3.3.2 Effets cancérigènes

#### 3.3.2.1 Études principales

##### 3.3.2.1.1 Études chez l'homme

Plusieurs études chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (styrène-butadiène) ou utilisant du butadiène monomère ont été publiées. Les éléments présentés sont issus des principales conclusions de l'IARC, 2012.

Les principales études épidémiologiques concernent trois cohortes de travailleurs de l'industrie du butadiène monomère (Divine et Hartman, 2001 ; Tsai *et al.*, 2001 ; Ward *et al.*, 1995), et deux cohortes de l'industrie du caoutchouc synthétique (Matanoski et Schwartz, 1987 ; Matanoski *et al.*, 1990 ; Matanoski *et al.*, 1993 ; McMichael *et al.*, 1974 ; McMichael *et al.*, 1976 ; Meinhardt *et al.*, 1982). Les données des études de Meinhardt *et al.*, 1982 et de Matanoski *et al.*, 1982, ont été actualisées par Delzell *et al.*, 1996a et Delzell *et al.*, 1996b.

# 1,3-BUTADIÈNE

L'examen actualisé de plus de 17 000 employés de l'industrie du caoutchouc synthétique nord-américaine et canadienne a permis de mettre en évidence une augmentation de mortalité avec un excès de 40 % de leucémies et l'existence d'une relation dose réponse (Cheng *et al.*, 2007 ; Delzell *et al.*, 2006 ; Sathiakumar et Delzell, 2007). Un large excès de mortalité par leucémie est retrouvé chez les travailleurs les plus exposés (zones avec les niveaux d'exposition les plus élevées, durée d'exposition la plus longue). Ces excès sont attribués aux leucémies lymphoïdes<sup>1</sup> ou myéloïdes<sup>2</sup> chroniques avec une relation dose-réponse significative entre l'exposition cumulée au butadiène et la mortalité par leucémie (IARC, 2012). Les analyses les plus récentes ont montré que les leucémies étaient induites par l'exposition au butadiène indépendamment des expositions au benzène, styrène ou diméthyl-dithiocarbamate (Cheng *et al.*, 2007 ; Delzell *et al.*, 2006).

L'étude de Delzell *et al.*, 1996a est une étude de cohorte rétrospective menée sur 5 359 employés issus de 8 usines de fabrication du caoutchouc (6 américaines et 2 canadiennes). Les employés ont été exposés sur des périodes comprises entre 1 et 49 ans. Les niveaux d'exposition en butadiène ont été précisés sur les usines américaines et sont exprimés en exposition cumulée par année et par secteur d'activité. Des co-expositions au styrène, benzène, hexane, cyclohexane et 1-butène ont été également identifiées. Un suivi de la mortalité toutes causes, pour tous les types de cancers, pour les lymphosarcomes, pour les autres cancers hématopoïétiques et pour les leucémies a été réalisé. Aucune relation n'a été constatée entre l'exposition au 1,3-butadiène et la mortalité due à toutes causes et liée à tous types de cancers. En revanche, en ce qui concerne la mortalité induite par les leucémies seules dans l'ensemble de la cohorte, le SMR calculé est 131 (IC à 95 % : 97-174). L'association entre l'exposition au 1,3-butadiène et la mortalité par leucémie est plus importante pour les individus ayant travaillé à l'heure et pendant une longue durée. Cette relation est également plus forte pour les salariés étant décédés après 1985, pour ceux ayant été embauchés entre 1950 et 1959 et pour ceux décédés avant l'âge de 55 ans. Enfin, pour les individus ayant travaillé dans les 3 secteurs d'activités suivant, polymérisation, laboratoire de maintenance et autres laboratoires, le taux de mortalité par leucémie est important et les résultats sont respectivement les suivants : SMR : 251 (IC à 95 % : 140-414) ; SMR : 265 (IC à 95 % : 141-453) et SMR : 431 (IC à 95 % : 207-793). Dans ces 3 secteurs d'activité, les employés ont été exposés au 1,3-butadiène, à des fortes concentrations.

L'association la plus évidente entre l'exposition au butadiène et la survenue de lymphomes non-Hodgkinien est issue des études menées dans l'industrie du butadiène monomère (Divine et Hartman, 2001 ; Ward *et al.*, 1995 ; Ward Jr *et al.*, 1996).

Une étude en expositions environnementales a été menée dans le sud-ouest du Texas pour évaluer l'incidence des cancers hématologiques chez les enfants pour des concentrations ambiantes élevées en butadiène ou en benzène (Whitworth *et al.*, 2008). Pour des

<sup>1</sup> Caractérisée par une anomalie de la lignée lymphoïde

<sup>2</sup> Caractérisée par une anomalie de la lignée myéloïde

# 1,3-BUTADIÈNE

concentrations élevées en butadiène, les ratios sont 1,4 (95 % IC : 1,1-1,8), 1,7 (95 % IC : 0,8-3,4) et 1,3 (95 % IC : 1,0-1,8) respectivement pour toutes les leucémies, les leucémies aiguës myéloblastiques et les leucémies aiguës lymphoblastiques. Une relation dose-réponse statistiquement significative a été identifiée pour l'ensemble des leucémies sans association entre les concentrations en butadiène et l'incidence de ces hémopathies.

La mortalité des femmes a également été évaluée dans la cohorte des expositions au styrène butadiène (Sathiakumar et Delzell, 2007, 2009). Aucune augmentation du risque n'a été retrouvée pour les leucémies ou les lymphomes. Cependant, une augmentation statistiquement significative du ratio standardisé de mortalité (SMR) a été observée pour les cancers des poumons et de la vessie.

Aucune étude ne lie l'exposition au 1,3-butadiène avec les lymphomes de Hodgkin ou les myélomes multiples (Delzell *et al.*, 1996a ; Divine et Hartman, 1996).

Un excès de risque de cancer associé aux expositions par inhalation au 1,3-butadiène a été calculé à partir d'une étude épidémiologique nord-américaine chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc. Un excès de risque unitaire (ERU) a été calculé pour la population générale en retenant comme effet critique tous types de leucémies. Cet ERU correspond à une concentration de 0,16 ppm pour un excès de risque de  $10^{-6}$  (Sielken et Valdez-Flores, 2015).

**Résumé : Chez l'homme, il a été montré qu'il existe un lien entre la survenue de leucémies et les expositions au 1,3-butadiène.**

## 3.3.2.1.2 Études chez l'animal

### Inhalation

Le 1,3-butadiène a été évalué pour des expositions par inhalation par une étude chez le rat et quatre études chez la souris. Les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Dans la première étude, des souris mâles et femelles ont été exposées à des concentrations de 625 ou 1 250 ppm (1 400 ou 2 810 mg.m<sup>-3</sup>) à du 1,3-butadiène (pureté >99 %) 6 h/j, 5 j/sem. Cette étude, initialement prévue sur 102 semaines, a été interrompue à la 60<sup>ème</sup> semaine en raison de la forte mortalité par excès de lymphomes (Huff *et al.*, 1985). Les lymphomes, présents au niveau du thymus, ont été observés dès la 20<sup>ème</sup> semaine. Une forte incidence d'hémangiosarcomes du cœur a également été observée. Les autres localisations tumorales sont les poumons (bronchiolaires et alvéolaires), le pré-estomac, les ovaires, les glandes mammaires et le foie. La relation dose-effet n'est pas claire pour tous les sites de développement des tumeurs, notamment chez les mâles. L'incidence des lymphomes est plus élevée chez les mâles que chez les femelles.

Une seconde étude utilisant le même protocole a été réalisée sur deux ans (Melnick *et al.*, 1990 ; Melnick *et al.*, 1993 ; NTP, 1993). Les concentrations inhalées ont été de 6,25 - 20 -

# 1,3-BUTADIÈNE

62,5 - 200 - 625 ppm (14 - 45 - 141 - 450 - 1 400 mg.m<sup>-3</sup>) de butadiène (pureté > 99 %) 6 h/j, 5 j/sem. pendant 103 semaines. Dix animaux par lot ont été euthanasiés après 40 et 65 semaines d'exposition. Des lots supplémentaires de souris mâles ont été ajoutés pour étudier des durées d'exposition plus courtes : 625 ppm (1 400 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 13 semaines, 200 ppm (450 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 40 semaines, 625 ppm (1 400 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 26 semaines ou 312 ppm (700 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 52 semaines. Des tumeurs se développent dès 13 semaines d'exposition au 1,3-butadiène (Melnick et Sills, 2001). Il a été constaté une incidence élevée de lymphomes chez les souris exposées à 625 ppm (1 400 mg.m<sup>-3</sup>) dans les deux sexes. Des hémangiosarcomes du cœur sont aussi détectés dans le lot exposé à 200 ppm (450 mg.m<sup>-3</sup>) après 50 semaines. L'incidence des néoplasies pulmonaires est plus élevée dans le lot des souris femelles exposées à 200 ppm (450 mg.m<sup>-3</sup>) que dans celui exposé à 625 ppm (1 400 mg.m<sup>-3</sup>).

Une étude a été menée chez des rats Sprague-Dawley exposés à 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 250, 18 000 mg.m<sup>-3</sup>) de butadiène (pureté : 99,2 %) 6 h/j, 5 j/sem. pendant 105 semaines pour les femelles, 111 semaines pour les mâles (Melnick et Huff, 1993 ; Melnick *et al.*, 1993 ; Owen et Glaister, 1990). Chez les femelles, des adénomes et carcinomes des glandes mammaires, des adénomes de la glande thyroïde, des sarcomes de l'utérus et des carcinomes des glandes de Zymbal ont été observés. Selon Owen *et al.*, 1987, seules les localisations mammaires et thyroïdiennes sont liées à l'exposition. Chez le rat mâle, un développement d'adénomes du pancréas et des tumeurs des cellules de Leydig a été observé, seules ces dernières sont considérées comme liées à l'exposition au 1,3-butadiène. L'incidence des tumeurs de l'utérus, du cerveau et des glandes mammaires est similaire dans le lot exposé à 8 000 ppm (18 000 mg.m<sup>-3</sup>) à celle du lot exposé à 1 000 ppm (2 250 mg.m<sup>-3</sup>).

## Exposition cutanée

Les métabolites époxydiques du 1,3-butadiène (1,2-époxybutène-3 et 1,2,3,4-diépoxybutane) ont induit des tumeurs locales au point d'application chez des souris Swiss et des rats Sprague-Dawley (Van Duren *et al.*, 1964 ; Van Duuren *et al.*, 1965 ; Van Duuren *et al.*, 1966).

### 3.3.2.2 Classification

#### Union Européenne

Le 1,3-butadiène est classé en catégorie 1A (substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme) (JOCE, 2001).

#### CIRC - IARC

Le 1,3-butadiène fait partie du groupe 1 (l'agent est cancérigène pour l'homme) (IARC, 2012).

#### US EPA (IRIS)

Le 1,3-butadiène est cancérigène pour l'homme par l'US EPA (2002).

# 1,3-BUTADIÈNE

**Résumé :** Chez l'animal, le 1,3-butadiène est un cancérogène multi-sites lors d'exposition par inhalation. L'incidence des hémangiosarcomes, lymphomes et tumeurs pulmonaires est augmentée.

### 3.3.3 Caractère génotoxique

De nombreuses études sont maintenant disponibles et tendent vers les mêmes conclusions.

#### 3.3.3.1 Études principales

Le potentiel génotoxique du 1,3-butadiène est bien démontré ; il est lié à la formation des métabolites époxydiques, 1,2-époxybutène-3 et 1,2,3,4-diépoxybutane (IARC, 2012).

##### 3.3.3.1.1 Études chez l'homme

Le potentiel mutagène est bien démontré chez l'homme notamment par le test du micronoyaux sur lymphocytes périphériques (Bolognesi et Kirsch-Volders, 2016 ; Cheng *et al.*, 2013 ; Xiang *et al.*, 2011).

Il a été montré (Albertini *et al.*, 2007 ; Boysen *et al.*, 2011 ; Sorsa *et al.*, 1996 ; Uusküla *et al.*, 1995) que les sujets déficients en certains allèles des gènes des glutathion S-transférases (GSTM1 ou GSTT1) pourraient présenter plus de risques mutagènes (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) que les sujets non déficients pour cette activité. Les mono- et diépoxy forment des liaisons covalentes avec l'ADN, principalement avec la guanine en position N-7 (Selzer et Elfarra, 1996) ainsi qu'avec des protéines comme l'hémoglobine (N-hydroxybuténylvaline) (Adler *et al.*, 1995). Ainsi, la N-(2-hydroxy-3-butényl)valine (HOBVal), provenant de la réaction de l'époxybutène avec la partie N-terminale de la valine de l'hémoglobine, la N,N-(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)-valine provenant de la réaction du 1,2,3,4 diepoxubutane et la N-(2,3,4-trihydroxybutyl)-valine à partir du 3,4-époxy-1,2-butane-diol ont été identifiées chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène (Albertini *et al.*, 2007 ; Boysen *et al.*, 2011 ; Osterman-Golkar *et al.*, 1993).

##### 3.3.3.1.2 Études chez l'animal

Le butadiène et ses métabolites époxydes se sont révélés génotoxiques dans de nombreux tissus chez la souris et le rat (Albertini *et al.*, 2010 ; Chappell *et al.*, 2014 ; IARC, 2012 ; Israel *et al.*, 2018). Les principaux adduits à l'ADN se forment en position 7 de la guanine dans le foie, les poumons et les reins chez les rats et les souris (IARC, 2012). Des adduits à l'hémoglobine sont également formés notamment la HOBVal et la N-(2,3,4-trihydroxybutyl)-valine chez la souris (Boysen *et al.*, 2007).

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.3.3.1.3 Études in vitro

Les études *in vitro* ont montré que le diépoxybutane est un inducteur de micronoyaux et de mutations géniques plus puissant que l'époxybutène ou l'époxybutane diol dans les cellules de mammifères (IARC, 2012 ; Meng *et al.*, 2007 ; Walker *et al.*, 2009).

Une activation métabolique est nécessaire pour qu'une exposition au butadiène induise des mutations (Arce *et al.*, 1990. Les époxydes réactifs avec l'ADN formés au cours de biotransformations du butadiène sont des mutagènes directs à l'origine des effets cancérigènes du butadiène (IARC, 2012). Le 1,3-butadiène est un cancérigène génotoxique, une approche sans seuil est donc retenue.

## 3.3.3.2 Classification par l'Union Européenne

Le 1,3-butadiène est classé Muta 1B (JOCE, 2001).

**Résumé :** Le potentiel génotoxique du 1,3-butadiène est lié à la formation des métabolites époxydiques (1,2-époxybutène-3 et 1,2,3,4-diépoxybutane). Le 1,3-butadiène est classé en catégorie 1B par l'Union Européenne.

## 3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

### 3.3.4.1 Effets sur la reproduction

#### 3.3.4.1.1 Études chez l'homme

Aucune information n'est disponible quant aux effets sur la reproduction et le développement du 1,3-butadiène chez l'homme (ATSDR, 2012).

**Résumé :** Aucune information n'est disponible quant aux effets sur la reproduction et le développement du 1,3-butadiène chez l'homme.

#### 3.3.4.1.2 Études chez l'animal

Des souris B6C3F1 exposées par inhalation à 1 000 ppm (2 250 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène pendant 13 semaines ont présenté une atrophie ovarienne et une perte de poids (Bevan *et al.*, 1996). Chez des souris, des effets sur les testicules (réduction de leur masse, dégénérescence ou atrophie) ont été observés pour des concentrations supérieures à 200 ppm (450 mg.m<sup>-3</sup>) (Bevan *et al.*, 1996 ; NTP, 1993).

**Résumé :** Les souris présentent une atrophie ovarienne et testiculaire après exposition par inhalation.

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.3.4.2 Effets sur le développement

### 3.3.4.2.1 Études chez l'homme

Dans une étude d'exposition environnementale, il a été recherché un lien entre les expositions des mères au cours de la grossesse et l'exposition à des polluants atmosphériques. Une augmentation du risque d'autisme (OR = 1,59 (IC 95 % 1,18-2,15)) au cours de l'enfance a été associée à l'exposition au butadiène des mères exposées au cours de la grossesse (von Ehrenstein *et al.*, 2014). Dans cette étude d'autres polluants ont également été identifiés comme présentant une corrélation.

**Résumé : Une seule étude rapporte un lien possible entre l'exposition au butadiène et le risque d'autisme ; cependant ces résultats à eux seuls ne constituent pas une preuve.**

### 3.3.4.2.2 Études chez l'animal

Des souris Swiss CD-1 gestantes et des rates Sprague Dawley gestantes ont été exposées à des concentrations de 1,3-butadiène de 0, 40, 200 ou 1 000 ppm (0, 90, 450 ou 2 250 mg.m<sup>-3</sup>) 6 h/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation (Hackett *et al.*, 1987 ; Morrissey *et al.*, 1990). Des signes de toxicité maternelle sont rapportés chez les rates pour la concentration de 1 000 ppm (2 250 mg.m<sup>-3</sup>) et chez les souris dès 200 ppm (450 mg.m<sup>-3</sup>). Il n'y a pas de fœtotoxicité rapportée chez les jeunes rats. Chez les souriceaux, aucun effet tératogène n'a été observé. Cependant, à partir de 200 ppm (450 mg.m<sup>-3</sup>), des signes de toxicité sont apparus : poids réduit et anomalies squelettiques.

Dans une autre étude, des signes de toxicité fœtale et maternelle ont été observés chez des rates Sprague-Dawley exposées 6 h/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation à des concentrations de 0, 200, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 450, 2 250 ou 18 000 mg.m<sup>-3</sup>) de 1,3-butadiène (Irvine, 1981). Les mères ont présenté une diminution du gain de poids corporel et la croissance fœtale a été diminuée pour une exposition à 8 000 ppm (18 000 mg.m<sup>-3</sup>). La fœtotoxicité s'est exprimée par une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques (ossification irrégulière des côtes) pour le lot exposé à 1 000 ppm (2 250 mg.m<sup>-3</sup>) et par des malformations majeures du crâne, de la colonne vertébrale, du sternum, des os longs et des côtes à 8 000 ppm (18 000 mg.m<sup>-3</sup>).

### 3.3.4.3 Classification par l'Union Européenne

Le 1,3-butadiène a été étudié mais n'a pas été classé (JOCE, 2001).

**Résumé : Des signes de fœtotoxicité sont rapportés chez les jeunes rats et chez les souriceaux (ossification irrégulière, malformation du crâne, de la colonne vertébrale, des os longs...) pour une exposition induisant une toxicité maternelle.**

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

### 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets à seuil

#### Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Tableau 5 : VTR pour des effets à seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
1,3-Butadiène (106-99-0)	Inhalation (aiguë)	100	REL = 660 µg.m <sup>-3</sup>	OEHHA, 2013
	Inhalation (aiguë 8h)	300	REL = 9 µg.m <sup>-3</sup>	OEHHA, 2013
	Inhalation (chronique)	1 000	RfC = 2. µg.m <sup>-3</sup>	US EPA (IRIS), 2002
	Inhalation (chronique)	30	REL = 2,2 µg.m <sup>-3</sup> (1 ppb)	OEHHA, 2013
	Inhalation (chronique)	30	33 µg.m <sup>-3</sup> (15 ppb)	Grant <i>et al.</i> , 2010

#### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

##### Inhalation

##### Exposition aiguë

L'ATSDR avait proposé une valeur dans son draft de 2009<sup>3</sup>, cette valeur n'a finalement pas été retenue en raison d'une trop grande différence de métabolisme entre les différentes espèces et du manque de données spécifiques pouvant conduire à une sur-estimation du risque chez l'homme (ATSDR, 2012).

<sup>3</sup> Cette valeur avait été rapportée dans la version précédente de cette fiche.

# 1,3-BUTADIÈNE

L'OEHHA propose un aREL (1 h) de  $660 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition aiguë par inhalation au 1,3-butadiène (2013)

Cette valeur est établie à partir d'une étude sur le développement par inhalation chez la souris gestante aux concentrations de 0 - 40 - 200 - 1 000 ppm de 1,3-butadiène 6h/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation (Hackett *et al.*, 1987). L'effet critique retenu est la diminution du poids des fœtus mâles au 18<sup>ème</sup> jour de gestation à 200 ppm. Une NOAEC de 40 ppm a été retenue (Green, 2003) et une BMCL<sub>05</sub> de 17,7 ppm a été calculée. Une concentration équivalente pour l'homme a ensuite été calculée :  $\text{BMCL}_{05} \times \text{DAF} = 17,7 \text{ ppm} \times 1,68 = 29,7 \text{ ppm}$ .

**Facteur d'incertitude** : un facteur global de 90 arrondi à 100 correspondant à un facteur d'incertitude de  $10^{1/2}$  a été utilisé pour l'extrapolation de données animales à l'homme (pour la composante toxicodynamique), un facteur de  $10^{1/2}$  (pour la composante toxicodynamique) x 10 (toxicocinétique) pour la variabilité au sein de la population humaine.

**Calcul** :  $29,7 \text{ ppm} \times 1/100 = 0,297 \text{ ppm}$  soit 297 ppb (arrondi à  $0,66 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ )

**Indice de confiance** : cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance

L'OEHHA propose un REL (8 h) de  $9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition aigue par inhalation au 1,3-butadiène (2013)

Cette valeur est établie à partir d'une étude chronique par inhalation chez la souris aux concentrations de 6 à 625 ppm de 1,3-butadiène 6 h/j 5 j/sem pendant 9 à 24 mois (NTP, 1993). L'effet critique retenu est l'augmentation de l'incidence des atrophies ovariennes. Une BMCL<sub>05</sub> de 1,01 ppm a été calculée. Un ajustement à une exposition continue a été pratiqué :  $\text{BMCL}_{05\text{ADJ}} = \text{BMCL}_{05} \times 6 \text{ h} / 8 \text{ h} = 1,01 \text{ ppm} \times 6/8 = 0,758 \text{ ppm}$

Une concentration équivalente pour l'homme a été calculée :  $\text{BMCL}_{05\text{ADJ}} \times \text{DAF} = 0,758 \text{ ppm} \times 1,68 = 1,27 \text{ ppm}$ .

**Facteur d'incertitude** : un facteur global 300 correspondant à un facteur d'incertitude 10 (pour la composante toxicodynamique) a été utilisé pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur  $10^{1/2}$  (pour la composante toxicodynamique) x 10 (toxicocinétique) pour la variabilité au sein de la population humaine.

**Calcul** :  $1,27 \text{ ppm} \times 1/300 = 4,2 \cdot 10^{-3} \text{ ppm}$  soit 4,2 ppb (soit  $9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )

**Indice de confiance** : cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance

# 1,3-BUTADIÈNE

## ↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par inhalation

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au 1,3-butadiène par inhalation la VTR aiguë de  $660 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de l'OEHHA (2013).

L'OEHHA (2013) propose deux valeurs pour des expositions aiguës : une pour une exposition de 1 h et l'autre pour une exposition de 8 h.

La première valeur (1 h d'exposition) est construite à partir d'une étude expérimentale de qualité recevable. L'effet critique retenu est la diminution de poids corporel des fœtus mâles. La construction de la valeur est détaillée même si l'utilisation des facteurs d'incertitude est spécifique de cet organisme.

La seconde valeur est basée sur une étude d'exposition chronique qui n'est pas adaptée pour la construction d'une valeur pour des expositions aiguës.

Dans ces conditions la valeur qui est retenue est celle développée pour 1 h d'exposition.

**Indice de confiance :** faible compte tenu des limites de l'étude et du choix des facteurs d'incertitude. L'effet est observé en présence de toxicité maternelle ce qui en limite sa pertinence mais lui donne un caractère protecteur.

### *Exposition chronique*

L'US EPA propose une RfC de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène (2002)

Cette valeur a été établie à partir de l'étude du NTP (1993) où des lots de 70 mâles et 70 femelles souris B6C3F1 ont été exposés par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine, à 0 - 6,25 - 20 - 62,5 - 200 ppm soit 0 - 14 - 45 - 140 ou 450  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  de 1,3-butadiène jusqu'à 103 semaines. De plus, des lots de 90 souris de chaque sexe ont été exposés à 625 ppm. Une diminution de la survie des souris femelles est causée principalement par le développement de tumeurs malignes, pour des concentrations supérieures à 20 ppm. Une augmentation de l'incidence des cas d'atrophie ovarienne a été observée dans tous les lots, y compris à 6,25 ppm. Une benchmark concentration ( $\text{BMCL}_{10}$ ) a été calculée. Un ajustement temporel pour une exposition a été pratiqué pour une période de 24 heures (en multipliant par 6 h/24 h et 5 j/7 j). Une concentration équivalente pour l'homme a ensuite été calculée en utilisant RGDR de 1 correspondant à une  $\text{BMCL}_{10\text{ADJ HEC}}$  de 0,88 ppm.

**Facteur d'incertitude :** un facteur global de 1 000 correspondant à un facteur d'incertitude de 3 a été utilisé pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 3 pour tenir compte du peu de données disponibles, et un facteur de 10 pour extrapoler à un niveau inférieur aux 10 % d'effets (analogue au facteur utilisé pour l'utilisation d'une LOAEC et non d'une NOAEC). Le facteur d'incertitude global de 900 ( $3 \times 10 \times 3 \times 10$ ) a été arrondi à 1 000.

**Calcul :**  $0,88 \text{ ppm} \times 1/1\,000 = 0,00088 \text{ ppm}$  (arrondi à 0,9 ppb, soit  $2 \cdot 10^{-3} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ )

**Indice de confiance :** élevé dans l'étude et la base de données mais modéré pour l'élaboration de la RfC.

# 1,3-BUTADIÈNE

L'OEHHA (2013) propose un REL de  $2,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (1 ppb) pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Cette valeur est basée sur la même étude que la valeur 8 h à savoir celle du NTP, 1993. L'effet critique retenu est l'augmentation de l'incidence des atrophies ovariennes chez la souris. Une  $\text{BMCL}_{05}$  de 1,01 ppm a été calculée.

Un ajustement à une exposition continue a été pratiqué :  $\text{BMCL}_{05\text{ADJ}} = \text{BMCL}_{05} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 1,01 \text{ ppm} \times 6/24 \times 5/7 = 0,18 \text{ ppm}$

Une concentration équivalente pour l'homme a été calculée :  $\text{BMCL}_{05\text{ADJ}} \times \text{DAF} = 0,18 \text{ ppm} \times 1,68 = 0,302 \text{ ppm}$ .

**Facteur d'incertitude** : un facteur global de 300 correspondant à un facteur d'incertitude 10 (pour la composante toxicodynamique) a été utilisé pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur  $10^{1/2}$  (pour la composante toxicodynamique) x 10 (toxicocinétique) pour la variabilité au sein de la population humaine.

**Calcul** :  $0,302 \text{ ppm} \times 1/300 = 0,1 \text{ ppb}$  (soit  $2,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )

**Indice de confiance** : cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

La Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ) propose une valeur de référence chronique (chronic ReV) de  $33 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (15 ppb) pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène (Grant *et al.*, 2010).

Cette valeur a été établie à partir de la même expérimentation du NTP (1993) et retient comme effet critique une augmentation de l'incidence des cas d'atrophie ovarienne chez la souris. Une benchmark concentration ( $\text{BMCL}_{05} = 0,462 \text{ ppm}$ ) a été calculée. La durée d'exposition a été ajustée à une période de 24 heures (en multipliant par 6 h/24 h et 5 j/7 j).

**Facteur d'incertitude** : un facteur global de 30 a été appliqué, correspondant à un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 3 pour tenir compte du peu de données disponibles.

**Calcul** :  $0,462 \text{ ppm} \times 1/30 = 0,0154 \text{ ppm}$  (arrondi à 15 ppb, soit  $33 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

# 1,3-BUTADIÈNE

## ↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'INERIS propose de retenir la valeur de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Trois organismes proposent une valeur pour des effets chroniques à seuil par inhalation : l'OEHHA (2013), l'US EPA (2002) et TCEQ (2008). Elles sont basées sur la même étude expérimentale du NTP de 1993 qui est une étude de bonne qualité. L'effet critique retenu est recevable.

Dans les approches de l'OEHHA et de l'US EPA, une modélisation a été pratiquée pour déterminer une benchmark concentration. L'OEHHA (2013) utilise un modèle mathématique logarithmique-normal probit, tandis ce que l'US EPA (2002) utilise le modèle mathématique Weibull. Les deux organismes appliquent des facteurs d'incertitude pour tenir compte des différences inter-espèces et intra-espèces, mais les facteurs utilisés ne sont pas les mêmes. De plus, l'US EPA utilise des facteurs supplémentaires pour tenir compte du manque de données disponibles et de l'utilisation d'une benchmark concentration calculée pour un niveau d'effet de 10 %. Actuellement, ce dernier facteur ne serait plus recommandé.

Finalement, les valeurs construites par les deux organismes utilisent une méthode de construction proche qui conduit à des valeurs identiques ; celles-ci sont retenues.

La valeur publiée par le TCEQ est basée sur la même étude et le même effet critique. Le calcul de la benchmarkdose est équivalent à celui proposé par les deux organismes cependant aucune concentration équivalente n'a été calculée et le choix des facteurs d'incertitude apparait peu protecteur. Cette valeur n'est donc pas retenue.

Indice de confiance : moyen

### 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

#### Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Tableau 6 : VTR pour des effets sans seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Valeur de référence	Source, année de révision
1,3-Butadiène (106-99-0)	Inhalation chronique	$\text{ERU}_i = 3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	US EPA (IRIS), 2002
	Inhalation chronique	$\text{ERU}_i = 5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	Santé Canada, 2017
	Inhalation chronique	$\text{ERU}_i = 1,7 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	OEHHA, 2011
	Inhalation chronique	$\text{ERU}_i = 5,0 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	Grant <i>et al.</i> , 2009

# 1,3-BUTADIÈNE

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### Inhalation

**Santé Canada (2017)<sup>4</sup> propose une ERU<sub>i</sub> de  $5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.**

Cette valeur a été estimée à partir de l'étude épidémiologique de Delzell *et al.* (1996). Cette dernière consistait en une cohorte rétrospective de plus de 15 000 employés d'usines de production de caoutchouc exposés au styrène et au 1,3-butadiène. Le suivi sur 49 ans de cette cohorte a montré une augmentation de l'incidence des leucémies chez les travailleurs exposés. La CT<sub>0,01</sub> correspond ainsi à la concentration de 1,3-butadiène associée à une augmentation de 1 % du taux de mortalité attribué à la leucémie. Cette valeur résulte de la modélisation de la relation entre la mortalité par leucémie dans la cohorte et l'exposition au 1,3-butadiène. L'exposition des travailleurs (8 h/j, 240 j/an) a été convertie en une exposition moyenne cumulée par personne et par an. Les CT<sub>01</sub> de chacun des modèles utilisés variaient de 1,4 à 4,3 mg.m<sup>-3</sup>. Une valeur de 1,7 mg.m<sup>-3</sup>, correspondant à la valeur la mieux ajustée, a été retenue. L'excès de risque unitaire associé est 0,01/CT<sub>01</sub> soit  $5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ .

**L'US EPA propose un ERU<sub>i</sub> de  $3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène (2002)**

Cette valeur de l'US EPA se base sur l'analyse faite par Santé Canada (1998) de l'étude de Delzell *et al.*, 1996a. Une première modélisation a été pratiquée utilisant le même modèle que Santé Canada. Une conversion d'une exposition discontinue à continue a été menée. Pour déterminer son ERU<sub>i</sub>, l'US EPA a utilisé une extrapolation linéaire à partir d'une LEC<sub>01</sub> de 0,5715 mg.m<sup>-3</sup>, qui a été établie à partir de l'incidence des leucémies en fonction de l'âge. Un facteur de correction de 2 a été utilisé car l'extrapolation a été réalisée à partir des cas observés uniquement chez les hommes exposés professionnellement ce qui est considéré comme pouvant sous-estimer le risque pour la population générale. Cette valeur correspond à 0,3 μg.m<sup>-3</sup> pour un niveau de risque de 10<sup>-5</sup> et à 0,03 μg.m<sup>-3</sup> pour un niveau de risque de 10<sup>-6</sup>.

**L'OEHHA (2011) propose un ERU<sub>i</sub> de  $1,7 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez des souris exposées à 0 - 6,25 - 20 - 62,5 - 200 ou 625 ppm de 1,3-butadiène par inhalation 6 h/j, 5 j/sem. pendant 65 semaines (Melnick *et al.*, 1990). L'ERU<sub>i</sub> a été calculé à partir de l'incidence des tumeurs pulmonaires (bronchiolaires et alvéolaires) observées chez les souris femelles qui est l'effet le plus sensible. Une conversion à une exposition continue a été pratiquée puis une concentration équivalente chez l'homme a été calculée en tenant compte des différences d'aire de surface pulmonaire entre les différentes espèces.

<sup>4</sup> Cette valeur construite en 2000 est toujours retenue en 2017 par Santé Canada

# 1,3-BUTADIÈNE

Tableau 7 : Incidence des tumeurs pulmonaires en fonction de la concentration en 1,3-butadiène.

Concentration en 1,3-butadiène (ppm)	Incidence des tumeurs Pulmonaires
0	4/50
6,25	15/44
20	19/43
62,5	27/44
200	32/40
625	25/30

Un excès de risque de  $1,7 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  a ainsi été calculé.

Le TCEQ propose un  $\text{ERU}_i$  de  $5,0 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène (Grant *et al.*, 2009).

Cette valeur est basée sur la même étude épidémiologique de Delzell *et al.*, 1996a qui a été réanalysée par Cheng *et al.*, 2007. Cette valeur est construite à partir d'un modèle log-linéaire de Cox (modèle à risque proportionnels) avec l'âge comme co-variable. Une extrapolation linéaire aux faibles doses a ensuite été pratiquée en utilisant la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % comme point de départ. Un facteur d'ajustement en fonction de l'âge a été utilisé pour tenir compte de l'augmentation de la sensibilité pour des expositions chez les sujets jeunes.

## ↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets sans seuil lors d'une exposition chronique par inhalation

L'INERIS propose de retenir la valeur de  $3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène (US EPA, 2002).

Quatre organismes proposent une valeur pour des effets sans seuil : l'OEHHA (2011), Santé Canada (2017), l'US EPA (2002) et TCEQ (2009). En réalité les trois valeurs ont été élaborées à peu près en même temps ; l'OEHHA et Santé Canada ayant reconduit leur proposition dans des documents récents.

Santé Canada se base sur une étude épidémiologique menée sur 15 000 travailleurs (Delzell *et al.*, 1996a). L'étude établie une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et l'apparition de leucémies, retenues comme effet critique ; cet effet est pertinent pour l'homme. Il est souligné que les co-expositions de ces travailleurs au styrène et au benzène ont bien été évaluée et n'ont pas été considérées comme étant un biais dans cette étude.

# 1,3-BUTADIÈNE

La valeur de l'US EPA se base sur l'analyse faite par Santé Canada : même étude épidémiologique de Delzell *et al.*, 1996a et même modèle mathématique. Un facteur d'incertitude de 2 pour protéger la population générale en raison d'une étude menée essentiellement sur une population de travailleurs masculins a ensuite été ajouté. La pertinence de ce facteur est discutable car il n'a pas été montré de différence de sensibilité en fonction du sexe mais est recevable car elle conduit à une approche plus protectrice.

La valeur proposée par le TCEQ est basée sur la même étude et prend en compte les éléments de ré-évaluation plus récents (Cheng *et al.*, 2007). La valeur est développée sur la relation dose-effet la plus clairement établie pour les populations exposées aux niveaux les plus élevés. Cette démarche est donc moins représentative de l'ensemble des expositions.

L'OEHHA se base sur plusieurs études expérimentales, choisit la plus pertinente et retient l'effet critique le plus faible à savoir les tumeurs pulmonaires chez la souris pour calculer l'ERU<sub>i</sub>.

En raison du mécanisme d'action cancérogène du butadiène et des différences entre espèces qui sont maintenant bien connues, il apparaît raisonnable de retenir une valeur développée sur la base de données humaines. La valeur développée par l'US EPA quoique présentant des limites apparaît protectrice.

**Indice de confiance :** Moyen en raison de la taille de la cohorte malgré le critère de jugement principal retenu (étude de mortalité) et la non prise en compte de certains facteurs de co-exposition.

### 3.4.3 Synthèse des valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Tableau 8 : VTR retenues par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision	Date de choix
Effets à seuil	1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation (aiguë)	100	REL = 660 µg.m <sup>-3</sup>	OEHHA, 2013	INERIS, 2019
Effets à seuil	1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation (chronique)	1 000	RfC = 2 µg.m <sup>-3</sup>	US EPA (IRIS), 2002	INERIS, 2019
Effets sans seuil	1,3-butadiène (106-99-0)	Inhalation (chronique)	-	ERU <sub>i</sub> = 3.10 <sup>-5</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>	US EPA (IRIS), 2002	INERIS, 2019

# 1,3-BUTADIÈNE

## 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de cette section est d'évaluer les effets sur la faune et la flore aquatique et terrestre. Les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aigus ne sont pas fournis.

Pour le 1,3-butadiène les données d'écotoxicité présentées ci-après sont extraites du rapport Européen d'évaluation des risques (EC, 2002) disponible pour cette substance. Les données extraites de ce document ayant déjà fait l'objet d'expertise collective au niveau Européen, n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

En raison des propriétés physico-chimiques du 1,3-butadiène, et notamment de sa rapide volatilisation, il n'existe, pour les milieux aqueux et terrestres, aucun résultat d'essai d'écotoxicité disponible dans la littérature scientifique.

### 4.1 Organismes aquatiques

#### 4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

En l'absence de donnée expérimentale évaluant l'écotoxicité du 1,3-butadiène, deux approches ont été considérées :

- 1/ Estimer l'écotoxicité de la substance via des modèles QSAR,
- 2/ Utiliser des données d'écotoxicité disponibles pour des substances analogues.

Dans le rapport européen d'évaluation des risques disponible pour cette substance, ces deux approches ont été utilisées de façon complémentaire. En effet, des estimations via des modèles QSAR de l'écotoxicité de la substance ont été réalisées et les résultats disponibles (QSAR et expérimentaux) pour deux substances analogues : l'isoprène (2-méthyl-1,3-butadiène) et le 1,3-pentadiène, ont été examinés.

Ces résultats sont présentés dans les Tableau 9 et Tableau 10 ci-dessous.

# 1,3-BUTADIÈNE

Tableau 9 : Comparaison des estimations QSAR et des données expérimentales sur la toxicité aquatique du 1,3-pentadiène et de l'isoprène

Substance	Espèce	Paramètre de toxicité	Résultats estimés via QSAR (mg.L <sup>-1</sup> )	Résultats expérimentaux (mg.L <sup>-1</sup> )	Référence
<b>1,3-pentadiène</b> (log Kow = 2,3 calculé (IUCLID) ou 1,5 estimé (OCDE))	Algues <sup>5</sup>	CE <sub>50</sub> (72 h)	20,1 ou 127	174,6 (CE <sub>50</sub> (72 h))  40,9 (NOEC) ( <i>Selenastrum capricornutum</i> )	EC, 2002
	Daphnies ( <i>Daphnia magna</i> )	CE <sub>50</sub> (48 h)	21,3 ou 123	221,5	
	Poissons	CL <sub>50</sub> (96 h)	30,8 ou 147	139,9 ( <i>pimephales promelas</i> ) >1000 ( <i>Scenedesmus quadricauda</i> )	
<b>Isoprène</b> (log Kow = 2,3 calculé, Bol et al., 1993 cité dans EC (2002))	Algues	CE <sub>50</sub> (72 h)	20,1	>1000 ( <i>Scenedesmus quadricauda</i> )	
	Daphnies ( <i>Daphnia magna</i> )	CE <sub>50</sub> (48 h)	21,3	140	
	Poissons	CL <sub>50</sub> (96 h)	30,8	42,5-240	

Cette comparaison a permis de constater que les estimations QSAR se situent globalement à un ordre de grandeur des données mesurées. L'estimation QSAR étant ici toujours inférieure à la valeur mesurée de façon expérimentale. Par conséquent, les estimations QSAR disponibles pour le 1,3-butadiène sont considérées comme suffisamment protectrices de la toxicité de la substance.

Tableau 10 : Estimations QSAR de la toxicité aquatique aigüe du 1,3-butadiène

Substance	Espèce	Paramètre de toxicité	Résultat estimé via QSAR (mg.L <sup>-1</sup> )	Référence
1,3-butadiène (106-99-0) (log Kow = 1.99)	Algues	CE <sup>50</sup> (72 h)	32,6	EC, 2002
	Daphnie ( <i>Daphnia magna</i> )	CE <sub>50</sub> (48 h)	33,3	
	Poissons ( <i>Pimephales promelas</i> )	CL <sub>50</sub> (96 h)	44,8	

<sup>5</sup> Les essais sur algues réalisés dans des conditions normalisées (par exemple selon la ligne directrice de l'OCDE 201 sur 72 heures) sont des essais sur plusieurs générations et sont par conséquent des essais chroniques. Toutefois, par convention dans un contexte d'évaluation des risques, on utilise l'EC<sub>50</sub> issue de ces essais comme valeur aiguë, la NOEC étant utilisée pour une évaluation à long terme.

# 1,3-BUTADIÈNE

## 4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 11 : Estimations QSAR de la toxicité aquatique chronique du 1,3-butadiène

	Espèce	Paramètre de partage	Valeur (mg.L <sup>-1</sup> )	Référence
1,3-butadiène (106-99-0)	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (16 j)	6,2	EC, 2002
	Poissons <i>(Brachydanio. rerio, Pimephales promelas)</i>	NOEC (28 j)	4,4	

## 4.2 Organismes benthiques

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aigue ou chronique sur des organismes benthiques n'a été trouvé dans la littérature scientifique consultée.

## 4.3 Organismes terrestres

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aigue ou chronique sur des organismes du sol n'a été trouvé dans la littérature scientifique consultée.

## 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

### 5.1 Classification - Milieu de travail

**Europe** : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

#### 1,3-butadiène (n° CAS : 106-99-0)

Classification : Press Gas ; H220 - Flam. Gas 1 ; H350 - Carc. 1A ; H340 - Muta. 1B.

# 1,3-BUTADIÈNE

## 5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

**France** : Aide mémoire technique INRS ED 984 "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" (INRS, 2016) et base de données BIOTOX (INRS).

Il n'existe pas de valeur recommandée cependant une proposition de valeur a été publiée par l'ANSES (2011) en vue de l'adoption d'une valeur. Sur cette base, l'ANSES publiera prochainement des valeurs d'interprétation.

## 5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

### 5.3.1 Qualité des eaux de consommation

**France** : Décret n° 2007 - 49 du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

**UE** : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

**OMS** : Directives de qualité pour l'eau de boisson (OMS, 2017)

### 5.3.2 Qualité de l'air

**France** :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

- Valeurs guide air intérieur

Non concerné

# 1,3-BUTADIÈNE

## UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe.  
Non concerné
- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant.  
Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (OMS, 2000)

Non concerné

### 5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Tableau 12 : Synthèse des concentrations habituellement rencontrées dans les différents milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	ND
Urine	ND
Cheveux	ND
Placenta	ND

## 5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

### 5.4.1 Compartiment aquatique

➤ Eau douce

D'après les comparaisons réalisées, le 1,3-butadiène pourrait être légèrement moins toxique que ce qu'indiquent les estimations QSAR obtenues. En l'absence de données expérimentales, la PNEC est calculée sur la base des estimations QSAR selon deux approches :

1/ En appliquant un facteur 1 000 sur la plus faible donnée aigue disponible d'où,  $PNEC_{\text{eau douce}} = 36,2 \mu\text{g.L}^{-1}$

2/ En appliquant un facteur 100 sur la plus faible donnée chronique disponible d'où,  $PNEC_{\text{eau douce}} = 44 \mu\text{g.L}^{-1}$

# 1,3-BUTADIÈNE

Par mesure de précaution et afin de se placer dans une situation « pire cas », la plus faible valeur est retenue (EC, 2002).

Tableau 13 : PNEC disponible pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
1,3-butadiène (106-99-0)	Algue / CE <sub>50</sub> (72 h)	1 000	32,6	µg.L <sup>-1</sup>	EC, 2002

Cette valeur de PNEC est retenue par l'INERIS.

➤ Eau marine :

Aucune valeur de PNEC marine n'est proposée dans le rapport européen d'évaluation des risques pour le 1,3-butadiène et aucune donnée d'écotoxicité marine n'est également disponible. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons clés et une diversité d'espèces plus importante. Par conséquent, la PNEC eau marine est calculée en appliquant un facteur d'extrapolation de 10 000 sur la plus faible donnée aigue estimée par QSAR soit PNEC<sub>eau marine</sub> = 3,26 µg.L<sup>-1</sup>.

PNEC proposée par l'INERIS :

Tableau 14 : PNEC retenue par l'INERIS pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
1,3-butadiène (106-99-0)	Algue / CE <sub>50</sub> (72 h)	10 000	3,26	µg.L <sup>-1</sup>	INERIS (2019)

## 5.4.2 Compartiment sédimentaire

On ne dispose d'aucune donnée expérimentale ou estimée sur la toxicité du 1,3-butadiène pour les organismes benthiques. Il est néanmoins possible d'estimer PNEC<sub>sédiment</sub> à partir de la PNEC<sub>eau</sub> en utilisant la méthode de l'équilibre de partage (EC, 2002).

$$PNEC_{\text{Sédiment eau douce}} = (K_{\text{susp-eau}} / RHO_{\text{susp}}) * PNEC_{\text{eau}} * 1000$$

Avec :

$$PNEC_{\text{eau douce}} = 32,6 \text{ µg.L}^{-1}$$

$$K_{\text{susp-eau}} \text{ (coefficient de partage particules en suspension-eau)} = 2,19 \text{ m}^3.\text{m}^{-3}$$

$$RHO_{\text{susp}} \text{ (densité des matières en suspension)} = 1150 \text{ kg.m}^{-3}$$

# 1,3-BUTADIÈNE

D'où :

$PNEC_{\text{sediment eau douce}} = 62,1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  poids humide

$PNEC_{\text{sediment eau marine}} = 6,21 \mu\text{g.kg}^{-1}$  poids humide

Tableau 15 : PNEC pour le compartiment sédimentaire

(n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation / EqP	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
1,3-butadiène (106-99-0)	$PNEC_{\text{sediment eau douce}}$	EqP	62,1	$\mu\text{g.kg}^{-1}$ poids humide	EC, 2002
	$PNEC_{\text{sediment eau marine}}$	EqP	6,21	$\mu\text{g.kg}^{-1}$ poids humide	INERIS (2019)

Ces valeurs de PNEC sont retenues par l'INERIS.

## 5.4.3 Compartiment sol

On ne dispose d'aucune donnée expérimentale ou estimée sur la toxicité du 1,3-butadiène sur les organismes du sol. Il est néanmoins possible d'estimer une  $PNEC_{\text{sol}}$  à partir de la  $PNEC_{\text{eau}}$  en utilisant la méthode de l'équilibre de partage (EC, 2002).

$$PNEC_{\text{SOL}} (\text{mg.kg}^{-1} \text{ sol humide}) = K_{\text{SOL-EAU}} / \text{RHO}_{\text{SOL}} \times PNEC_{\text{EAU}} \times 1\,000$$

Avec :

$\text{RHO}_{\text{sol}}$  = Densité du sol (humide) (valeur par défaut :  $1\,700 \text{ kg.m}^{-3}$ )

$K_{\text{sol-eau}}$  = Coefficient de partage sol-eau ( $2,38 \text{ m}^3.\text{m}^{-3}$ )

$PNEC_{\text{eau douce}} = 32,6 \mu\text{g.L}^{-1}$

D'où :

$PNEC_{\text{SOL}} = 45,6 \mu\text{g.kg}^{-1}$  sol humide

# 1,3-BUTADIÈNE

Tableau 16 : PNEC disponibles pour le compartiment sol

Substance chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
1,3-butadiène (106-99-0)	PNEC <sub>Sol</sub>	EqP	45,6	µg.kg <sup>-1</sup> poids humide	EC, 2002

Cette valeur de PNEC<sub>sol</sub> est retenue par l'INERIS.

## 5.4.4 Empoisonnement secondaire (prédateurs)

Les propriétés physico-chimiques du 1,3-butadiène, et notamment de sa forte et de son log Kow faible (=1,99) indique un faible potentiel de bioaccumulation. Il n'est ainsi pas nécessaire de procéder à une évaluation de l'empoisonnement secondaire (EC, 2002).

## 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

Le tableau suivant récapitule les méthodes reconnues et validées pour mesurer les niveaux d'exposition professionnelle au 1,3-butadiène, satisfaisant l'ensemble ou la plupart des critères de la norme NF EN 482 (ANSES, 2011 ; INRS, 2017).

Depuis 2018, le 1,3-butadiène est considéré comme un des polluants émergents et prioritaires en vue d'une surveillance de l'air ambiant (ANSES, 2018). Le laboratoire central de la surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) est en charge de proposer en 2020 des méthodes de mesures pour la mise en place de cette surveillance dans l'air ambiant (LCSQA, 2019).

L'INERIS proposera également fin 2019 des méthodes de mesures pour la mise en place de la surveillance de la qualité de l'air autour d'ICPE (mise à jour du guide (INERIS, 2016) prévue fin 2019).

# 1,3-BUTADIÈNE

Tableau 17 : Synthèse des principales méthodes d'analyse en milieu de travail

Milieu	Référence	Année	Titre ou descriptif de la méthode
<b>Air des lieux de travail</b>			
	NF EN 482+A1	2015	Exposition sur les lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques
	NF X 43-267	2014	Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant
	NIOSH 1024, Issue 2	1994	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif- désorption solvant - analyse par GC/FID
	INRS - Métropol M-177	2013	Cette méthode décrit le prélèvement en mode Actif sur tube de charbon actif et l'analyse par CPG détection FID de la substance : 1,3-Butadiène
	OSHA 56	1985	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tertbutylcatéchol- désorption CS2 - analyse par GC/FID
	MDHS 96	2000	Volatile organic compounds in air - Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, solvent desorption and gas chromatography
	MDHS 80	1995	Volatile organic compounds in air. Laboratory method using diffusive solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography
	MDH S53/2	2003	1,3-Butadiene in air. Laboratory method using pumped samplers, thermal desorption and gas chromatography
	MDHS 63/2	2005	1,3-Butadiene in air - Laboratory method using diffusive samplers, thermal desorption and gas chromatography

# 1,3-BUTADIÈNE

## 7. BIBLIOGRAPHIE

- Adler I.-D., Cochrane J., Osterman-Golkar S., Skopek T.R., Sorsa M. and Vogel E. (1995) - 1, 3-Butadiene working group report. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **330**, 1, 101-114.
- Albertini R.J., Sram R.J., Vacek P.M., Lynch J., Rossner P., Nicklas J.A., McDonald J.D., Boysen G., Georgieva N. and Swenberg J.A. (2007) - Molecular epidemiological studies in 1, 3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chemico-biological interactions*, **166**, 1-3, 63-77.
- Albertini R.J., Carson M.L., Kirman C.R. and Gargas M.L. (2010) - 1,3-Butadiene: II. Genotoxicity profile. *Critical Reviews in Toxicology*, **40**, sup1, 12-73.
- ANSES (2011) - Avis et rapport relatifs à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 1,3-butadiène [N° CAS : 106-99-0]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007sa0419Ra.pdf>
- ANSES (2018) - AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à l'identification, la catégorisation et la hiérarchisation de polluants actuellement non réglementés pour la surveillance de la qualité de l'air. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2015SA0216Ra.pdf>.
- Arce G.T., Vincent D.R., Cunningham M.J., Choy W.N. and Sarrif A.M. (1990) - In vitro and in vivo genotoxicity of 1, 3-butadiene and metabolites. *Environmental health perspectives*, **86**, 75-78.
- ATSDR (2012) - Toxicological profiles for 1,3-butadiene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=459&tid=81>.
- Bevan C., Stadler J., Elliott G., Frame S., Baldwin J., Leung H.-W., Moran E. and Panepinto A. (1996) - Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Toxicological Sciences*, **32**, 1, 1-10.
- Bolognesi C. and Kirsch-Volders M. (2016) - The ex vivo L-CBMN assay detects significant human exposure to butadiene. *In Vivo Chemical Genotoxin Exposure and DNA Damage in Humans measured using the lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay*, **770**, 73-83.
- Boysen G., Georgieva N.I., Upton P.B., Walker V.E. and Swenberg J.A. (2007) - N-terminal globin adducts as biomarkers for formation of butadiene derived epoxides. *Chemico-biological interactions*, **166**, 1-3, 84-92.
- Boysen G., Georgieva N.I., Bordeerat N.K., Šram R.J., Vacek P., Albertini R.J. and Swenberg J.A. (2011) - Formation of 1, 2: 3, 4-diepoxybutane-specific hemoglobin adducts in 1, 3-butadiene exposed workers. *Toxicological Sciences*, **125**, 1, 30-40.
- Brochot C., Smith T.J. and Bois F.Y. (2007) - Development of a physiologically based toxicokinetic model for butadiene and four major metabolites in humans: global sensitivity analysis for experimental design issues. *Chemico-biological interactions*, **167**, 3, 168-183.

# 1,3-BUTADIÈNE

Capel P.D. and Larson S.J. (1995) - A chemodynamic approach for estimating losses of target organic chemicals from water during sample holding time. *Chemosphere*, **30**, 6, 1097-1107.

CAREX Canada - CARcinogen Exposure - 1,3-Butadiene Profile.  
<https://www.carexcanada.ca/profile/13-butadiene/>.

Carpenter C., Shaffer C., Weil C. and Smyth Jr H. (1944) - Studies on the Inhalation of 1: 3-Butadiene; with a Comparison of its Narcotic Effect with Benzol, Toluol, and Styrene, and a Note on the Elimination of Styrene by the Human. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, **26**, 3, 69-78.

CE (2003) - Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on Risk Assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.

Chappell G., Kobets T., O'Brien B., Tretyakova N., Sangaraju D., Kosyk O., Sexton K.G., Bodnar W., Pogribny I.P. and Rusyn I. (2014) - Epigenetic events determine tissue-specific toxicity of inhalational exposure to the genotoxic chemical 1, 3-butadiene in male C57BL/6J mice. *Toxicological Sciences*, **142**, 2, 375-384.

Checkoway H. and Williams T.M. (1982) - A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *The American Industrial Hygiene Association Journal*, **43**, 3, 164-169.

Cheng H., Sathiakumar N., Graff J., Matthews R. and Delzell E. (2007) - 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chemico-biological interactions*, **166**, 1-3, 15-24.

Cheng S.-F., Chen M.-L., Hung P.-C., Chen C.-J. and Mao I.-F. (2004) - Olfactory loss in poly (acrylonitrile-butadiene-styrene) plastic injection-moulding workers. *Occupational Medicine*, **54**, 7, 469-474.

Cheng X., Zhang T., Zhao J., Zhou J., Shao H., Zhou Z., Kong F., Feng N., Sun Y. and Shan B. (2013) - The association between genetic damage in peripheral blood lymphocytes and polymorphisms of three glutathione S-transferases in Chinese workers exposed to 1, 3-butadiene. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **750**, 1-2, 139-146.

Crouch C., Pullinger D. and Gaunt I. (1979) - Inhalation toxicity studies with 1, 3-butadiene-2. 3 month toxicity study in rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*, **40**, 9, 796-802.

Delzell E., Sathiakumar N., Hovinga M., Macaluso M., Julian J., Larson R., Cole P. and Muir D.C. (1996a) - A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*, **113**, 1-3, 182-189.

Delzell E., Macaluso M., Lally C. and Cole P. (1996b) - Mortality study of synthetic rubber workers: additional analyses of data on monomer peaks and employment in certain work areas. *Prepared for the Interanational Institute of Synthetic Rubber Workers*, **16**.

# 1,3-BUTADIÈNE

- Delzell E., Sathiakumar N., Graff J., Macaluso M., Maldonado G. and Matthews R. (2006) - An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Research Report (Health Effects Institute)*, 132, 1-63; discussion 65-74.
- Divine B.J. and Hartman C.M. (1996) - Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology*, 113, 1-3, 169-181.
- Divine B.J. and Hartman C.M. (2001) - A cohort mortality study among workers at a 1, 3 butadiene facility. *Chemico-Biological Interactions*, 135, 535-553.
- EC (2002) - 1,3-Butadiene - Summary Risk Assessment Report. European Commission - Joint Research Centre - Institute for Health and Consumer Protection Ispra. <https://echa.europa.eu/documents/10162/1f512549-5bf8-49a8-ba51-1cf67dc07b72>
- ECHA (2015) - Substance evaluation report. Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA). Dortmund, Germany. <https://echa.europa.eu/documents/10162/97858259-1853-42e7-b804-59273a74a4ab>
- Elfarra A.A., Krause R.J. and Kemper R.A. (2001) - Cellular and molecular basis for species, sex and tissue differences in 1,3-butadiene metabolism. *Chemico-biological interactions*, 135, 239-248.
- EMEP (2019) - Programme "European Monitoring and Evaluation Programme". <http://ebas.nilu.no/>.
- Grant R.L., Haney J., Curry A.L. and Honeycutt M. (2009) - Development of a Unit Risk Factor for 1, 3-Butadiene Based on an Updated Carcinogenic Toxicity Assessment. *Risk Analysis: An International Journal*, 29, 12, 1726-1742.
- Grant R.L., Haney J., Curry A.L. and Honeycutt M. (2010) - A chronic reference value for 1, 3-butadiene based on an updated noncancer toxicity assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 13, 6, 460-475.
- Hackett P.L., Sikov M.R., Mast T.J., Brown M.G., Decker J.R., Evanoff J.J., Rommerein M.R.L. and Westerberg R.B. (1987) - Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of 1,3-butadiene in mice. REPORT (PNL-6412).92 PP.
- Hansch C. and Leo A.J. (1982) - MedChem Project. Pomona College. Claremont, USA. Issue N°26.
- Hou C.T., Patel R., Laskin A.I. and Barnabe N. (1979) - Microbial oxidation of gaseous hydrocarbons: epoxidation of C2 to C4 n-alkenes by methylotrophic bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 38, 1, 127-134.
- Hou C.T., Patel R., Laskin A.I., Barnabe N. and Barist I. (1983) - Epoxidation of short-chain alkenes by resting-cell suspensions of propane-grown bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 46, 1, 171-177.
- HSDB (2015) - 1,3-Butadiene. U.S. National Library of Medicine. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/-zUMcr3:3>.
- Huff J., Melnick R., Solleveld H., Haseman J., Powers M. and Miller R. (1985) - Multiple organ carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice after 60 weeks of inhalation exposure. *Science*, 227, 548-550.

# 1,3-BUTADIÈNE

Huy L.N., Lee S.C. and Zhang Z. (2018) - Human cancer risk estimation for 1,3-butadiene: An assessment of personal exposure and different microenvironments. *Science of The Total Environment*, **616-617**, 1599-1611.

IARC (2012) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 100F: Chemical Agents and Related Occupations. World Health Organization. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-26.pdf>.

INERIS (2016) - Guide de surveillance dans l'air autour des installations classées - Retombées des émissions atmosphériques - Impact des activités humaines sur les milieux et la santé. Institut National de l'Environnement et des Risques. <https://www.ineris.fr/fr/guide-surveillance-air-autour-installations-classees-retombees-emissions-atmospheriques-impact>.

INRS (2012) - Fiche n°241 - 1,3-Butadiène Institut National de Recherche et de Sécurité. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_241](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_241).

INRS (2016) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide mémoire ED 984. Institut National de la Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-984/ed984.pdf>.

INRS (2017) - Le 1,3-butadiène : mise à jour des connaissances et évaluation de l'exposition en milieu de travail. Institut National de Recherche et de Sécurité. [www.inrs.fr/dms/inrs/Publication/EL2012-003-P2017-015-01/ns351.pdf](http://www.inrs.fr/dms/inrs/Publication/EL2012-003-P2017-015-01/ns351.pdf).

INSERM (2001) - Rapports d'expertise collective. Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Institut national de la santé et de la recherche médicale. [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/179/expcol\\_2001\\_suscept.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/179/expcol_2001_suscept.pdf?sequence=1).

Irons R.D., Smith C.N., Stillman W.S., Shah R.S., Steinhagen W.H. and Leiderman L.J. (1986a) - Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F1 mice following chronic exposure to 1, 3-butadiene. *Toxicology and applied pharmacology*, **83**, 1, 95-100.

Irons R.D., Smith C.N., Stillman W.S., Shah R.S., Steinhagen W.H. and Leiderman L.J. (1986b) - Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1, 3-butadiene. *Toxicology and applied pharmacology*, **85**, 3, 450-455.

Irvine L.F. (1981) - 1, 3-Butadiene: Inhalation Teratogenicity Study in the Rat: Final Report, Hazleton Laboratories Europe Limited.

Israel J.W., Chappell G.A., Simon J.M., Pott S., Safi A., Lewis L., Cotney P., Boulos H.S., Bodnar W., Lieb J.D., Crawford G.E., Furey T.S. and Rusyn I. (2018) - Tissue- and strain-specific effects of a genotoxic carcinogen 1,3-butadiene on chromatin and transcription. *Mammalian Genome*, **29**, 1, 153-167.

IUCLID (2000) - 1,3-butadiene, ID 106-99-0. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

JOCE (2001) - Commission Directive 2001/59/EC, 28th time Council directive 67/548EEC, Official Journal of the European Communities.

Khalil M., Abudiab M. and Ahmed A.E. (2007) - Clinical evaluation of 1,3-butadiene neurotoxicity in humans. *Toxicology and industrial health*, **23**, 3, 141-146.

# 1,3-BUTADIÈNE

Kirman C.R., Albertini R.J., Sweeney L.M. and Gargas M.L. (2010) - 1,3-Butadiene: I. Review of metabolism and the implications to human health risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, **40**, sup1, 1-11.

Krause R.J. and Elfarra A.A. (1997) - Oxidation of Butadiene Monoxide to meso- and (±)-Diepoxybutane by cDNA-Expressed Human Cytochrome P450s and by Mouse, Rat, and Human Liver Microsomes: Evidence for Preferential Hydration of meso-Diepoxybutane in Rat and Human Liver Microsomes. *Archives of biochemistry and biophysics*, **337**, 2, 176-184.

Laib R., Tucholski M., Filser J. and Csanady G.A. (1992) - Pharmacokinetic interaction between 1,3-butadiene and styrene in Sprague-Dawley rats. *Archives of toxicology*, **66**, 5, 310-314.

LCSQA (2019) - Programme de travail 2019 - DRC-19-180157-01575A. Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air. Verneuil en Halatte. [www.lcsqa.org/system/files/programme/Programme\\_travail\\_LCSQA%202019\\_VF.pdf](http://www.lcsqa.org/system/files/programme/Programme_travail_LCSQA%202019_VF.pdf)

Leiderman L.J., Stillman W.S., Shah R.S., Steinhagen W.H. and Irons R.D. (1986) - Altered hematopoietic stem cell development in male B6C3F1 mice following exposure to 1, 3-butadiene. *Experimental and molecular pathology*, **44**, 1, 50-56.

Lin Y.-S., Smith T.J., Kelsey K.T. and Wypij D. (2001) - Human physiologic factors in respiratory uptake of 1,3-butadiene. *Environmental health perspectives*, **109**, 9, 921-926.

Matanoski G., Schwartz L., Sperrazza J. and Tonascia J. (1982) - Mortality of Workers in the Styrene-Butadiene Rubber Polymer Manufacturing Industry, Final Report. International. Institute of Synthetic Rubber Producers, Inc.

Matanoski G., Francis M., Correa-Villasenor A., Elliott E., Santos-Burgoa C. and Schwartz L. (1993) - Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers. *IARC scientific publications*, **127**, 363-374.

Matanoski G.M. and Schwartz L. (1987) - Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association*, **29**, 8, 675-680.

Matanoski G.M., Santos-Burgoa C. and Schwartz L. (1990) - Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). *Environmental health perspectives*, **86**, 107-117.

McMichael A., Spirtas R. and Kupper L. (1974) - An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, **16**, 7, 458-464.

McMichael A., Spirtas R., Gamble J. and Tousey P. (1976) - Mortality among rubber workers: Relationship to specific jobs. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association*, **18**, 3, 178-185.

Meinhardt T.J., Lemen R.A., Crandall M.S. and Young R.J. (1982) - Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry: mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scandinavian journal of work, environment & health*, **8**, 250-259.

# 1,3-BUTADIÈNE

- Melnick R.L., Huff J., Chou B.J. and Miller R.A. (1990) - Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6× C3H F1 mice at low exposure concentrations. *Cancer research*, **50**, 20, 6592-6599.
- Melnick R.L. and Huff J. (1992) 1,3-Butadiene: toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans. vol. In: *Reviews of environmental contamination and toxicology*, Eds, 111-144.
- Melnick R.L. and Huff J. (1993) - 1,3-Butadiene induces cancer in experimental animals at all concentrations from 6.25 to 8000 parts per million. *IARC scientific publications*, **127**, 309-322.
- Melnick R.L., Shackelford C.C. and Huff J. (1993) - Carcinogenicity of 1,3-butadiene. *Environmental health perspectives*, **100**, 227-236.
- Melnick R.L. and Sills R.C. (2001) - Comparative carcinogenicity of 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene in rats and mice. *Chemico-biological interactions*, **135**, 27-42.
- Meng Q., Redetzke D.L., Hackfeld L.C., Hodge R.P., Walker D.M. and Walker V.E. (2007) - Mutagenicity of stereochemical configurations of 1,2-epoxybutene and 1,2:3,4-diepoxybutane in human lymphoblastoid cells. *Chemico-biological interactions*, **166**, 1-3, 207-218.
- Morrissey R.E., Schwetz B.A., Hackett P.L., Sikov M.R., Hardin B.D., McClanahan B.J., Decker J.R. and Mast T.J. (1990) - Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1, 3-butadiene in rodents. *Environmental health perspectives*, **86**, 79-84.
- NTP (1984) - NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *National Toxicology Program technical report series*, **288**, 1.
- NTP (1993) - NTP toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). *National Toxicology Program technical report series*, **434**, 1.
- OEHHA (2011) - Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnrn/appendixb.pdf>.
- OEHHA (2013) - Reference Exposure Levels for 1,3-Butadiene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/chemicals/13-butadiene>
- OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. 2nd. World Health Organization. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/who-air-quality-guidelines-for-europe,-2nd-edition,-2000-cd-rom-version>.
- OMS (2017) - Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum (chapters). [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/).
- OMS CICAD (2001) - Concise International Chemical Assessment Documents n° 30 - 1,3-Butadiene Human Health Aspects. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad30.pdf?ua=1>.
- Osterman-Golkar S., Bond J., Ward J.J. and Legator M. (1993) - Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1, 3-butadiene. *IARC scientific publications*, **127**, 127-134.

# 1,3-BUTADIÈNE

- Owen P., Glaister J., Gaunt I. and Pullinger D. (1987) - Inhalation toxicity studies with 1, 3-butadiene. 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats. *American Industrial Hygiene Association journal*, **48**, 5, 407-413.
- Owen P. and Glaister J. (1990) - Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1, 3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environmental health perspectives*, **86**, 19-25.
- Prager J.C. (1995) - Environmental contaminant reference databook.
- Recio L., Osterman-Golkar S., Csanády G.A., Turner M.J., Myhr B., Moss O. and Bond J.A. (1992) - Determination of mutagenicity in tissues of transgenic mice following exposure to 1, 3-butadiene and N-ethyl-N-nitrosourea. *Toxicology and applied pharmacology*, **117**, 1, 58-64.
- Santé Canada (2017) - Document de synthèse - Niveaux de référence dans l'air intérieur liés à l'exposition chronique aux composés organiques volatils. Santé Canada. Ottawa, Ontario. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy-living/indoor-air-reference-levels-chronic-exposure-volatile-organic-compounds/niveaux-reference-air-interieur-lies-exposition-chronique-composes-organiques-volatils.pdf>
- Sathiakumar N. and Delzell E. (2007) - A follow-up study of women in the synthetic rubber industry: study methods. *Chemico-biological interactions*, **166**, 1-3, 25-28.
- Sathiakumar N. and Delzell E. (2009) - A follow-up study of mortality among women in the North American synthetic rubber industry. *Journal of occupational and environmental medicine*, **51**, 11, 1314-1325.
- Seaton M., Follansbee M. and Bond J. (1995) - Oxidation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2: 3,4-diepoxybutane by cDNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis*, **16**, 10, 2287-2293.
- Selzer R.R. and Elfarra A.A. (1996) - Synthesis and biochemical characterization of N 1-, N 2-, and N 7-guanosine adducts of butadiene monoxide. *Chemical research in toxicology*, **9**, 1, 126-132.
- Shugaev B.B. (1969) - Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **18**, 6, 878-882.
- Sielken R.L. and Valdez-Flores C. (2015) - A comprehensive review of occupational and general population cancer risk: 1,3-Butadiene exposure-response modeling for all leukemia, acute myelogenous leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, myeloid neoplasm and lymphoid neoplasm. *Chemico-Biological Interactions*, **241**, 50-58.
- Sorsa M., Osterman-Golkar S., Peltonen K., Saarikoski S. and Šrám R. (1996) - Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology*, **113**, 1-3, 77-83.
- Tsai S.P., Wendt J.K. and Ransdell J.D. (2001) - A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chemico-biological interactions*, **135**, 555-567.
- Tsai S.P., Ahmed F.S., Ransdell J.D., Wendt J.K. and Donnelly R.P. (2005) - A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to 1,3 butadiene. *Journal of occupational and environmental hygiene*, **2**, 10, 508-515.

# 1,3-BUTADIÈNE

US EPA (1992) - Dermal Exposure Assessment: principles and applications. Interim report EPA/600/8-91/011B. U.S. Environmental Protection Agency.  
[https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p\\_download\\_id=438674](https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=438674)

US EPA (IRIS) (2002) - IRIS Summary - 1,3-Butadiene U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System.  
[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0139\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0139_summary.pdf).

Uusküla M., Järventaus H., Hirvonen A., Sorsa M. and Norppa H. (1995) - Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7, 8-oxide and 1, 2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*, **16**, 4, 947-950.

Van Duren B., Nelson N., Orris L., Palmes E. and Schmitt F. (1964) - Carcinogenicity of Epoxides, Lactones, and Peroxy Compounds. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, **6**, 3, 162-163.

Van Duuren B., Orris L. and Nelson N. (1965) - Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *Journal of the National Cancer Institute*, **35**, 4, 707-717.

Van Duuren B., Langseth L., Orris L., Teebor G., Nelson N. and Kuschner M. (1966) - Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *Journal of the National Cancer Institute*, **37**, 6, 825-838.

Verschueren K. (2001) - Handbook of environmental data on organic chemicals: Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc.

von Ehrenstein O.S., Aralis H., Cockburn M. and Ritz B. (2014) - In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, **25**, 6, 851.

Walker V., Walker D., Meng Q., McDonald J., Scott B., Seilkop S., Claffey D., Upton P., Powley M. and Swenberg J. (2009) - Genotoxicity of 1, 3-butadiene and its epoxy intermediates. *Research report (Health Effects Institute)*, **144**, 3-79.

Ward E.M., Fajen J.M., Ruder A.M., Rinsky R.A., Halperin W.E. and Fessler-Flesch C.A. (1995) - Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environmental health perspectives*, **103**, 6, 598-603.

Ward Jr J.B., Ammenheuser M.M., Whorton Jr E.B., Bechtold W.E., Kelsey K.T. and Legator M.S. (1996) - Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene. *Toxicology*, **113**, 1-3, 84-90.

White W.C. (2007) - Butadiene production process overview. *Chemico-biological interactions*, **166**, 1-3, 10-14.

Whitworth K.W., Symanski E. and Coker A.L. (2008) - Childhood lymphohematopoietic cancer incidence and hazardous air pollutants in southeast Texas, 1995-2004. *Environmental Health Perspectives*, **116**, 11, 1576-1580.

Wilson R.H. (1944) - Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. *Journal of the American Medical Association*, **124**, 11, 701-703.

Xiang M., Ao L., Yang H., Liu W., Sun L., Han X., Li D., Cui Z., Zhou N. and Liu J. (2011) - Chromosomal damage and polymorphisms of metabolic genes among 1, 3-butadiene-exposed workers in a matched study in China. *Mutagenesis*, **27**, 4, 415-421.