

# 1,3-BUTADIÈNE

Dernière mise à jour : 29/09/2011

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

## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - J. BUREAU - B. JOLIBOIS - J.P. LEFEVRE - A. LEVILAIN -  
I. ZDANEVITCH - S. TISSOT

Historique des révisions et addendums

Version	objet	commentaires	Date
V1	Rédaction		2003
V2	Mise en forme		2006
V2.2.	Insertion Résumé et addendum 1		2011

## DOCUMENTATION

### D. GUILLARD

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 le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

# 1,3-BUTADIÈNE

## SOMMAIRE

RÉSUMÉ	5
1. GÉNÉRALITÉS	9
1.1 Identification/caractérisation	9
1.2 Principes de production	10
1.3 Utilisations	10
1.4 Principales sources d'exposition	10
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	11
2.1 Paramètres physico-chimiques	11
2.2 Comportement	13
2.2.1 Dans l'eau	13
2.2.2 Dans les sols	13
2.2.3 Dans l'air	13
2.3 Persistance	13
2.3.1 Dégradation abiotique	13
2.3.2 Biodégradation	13
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	14
2.4.1 Organismes aquatiques	14
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	14
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	14
3.1 Devenir dans l'organisme	14
3.2 Toxicologie aiguë	15
3.3 Toxicologie chronique	16
3.3.1 Effets systémiques	16
3.3.2 Effets cancérigènes	19
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	23

# 1,3-BUTADIÈNE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence	24
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	24
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	26
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	28
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	28
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	28
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	29
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail	29
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	29
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	29
5.4.2 Qualité de l'air	29
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	30
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	30
Propositions de l'INERIS	30
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	31
6.1 Familles de substances	31
6.2 Principes généraux	31
6.2.1 Eau	31
6.2.2 Air	31
6.2.3 Sols	33
6.2.4 Autres compartiments	33
6.3 Principales méthodes	33
6.3.1 Hygiène du travail	33
6.3.2 Autres méthodes : environnement	36
7. BIBLIOGRAPHIE	40
8. Addendum	48
ADDENDUM 1 (2011 / VTR)	48
1. Introduction	48
2. Nouvelle version du paragraphe 3.4.	48

# 1,3-BUTADIÈNE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence	48
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA	48
3.4.2. Valeur toxicologique de référence élaborée par d'autres institutions de référence	52
3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	52

# 1,3-BUTADIÈNE

## RÉSUMÉ

### ► Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

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  $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Classification :

- Adaptation n° 28 de la directive 67/548/CEE : F+ ; T ; R12 ; Carc. Cat. 1 ; R45 ; Muta. Cat. 2 ; R46.
- 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. Il se distribue largement dans les tissus. Les métabolites retrouvés sont le 1,2-époxy 3-butène, le 1,2,3,4-diépoxybutane et le 3-butène-1,2-diol. Des adduits à l'hémoglobine se forment dans les érythrocytes. 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. Par voie cutanée, le 1,3-butadiène semble peu irritant pour la peau. Le 1,3-butadiène a également une action délétère sur le système nerveux.

Chez l'animal, la toxicité aiguë par inhalation semble faible ( $\text{CL}_{50}$  de  $274\ 500 \text{ mg.m}^{-3}$  chez la souris pour une exposition de 2 heures et  $590\ 250 \text{ mg.m}^{-3}$  pour une exposition de 4 heures chez le rat). Les signes cliniques principaux sont une irritation des yeux, du tractus respiratoire, de la peau et des troubles du système nerveux central. Une concentration de  $562\ 500 \text{ mg.m}^{-3}$  chez le lapin par inhalation entraîne une anesthésie puis la mort. Par voie orale, la toxicité aiguë est aussi faible ( $\text{DL}_{50}$  de  $5\ 480 \text{ mg.kg}^{-1}$  chez le rat, et  $3\ 210 \text{ mg.kg}^{-1}$  chez la souris).

# 1,3-BUTADIÈNE

## ▪ Toxicité chronique

### - Effets systémiques

Chez l'homme, la toxicité s'observe essentiellement par inhalation. Des effets hématologiques minimes sont retrouvés (exposition à 20 ppm de 1,3-butadiène) et potentiellement des effets cardiovasculaires.

Chez l'animal, la toxicité s'observe également par inhalation. Plusieurs effets sont décrits : nécrose du foie, atrophie des organes génitaux, modifications des cavités nasales (inflammation, fibrose, métaplasie...), hyperplasie de l'estomac et de l'épithélium respiratoire, anémie macrocytaire mégaloblastique et altérations rénales.

### - Effets cancérigènes

Chez l'homme, il semble 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 cancérogène multi-sites. L'incidence des hémangiosarcomes, lymphomes et tumeurs pulmonaires est augmentée. Des concentrations élevées sur de courtes durées induisent plus facilement des tumeurs que des concentrations plus faibles pour des durées plus importantes.

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 2 par l'Union Européenne.

### - Effets sur la reproduction et le développement

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

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

Chez l'animal, des souris présentent une atrophie ovarienne et testiculaire après exposition par inhalation. Une toxicité maternelle est rapportée pour la concentration de 2 250 mg.m<sup>-3</sup>. Des signes de foetotoxicité 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 dès 2 250 mg.m<sup>-3</sup>.

# 1,3-BUTADIÈNE

## ▪ Choix de VTR

Substances chimiques (n° CAS)	Type d'effet (A seuil/sans seuil)	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source et année de révision de VTR	Date de choix
1,3-butadiène (106-99-0)	A seuil	Inhalation (chronique)	1 000	RfC = 2,025 g.m <sup>-3</sup>	US EPA, 2002	2011
	Sans seuil	Inhalation (chronique)	-	ERU <sub>i</sub> = 1,7.10 <sup>-4</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>	OEHHA, 2008	2011

## ► Devenir environnemental et données écotoxicologiques

### ▪ Devenir environnemental

- Persistance

Le 1,3-butadiène est rapidement dégradé dans l'atmosphère en acroléine et en formaldéhyde. De plus, il est biodégradable dans l'eau comme dans les sols.

- Comportement

Le 1,3-butadiène ne se fixe pas aux sédiments dans l'eau, et s'adsorbe peu dans le sol. La volatilisation est importante depuis l'eau et le sol. Le 1,3-butadiène se répartit dans l'atmosphère sous forme gazeuse.

- 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 pour les organismes aquatiques

En raison des propriétés physico-chimiques du 1,3- et du 1,2-butadiène, et notamment de leur volatilité, il n'existe, pour les milieux aqueux, aucun résultat d'essai d'écotoxicité disponible dans la littérature scientifique.

#### ○ de la colonne d'eau

- 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.

# 1,3-BUTADIÈNE

## ○ benthiques

- 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.

## ▪ Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris faune terrestre

En raison des propriétés physico-chimiques du 1,3- et du 1,2-butadiène, et notamment de leur volatilité, il n'existe, pour les milieux terrestres, aucun résultat d'essai d'écotoxicité disponible dans la littérature scientifique.

- 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

Pour les mêmes raisons que précédemment, il est impossible de déterminer de valeurs de PNEC pour cette substance.



# 1,3-BUTADIÈNE

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
1,3-Butadiène  C <sub>4</sub> H <sub>6</sub>  $  \begin{array}{cccc}  \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\    &   &   &   \\  \text{C} = & \text{C} - & \text{C} = & \text{C} \\    & & &   \\  \text{H} & & & \text{H}  \end{array}  $	106-99-0	203-450-8	Divinyle Erythrène Vinyléthylène  Biethylene Bivinyll Buta-1,3-diene Methylallen pyrrolylene	gaz

(\*) 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
- soufre : 2 ppm
- résidus non volatils : 500 ppm max
- carbinol (comme l'acétaldéhyde) 25 ppm max

# 1,3-BUTADIÈNE

- propadiène : 10 ppm max
- eau : traces.

Une autre composé est présent en temps qu'agent inhibiteur pour prévenir la formation de peroxyde : le 4-tert-butylpyrocatechol.

## 1.2 Principes de production

Le 1,3-butadiène est produit lors de la fabrication de l'éthylène. Des mélanges d'hydrocarbures légers à lourds (points d'ébullition entre 315 et 480 °C) sont craqués en présence de vapeur à 700 - 900 °C. La fraction de 1,3-butadiène produite par ce procédé varie de manière importante avec les types d'hydrocarbures utilisés. Cette fraction est d'autant plus faible que le point d'ébullition des hydrocarbures est bas.

Pour des petites quantités, le 1,3-butadiène est produit par oxy-déshydrogénation du n-butène. Cette réaction est produite à 400 - 450 °C en présence d'un catalyseur.

Le 1,3-butadiène obtenu par ces procédés peut être séparé des autres effluents par une extraction dans un solvant approprié (acétonitrile, diméthylformamide...).

## 1.3 Utilisations

Le 1,3-butadiène est utilisé en synthèse organique (dinitrile adipique, anhydride maléique, anhydride tétrahydrophthalique), il est employé dans la fabrication de caoutchoucs synthétiques, de l'ABS (acrylonitrile/butadiène/styrène), de résines thermoplastiques, d'émulsions latex styrène-butadiène (peinture et toilage des tapis et moquettes) et comme intermédiaire dans la fabrication du néoprène.

Il est utilisé également dans la fabrication de carburants pour fusées.

## 1.4 Principales sources d'exposition

La pollution de l'environnement par le 1,3-butadiène est essentiellement atmosphérique. Les principales sources de dispersion du 1,3-butadiène dans l'air sont fugaces et accidentelles : les émissions se produisent au cours de la fabrication, de l'utilisation, du transport et du stockage.

De faibles quantités de 1,3-butadiène sont d'autre part émises en permanence dans l'atmosphère par les échappements des moteurs d'automobiles, par la fumée de cigarette et par la combustion des plastiques et du caoutchouc.

# 1,3-BUTADIÈNE

## Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	0,2 µg/m <sup>3</sup> <sup>(1)</sup>
Eau	Non disponible
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

(1) ATSDR (1993), HSDB (2003)

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

### 2.1 Paramètres physico-chimiques

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 (2002)
<b>Masse molaire (g/mol)</b>	54,09		ATSDR (1993), Guide de la chimie (2002), HSDB (2003), INRS (2002)
<b>Point d'ébullition (°C)</b> (à pression normale)	- 4,4		ATSDR (1993), Guide de la chimie (2002), INRS (2002), Verschueren (2001)
<b>Pression de vapeur (Pa)</b>	2,8.10 <sup>5</sup> à 25 °C		ATSDR (1993), HSDB (2003)
<b>Densité</b> -vapeur (par rapport à l'air)	1,87		
-liquide	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> : 0,62		ATSDR (1993), IUCLID (2000), Prager (1995), Verschueren (2001)
<b>Tension superficielle (N/m)</b>	Non concerné <sup>(2)</sup>		
<b>Viscosité dynamique (Pa.s)</b>	7,5.10 <sup>-6</sup> <sup>(3)</sup>		HSDB (2003), Prager (1995)
<b>Solubilité (mg/L)</b> dans l'eau	500 à 735 à 20 °C		HSDB (2003), IUCLID (2000), Prager (1995), Verschueren (2001)
<b>Log Kow</b>	1,85 (mesuré)		Verschueren (2001)

# 1,3-BUTADIÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
	1,99 (calculé)	1,902 - 1,99 (calculé)	HSDB (2001), OMS IPCS (2001), ATSDR (1993), Verschueren (2001), IUCLID (2000)
Koc (L/kg)	2,46 <sup>(4)</sup>		ATSDR (1993)
Coefficient de partage sol-eau: Kd (L/kg)	<sup>(5)</sup>		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	<sup>(5)</sup>		
Constante de Henry (Pa.m <sup>3</sup> /mol)	7 255 <sup>(6)</sup>	7 050 - 7 460	ATSDR (1993), OMS IPCS (2001)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm <sup>2</sup> /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm <sup>2</sup> /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m <sup>2</sup> /j)	Non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	2,3.10 <sup>-2</sup>		(US EPA, 1992)

**Choix des valeurs :**

(1) Les valeurs citées dans ATSDR (1993), Prager (1995) et Verschueren (2001) sont également comprises dans cet intervalle.

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

(3) Phase gazeuse.

(4) Valeur calculée à partir du Kow de 1,99.

(5) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante :  $Kd = foc \times Koc$  (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.

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

# 1,3-BUTADIÈNE

## 2.2 Comportement

### 2.2.1 Dans l'eau

Dans l'eau, le 1,3-butadiène évolue rapidement par volatilisation, biodégradation ou oxydation par l'oxygène dissous. Il est peu hydrolysé. Il ne se fixe pas aux sédiments (HSDB, 2001).

### 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, 2001).

### 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 IPCS, 2001).

## 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 h 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, 2001).

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 modélisée entre 41,5 et 125 jours (HSDB, 2001). Dans le sol, elle est estimée entre 7 et 41,5 jours (OMS IPCS, 2001).

### 2.3.2 Biodégradation

Les informations sur la biodégradation du 1,3-butadiène sont peu nombreuses. 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 (Etats-Unis) ont été en mesure de dégrader le 1,3-butadiène (Hou *et al.*, 1979 ; Hou *et al.*, 1983).

# 1,3-BUTADIÈNE

Le 1,3-butadiène est inscrit sur la liste des substances susceptibles d'être biodégradées lors d'un passage dans les stations d'épuration biologique (Thom et Agg, 1975). La demi-vie en condition aérobie est de 7 jours et de 28 jours en milieu anaérobie (Larson et Capel, 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
- En utilisant l'équation du 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 n'est publiée actuellement.

## 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 (ATSDR, 1993 ; INRS, 2002 ; US EPA (IRIS), 2002a, b). 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

#### Études chez l'homme

La principale voie d'absorption du 1,3-butadiène est l'inhalation. Il n'existe pas de donnée, ou les souris (INRS, 2002).

Le 1,3-butadiène se distribue largement dans les tissus.

Le 1,3-butadiène est métabolisé sur l'une des deux doubles liaisons en 1,2-époxy 3-butène 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-

# 1,3-BUTADIÈNE

diépoxybutane ou hydrolysé par l'époxyde hydrolase en 3-butène-1,2-diol (Seaton *et al.*, 1995 ; Krause et Elfara, 1997).

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-tranférases (GST) sous forme de métabolites formés par conjugaison du butènediol et de l'époxybutène avec le glutathion (INRS, 2002 ; INSERM, 2001).

Il a été montré dans deux études (Uuskula *et al.*, 1995 ; Sorsa *et al.*, 1996) 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 Elfara, 1996) ainsi qu'avec des protéines comme l'hémoglobine (N-hydroxybuténylvaline) (Adler *et al.*, 1995). Dans les érythrocytes, il se forme des adduits à l'hémoglobine. 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 a été identifiée chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène (Osterman-Golkar *et al.*, 1993). Dans cette étude, un taux de formation d'adduits de 0,004 pmoles d'HOBVal /g d'hémoglobine/ppm-h a été calculé.

## Études chez l'animal

Chez des souris ou des rats, après inhalation, le 1,3-butadiène se **distribue** dans le sang, le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas (INRS, 2002). Le taux de formation des adduits à l'hémoglobine du 1,3-butadiène et de ses métabolites époxydes est plus important que chez l'homme, avec des valeurs de 0,5 pmoles d'HOBVal/g d'hémoglobine/ppm-h chez des souris B6C3F1 (Recio *et al.*, 1992).

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 deux mono-oxygénases à cytochrome P450 dans le métabolisme du 1,3-butadiène, dont une seule serait inhibée par le styrène (IARC, 1999).

## 3.2 Toxicologie aiguë

### Études chez l'homme

Chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène des irritations oculaires, 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.

# 1,3-BUTADIÈNE

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, 2002).

## Études chez l'animal

La toxicité aiguë **par inhalation** semble faible. Carpenter *et al.* (1944) rapportent qu'une concentration de 250 000 ppm (562 500 mg/m<sup>3</sup>) chez le lapin entraîne une anesthésie puis la mort après 30 minutes d'exposition. Shugaev (1969) 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. Les signes principaux sont une irritation des yeux et du tractus respiratoire, une irritation cutanée et des troubles du système nerveux central.

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

## 3.3 Toxicologie chronique

### 3.3.1 Effets systémiques

#### 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, 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 (McMichael *et al.*, 1974).

#### 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 cinq jours par semaine, 6 heures par jour à des concentrations de 625 ou 1 250 ppm (1 400 ou 2 810 mg/m<sup>3</sup>) de 1,3-butadiène pendant 60 semaines. Cette durée d'exposition courte est justifiée en



# 1,3-BUTADIÈNE

raison de la survie réduite des souris à ces deux concentrations du fait du développement de tumeurs malignes dans plusieurs organes. Un groupe 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 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. On note également une hyperplasie du pré-estomac et de l'épithélium respiratoire. Aucune de ces lésions n'est observée dans le groupe contrôle. 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 réalisée par le 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.*, 1986 a,b).

Crouch *et al.* (1979) ont exposé des rats SD pendant 13 semaines 6 heures par jour, 5 jours par semaine 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 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 6 à 31 semaines à une concentration de 1 250 ppm (2 810 mg/m<sup>3</sup>) de 1,3-butadiène, Leideman *et al.* (1986) observent une diminution des CFU (« colony forming unit » désignent les cellules souches myéloïdes) de la rate, suggérant que le 1,3-butadiène est toxique pour la moelle osseuse.

Calogiovanni *et al.* (1993) ont étudié l'effet de l'époxybutène *in vitro* sur des cellules souches médullaires de souris et constatent une toxicité affectant la différenciation cellulaire modulée par les cytokines. Les travaux de Irons *et al.* (1996) ont montré que la souris possède une population de cellules souche hématopoïétique unique sensible à l'action de l'époxybutène et qui n'existe pas chez le rat ou l'homme.

# 1,3-BUTADIÈNE

Des perturbations immunologiques (augmentation de l'expression du virus de la leucémie murine, altération de la régulation du développement des cellules souches) ont été constatées chez des souris B6C3F1 exposées de 3 à 21 semaines à 1 250 ppm (2 810 mg/m<sup>3</sup>) de 1,3-butadiène (Irons *et al.*, 1987 ; Leiderman *et al.*, 1986).

Sprague et Elfarra (2005) ont montré le rôle du 1,2-dihydroxy-3-butène dans l'induction d'une déplétion de GSH cellulaire et mitochondriale hépatiques suivie d'une diminution du ratio ATP/ADP au niveau des mitochondries hépatiques. Ces altérations sont très certainement impliquées dans les mécanismes d'hépatotoxicité et d'hypoglycémie rapportés chez le rat.

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 SD exposés à 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 250 ou 18 000 mg/m<sup>3</sup>), étude sponsorisée par l'International Institute of Synthetic Rubber Producers (IISRP). Entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> mois, on observe chez les rats du groupe 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. Dans ce groupe le poids du foie est augmenté à 52 semaines comme à 104 semaines. Les poids absolu et relatif des reins sont aussi augmentés et associés à une néphrose. Aucune atrophie des organes de la reproduction n'est observée, mais la présence de tumeurs est rapportée.

Penn et Snyder (1996) ont exposé des coquelets pendant 16 semaines, 5 jours par semaine et 6 h par jour à des concentrations de 0 ou 20 ppm (0 ou 45 mg/m<sup>3</sup>) de 1,3-butadiène. Le coquelet constitue un animal sensible pour l'étude des agents environnementaux impliqué dans les processus d'artériosclérose avec dépôts de plaque. La fréquence et la localisation des plaques ne sont pas affectées par l'exposition au 1,3-butadiène. Cependant, la largeur des plaques est significativement augmentée dans le groupe exposé.

## Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
1,3-butadiène	Inhalation	ND	ND	Sang, tractus respiratoire, intestin, foie, reins, vessie, pancréas	
	Ingestion	ND	ND		
	Cutanée	ND	ND		

ND : non déterminé

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.3.2 Effets cancérigènes

### - Classification

#### L'Union Européenne

Le 1,3-butadiène fait partie de la première catégorie (substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme) (JOCE, 2001).

#### CIRC - IARC

Le 1,3-butadiène fait partie du groupe 2A (l'agent est probablement cancérigène pour l'homme) (IARC, 1999).

#### US EPA (IRIS)

Le 1,3-butadiène ne fait pas l'objet de classification par l'US EPA.

### - Études principales

#### 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. Ces études montrent un taux de mortalité et un taux de cancer légèrement plus bas que la population générale. Les taux de mortalité par cancer du poumon, du colon, de la prostate ne sont pas élevés globalement et pour les travailleurs les plus exposés.

Le lien entre les cancers du système lymphopoiétique et l'exposition au 1,3-butadiène n'est pas clairement établi (Landrigan, 1990 ; Melnick et Kohn, 1995 ; Ott, 1990 ; Cole *et al.*, 1993 ; Acquavella, 1996 ; Acquavella et Leonard, 2001).

Les principales études épidémiologiques concernent une cohorte de travailleurs de l'industrie du butadiène monomère (Downs *et al.*, 1987 ; Divine, 1990 ; Divine *et al.*, 1993 ; Divine et Hartman, 1996), deux cohortes de l'industrie du caoutchouc synthétique (Meinhardt *et al.*, 1982 ; Matanoski *et al.*, 1990), une étude cas témoins sur les cancers lymphopoiétiques (Santos-Burgoa *et al.*, 1992 ; Matanoski *et al.*, 1990).

Les données des études de Meinhardt *et al* (1982) et de Mananoski *et al* ((1982), ont été actualisées par Delzell *et al.* (1995, 1996).

S'il est difficile d'imputer le développement de certains cancers du système lymphopoiétique à une exposition au 1,3-butadiène, il semble établi qu'il existe un lien entre la survenue de leucémies et les expositions au 1,3-butadiène. Initialement les études de Meinhardt *et al.* (1982) et Matanoski *et al.* (1990) ne retrouvaient pas de relation entre les leucémies et une augmentation de la mortalité alors que dans certains sous-groupes la mortalité par leucémie était plus élevée.

# 1,3-BUTADIÈNE

L'examen actualisé de plus de 15 000 employés de l'industrie du caoutchouc synthétique met en évidence un excès de 40 % de leucémies et une relation dose estimée d'exposition - effet (Delzell *et al.*, 1996 ; Graff *et al.*, 2005 ; Sathiakumar *et al.*, 1998). Cependant la mortalité par leucémie dans l'industrie du butadiène monomère n'est pas augmentée. Ceci peut être dû à un plus faible niveau d'exposition, à la présence d'un co-facteur dans l'industrie du caoutchouc synthétique, ou à un facteur de confusion corrélé à l'exposition au 1,3-butadiène dans l'industrie du caoutchouc. Il est difficile de conclure à une relation causale entre l'exposition au 1,3-butadiène et les leucémies car les données s'appuient sur une seule étude, même si celle-ci est de bonne qualité.

Enfin, une étude a été réalisée en Grande Bretagne chez des enfants à partir des cartes de répartition des enfants morts de cancer en lien avec les niveaux de pollution atmosphérique auxquels ont été exposés leurs mères. Cette étude montre un lien probable entre les expositions au monoxyde de carbone, aux particules PM10, aux composés organiques volatils, aux oxydes d'azote, au benzène, aux dioxines, au 1,3-butadiène et au benzo[a]pyrène dont la source est située à moins d'un kilomètre du lieu de résidence et la survenue de cancer et plus particulièrement de leucémies (Knox, 2005).

Ces discordances ont conduit des organismes à apprécier les données de manière différente : le Centre International de Recherche sur le Cancer a considéré qu'elles constituaient des preuves limitées (IARC, 1999), alors que le NTP a considéré ces données comme suffisantes pour classer le 1,3-butadiène comme cancérigène connu chez l'homme (NTP, 1997). L'incidence des lymphosarcomes est élevée pour des expositions à court terme des employés dans l'industrie du butadiène monomère (Divine *et al.*, 1996) et dans une étude réalisée sur une population plus restreinte (Ward *et al.*, 1995). A contrario, il n'y a pas d'excès de lymphosarcome parmi les employés exposés de manière prolongée dans l'industrie du butadiène monomère pas plus que l'on observe une relation dose-effet pour les lymphosarcomes ou les lymphomes non hodgkiniens (Divine et Hartman, 1996).

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

	Divine et Hartman, 1996	Ward <i>et al.</i> , 1995, 1996	Delzell <i>et al.</i> , 1996
Population étudiée	2 795 hommes d'une usine de butadiène monomère, employés au moins 6 mois entre 1942 et 1994	364 hommes de 3 usines de production de butadiène	15 649 hommes de 8 usines de caoutchouc synthétique (styrène-butadiène) employés au moins un an, de 1943 à 1991
Pays	Etats Unis	Etats Unis	Etats Unis et Canada

# 1,3-BUTADIÈNE

Nombre de décès	1 222	185	3 976
Nombre de décès par cancers	282	48	950
Cancers lympho-hématopoïétiques	42 morts SMR : 1,5 (1,1-2)	7 morts SMR : 1,8 (0,7-3,6)	
Lymphosarcomes (L) et réticulosarcomes	9 morts SMR : 1,9 (0,9-3,6)	4 morts SMR : 5,8 (1,6-14,8)	11 morts (L) SMR : 0,8 (0,4-1,4)
Leucémies	13 morts SMR : 1,1 (0,6-1,9)	2 morts SMR : 1,2 (0,2-4,4)	48 morts SMR : 1,3 (1,0-1,7)
Cancers d'autres tissus lymphatiques	15 morts SMR : 1,5 (0,9-2,5)		
Cancers de l'estomac		5 morts SMR : 2,4 (0,8-5,7)	

SMR : Standardized Mortality Ratio

## Études chez l'animal

Le 1,3-butadiène est un cancérogène multi-sites. En effet, dans les études d'exposition par inhalation à long terme il entraîne des tumeurs communes et des tumeurs rares chez la souris et le rat. Il existe des différences de sensibilité entre les espèces et les lignées.

Dans la première étude des souris mâles et femelles sont exposées à du 1,3-butadiène à des concentrations de 625 ou 1 250 ppm (1 400 ou 2 810 mg/m<sup>3</sup>). Prévue pour durer 102 semaines, l'étude est interrompue à la 60<sup>ème</sup> semaine en raison de la forte mortalité animale due à un excès de lymphomes (Huff *et al.*, 1985). Les lymphomes présents initialement au niveau du thymus, sont observés dès la 20<sup>ème</sup> semaine. Ils sont les principales causes de la mort. Dans cette étude, une forte incidence d'hémangiosarcomes du cœur est observée. Il s'agit d'une tumeur des cellules endothéliales très rare (taux spontané inférieur à 0,1 %). Les autres localisations tumorales sont les poumons, le pré-estomac, les ovaires, les glandes mammaires et le foie. Une relation dose-effet pour tous les sites de développement des tumeurs n'est pas claire, notamment chez les mâles où l'incidence des lymphomes est plus élevée que chez les femelles.

Une seconde étude utilisant le même protocole est réalisée, mais les doses sont diminuées pour permettre d'être menée sur deux ans (NTP, 1993 ; Melnick *et al.*, 1990). Les concentrations inhalées sont de 6,25 - 20 - 62,5 - 200 - 625 ppm (14 - 45 - 141 - 450 - 1 400 mg/m<sup>3</sup>). En outre des études d'exposition plus courtes sont conduites chez la souris mâle pour analyser les relations entre l'intensité et la durée de l'exposition avec le développement de tumeurs malignes. Ainsi, différents niveaux d'exposition ont pu être

# 1,3-BUTADIÈNE

comparés comme 8 100 ppm (18 225 mg/m<sup>3</sup>) par semaine obtenus au cours de l'inhalation de 200 ppm (450 mg/m<sup>3</sup>) pendant 40 semaines ou 625 ppm (1 400 mg/m<sup>3</sup>) pendant 13 semaines.

A l'image de la première étude on a constaté une haute incidence de lymphomes mortels chez les souris exposés à 625 ppm (1 400 mg/m<sup>3</sup>). L'incidence des hémangiosarcomes du cœur était plus élevée chez les mâles exposés à 200 ppm (450 mg/m<sup>3</sup>) que ceux exposés à 625 ppm (1 400 mg/m<sup>3</sup>). Cette discordance a été élucidée en étudiant l'incidence cumulée des lymphomes et des hémangiosarcomes du cœur dans les deux groupes. Une mortalité importante du fait du développement de lymphome est observée dans le groupe exposé à 625 ppm (1 400 mg/m<sup>3</sup>) : 50 % des souris mâles meurent à la 40<sup>ème</sup> semaine et tous les mâles sont morts à la 65<sup>ème</sup> semaine. Les hémangiosarcomes sont détectés dans le groupe exposé à 200 ppm (450 mg/m<sup>3</sup>) après 50 semaines. De même, l'incidence des néoplasies pulmonaires est plus élevée dans le groupe des souris femelles exposées à 200 ppm (450 mg/m<sup>3</sup>) que dans le groupe exposé à 625 ppm (1 400 mg/m<sup>3</sup>) en raison de la mortalité élevée par lymphome dans ce dernier groupe.

Une étude expérimentale a été réalisée pour des temps d'exposition courts (Melnick *et al.*, 2001). Cette étude a montré que des tumeurs sont induites par le 1,3-butadiène après seulement 13 semaines d'exposition. Des effets cancérigènes sont détectés à tous les sites. Il est probable que de courtes expositions puissent produire des effets cancérigènes chez la souris. Il persiste des lésions pré-néoplasiques induites par le 1,3-butadiène et qui peuvent évoluer vers des tumeurs malignes même après l'arrêt de l'exposition. Pour des niveaux cumulés d'exposition, l'incidence des lymphomes et des tumeurs du pré-estomac est plus élevée pour des concentrations élevées sur une courte période d'exposition que pour des concentrations faibles sur de plus longues périodes. La concentration en 1,3-butadiène semble contribuer de manière plus importante à l'induction des tumeurs malignes que la durée de l'exposition.

La troisième étude (IISRP, 1982) a été menée chez des rats SD pendant 105 semaines pour les femelles, 111 semaines pour les mâles, 6 heures par jour, 5 jours par semaine avec des concentrations de 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 250, 18 000 mg/m<sup>3</sup>). Chez les femelles quatre sites sont identifiés : adénomes et carcinomes des glandes mammaires, adénomes de la glande thyroïde, sarcomes de l'utérus et carcinomes des glandes de Zymbal. Selon Owen *et al.* (1987) seules les localisations mammaires et thyroïdiennes sont liées à l'exposition. Chez le rat mâle où on observe un développement d'adénomes du pancréas exocrine et des tumeurs des cellules de Leydig, seules ces dernières sont considérées comme liées au 1,3-butadiène. L'incidence des tumeurs de l'utérus, du cerveau et des glandes mammaires est similaire dans le groupe exposé à 8 000 ppm (18 000 mg/m<sup>3</sup>) à celle du groupe exposé à 1 000 ppm (2 250 mg/m<sup>3</sup>). Ceci peut être due à une saturation du métabolisme du 1,3-butadiène qui survient chez le rat entre 1 000 et 2 000 ppm (2 250 et 4 500 mg/m<sup>3</sup>).

En résumé, les études de cancérogenèse du 1,3-butadiène chez les rongeurs ont montré une plus grande sensibilité des souris B6C3F1 comparées au rat Sprague Dawley. Ces rats développent des tumeurs à des niveaux d'exposition très largement supérieurs à ceux qui

# 1,3-BUTADIÈNE

induisent des tumeurs chez les souris. Le 1,3-butadiène entraîne des tumeurs dans de nombreux tissus ; le seul site tumoral commun aux deux espèces est la glande mammaire.

En outre, il est démontré que des concentrations élevées pour de courtes durées sont plus puissantes pour induire des tumeurs que de plus faibles concentrations pour des durées d'exposition plus longues (Himmelstein *et al.*, 1997).

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 Duuren *et al.*, 1963, 1965, 1966).

## Caractère génotoxique :

Le 1,3-butadiène fait partie de la deuxième catégorie de l'Union Européenne (substance devant être assimilée à une substance mutagène pour l'homme) (JOCE, 2001). 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).

## 3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

**Classification par l'Union Européenne :** le 1,3-butadiène a été étudié mais n'a pas été classé (JOCE, 2001).

### 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, 1993).

### Études chez l'animal

Des souris B6C3F1 exposées 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 de la même espèce, 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>) (NTP, 1993 ; Bevan *et al.*, 1996).

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 des jours 6 à 15 de la gestation (Hackett *et al.*, 1987 ; Morrissey *et al.*, 1990). Des signes de toxicité maternelle sont rapportés chez les rats 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 foetotoxicité 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 des jours 6 à 15 de la gestation à des concentrations de

# 1,3-BUTADIÈNE

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 *et al.*, 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 groupe 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>).

## 3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur toxicologique de référence (VTR) est une 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 dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter - soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS

[http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id\\_doc\\_object=2813](http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813)

- soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

### 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

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

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
1,3-Butadiène	US EPA	Inhalation chronique	1 000	RfC = 2.10 <sup>-3</sup> mg/m <sup>3</sup>	2002 b

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

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
1,3-Butadiène	US EPA	Inhalation chronique	ERU <sub>i</sub> = 3.10 <sup>-5</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	2002 a



# 1,3-BUTADIÈNE

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'US EPA(IRIS) (2002b) propose une RfC de  $2.10^{-3}$  mg/m<sup>3</sup> pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Cette valeur a été établie à partir de l'étude du NTP (1993) où des groupes 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 ou 200 ppm de 1,3-butadiène jusqu'à 103 semaines. De plus, des groupes de 90 souris de chaque sexe ont été exposés à 625 ppm. Il est apparu une diminution de la survie des souris femelles, causée principalement par le développement de tumeurs malignes, pour des doses supérieures à 20 ppm. Une augmentation de l'incidence des cas d'atrophie ovarienne a été observée dans tous les groupes, y compris à 6,25 ppm. L'incidence de ces effets a été utilisée pour une analyse de benchmark concentration (BMC), après avoir ajusté les concentrations d'exposition pour une période de 24 heures (en multipliant par 6/24 et 5/7). Une BMC<sub>10</sub> de 1 ppm et une BMCL<sub>10</sub> de 0,88 ppm ont été calculées.

**Facteur d'incertitude :** 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 au 10 % d'effets (analogue au facteur utilisé pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL). Le facteur d'incertitude global de 900 (3 x 10 x 3 x 10) a été arrondi à 1 000.

Calcul : 0,88 ppm x 1/1 000 = 0,00088 ppm (arrondi à 0,9 ppb, soit  $2.10^{-3}$  mg/m<sup>3</sup>)

Facteur de conversion : 1 ppm = 2,25 mg/m<sup>3</sup>

# 1,3-BUTADIÈNE

L'US EPA(IRIS) (2002a) propose un ERU<sub>i</sub> de  $3.10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Cette valeur de l'US EPA se base sur l'analyse faite par Santé Canada (1998) de l'étude 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. Pour déterminer son ERU<sub>i</sub>, l'US EPA a utilisé une extrapolation linéaire à partir d'une LEC<sub>01</sub> de 0,254 ppm, qui a été établie d'après des données sur l'incidence des leucémies en fonction de l'âge. Un facteur de correction de 2 a été utilisé pour refléter le fait que l'extrapolation à partir des cas observés uniquement chez les hommes exposés professionnellement peut sous-estimer le risque pour la population générale.

## 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

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

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
1,3-Butadiène	OEHHA	Inhalation chronique	30	REL = $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8 ppb)	2001

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

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
1,3-Butadiène	Santé Canada	Inhalation chronique	CT <sub>0,01</sub> = $1,7 \text{ mg}/\text{m}^3$	2000
	OEHHA	Inhalation chronique	ERU <sub>i</sub> = $1,7.10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	1992/2002(1)

(1) : cette valeur de référence a été établie en 1992, mais les explications relatives à l'établissement de cette valeur sont fournies dans un rapport de 2002 (OEHHA, 2002)

### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'OEHHA (2001) propose un REL de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (8 ppb) pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Cette valeur est basée sur l'augmentation de l'atrophie ovarienne observée chez des souris exposées au 1,3-butadiène (NTP, 1993). Une analyse de benchmark concentration (BMC) a été effectuée à partir des données du tableau ci-dessous, et en utilisant une analyse log-normale probit.

# 1,3-BUTADIÈNE

1,3-Butadiène (ppm)	Survie des femelles	Atrophie ovarienne
0	37/50	4/49
6,25	33/50	19/49
20	24/50	32/48
62,5	11/50	42/50
200	0/50	43/50
625	0/80	69/79

Une BMC<sub>05</sub> de 1,40 ppm a été déterminée, soit une valeur de 0,25 ppm pour tenir compte d'une exposition continue (1,40 x 6/24 x 5/7).

**Facteur d'incertitude :** un facteur d'incertitude de 3 a été utilisé pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : 0,25 ppm x 1/30 = 0,008 ppm = 8 ppb = 20 µg/m<sup>3</sup>

**Santé Canada (2000) propose une CT<sub>0,01</sub> de 1,7 mg/m<sup>3</sup> 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) dans laquelle une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et les cas de leucémie a été observée. La CT<sub>0,01</sub> correspond ainsi à la concentration de 1,3-butadiène associée à une augmentation de 1 % de l'incidence de la mortalité due 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 heures par jour, 240 jours par an) a été convertie en une exposition moyenne cumulée par personne et par an. Les CT<sub>0,01</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> a été retenue.

**L'OEHHA (1992/2002) propose un ERU<sub>i</sub> de 1,7.10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 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 et 625 ppm de 1,3-butadiène par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine 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.

# 1,3-BUTADIÈNE

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

Modèle d'extrapolation : modèle multiétape

## 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce chapitre est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

En raison des propriétés physico-chimiques du 1,3- et du 1,2-butadiène, et notamment de leur volatilité, il n'existe, pour les milieux aqueux et terrestres, aucun résultat d'essai d'écotoxicité disponible dans la littérature scientifique.

## 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

### 5.1 Étiquetage - Milieu de travail

**France** : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29<sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Indications de danger : F+, T

Phrases de risque : R 45 - 46 - 12

Conseils de prudence : S 53 - 45

# 1,3-BUTADIÈNE

## 5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

**France :** Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1410 - 1411 - 1412 - 2660

## 5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail

**France :** Aide mémoire technique INRS ED 984 "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" (INRS, 2006a) et Note documentaire ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" (INRS, 2006b).

- Air : non concerné
- Indices biologiques d'exposition : non concerné

## 5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

### 5.4.1 Qualité des eaux de consommation

**France :** Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné.

**UE :** Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné

**OMS :** Directives de qualité pour l'eau de boisson (2006).

Non concerné.

### 5.4.2 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.

# 1,3-BUTADIÈNE

- 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.

## UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné.

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

Non concerné.

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Le 1,3-butadiène fait partie des 30 Composés Organiques Volatils (COV) précurseurs de l'ozone, qui doivent être mesurés en au moins un point de chacun des pays de la Communauté Européenne, selon l'annexe VI .

- 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 (CE, 2004).

Non concerné

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

Substance évaluée mais absence de seuil par manque de données scientifiques.

**Grande-Bretagne :** la Stratégie Nationale de Qualité de l'Air pour l'Angleterre, l'Écosse, le Pays de Galles et l'Irlande du Nord a publié en 2000 un objectif de moyenne annuelle en 1,3-butadiène de 2,25 µg/m<sup>3</sup> (soit 1 ppb) à atteindre en 2003.

## 5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Non disponibles.

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

En raison des propriétés physico-chimiques du 1,3- et du 1,2-butadiène, et notamment de leur volatilité, il n'existe, pour les milieux aqueux et terrestres, aucun résultat d'essai d'écotoxicité disponible dans la littérature scientifique. Il n'est par conséquent pas possible de déterminer de valeurs de PNEC pour cette substance.

# 1,3-BUTADIÈNE

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

### 6.1 Familles de substances

Composés organiques volatils, diènes.

### 6.2 Principes généraux

Compte-tenu de son principal mode d'exposition (par inhalation) les méthodes de prélèvement du 1,3-butadiène citées ci-dessous concernent uniquement le compartiment air.

#### 6.2.1 Eau

Non concerné

#### 6.2.2 Air

##### Prélèvement

Le principe de prélèvement dépend du niveau de concentration suspecté : ainsi, pour les mesures en ambiance de travail (valeur ACGIH : 2 ppm, soit 4,4 mg/m<sup>3</sup>), les méthodes INRS et NIOSH préconisent des tubes à désorption par solvant. Pour les mesures dans l'environnement où les teneurs sont basses (de l'ordre de 1 à quelques dizaines de microgrammes/m<sup>3</sup>) ce mode de prélèvement n'est pas assez sensible : on a alors recouru au prélèvement par tube thermodésorbable ou par canister (méthode recommandée).

##### Prélèvement par pompage sur tubes d'adsorbants :

- charbon actif (méthodes NIOSH et INRS). La stabilité est de 8 jours à température ambiante,
- adsorbants à surface spécifique élevée : tamis moléculaire, tamis moléculaire de carbone comme le Carbosieve SIII ou le Carbosphere, parfois mis en œuvre dans des tubes multi-zones. Attention, sur ces types d'adsorbants il faut utiliser un dispositif qui élimine l'humidité (prélèvement à travers une membrane Nafion, ou passage par une ampoule en verre refroidie afin de condenser la vapeur d'eau) et conserver les prélèvements sur tubes, bien fermés, au froid : 4 °C, avant analyse (US EPA TO 17, NF ISO 16017-1).

**Prélèvement par diffusion passive sur tubes d'adsorbant :** une référence récente du National Physical Laboratory en Grande-Bretagne présente cette méthode, l'adsorbant étant du Carbopack X (Martin *et al.*, 2005). Cet article présente la conservation à température

# 1,3-BUTADIÈNE

ambiante pendant 14 jours, mais les auteurs recommandent la conservation à froid (4°C) (Martin, communication personnelle).

**Prélèvement en canisters** : c'est le protocole mis en œuvre à l'INERIS. Les canisters sont des enceintes en acier inoxydable traitées intérieurement par électropolissage ou dépôt de silice amorphe pour éviter l'adsorption des COV sur les parois. La conservation est réalisée à température ambiante ; **l'analyse doit être réalisée dans les 8 jours qui suivent le prélèvement**. Alternativement, on peut prélever l'air du canister sur un tube contenant du Carbosieve et conserver le tube à froid pour quelques jours supplémentaires avant analyse.

## Extraction

Tubes charbon actif : désorption par solvant (disulfure de carbone ou dichlorométhane).

Tubes carbone graphité ou tamis moléculaire de carbone : thermodésorption à 325 °C, voire 350 °C pour le Carbopack X (Martin *et al.*, 2005).

Canisters : prélèvement d'une aliquote par pompage sur tube d'adsorbant thermodésorbable, ou introduction directe dans un préconcentrateur en amont du système analytique (chromatographe en phase gazeuse).

**Élimination de l'humidité** : un système permettant de sécher l'échantillon, soit lors du prélèvement, soit lors de l'extraction (pour un canister), doit obligatoirement être employé lorsqu'un adsorbant du type Carbosieve SIII, Carbosphere... est présent dans le système, soit dans le tube d'adsorbant, soit dans le piège du préconcentrateur. Un tel système peut être, par exemple, soit une membrane Nafion, soit une enceinte réfrigérée (réfrigérateur/congélateur portable) contenant le tube de prélèvement précédé d'une ampoule en verre qui permet la condensation de l'eau. Le 1,3-butadiène n'est pas retenu par ces systèmes.

## Dosage

Désorption par solvant : injection d'une fraction de la phase liquide en amont de la colonne.

Désorption thermique : préconcentration sur piège froid, suivie d'une désorption flash et introduction directe dans la colonne du chromatographe.

Analyse par chromatographie gazeuse capillaire : colonne alumino-PLOT/KCl de 50 mètres pour séparer le 1,3-butadiène d'autres hydrocarbures légers. Détecteur à ionisation de flamme ou spectromètre de masse.

Étalonnage : par piégeage sur tubes d'adsorbants d'aliquotes de 1,3-butadiène en mélange gazeux dans l'azote. Les tubes sont ensuite analysés par thermodésorption comme les échantillons (prélèvements d'air ambiant).



# 1,3-BUTADIÈNE

## 6.2.3 Sols

Non concerné

## 6.2.4 Autres compartiments

Non concerné

## 6.3 Principales méthodes

### 6.3.1 Hygiène du travail

A/ INRS (France, 2003) : 1,3-butadiène par chromatographie en phase gazeuse (fiche 076).

#### Domaine d'application

Mesure du 1,3-butadiène en hygiène professionnelle. L'analyse a été vérifiée pour des concentrations de 0,4 à 8,8 mg/m<sup>3</sup> sur des prélèvements de 30 litres.

#### Principe

Le prélèvement est réalisé par pompage sur un tube en verre contenant deux plages de respectivement 100 et 50 mg de charbon actif séparées et maintenues par des tampons de laine de verre. Le débit doit être compris entre 0,1 et 1 L/min, le volume prélevé d'au moins 30 L. Les tubes peuvent être conservés 8 jours à température ambiante avant analyse. Remarque : les tubes ne sont pas réutilisables.

L'extraction est réalisée par :

- Transfert du tampon d'entrée et de la première plage de charbon dans un premier flacon, du tampon intermédiaire et de la deuxième plage dans un deuxième flacon.
- Ajout de 2 mL de solvant (sulfure de carbone) dans chacun des flacons. Fermer rapidement. Agiter manuellement pendant quelques secondes (éviter les ultra-sons).
- Analyse du surnageant après un repos de 5 minutes minimum, 30 minutes maximum.

L'analyse est réalisée par chromatographie gazeuse sur colonne remplie (TCEP, 6 m) et détecteur à ionisation de flamme. Les solutions étalons sont réalisées en injectant du butadiène gazeux dilué, à l'aide d'une seringue à gaz, dans des flacons sertis contenant 2 mL de CS<sub>2</sub>, et en agitant manuellement.

# 1,3-BUTADIÈNE

La concentration est donnée par :  $C(\text{mg} / \text{m}^3) = (M_p - M_b) \times \frac{100}{V}$

Où :

- $M_p$  (mg) : quantité de polluant dans l'échantillon (somme des quantités analysées sur la plage 1 et la plage 2 ; si la quantité analysée dans la plage 2 est supérieure à 5 % de celle de la plage 1, le prélèvement est non représentatif),
- $M_b$  (mg) : quantité moyenne de polluant dans les témoins,
- $V$  ( L ) : volume d'air prélevé.

## Interférences

Il n'y a pas d'interférence spécifique citée dans cette méthode, néanmoins il est noté que des co-élutions avec d'autres hydrocarbures légers de type C4-C5, notamment dans les mélanges de type « butane » sont possibles. Une meilleure séparation est donnée par l'utilisation d'une colonne chromatographique de type alumino-PLOT, mais en désorption  $\text{CS}_2$ , les temps de rétention ne sont pas répétables d'une injection à l'autre.

## B/ NIOSH (USA, 1994): 1,3-butadiene (méthode 1024, deuxième édition)

### Domaine d'application :

Mesure du 1,3-butadiène en hygiène professionnelle. Cette méthode est applicable pour des concentrations allant de 0,04 à 220  $\text{mg}/\text{m}^3$  (0,02 à 100 ppm) sur des prélèvements de 25 litres (mais en dessous de 0,9  $\text{mg}/\text{m}^3$  le rendement de désorption est inférieur à 75 %, ce qui augmente l'incertitude).

### Principe

Le prélèvement est réalisé par pompage sur deux tubes contenant respectivement 400 et 200 mg de charbon de noix de coco. Les tubes sont en verre, fermés par soudure avant utilisation, et rebouchés avec des bouchons en plastique après le prélèvement. Le débit doit être compris entre 0,01 et 0,5 L/min, pour un volume de 5 à 25 litres maximum pour 100 ppm (220  $\text{mg}/\text{m}^3$ ). La pompe doit être calibrée avec un tube similaire à celui du prélèvement le plus important (celui du tube de 400 mg). Le transport et la conservation doivent se faire à froid, en dessous de  $-4^\circ\text{C}$ . Dans ces conditions, les prélèvements sont stables 2 mois. Remarque : les tubes ne sont pas réutilisables.

Extraction par solvant : 4 mL et 2 mL de dichlorométhane préalablement refroidi dans un bain de glace, respectivement pour l'adsorbant du premier et du deuxième tube, à agiter de

# 1,3-BUTADIÈNE

temps en temps pendant 30 minutes. Il faut refroidir la solution avant d'effectuer le transfert dans les flacons d'injection.

L'analyse est réalisée de préférence par chromatographie gazeuse capillaire, avec un détecteur à ionisation de flamme. La colonne capillaire PLOT-alumine/KCl de 50 m est précédée d'une précolonne en silice fondue de 10 m, qui peut être rétro-balayée entre deux injections de façon à éviter l'introduction de la vapeur d'eau et des composés polaires dans la colonne PLOT. La calibration est réalisée par injections d'un mélange de butadiène pur, prélevé à la seringue à gaz, mis en solution dans un flacon contenant du dichloro-méthane.

## Interférences

En plus de la mauvaise séparation sur les colonnes remplies, auxquelles sont préférables les colonnes capillaires, cette méthode cite des interférences possibles lors de l'analyse chromatographique avec le pentane, le propylène, le 1,1-dichloroéthylène en fortes concentrations. Des taux d'humidité supérieurs à 80 % HR, ou la présence d'autres hydrocarbures à des concentrations élevées lors du prélèvement, peuvent réduire la capacité d'adsorption de l'échantillonneur pour le butadiène.

C/ HSE ( GB, 2003 ) : 1,3-butadiene in air (fiche MDHS 53/2 : version 2).

## Domaine d'application :

Mesure du 1,3-butadiène en hygiène professionnelle. Cette méthode n'est pas une méthode de référence. Des méthodes alternatives peuvent être utilisées pourvu que l'on ait pu démontrer leur précision et leur fiabilité. La valeur de référence est la « limite d'exposition maximum » (MEL) de 10 ppm, soit 22 mg/m<sup>3</sup>. La gamme d'utilisation de la méthode va de 0,2 à 100 mg/m<sup>3</sup> pour des prélèvements de 5 litres d'air, et les durées de prélèvement de 10 minutes à 8 heures.

## Principe

L'air est prélevé par pompage sur un tube en verre ou en acier contenant un adsorbant : soit un tamis moléculaire 13X, soit un noir de carbone graphité (Carbopack X, Carbograph 5-TD). Les adsorbants de type Carboxen 569, Carboxen 1003, ou Carbosieve SIII ne sont pas recommandés à cause des pertes en 1,3-butadiène lors de la conservation. Lors de l'utilisation de tamis moléculaire 13X, un système de séchage doit être utilisé en amont du tube pour limiter l'adsorption d'eau par l'adsorbant : des tubes chargés de sulfate de sodium sont disponibles sur le marché. Le tamis moléculaire 13X n'a pas été validé pour de très basses concentrations, typiquement rencontrées à l'air ambiant. Pour ces applications, les carbones graphités devraient être plus adaptés, d'après les quelques essais réalisés en laboratoire. La limite de quantification dépend du blanc du tube. S'il est inférieur à 1 ng, pour un prélèvement de 5 litres on obtient une LQ de 0,2 µg/m<sup>3</sup>.

# 1,3-BUTADIÈNE

L'extraction se fait, contrairement aux deux autres méthodes, par thermodésorption du tube, puis introduction dans un GC/FID ou GC/MS. La température de désorption dépend de l'adsorbant : >265 °C pour le tamis moléculaire 13X, 150-350 °C pour les carbones graphités. Le piège du thermodésorbeur peut être constitué de Tenax ou d'un lit double Carbotrap / tamis moléculaire de carbone (Carbosieve SIII). Pour le chromatographe, plusieurs types de colonnes peuvent convenir, par exemple une colonne capillaire GS/GasPro de 60 m× 0,32 mm (J et W / Agilent).

La calibration se fait idéalement en prélevant par pompage sur un tube, un volume d'air contenant du 1,3-butadiène en concentration connue. Alternativement, on peut charger le tube avec du butadiène prélevé à la seringue à gaz à partir d'une bouteille de butadiène pur, soit en balayant un sac 2 à 3 fois et en prélevant à travers le septum du sac, soit en dynamique, en prélevant à la seringue à gaz à travers la paroi d'un tube en silicone souple balayé par le courant de butadiène. Ce tube devra être disposé dans une hotte et ne pas être exposé à des sources d'inflammation.

Cette méthode permet de mesurer les hydrocarbures légers jusqu'au pentane (mais dans ce cas, sur le Carbograph 5-TD la température de désorption doit être supérieure à 200 °C).

## 6.3.2 Autres méthodes : environnement

Méthodes de prélèvement à l'air ambiant : il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode normalisée en Europe pour le prélèvement spécifique de 1,3-butadiène à l'air ambiant. Les teneurs sont très faibles, de l'ordre de 1 µg/m<sup>3</sup> en moyenne annuelle à Londres par exemple, et en air rural les valeurs descendent en dessous des limites de quantification (0,2 µg/m<sup>3</sup>). Cependant, plusieurs méthodes sont utilisables, mais pas avec le même degré de fiabilité. Dans tous les cas, l'extraction et l'analyse sont identiques : préconcentration sur piège froid, suivi d'une thermodésorption flash, et introduction par le biais d'une ligne de transfert chauffée, vers un chromatographe en phase gazeuse à colonne capillaire.

### D/ Analyse *in situ* (ou " *on line* ")

Ce type de mesure est réalisé à l'aide d'un appareil portable ou d'une chaîne analytique comprenant un piège pour la préconcentration, et un chromatographe : l'air ambiant est prélevé généralement au moyen d'une pompe, et directement envoyé sur le piège, en passant par une membrane Nafion pour éliminer l'humidité. Le détecteur peut être un FID ou un PID, ce dernier type ne nécessitant pas d'hydrogène. Cette méthode est coûteuse au niveau de l'investissement, surtout lorsqu'il s'agit de chaînes analytiques complètes, de la maintenance du matériel, et nécessite un personnel bien formé. De plus, elle ne permet qu'un point de mesure. En revanche, les résultats sont fournis quasiment en temps réel, avec une fréquence d'analyses de 1 à 4 par heure environ. En France, ce type de mesure est

# 1,3-BUTADIÈNE

réalisé avec une chaîne analytique sur site, dans quelques endroits comme l'Alsace, la région de Grenoble ou Marseille.

**E/ Prélèvement d'air à l'aide d'un canister (US EPA TO14A : deuxième édition, 1999, et TO15, 1997).**

C'est à l'heure actuelle la méthode la plus adaptée, et qui présente le meilleur compromis précision/coût/multiplicité des points de mesure. Elle est validée et largement utilisée aux États-Unis, en Australie, au Japon, en Norvège (dans le cadre du réseau EMEP), en France par l'INERIS, l'École des Mines de Douai et quelques associations agréées de surveillance de la qualité de l'air. Elle permet de mesurer plusieurs composés sur le même échantillon, pour autant que la chaîne analytique soit calibrée pour l'identification et la quantification des différents constituants.

Le 1,3-butadiène ne figure pas dans la première liste de composés visés par la méthode américaine EPA TO14A, mais dans la méthode complémentaire TO 15. Il n'existe pas de norme, publiée ou en projet, au niveau européen. Cependant plusieurs pays européens utilisent cette méthode pour la mesure des précurseurs de l'ozone, dont le butadiène fait partie (Directive ozone).

Les canisters sont des enceintes en acier inoxydable de 1 à 6 litres typiquement, passivés intérieurement de façon à éviter l'adsorption des composés organiques sur les parois. La passivation des canisters vise à rendre la paroi interne de ceux-ci la plus lisse et neutre possible, de façon à éviter l'adsorption sur cette paroi des composés organiques de l'échantillon. Cette passivation est réalisée principalement de deux façons : par électropolissage de la surface interne (procédé de type SUMMA®) ou par dépôt d'une couche de silice inerte (procédé « SILCOCAN » ®) qui s'apparente à une surface vitreuse : ce deuxième procédé, plus récent, permet une meilleure stabilité des échantillons de faibles concentrations, notamment lorsque le taux d'humidité est faible. Le prélèvement se fait généralement dans le canister préalablement nettoyé, certifié (le blanc est analysé et comparé à une valeur seuil, au-dessus de laquelle le canister doit être re-nettoyé) et mis sous vide poussé. Le remplissage peut se faire de deux façons :

- soit par l'intermédiaire d'une pompe, ce qui permet d'élever la pression de l'échantillon au-dessus de la pression atmosphérique et ainsi de faciliter le transfert vers la chaîne analytique. La pompe doit alors être non contaminante (le blanc devant être inférieur à 0,2 ppbv pour chacun des composés visés, selon la méthode de référence EPA TO14). Dans ce cas, on peut utiliser des canisters à deux vannes, ce qui permet alors d'effectuer un balayage du volume à l'aide de la pompe et ainsi de « rincer » le canister.
- soit naturellement, en utilisant éventuellement un dispositif restrictif qui permet le remplissage sur une période plus ou moins longue (de quelques heures à quelques jours, selon le débit autorisé par le capillaire et le volume du canister). La pression

# 1,3-BUTADIÈNE

dans le canister reste donc inférieure à la pression atmosphérique. Dans ce cas, le transfert du canister vers le préconcentrateur doit être effectué à l'aide d'une pompe, mais celle-ci peut se trouver en aval du dispositif de piégeage, ce qui évite la contamination.

Le transfert peut être effectué, soit directement du canister vers le piège préconcentrateur en passant par une membrane Nafion, soit sur un tube d'adsorbant multi-zones placé dans une enceinte réfrigérante et précédée d'une ampoule en verre pour condenser l'humidité. Dans le second cas, le tube est ensuite analysé par thermodesorption primaire en amont du piège préconcentrateur.

Précautions à prendre pour cette méthode (d'après l'expérience de l'INERIS) :

- toujours vérifier le blanc du canister (ou d'un lot de canisters lorsqu'ils sont nettoyés par groupe),
- mettre le canister sous vide juste avant de l'envoyer sur le terrain,
- pour le 1,3-butadiène, toujours effectuer l'analyse dans les 8 jours qui suivent le prélèvement d'air. Si l'extraction se fait sur un tube d'adsorbant intermédiaire, celui-ci peut être conservé hermétiquement fermé, à froid, pendant quelques semaines avant l'analyse,
- toujours utiliser un dispositif permettant d'éliminer le transfert de l'air du canister vers le dispositif de préconcentration : membrane Nafion pour le piège, ou ampoule réfrigérée pour le tube d'adsorbant, car les adsorbants utilisés pour le butadiène sont hydrophiles.

**F/ Prélèvement par pompage sur un tube d'adsorbant (US EPA TO17, NF-EN-ISO 16017-1 : mars 2001).**

Le 1,3-butadiène n'est pas spécifiquement cité par ces normes, mais moyennant un certain nombre de précautions, cette méthode peut être utilisée.

Le prélèvement est réalisé par pompage sur un tube à plusieurs lits d'adsorbants (par exemple, Carbotrap B + Carbosieve SIII). Il convient d'utiliser un dispositif d'élimination de la vapeur d'eau en amont du tube : membrane Nafion ou ampoule en verre réfrigérée, comme décrit précédemment. Le transport et la conservation devront se faire à froid (température inférieure à 4 °C), avec des tubes bien fermés. L'analyse devra être réalisée rapidement : idéalement, dans les 8 jours suivant le prélèvement.

**G/ Prélèvement par diffusion sur un tube d'adsorbant**

Comme pour tous les COV légers : hydrocarbures à moins de 5-6 atomes de carbone, le prélèvement par diffusion sur tube d'adsorbant n'est pas recommandé : les adsorbants

# 1,3-BUTADIÈNE

spécifiques comme les tamis moléculaires de carbone (Carbosieve SIII, Carbosphere, Carboxen 569 ou 1 000...) sont hydrophiles et à la fois présentent une adsorption irréversible des COV les plus lourds présents dans l'air ambiant. Des essais menés à l'INERIS (Zdanevitch, 2000) ont montré que même un tube contenant une petite couche de Carbotrap devant du Carbosieve ne permettait pas de piéger, de conserver puis de récupérer quantitativement le 1,3-butadiène à des concentrations typiques de l'air ambiant. Cependant, des essais récemment publiés par le National Physical Laboratory en Grande-Bretagne (Martin *et al.*, 2005) semblent montrer que l'on peut utiliser des tubes passifs pour le prélèvement du butadiène, en utilisant comme adsorbant le Carbo-pack X<sup>®</sup>, un carbone graphité qui est également utilisé pour le prélèvement du benzène. Néanmoins, on manque de recul, notamment en ce qui concerne la validation sur site de cette méthode.

## H/ Conditions d'analyse par chromatographie capillaire

Les équipes qui n'analysent que les hydrocarbures légers (de C<sub>2</sub> à C<sub>5</sub> typiquement) ont recours à une colonne capillaire adaptée à ces composés, de type PLOT alumine. Pour des analyses de composés de 2 à 9 atomes de carbone, comme les précurseurs de l'ozone dont le butadiène fait partie, les chromatographes utilisés comprennent deux colonnes en parallèle, les composés les plus lourds ne passant pas par la colonne PLOT.

Ces dispositifs permettent de démarrer l'analyse vers 30-35 °C, mais sont beaucoup plus lourds à gérer qu'une analyse sur une seule colonne. Une équipe fait référence à l'utilisation d'une colonne unique de type BP1 de chez SGE, en démarrant le programme de température par un palier de 8 minutes 30" à - 35 °C, ce qui nécessite un refroidissement du four par injection de gaz carbonique mais permet d'analyser tous les composés, du méthane au triméthylbenzènes, sur une seule colonne. Les longueurs de colonnes, quels que soient les cas, sont généralement de 50 à 60 mètres.

Les détecteurs utilisés sont : soit à ionisation de flamme (FID), sensible à tous les hydrocarbures, soit à photoionisation (PID) plus spécifique des alcènes et aromatiques, soit ces deux principes en parallèle, soit encore la spectrométrie de masse.

# 1,3-BUTADIÈNE

## 7. BIBLIOGRAPHIE

Acquavella J.F. (1996) - Butadiene epidemiology: a summary of results and outstanding issues. *Toxicology*, **113**, 1-3, 148-156.

Acquavella J.F. and Leonard R.C. (2001) - A review of the epidemiology of 1,3-butadiene and chloroprene. *Chemico-Biological Interactions*, **135-136**, 43-52.

Adler I.D., Cochrane J., Ostermann-Golkar S., Spoker T.R., Sorsa M. and Vogel E. (1995) - 1,3-butadiene working group report. *Mutat Res*, **330**, 101-114.

ATSDR (1993) - 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. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp28.html>.

Bevan C., Stadler J.C., Elliott G.S., Frame S.R., Baldwin J.K., Leung H.W., Moran E. and Panepinto A.S. (1996) - Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol*, **32**, 1, 1-10.

Carpenter C.P., Shaffer C.B. and Weil C.S. (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. *J Ind Hyg Toxicol*, **26**, 3, 69-78.

CE (1999) - Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2000) - Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

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. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

Checkoway H. and Williams T.M. (1982) - A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *Am Ind Hyg Assoc J*, **43**, 3, 164-169.



# 1,3-BUTADIÈNE

Colagiovanni D. B. S.W.S., Irons R.D. (1993 Jul) - Chemical suppression of a subpopulation of primitive hematopoietic progenitor cells : 1,3-butadiene produces a hematopoietic defect similar to steel or white spotted mutations in mice. *proc Natl Acad Sci USA*, **90**(13):6377.

Cole P., Delzell E. and Acquavella J. (1993) - Exposure to butadiène and lymphatic and hematopoietic cancer. *Epidemiology*, **4**, 96-103.

Crouch C.N., Pullinger D.H. and Gaunt I.F. (1979) - Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene: 2. 3-month toxicity study in rats. *Am Ind Hyg Assoc J*, **40**, 9, 796-802.

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

Delzell E., Sathiakumar N., Macaluso M., Hovinga M., Larson R., Bardone F., Beall C., Cole P., Julian J. and Muir D.C.F. (1995) - A follow-up study of synthetic rubber workers. Unpublished report, submitted to The International Institute of Synthetic Rubber Producers.

Divine B.J. (1990) - An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility-preliminary results. *Environ Health Persp*, **86**, 119-128.

Divine B.J. and Hartman C.M. (1996) - Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology*, **113**, 1-3, 169-181.

Divine B.J., Wendt J.K. and Hartman C.M. (1993) Cancer mortality among workers at a butadiene production facility. vol 127, *In: Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, S. e. al. Eds, 345-362.

Downs T.D., Crane M.M., Kim K.W., (1987) - Mortality among workers at a butadiene facility. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 311-329.

Guide de la chimie (2002) - 1,3-butadiène p 216 - Paris.

Hackett P.L., Sikov M.R., Mast T.J., Brown M.G., Decker J.R., Evanoff J.J., Rommereim 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, .

Himmelstein M.W., Acquavella J.F., Recio L., Medinsky M.A. and Bond J.A. (1997) - Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit Rev Toxicol*, **27**, 1-108.

# 1,3-BUTADIÈNE

Hou C.T., Patel R. and Laskin A.I. (1979) - Microbial oxidation of gaseous hydrocarbons: Epoxidation of C2 to C4 n-alkenes by methylotrophic bacteria. *Appl Environ Microbiol*, **38**, 127-134.

Hou C.T., Patel R. and Laskin A.I. (1983) - Epoxidation of short-chain alkenes by resting-cell suspensions of propane-grown bacteria. *Appl Environ Microbiol*, **46**, 171-177.

HSDB (2001) - 1,3-butadiene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HSDB (2003) - 1,3-butadiene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Huff J.E., Melnick R.I., Solleveld H.A., Haseman J.K., powers M. and Miller R.A. (1985) - Multiple organ carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice after 60 weeks of inhalation exposure. *Science*, **227**, 548-549.

IARC (1999) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, World Health Organization, vol 71

International Institute of synthetic rubber Producers (IISRP) (1982) - 1,3-Butadiene: inhalation teratogenecity in the rat (final report withdated 08/11/82. Report n° 2788-522/3: submission 8EHQ-0382-0441., Harrogate, England: Hazleton Laboratories Europe Ltd.

INRS (2002) -.Fiche toxicologique n°241.-.1,3-Butadiène. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/index fla.html>.

INRS (2003) - 1,3 Butadiène par chromatographie en phase gazeuse - fiche 076.

INRS (2006a) - Aide mémoire technique ED 984 - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

INRS (2006b) - Note documentaire n° 2245-202-06 - Indices biologiques d'exposition. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

INSERM (2001) - exoertise collective : susceptibilités génétiques et expositions professionnellesParis, Institut National de la santé et de la recherche médicale.

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. *Toxicol Appl Pharmacol*, **83**, 1, 95-100.

# 1,3-BUTADIÈNE

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. *Toxicol Appl Pharmacol*, **85**, 3, 450-455.

Irons R.D., Stillman W.S. and Cloyd M.W. (1987) - Selective activation of endogenous ecotropic retrovirus in hematopoietic tissues of B6C3F1 mice during the preleukemic phase of 1,3-butadiene exposure. *Virology*, **161**, 2, 457-462.

Irvine L.F.H. (1981) - 1,3-Butadiene: Inhalation teratogenicity study in the rat : final report. Hazleton Laboratories Europe Ltd. Harrogate, England. Microfiche N° 050 545.

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, 28<sup>th</sup> time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Knox E.G. (2005) - Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health*, **59**, 101-105.

Krause R.J. and Effarra A.A. (1997) - Oxydation of butadiène monoxide to meso- and (+/-) diep-oxybutane by c-DNA 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. *Arch Biochem Biophys*, **337**, 176-184.

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

Landrigan P.J. (1990 June;) - Critical assesement of epidemiologic studies on the human carcinogenicity of 1,3-butadiene., **86**, 143-147.

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

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. *Exp Mol Pathol*, **44**, 1, 50-56.

Martin N.A., Duckworth P., Henderson M.H., Swann N.R.W., Granshaw S.T., Lipscombe R.P. and Goody B.A. (2005) - Measurements of environmental 1,3-butadiene with pumped and diffusive samplers using the sorbent Carbopack X. *Atmospheric Environment*, **39**, 6, 1069-1077.

# 1,3-BUTADIÈNE

**Matanoski G.M., Santos-Burgos C. and Schwartz L. (1990)** - Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry. *Environ Health Persp*, **86**, 107-117.

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

**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 haematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand J Work Environ Health*, **8**, 250-259.

**Melnick R.I. and Kohn M.C. (1995)** - Mechanistic data that 1,3-butadiene is a human carcinogen. *Carcinogenesis*, **16**, 2, 157-163.

**Melnick R.L. and Huff J. (1992)** - 1,3-Butadiene: toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans. *Rev Environ Contam Toxicol*, **124**, 111-144.

**Melnick R.L., Huff J., Chou B.J. and Miller R.A. (1990)** - Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3H F1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Res*, **50**, 20, 6592-6599.

**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. *Environ Health Perspect*, **86**, 79-84.

**NTP (1984)** - NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice. National Toxicological Program. Research Triangle Park, NC. NTP TR 288, NIH Pub. No. 84-2544.

**NTP (1993)** - Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicological Program. Research Triangle Park, NC. NTP TR 434, NIH Pub. No. 93-3165.

**NTP (1997)** - Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of isoprene in F344/N rats. National toxicological Program, US Department of Health and Human Services. 486.

**OEHHA (2001)** - Chronic toxicity summary : 1,3-Butadiene. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

[http://www.oehha.ca.gov/air/chronic\\_rels/AllChrels.html](http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/AllChrels.html).

# 1,3-BUTADIÈNE

**OEHHA (2002)** - Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II : Technical Support Document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment. 139-146

**OMS (2000)** - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2<sup>nd</sup> Ed.

**OMS (2006)** - Guidelines for drinking-water quality -First addendum to third edition. World Health Organization. Geneva. 3rd

**OMS IPCS (2001)** - Concise International Chemical Assessment Documents n° 30 - 1,3-Butadiene Human Health Aspects. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety.

<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad30.htm>.

**Osterman-Golkar S.M., Bond J.A., Ward J.B. and Legator M.S. (1993)** Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene. *In: Butadien and styrene : assessment of health hazards*, M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio and H. Hemminki Eds, 185-193.

**Ott M.G. (1990 Jun)** - Assesment of 1,3-butadiene epidemiology studies. *Environ Health Perspec.*, **86**, 135-141.

**Owen P.E. and Glaister J.R. (1990)** - Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*, **86**, 19-25.

**Owen P.E., Glaister J.R., Gaunt I.F. and Pullinger D.H. (1987)** - Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats. *Am Ind Hyg Assoc J*, **48**, 5, 407-413.

**Penn A. and Snyder C.A. (1996)** - 1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates arteriosclerotic plaque development. *Circulation*, **93**, 3, 552-557.

**Prager J.C. (1995)** - 1,3-butadiène. Environmental contaminant Reference Databook. Van Nostrand Reinhold, vol 1, 333-334

**Recio L., Osterman\_Golkar S., Csanady 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. *Toxicol Appl Pharmacol*, **117**, 1, 58-64.

**Santé Canada (2000)** - Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation : 1,3-Butadiène. Santé Canada.120

# 1,3-BUTADIÈNE

Santos-Burgoa C., Matanoski G.M., Zeger S. and Schwartz L. (1992) - lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *Am J Epidemiol*, **136**, 843-854.

Sathiakumar N., Delzell E., Hovinga M., M. M., J.A. J., R. L. and Cole P. Muir D.C. (1998) - Mortality from cancer and others causes of death among synthetic rubber workers. *Occup Environ Med*, **55**, 230-235.

Seaton M.J., Follansbee M.H. and Bond J.A. (1995) - Oxydation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2,3,4diepoxybutane by c-DNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis*, **16**, 2287-2293.

Selzer R.R. and Elfarra A.A. (1996) - Synthesis and biochemical characterization of N1-, N2 N7-guanosine adducts of butadiene monoxide. *Chem Rev Toxicol*, **9**, 126-132.

Shugaev B.B. (1969) - Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch Environ Health*, **18**, 6, 878-882.

Sprague C.L. and Elfarra A.A. (2005) - Protection of rats against 3-butene-1,2-diol-induced hepatotoxicity and hypoglycemia by N-acetyl-L-cysteine. *Toxicol Appl Pharmacol*, **207**, 266-274.

Thom N.S. and Agg A.R. (1975) - The breakdown of synthetic organic compounds in biologic processes. *Proc Roy Soc Lond B*, **189**, 347-357.

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. *J Occup Environ Hyg*, **2**, 508-515.

US EPA - (1991) - ASTER (Assessment Tools for Evaluation of Risk) computer program. Duluth, Minnesota.

US EPA (1992) - 1,3-butadiene. Dermal Exposure Assessment: principles and applications, U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov>.

US EPA (IRIS) (2002a) - 1,3-Butadiene - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (2002b) - 1,3-Butadiene - Reference Concentration for Chronic Inhalation Exposure (RfC). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

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

# 1,3-BUTADIÈNE

Van Duuren B.L., 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. *J Natl Cancer Inst*, **37**, 6, 825-838.

Van Duuren B.L., Nelson N., Orris L., Palmes E.D. and Schmitt F.L. (1963) - Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J Natl Cancer Inst*, **31**, 41-55.

Van Duuren B.L., Orris L. and Nelson N. (1965) - Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *J Natl Cancer Inst*, **35**, 707-717.

Verschueren K. (2001) - 1,3-butadiene. Handbook of environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3<sup>rd</sup> Ed.

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 E.M., Fajen J.M., Ruder A.M., Rinsky R.A., Halperin W.E. and Fessler\_Flesch C.A. (1996) - Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a large chemical workers cohort. *Toxicology*, **113**, 1-3, 157-168.

Wilson R.H. (1944) - Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. *JAMA*, **124**, 701-703.

Zdanevitch I. (2000) - Mise au point d'une méthode de prélèvement passif pour le dosage du 1,3-butadiène à l'air ambiant. INERIS -LCSQA.

# 1,3-BUTADIÈNE

## 8. ADDENDUM

### ADDENDUM 1 (2011 / VTR)

#### 1. Introduction

Le présent addendum modifie le paragraphe 3.4 de la fiche de données toxicologiques et environnementales.

#### 2. Nouvelle version du paragraphe 3.4.

#### 3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur toxicologique de référence (VTR) est établie 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 dont la notoriété internationale est variable.

#### 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA

##### 3.4.1.1 Effets à seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
1,3-butadiène (106-99-0)	ATSDR	Inhalation (aiguë)	100	MRL = 0,225 mg.m <sup>-3</sup>	2009 (Draft)
	US EPA	Inhalation (chronique)	1 000	RfC = 2.10 <sup>-3</sup> mg.m <sup>-3</sup>	2002
	OEHHA	Inhalation (chronique)	30	REL = 20.10 <sup>-3</sup> mg.m <sup>-3</sup>	2003



# 1,3-BUTADIÈNE

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### *Exposition aiguë*

L'ATSDR a établi un MRL de 0,1 ppm (0,225 mg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition aiguë par inhalation (Draft 2009)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale menée chez la souris CD-1. Les lots étaient exposés à des doses de 0, 90, 450 ou 2 250 mg.m<sup>-3</sup> de 1,3-butadiène, 6 heures par jour, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation (NTP, 1987b). L'effet critique retenu est la diminution du poids chez les foetus mâles. Une LOAEC est retenue pour la concentration de 40 ppm.

La LOAEC a été ajustée pour une durée de 24 h :

LOAEC<sub>ADJ</sub> = 40 ppm x 6 h/24 h = 10 ppm.

A partir de la LOAEC<sub>ADJ</sub>, la LOAEC<sub>HEC</sub> a été calculée : LOAEC<sub>HEC</sub> = LOAEC<sub>ADJ</sub> x ([H<sub>b/g</sub>]<sub>A</sub>/[H<sub>b/g</sub>]<sub>H</sub>) = 10 ppm x 1. Avec (H<sub>b/g</sub>)<sub>A</sub> et (H<sub>b/g</sub>)<sub>H</sub> les coefficients de partition sang/gaz chez l'homme et l'animal (3,03 et 1,67 respectivement), par conséquent un ratio de 1 est appliqué.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur d'incertitude global de 100 (3x3x10 = 90, arrondi à 100) est retenu, il correspond à un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, un facteur d'incertitude de 3 pour l'extrapolation des données animales chez l'homme, et un facteur d'incertitude de 3 pour l'utilisation d'une LOAEC.

Calcul : LOAEC<sub>HEC</sub> / 100 = 0,1 ppm (0,225 mg.m<sup>-3</sup>)

### *Exposition chronique*

L'US EPA propose une RfC de 2.10<sup>-3</sup> mg.m<sup>-3</sup> 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 mg.m<sup>-3</sup> 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 (BMC) est calculée, après avoir ajusté les concentrations d'exposition pour une période de 24 heures (en multipliant par 6 h/24 h et 5 j/7 j). Une BMC<sub>10</sub> de 1 ppm et une BMCL<sub>10</sub> de 0,88 ppm ont été calculées.

**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 au 10 % d'effets (analogue au facteur utilisé pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL). Le facteur d'incertitude global de 900 (3 x 10 x 3 x 10) a été arrondi à 1 000.

Calcul : 0,88 ppm x 1/1 000 = 0,00088 ppm (arrondi à 0,9 ppb, soit 2.10<sup>-3</sup> mg.m<sup>-3</sup>)

# 1,3-BUTADIÈNE

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

L'OEHHA (2001) propose un REL de  $20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (8 ppb) pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Cette valeur est basée sur l'augmentation de l'atrophie ovarienne observée chez des souris exposées au 1,3-butadiène (NTP, 1993). Une analyse de benchmark concentration (BMC) a été effectuée à partir des données du tableau ci-dessous, et en utilisant une analyse log-normale probit.

1,3-butadiène	Survie des femelles	Atrophie ovarienne
0	37/50	4/49
6,25	33/50	19/49
20	24/50	32/48
62,5	11/50	42/50
200	0/50	43/50
625	0/80	69/79

Une  $\text{BMC}_{05}$  de 1,40 ppm a été déterminée, soit une valeur de 0,25 ppm pour tenir compte d'une exposition continue (1,40 x 6 h/24 h x 5 j/7 j).

**Facteur d'incertitude :** Un facteur d'incertitude de 30 correspondant à un facteur d'incertitude de 3 a été utilisé pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

**Calcul :**  $0,25 \text{ ppm} \times 1/30 = 0,008 \text{ ppm} = 8 \text{ ppb} = 20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

# 1,3-BUTADIÈNE

## 3.4.1.2 Effets sans seuil

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

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
1,3-butadiène (106-99-0)	US EPA	Inhalation (chronique)	$ERU_i = 3.10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	2002
	Santé Canada	Inhalation (chronique)	$CT_{0,01} = 1,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$	2000
	OEHHA	Inhalation (chronique)	$ERU_i = 1,7.10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	2008

### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

**L'US EPA propose un  $ERU_i$  de  $3.10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$  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.* (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. Pour déterminer son  $ERU_i$ , l'US EPA a utilisé une extrapolation linéaire à partir d'une  $LEC_{01}$  de  $0,5715 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ , 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 peut sous-estimer le risque pour la population générale.

**Santé Canada (2000) propose une  $CT_{0,01}$  de  $1,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  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) dans laquelle une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et les cas de leucémie a été observée. La  $CT_{0,01}$  correspond ainsi à la concentration de 1,3-butadiène associée à une augmentation de 1 % de l'incidence de la mortalité due 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 heures par jour, 240 jours par an) a été convertie en une exposition moyenne cumulée par personne et par an. Les  $CT_{0,01}$  de chacun des modèles utilisés variaient de 1,4 à  $4,3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Une valeur de  $1,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  a été retenue.

# 1,3-BUTADIÈNE

L'OEHHA (1992/2002) 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 heures par jour, 5 jours par semaine 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.

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

Modèle d'extrapolation : modèle multi étape

### 3.4.2. Valeur toxicologique de référence élaborée par d'autres institutions de référence

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

### 3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Substances chimiques	Effets	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision de la VTR
1,3-butadiène (106-99-0)	A seuil	Inhalation (chronique)	1 000	RfC = $2 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	US EPA, 2002
	Sans seuil	Inhalation (chronique)	-	ERU <sub>i</sub> = $1,7 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	OEHHA, 2008

# 1,3-BUTADIÈNE

## Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence

### Effet à seuil

L'INERIS propose de retenir la valeur de  $2.10^{-3} \text{ mg.m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Deux organismes proposent une valeur pour des effets chroniques à seuil par inhalation : l'OEHHA et l'US EPA. Ils se sont basés sur la même étude du NTP de 1993 pour calculer une benchmark dose. L'OEHHA (2000) utilise un modèle mathématique logarithmique-normal probit, tandis que l'US EPA (2002) utilise le modèle mathématique Weibull. La distribution des données laisse à penser que le modèle Weibull est le plus adapté pour le calcul de la benchmark dose. De plus, l'US EPA utilise des facteurs d'incertitude supplémentaires ce qui rend la valeur plus protectrice. L'INERIS propose de retenir la valeur de l'US EPA.

### Effet sans seuil

L'INERIS propose de retenir la valeur de  $1,7.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au 1,3-butadiène.

Trois organismes proposent une valeur pour des effets sans seuil : l'OEHHA, Santé Canada, et l'US EPA.

Santé Canada se base sur une étude épidémiologique menée sur 15 000 travailleurs. L'étude établie une association entre l'exposition au 1,3-butadiène et l'apparition de leucémies. Néanmoins ces travailleurs sont co-exposés au styrène et au benzène. De plus, Santé Canada indique que ces valeurs ne sont pas établies pour une utilisation dans le cadre d'évaluation de risques. Pour cette raison, la valeur n'est pas retenue.

De même, la valeur de l'US EPA qui se base sur l'analyse faite par Santé Canada de l'étude épidémiologique de Delzell *et al.*(1995) en ajoutant un facteur d'incertitude de 2 pour protéger la population générale, ne sera pas retenue.

L'OEHHA se base sur plusieurs études expérimentales, et choisit la plus pertinente pour calculer l'ERU<sub>i</sub>. Pour cette raison, l'INERIS recommande la valeur de l'OEHHA. L'étude utilisée est une étude de bonne qualité chez la souris, ne prenant en compte que les effets du 1,3-butadiène.

# 1,3-BUTADIÈNE

## Bibliographie

**ATSDR** (Draft 2009) - 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. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

**NTP** (1987) - Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of 1,3-butadiene in mice. National Toxicology Program

**OEHHA** (2008) - Technical Support Document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.