

The Director General

Maisons-Alfort, 15 April 2011

OPINION

of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety

concerning proposed occupational exposure limit values for chemicals

1,3-butadiene: evaluation of the health effects and the techniques for measuring exposure levels in the workplace (CAS No.: 106-99-0)

ANSES's public health mission involves ensuring environmental, occupational and food safety as well as assessing the potential health risks they may entail.

It provides the competent authorities with the necessary information concerning these risks as well as the requisite expertise and technical support for drafting legislative and statutory provisions and implementing risk management strategies (Article L.1313-1 of the French Public Health Code).

This ANSES Opinion encompasses the expert appraisals conducted by AFSSET. ANSES became legally operational on 1 July 2010 following the promulgation in the Government Gazette of the Ministerial Order dated 8 January 2010 enacting its creation, and adopted the missions, knowledge and values of AFSSET and AFSSA.

1. PRESENTATION OF THE ISSUE

ANSES received a formal request on 12 June 2007 from the French Directorate General of Labour to conduct an expert appraisal with the aim of determining occupational exposure limits for approximately 20 substances including 1,3-butadiene.

2. BACKGROUND

The European Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents (SCOEL) published a report in February 2007¹ in which leukaemia was chosen as the critical effect for 1,3-butadiene.

The SCOEL provides its recommendations in the form of risk assessments based on epidemiological data, in accordance with the methodology it adopted for genotoxic carcinogenic compounds. It was concluded that exposure to a concentration of 1 ppm (i.e. 2.2 mg.m⁻³) would represent a risk of 10 additional deaths due to leukaemia per 1000 exposed workers, following exposure scenario with maximum risks.

¹ SCOEL/SUM/75 report, February 2007.

The Directorate General of Labour asked ANSES to take into account the SCOEL report and to propose occupational exposure limit values (OELs) for 1,3-butadiene.

3. CONDUCT OF THE EXPERT APPRAISAL

This expert appraisal was carried out in accordance with the French Standard NF X 50-110 "Quality in Expertise Activities – General Requirements of Competence for Expert Appraisals (May 2003)" to ensure compliance with the following points: competence, independence and transparency, while at the same time ensuring traceability.

This issue falls under the responsibility of the Expert Committee (CES) on expert appraisal for setting exposure limits for chemical agents in occupational environments (OEL CES). It mandated five rapporteurs (three experts from the CES and two officers from AFSSET) to conduct the expert appraisal.

The methodological and scientific aspects of the work were regularly submitted to the CES, and the conclusions were presented and approved at the OEL CES meeting held on 10 June 2010.

This expert appraisal was therefore conducted by a group of experts with complementary skills.

The scientific aspects of this Opinion are based on the final report entitled "Collective expert appraisal for setting occupational exposure limit values for chemical agents" of June 2010, concerning evaluation of the techniques for measuring exposure levels of 1,3-butadiene in the workplace and of the effects on health. This report was approved by the Expert Committee at its meeting on 10 June 2010.

4. OPINION AND RECOMMENDATIONS

Proposal for determining OELs

The carcinogenic potential of 1,3-butadiene in humans has primarily been evaluated on the basis of studies carried out in workers in the synthetic rubber industry or in workers using the butadiene monomer. These epidemiological studies have established a clear causal relationship between the occurrence of leukaemia and non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to 1,3 butadiene. This led the IARC² to classify this substance in Group 1 (i.e. agents that are carcinogenic to humans) in 2008.

On the basis of the conclusions of ANSES OEL Committee, the Agency, considers that:

- In view of the currently available data, it does not appear possible to determine a threshold health effect, given the known carcinogenicity of 1,3-butadiene in humans. The OEL CES therefore considers that the toxicity of this substance involves a non-threshold mechanism of action, with leukaemia chosen as the critical effect;
- Given that the available human carcinogenicity data are sufficient to determine a dose-response relationship at low doses and the corresponding excess risk, the CES has chosen not to recommend occupational exposure limit values for 1,3-butadiene, but to assess additional individual risks of death due to leukaemia.

² International Agency for Research on Cancer

ANSES recommends that risk managers focus on assessment of additional individual risks for leukaemia in order to establish the 8-hour OEL for 1,3-butadiene.

Further to the review of the literature, the cohort of North American workers in the rubber industry was retained for risk calculations. This cohort, better known as the “Delzell cohort³”, was chosen for the following reasons:

- this is a large cohort with about 17,000 workers;
- a large number of studies have been carried out on this cohort regarding follow-up, improvement of exposure data and integration of confounding factors;
- cumulative exposure and frequencies of exposure peaks have been estimated for 97% of the workers;
- the data make it possible to establish a dose-response relationship between leukaemia and 1,3-butadiene.

Analysis of all excess risk calculations in the worker population based on the Delzell cohort led to the excess risks adopted by Health Canada being selected for the following reasons:

- this is the best documented approach and the data based on the risk assessment carried out by this authority have been published in peer-review journals;
- Health Canada has asked the authors of the source publications for all the raw data and used them to carry out its own calculations of relative risk of death due to leukaemia in the workers;
- the limits of the calculations have been discussed, which increases the level of confidence in the assessments;
- risk assessments were carried out using animal data and the results, though not directly comparable, are consistent;
- despite differing calculation methods, in 2008 the AGS⁴ found more or less the same results as Health Canada, thus confirming that the results of this authority are still valid given current knowledge in this area.

Using the model best suited to the data, the concentration of 1,3-butadiene associated with a 1% excess risk of probable death due to leukaemia was estimated to be 8 mg/m³. With low-dose linear extrapolation and an occupational exposure scenario for 1,3-butadiene of 8 hours per day, 240 days a year, over 45 years of professional life (probability calculated up to 70 years), the additional risk of death due to leukaemia was estimated to be:

- 10⁻⁴ for 45 years of exposure at a concentration of 0.08 mg.m⁻³
- 10⁻⁵ for 45 years of exposure at a concentration of 0.008 mg.m⁻³
- 10⁻⁶ for 45 years of exposure at a concentration of 0.0008 mg.m⁻³.

These are the reference values that ANSES proposes to risk managers for determining the 8h-OEL.

Furthermore, given that there are no relevant quantitative data on the immediate or short-term toxicity of exposure to 1,3-butadiene, no short-term limit value (STEL) can be proposed.

³ Reference to the epidemiologist who carried out follow-up of the cohort

⁴Ausschuss für Gefahrstoffe (German Committee on Hazardous Substances, Federal Institute for Occupational Safety and Health)

Given currently available data on cutaneous penetration of 1,3-butadiene, the skin notation has not been proposed.

Proposal for determining an exposure measurement method

Concerning the measurement of atmospheric pollutants, there is currently no fully validated technique that complies with all of the criteria in French Standard NF EN 482: 2006 to assay 1,3-butadiene and to compare measurements with OELs corresponding to the various excess risks proposed above.

There are however techniques that are likely to be suitable and that can be validated for the measurement of 1,3-butadiene at workplace, depending on the chosen risk level (four possible techniques for an excess risk of 10^{-3} , two techniques for an excess risk of 10^{-4} , and one for an excess risk of 10^{-5}).

ANSES stresses that the two thermal desorption techniques identified are the most sensitive, although they involve a risk of saturation of the substrate and can only be used for one analysis per sample. These techniques will need to be adapted before they are used, and will need to be validated based on the 8h-OEL retained.

Supplemental data

In view of this expert appraisal, ANSES considers that the attention of risk managers should be drawn to the following:

- Like any risk assessment based on epidemiological data, the evaluation of 1,3-butadiene was carried out using certain approximations that are difficult to quantify:
 - Uncertainties concerning the actual exposure of workers;
 - Uncertainties related to the model applied;
 - Extrapolation of risk calculations established for a given cohort of workers to workers in another country, or even in another industry sector;
 - The exposure scenario considered, which assumes uninterrupted exposure at the indicated exposure concentrations for 45 working years.

It is therefore necessary to examine the appraisal in view of the inherent calculation limits:

- The lowest current established value (8h-OEL for 1,3-butadiene of 1 mg.m^{-3} in Sweden) corresponds to an individual excess risk of leukaemia estimated at 10^{-3} when applying the linear model used in this appraisal;
- Concerning the measurement of atmospheric pollutants, it should be possible to adapt and validate the thermal desorption techniques to measure occupational exposure to 1,3-butadiene and compare exposures with 8h-OELs up to 0.01 mg.m^{-3} , which corresponds to an excess risk of 10^{-5} ;
- The COLCHIC database includes 72 measurements of 1,3-butadiene carried out at workplaces between 1990 and 2008; most of these measurements were performed during inspection and cleaning activities and when repairing recipients having contained butadiene. Long-term exposure measurement statistics comparable to an 8h-OEL indicate that:

- 14% of the results are higher than the 1 mg.m⁻³ value, which according to the ANSES expert appraisal, corresponds to an excess risk of leukaemia of nearly 10⁻³;
- and 71% of the measurements are higher than the 0.1 mg.m⁻³ value which, according to the ANSES expert appraisal, corresponds to an excess risk of leukaemia of nearly 10⁻⁴.

ANSES conclusions

In this expert appraisal, ANSES has provided risk managers with a number of proposals enabling them to determine an occupational exposure limit value for 1,3-butadiene. The Agency would like to reiterate that:

- substituting carcinogenic substances with less harmful substances or procedures should be a priority in the prevention of chemical risks;
- the ALARA⁵ principle should be applied when considering a non-threshold carcinogenic substance;
- since it is not possible to recommend a STEL based on health effects, it is recommended that 15-minute exposure should not exceed a concentration equivalent to 5 times the 8h-OEL that is established⁶. The aim of this STEL is to limit short duration exposure levels, particularly given that the role of 1,3-butadiene exposure peaks in leukaemia is a hypothesis currently under discussion.

The Director General

Marc MORTUREUX

⁵ As Low As Reasonably Achievable.

⁶ For more information, please consult the report on collective expert appraisal for setting occupational exposure limit values for chemical agents of December 2008, regarding recommendations on occupational exposure limit values intended to limit the size and number of exposure peaks over the working day (Part1).

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

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour**

le 1,3-butadiène

N°CAS [106-99-0]

Mission permanente VLEP

**RAPPORT
d'expertise collective**

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

juin 2010

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agent chimique, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, 1,3-butadiène, cancérogène

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 10 juin 2010

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia

Mr HAGUENOER Jean-Marie

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;

Mme MACE Tatiana

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine

Mme PILLIERE Florence

Mme RAMBOURG Marie-Odile

M. SLOIM Michel

M. SOYEZ Alain

Mme STOKLOV Muriel ;

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

M. Hugues Modelon

Mme Amandine Paillat

Mme Marie-Laure Cointot

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

Préambule

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

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

- Une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces valeurs sont exprimées :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en f/cm^3 , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois:

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicites).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 1,3-butadiène N°CAS [106-99-0]

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 1,3-butadiène.

Contexte

Le SCOEL (SCOEL, 2007) retient comme effet critique pour le 1,3-butadiène la leucémie. Il rend ses recommandations sous forme d'une évaluation de risque, basée sur des données épidémiologiques humaines conformément à sa méthodologie pour les composés cancérigènes génotoxiques.

Pour donner un ordre d'idée, il est conclu qu'une exposition à une concentration de 1ppm (soit 2,2 mg.m⁻³) correspondrait (dans le pire des cas) à 10 décès supplémentaires par leucémie pour 1000 travailleurs exposés.

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de prendre en compte le rapport du SCOEL et de proposer des valeurs limites d'exposition en milieu professionnel pour le 1,3-butadiène.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté 5 rapporteurs (3 experts du CES et deux agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du 1,3-butadiène est issu du travail de plusieurs rapporteurs désignés en fonction des compétences requises pour instruire un dossier de substance cancérigène sans seuil d'effets selon la méthodologie du CES. Les rapporteurs ont réévalué les articles sources cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande. Le choix d'un modèle d'évaluation de risque aussi bien que de l'ensemble des études épidémiologiques ont fait l'objet d'une lecture attentive.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du 1,3 butadiène est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en janvier 2010. Les données toxicologiques de ce rapport sont issues principalement du « Risk Assessment Report » de l'European Bureau of Chemical (2002), et du document du Centre international de Recherche sur le Cancer (2008). Les rapporteurs ont réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande.

Par ailleurs, une analyse poussée de l'ensemble des évaluations de risques conduites en milieu professionnel par des organismes d'expertise : Santé Canda (2000), SCOEL (2007) et AGS (German Committee on Hazardous Substance) (2008) a été effectuée ainsi qu'un examen de la cohérence des données épidémiologiques de la cohorte Delzell qui a servi de base à ce rapport.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le rapport de synthèse est basé sur un recueil de données métrologie qui répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en janvier 2010. La liste des principales sources consultées est indiquée dans le rapport correspondant.

Le CES-VLEP a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 4 décembre 2009
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 11 mars 2010

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES-VLEP le 10 juin 2010.

Conclusions de l'expertise collective

Dans la mesure où, en l'état actuel des données disponibles, aucun seuil d'effet sanitaire ne semble pouvoir être mis en évidence, notamment au regard de la cancérogénicité avérée chez l'homme du 1,3-butadiène, le CES-VLEP considère que la toxicité de cette substance s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil, la leucémie étant l'effet critique retenu.

Etant donné que les données disponibles sur la cancérogénicité sont suffisantes pour dériver une relation dose-effet aux faibles doses et leur associer des excès de risque, le CES fait le choix de ne pas recommander de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le 1,3-butadiène mais d'évaluer les risques individuels additionnels de décès par leucémie.

Le potentiel cancérogène du butadiène chez l'homme a principalement été évalué à partir d'études réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique ou utilisant du butadiène monomère. Ces études épidémiologiques ont permis d'établir un lien de causalité entre des pathologies cancéreuses et l'exposition au 1,3-butadiène. Le CES VLEP a choisi d'examiner les évaluations de risques basées sur la « cohorte Delzell » pour les raisons suivantes :

- Il s'agit d'une cohorte de grande ampleur concernant environ 17000 travailleurs ;

- de très nombreux travaux ont été effectués sur cette cohorte que ce soit pour son suivi, l'amélioration des données d'expositions ou la prise en compte de facteurs de confusion ;
- Les expositions cumulées et les fréquences des pics d'exposition ont été estimées pour 97 % des travailleurs ;
- les données permettent d'établir une relation dose-réponse entre leucémie et 1,3-butadiène.

Le CES VLEP retient les calculs de risques effectués par Santé Canada, pour les raisons suivantes :

- il s'agit de l'approche la mieux documentée et les travaux issus de l'évaluation de risque conduite par cet organisme ont été publiés dans des revues à comité de lecture ;
- cet organisme a demandé aux auteurs des publications source de pouvoir disposer de l'ensemble des données brutes qu'il a exploité lui même pour effectuer ses propres calculs de risques relatifs de décès par leucémies dans la population des travailleurs ;
- les limites des calculs effectués ont bien été discutées ce qui augmente le niveau de confiance dans les évaluations effectuées
- des évaluations de risques ont été faites à partir des données animales et les résultats, même s'ils ne sont pas directement comparables, sont cohérents ;
- malgré des modalités de calculs différentes, l'AGS retrouve à peu de choses près les mêmes résultats que Santé Canada, ce qui confirme donc que les résultats de cet organisme sont toujours valides en l'état actuel des connaissances.

Utilisant le modèle qui s'ajuste le mieux aux données, la concentration de 1,3-butadiène associée à un excès de 1% de probabilité de décès par leucémie a été estimée à 7,8 mg.m⁻³.

En extrapolant aux faibles doses, selon un scénario d'exposition professionnelle de 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 ans de vie professionnelle (probabilité calculée jusqu'à 70 ans), le CES VLEP retient.

- un risque de 10⁻⁴ de décès par leucémie associé à une concentration de 1,3-butadiène de 0,08 mg.m⁻³
- un risque de 10⁻⁵ de décès par leucémie associé à une concentration de 1,3-butadiène de 0,008 mg.m⁻³
- un risque de 10⁻⁶ de décès par leucémie associé à une concentration de 1,3-butadiène de 0,0008 mg.m⁻³
-

Bien qu'aucune relation dose réponse n'ait pu être retrouvée dans la littérature, l'exposition à des pics de 1,3-butadiène, pourrait avoir un rôle dans la genèse des leucémies (hypothèse débattue dans la littérature). Cependant, l'insuffisance de données conduit le CES à ne pas pouvoir proposer une valeur limite court terme basée sur des effets sanitaires.

Le CES VLEP ne recommande pas de retenir la mention peau pour le 1,3-butadiène, sa pénétration cutanée étant négligeable.

En métrologie des polluants atmosphériques, aucune méthode n'est parfaitement validée et ne répond à l'ensemble des critères exigés par la norme NF EN 482 : 2006 pour doser le 1,3-butadiène dans les conditions d'exposition professionnelle dans l'atmosphère des lieux de travail.

Néanmoins quatre méthodes peuvent être adaptées ou validées:

- Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif– désorption solvant – analyse par GC/FID
- Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol – désorption CS₂ – analyse par GC/FID
- Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

Le CES VLEP tient à préciser que les méthodes par désorption thermique, bien que présentant un risque de saturer le support et n'offrant la possibilité d'effectuer qu'une seule analyse par support prélevé, sont plus sensibles que les deux autres méthodes.

Il recommande aux laboratoires de valider ces méthodes sur le domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VLEP-8h qui sera fixée avant de la mettre en œuvre, en suivant notamment les exigences des normes NF X 43-267 : 2004 et NF EN 838 : 1996.

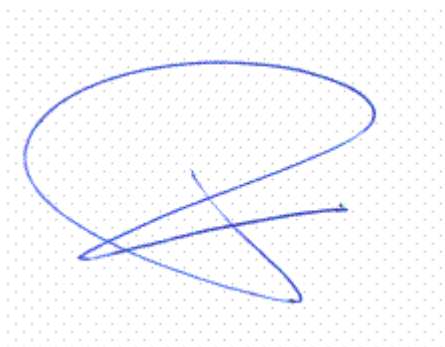
Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA¹ (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- que conformément à sa méthodologie², en l'absence de données pertinentes pour fixer une valeur limite court terme, la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min ne devra pas être dépassée.

Maisons-Alfort, le 10 juin 2010

Au nom des experts du CES

François Paquet, président du CES



¹ As Low As Reasonably Achievable

² Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1)

Sommaire

Préambule.....	5
Abréviations	14
Glossaire.....	17

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales	19
1.1 Identification	19
1.2 Propriétés physico-chimiques.....	19
1.3 Classifications et tableaux professionnels.....	21
2 VLEP existantes.....	22
2.1 VLEP européennes	22
2.1.1 Angleterre	22
2.1.2 Autres VLEP européennes (IARC, 2008).....	22
2.2 VLEP américaines	23
2.2.1 OSHA.....	23
2.2.2 ACGIH.....	23
3 Résumé de la synthèse du SCOEL	24
4 Toxicocinétique – Métabolisme.....	25
4.1 Absorption	25
4.2 Distribution	25
4.3 Métabolisme	26
4.4 Elimination.....	28
5 Toxicité générale	29
5.1 Toxicité chez l'homme	29
5.1.1 Toxicité aiguë.....	29
5.1.2 Irritation et sensibilisation	29
5.1.3 Toxicité chronique.....	29
5.1.3.1 Effets non cancérogènes	29
5.1.3.2 Effets cancérogènes.....	30
5.2 Toxicité chez l'animal.....	33
5.2.1 Toxicité aiguë.....	33
5.2.2 Toxicité chronique.....	33
5.2.3 Génotoxicité et Mutagénéité	34
5.2.4 Cancérogénicité.....	34
5.2.5 Toxicité sur les fonctions de reproduction.	35
5.2.5.1 Fertilité.....	35

5.2.5.2	Développement.....	35
5.3	Mécanisme d'action.....	36
6	Construction des VLEP.....	37
6.1	Evaluation de risque de Santé Canada.....	38
6.2	Evaluation de risque du SCOEL.....	40
6.3	Evaluation de risque de l'AGS.....	41
6.4	Discussion sur les évaluations de risque.....	43
6.5	Construction de la VLCT.....	43
6.6	Mention peau.....	44
7	Conclusions.....	45
8	Bibliographie.....	46
	Annexe A1: Résultats de l'étude NTP 1984.....	52
	Annexe A2 : Résultats de l'étude NTP 1993.....	53

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1	Présentation et discussion des méthodes de mesurage.....	57
1.1	Méthodes classées en catégorie 1.....	58
1.1.1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif– désorption solvant – analyse par GC/FID (méthode 1).....	58
1.1.2	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol - désorption CS2 – analyse par GC/FID (méthode 2).....	61
1.1.3	Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 4).....	63
1.1.4	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 5).....	64
1.2	Méthodes en catégorie 2.....	66
1.2.1	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – GC/FID (méthode 3) ...	66
1.2.2	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif - désorption thermique– analyse par HSGC/FID (méthode 6).....	66
2	Conclusions et recommandations du groupe.....	68
	ANNEXE B1 : Principaux paramètres à évaluer.....	71
	ANNEXE B 2 : Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.....	72
	Annexe B3 : Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.	73

Annexe B4: Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle. 74

[Annexes générales](#)

Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport..... 78

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine 79

Abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AGS : Ausschuss für Gefahrstoffe du Baua ou German Committee on Hasardous Substance

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BMD : Benchmark dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose correspondant à un

CE : Commission Européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL50 : Concentration Létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

CMR : Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique

COCT :Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CYP450 : Cytochrome P450

DEB : diépoxybutane

DECOS : Dutch Expert Committttee on Occupational Safety

DHBMA : 1,2-dihydroxybutyl mercapturic acid

DL₅₀ : Dose Létale 50

DMDTC : dimethyldithiocarbamate

EB : époxybutène

EB : époxybutène

EBdiol : 1,2-dihydroxy 3,4-époxybutane

ECB: European Bureau of Chemical

ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : European List of Notified Substances (liste européenne des substances notifiées)

ERS : évaluation des risques sanitaires

EU-RAR : EU- Risk Assessment Report

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

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

GSTM1 : gène des glutathion S-transférases

GSTT1 : gène des glutathion S-transférases

HOBVal : N-(2-hydroxy-3-butenyl)valine

IC : Intervalle de Confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Espagne)

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

MHBMA : monohydroxy-3-butenyl mercapturic acid)

mmHg : Millimètres Mercure (unité)

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NOAEL : No Observed Adverse Effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

NTP : National Toxicology Program

OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)

OR : Odds Ratio

Pa : Pascal (unité)

PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : Poids Moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

RR : Risque Relatif

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

SMR : Standardized Mortality Ratio

SNC système nerveux central

STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA : United-States Environmental Protection Agency

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé à priori (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

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

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.


Valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales

1.1 Identification

Tableau 1 : identification du 1,3-butadiène

Nom	1,3-butadiène
Numéro CAS	106-99-0
Numéro EINECS	203-450-8
Synonymes	<p>biethylene, bivinyll, buta-1,3-dieen [Hollandais], buta-1,3-dien [Allemand], buta-1,3-diene, butadieen [Hollandais], butadien [Polonais], butadiene monomer, butadiene-1,3-uninhibited, divinyl, erythrene, vinyethylene, alpha,gamma-Butadiene</p> <p>alpha-gamma-butadiene; biethylene; bivinyll; buta-1,3-diene; butadiene; butadiene, 1,3- ; erythrene; pyrrolylene; vinyl ethylene</p> <p>1-methylallene, alpha gamma-butadiene, alpha butadiene, biethylene, bivinyll, buta-1,3-dieen (Hollandais), buta-1,3-dien [Allemand], Buta-1,3-diene, butadieen [Hollandais], butadien [Polonais], butadiene, butadiene monomer, butadiene-1,3, butadiene-1,3 uninhibited, divinyl, erythrene methylallene, pyrrolylene, trans-Butadiene, vinyethylene</p>
Formule	 C_4H_6

1.2 Propriétés physico-chimiques

Le 1,3-butadiène est un gaz incolore d'odeur légèrement aromatique (semblable à celle de l'essence) détectable à des concentrations de 0,5 à 2 ppm. Disponible commercialement sous la forme d'un gaz liquéfié sous pression, le butadiène est un gaz extrêmement inflammable qui peut former des gaz explosifs dans l'air dans les limites de 1,4 à 16,3 % en volume.

Le butadiène est un produit très réactif qui se dimérise en 4-vinylcyclohexène. En présence d'oxygène ou à température élevée, il se polymérise facilement et donne naissance à de l'acroléine ainsi qu'à des peroxydes ($C_4H_6O_2$) explosifs sensibles au choc et à la chaleur. Par conséquent, les produits commercialisés contiennent toujours un inhibiteur de polymérisation (le 4-tert-butylcatéchol le

plus souvent) et une durée de stockage inférieure à 12 mois est fréquemment recommandée. Le butadiène n'est pas corrosif vis à vis des métaux usuels mais forme avec le cuivre des composés instables (acétylures) qui peuvent exploser.

Tableau 2 : propriétés physico-chimiques du 1,3-butadiène

Forme physique	Gaz incolore à 25 °C
Poids moléculaire	54,09 g/mol
Point d'ébullition (en °C à pression atmosphérique)	- 4,4 °C
Point de fusion (en °C à pression atmosphérique)	- 108,9 °C
Limites d'explosivité dans l'air (en % volumique)	2 – 11,5 % Limite inf. : 1,4 à 2 % Limite sup. : 11,5 à 16,3 %
Pression de vapeur (en Pa à 25 °C)	281 kPa
Densité (à 25 °C)	liquide : 0,6211 g/ml gaz : 1,87
Facteur de conversion	1 ppm = 2,21 mg.m ⁻³ 1 mg/m ³ = 0,445 ppm
Solubilité (dans l'eau)	735 mg/l à 25 °C
Impuretés principales	<p>Le butadiène-1,3 commercial contient généralement un agent antioxydant, tel le 4-tert-butylcatéchol ou le di-tert-butyl-2,6 p-crésol, en faible concentration (0,02 % en poids).</p> <p>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.</p> <p>Les impuretés sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

	<ul style="list-style-type: none"> - sulfure : 2 ppm - résidus non volatils : 500 ppm max - carbinol (comme l'acétaldéhyde) 25 ppm max - propadiène : 10 ppm max - eau : traces.
--	---

1.3 Classifications et tableaux professionnels

Tableau 3 : classification du 1,3-butadiène

Classification européenne	Numéro ATP : - 19 (insertion de la substance) : 01/09/1993 - 28 (révision) : 06/08/2001	
Classification CIRC	Carcinogène : Groupe 1	
Tableau maladie professionnelle	NR	
Classement Directive 67/548/CEE	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	
Classement Règlement 1272/2008	Flam. Gas 1 Press. Gas Carc. 1A Muta. 1B	H220 H350 H340

Les affections associées au butadiène sont actuellement absentes des tableaux de maladies professionnelles (régime général et agricole) et ne sont donc pas reconnues comme maladies professionnelles.

2 VLEP existantes

2.1 VLEP européennes

2.1.1 Angleterre

Tableau 4 : VLEP applicables au Royaume Uni

Source / date		HSE / 2007
TWA – 8h	mg.m ⁻³	22
	ppm	10
STEL	mg.m ⁻³	NR
	ppm	NR
Mention peau		NR

2.1.2 Autres VLEP européennes (IARC, 2008)

Belgique : TWA : 2 ppm

République Tchèque : TWA : 10 mg.m⁻³, STEL : 20 mg.m⁻³

Finlande : TWA : 1 ppm

Irlande : TWA : 1 ppm

Pays bas : TWA : 21 ppm

Norvège : TWA : 1 ppm

Pologne: TWA: 10 mg.m⁻³, STEL: 40 mg.m⁻³

Espagne : TWA : 2 ppm

Suède : TWA : 0.5 ppm, STEL : 5 ppm

2.2 VLEP américaines

2.2.1 OSHA

Tableau 5 : VLEP américaines de l'OSHA

		OSHA
Source / date		11/04/1996
PEL- TWA (8h)	mg.m ⁻³	(2,2)
	ppm	1
PEL- STEL(15min)	mg.m ⁻³	(11,0)
	ppm	5
Mention peau		NR

De plus l'OSHA a établi un seuil à plus faible concentration à 0,5 ppm (Action Level), toujours moyenné sur 8 heures d'exposition. En dessous de ce seuil, l'employeur est exempté de dispositions réglementaires contraignantes telles que le suivi médical renforcé des travailleurs.

2.2.2 ACGIH

Tableau 6 : VLEP américaines de l'ACGIH

		ACGIH
Source / date		2006
TLV-TWA	mg.m ⁻³	4,4
	ppm	2
TLV-STEL	mg.m ⁻³	NR
	ppm	NR
TLV-C	mg.m ⁻³	NR
	ppm	NR
Mention peau		NR

3 Résumé de la synthèse du SCOEL

Le SCOEL a émis des recommandations (SCOEL, 2007), sous forme d'une évaluation de risque, comme décrit dans sa méthodologie pour les composés cancérigènes génotoxiques. Cette évaluation est détaillée dans le corps du document (partie 6.2). Elle est basée sur des données épidémiologiques humaines qui sont développées dans la partie correspondante (partie 5.1).

Pour donner un ordre d'idée, il est conclu qu'une exposition à une concentration de 1ppm (soit $2,2 \text{ mg.m}^{-3}$) correspondrait (dans le pire des cas) à 10 décès supplémentaires par leucémie pour 1000 travailleurs exposés.

4 Toxicocinétique – Métabolisme

Les données de cette partie ne sont pas exhaustives et il existe une littérature très fournie en particulier sur le métabolisme du 1,3-butadiène lors d'études *in vitro* et *in vivo* (European Chemicals Bureau, 2002). Les données de cinétique sont plus rares en particulier chez l'homme et pour la voie d'exposition cutanée.

4.1 Absorption

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. La voie d'entrée cutanée, bien que théoriquement probable, reste très peu documentée puisque considérée comme une voie d'exposition mineure.

La cinétique d'absorption par voie pulmonaire a été mesurée lors de diverses études chez la souris, le rat et le singe à l'aide de marqueurs radioactifs (1,3[1-¹⁴C]butadiène). Ces travaux ont mis en évidence une diminution de la quantité relative absorbée lorsque la concentration augmente (1,5 % de 7 100 ppm et 17 % de 0,8 ppm chez le rat, 4 % de 1 000 ppm et 20 % de 7 ppm chez la souris lors d'une exposition pendant 6 heures) (Bond et al., 1986). La quantité retenue par kg de poids est 2,5 à 11 fois plus importante chez la souris que chez le rat, les auteurs soulignant que le débit ventilatoire rapporté au poids de l'animal est environ 3 fois plus important chez les souris. L'absorption du butadiène semble plus faible chez les primates (5-50 fois moindre que chez la souris et 4-14 fois moindre que chez le rat) et donc *a priori* chez l'Homme d'après les mesures effectuées sur des singes exposés durant 2 heures (Dahl et al., 1991).

4.2 Distribution

La distribution du butadiène a été étudiée chez les rongeurs, les résultats montrent que cette substance et ses métabolites se distribuent largement dans les tissus dès le début de l'exposition. Les concentrations les plus fortes, 1 heure après la fin de l'exposition, sont retrouvées dans le sang, dans le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas. Les expériences employant les marqueurs radioactifs (¹⁴C butadiène) ont révélé l'amplitude de la distribution dans l'organisme (Bond et al., 1987).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à caractériser la distribution du butadiène et de ses métabolites pour des expositions chroniques et à déterminer les différences avec les expositions uniques. Bond et al. (Bond et al., 1988) ont ainsi montré *in vitro* une réduction du métabolisme du butadiène dans les microsomes de poumons de souris et rats exposés de manière chronique. D'autres études (Thornton-Manning et al., 1997; Thornton-Manning et al., 1998) indiquent des modifications significatives des distributions en époxybutène (EB) et diépoxybutane (DEB) entre expositions uniques et expositions chroniques (augmentations significatives des concentrations en EB dans la moelle osseuse et tissus des rats et souris exposés et une diminution des concentrations en DEB dans les poumons). Les auteurs ne sont cependant pas en mesure de déterminer si ces résultats reflètent une modification des taux de formation/dégradation du métabolisme ou bien une accumulation de métabolites en raison de la saturation du métabolisme.

4.3 Métabolisme

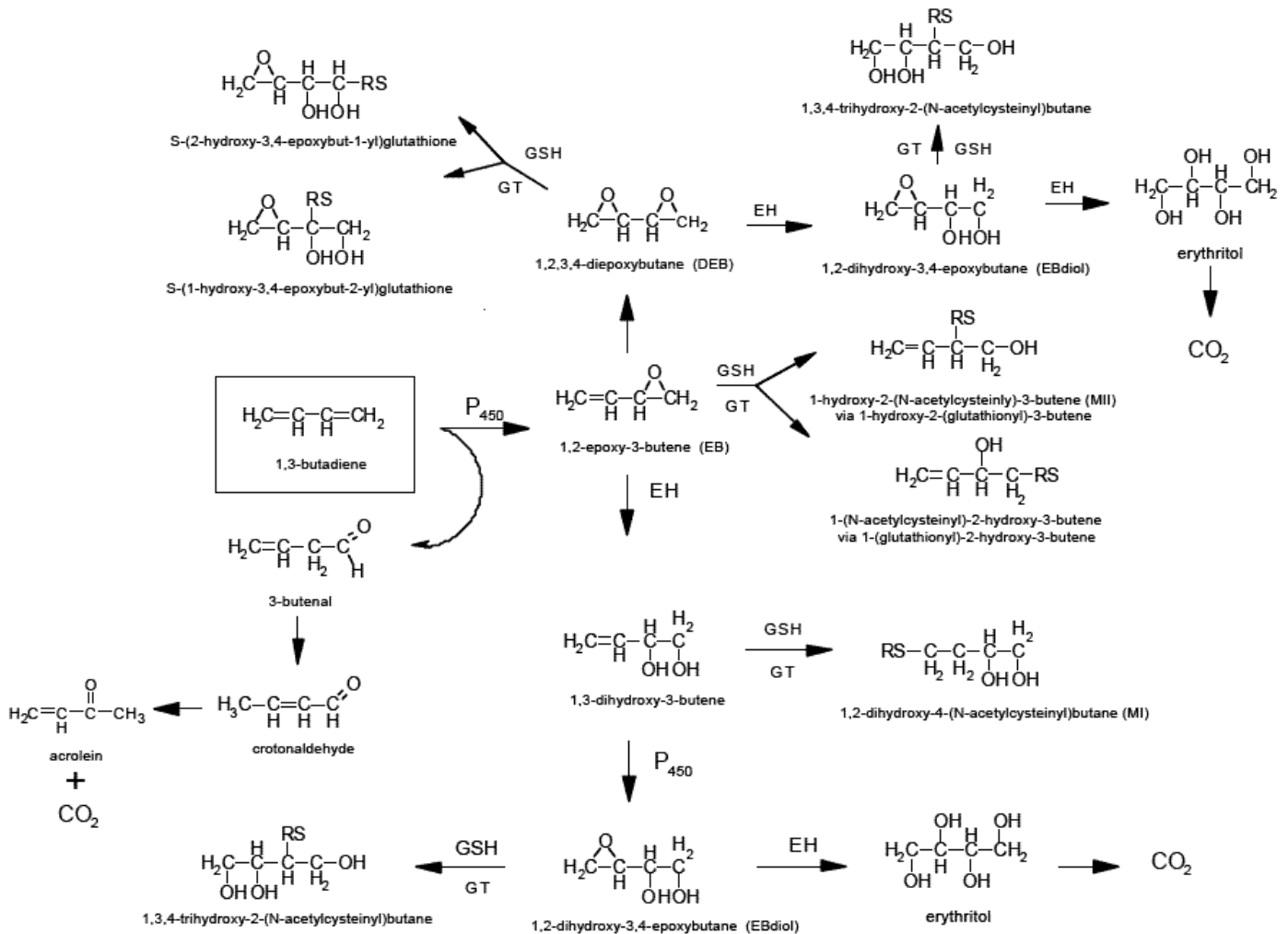
Le schéma général du métabolisme du butadiène proposé par l'OMS et Health Canada sur la base des travaux Henderson *et al.* et Himmelstein *et al.* (Henderson *et al.*, 1993; Henderson *et al.*, 1996; Himmelstein *et al.*, 1997) est présenté.

Selon les données obtenues *in vitro* et *in vivo*, le schéma métabolique du butadiène est identique pour toutes les espèces étudiées, y compris l'Homme. Ainsi pour l'ensemble des espèces, le butadiène semble principalement oxydé sur l'une des deux doubles liaisons en 1,2-époxy 3-butène (ou époxybutène EB) sous l'action des cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP2A6) puis sur la deuxième double liaison sous l'influence du CYP2E1 et pour une part plus faible du CYP2A et CYP2C9 en 1,2,3,4-diépoxybutane (ou diépoxybutane DEB) ou hydrolysé par l'époxyde hydrolase en 3-butène-1,2-diol (ou butènediol).

Le monoépoxyde, diépoxyde et le butènediol peuvent être détoxifiés par hydrolyse ou par transformation via les glutathions S-transférases (GSH). Les réactions de conjugaison avec les glutathions aboutissent à la formation d'acides mercapturiques susceptibles d'être éliminés par les urines (DHBMA : 1,2-dihydroxybutyl mercapturic acid et MHBMA : monohydroxy-3-butenyl mercapturic acid). L'hydrolyse du diépoxyde et l'oxydation du butènediol par le cytochrome P450 aboutit à la formation de 1,2-dihydroxy 3,4-époxybutane (EBdiol).

Une faible part de butadiène peut être métabolisée selon une voie alternative d'oxydation dépendante du chloropéroxydase en 3-butanal. Ce produit de réaction se convertirait ensuite en crotonaldéhyde ; cependant cette voie métabolique n'est pas clairement établie à ce jour. A l'inverse, l'époxybutène a été détectée *in vitro* lors de nombreuses expériences d'incubation de butadiène avec différentes cultures cellulaires de diverses espèces (dont humaine).

Figure 1 : schéma métabolique du 1,3-butadiène



Le styrène inhibe le métabolisme du butadiène (inhibition compétitive) pour des concentrations inférieures à 90 ppm de butadiène uniquement (Laib et al., 1992), ce qui prouverait l'implication de 2 mono-oxygénases à cytochrome P450 différentes (2E1 et 3A4) dans le métabolisme du butadiène, dont une seule serait inhibée par le styrène. Il a été montré dans deux études (Sorsa et al., 1994; Uuskula et al., 1995) que les sujets déficients en certains allèles des gènes des glutathion S-transférases (GSTM1 ou GSTT1) pourraient présenter plus de risques mutagènes (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) que les sujets non déficients pour cette activité.

Les mono- et diépoxy forment des liaisons covalentes avec l'ADN, principalement avec la guanine en position N-7 (Selzer and Elfarra, 1996) ainsi qu'avec des protéines comme l'hémoglobine (N-hydroxybuténylvaline) (Adler et al., 1994). 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). D'autres travaux rapportent des mesures d'adduits chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène (Albertini et al., 2003; Albertini et al., 2007).

4.4 Elimination

Le butadiène est excrété via l'air expiré, sous forme de CO₂, et dans les urines et fèces, sous forme de 2 métabolites. Plusieurs études ont quantifié ces 2 voies d'excrétion en mesurant la radioactivité des traceurs butadiène inhalé (Bond et al., 1986; Dahl et al., 1991). Malheureusement, aucune d'entre elles n'a considéré les masses correspondantes, ce qui aurait pu permettre d'établir la répartition complète (spéciation) des espèces excrétées.

Le taux d'excrétion pour les souris et rats semble peu influencé par la concentration d'exposition (Bond et al., 1986). Les données disponibles sur les singes montrent que les principales voies d'excrétion sont identiques à celles constatées pour les rongeurs (Dahl et al., 1991). Pour cette espèce, suivant 2 heures d'exposition au butadiène, les marqueurs sont détectés jusqu'à 96 heures suivant la fin d'exposition dans l'air exhalée, l'urine et les fèces.

Les travaux sur la souris, le rat, le singe et l'Homme ont montré que, pour toutes ces espèces, les métabolites prédominants excrétés par la voie urinaire étaient issues de l'hydrolyse et de réactions de conjugaison avec les glutathions du butadiène inhalé. Des différences entre espèces ont été constatées. Ainsi, chez les rongeurs, les acides mercapturiques représentent le métabolite majoritaire éliminée par les urines tandis que ce sont, les produits issus de l'hydrolyse de l'époxybutène (EB) chez le singe et l'Homme (IARC, 2008).

5 Toxicité générale

Ce profil toxicologique est une synthèse et n'est pas exhaustive. Il est basé sur plusieurs documents de référence qui devront être consultés pour plus de détails (US EPA, 2002; European Chemicals Bureau, 2002; IARC, 2008).

5.1 Toxicité chez l'homme

5.1.1 Toxicité aiguë

Peu de données sont disponibles quant à la toxicité aiguë du butadiène chez l'Homme.

L'analyse de la littérature effectuée pour l'évaluation de risque européenne mentionne des irritations oculaires ou respiratoires chez les travailleurs exposés, des symptômes neurologiques non spécifiques (fatigue et somnolence) et des effets sur la fréquence cardiaque (augmentation) (European Chemicals Bureau, 2002). Cependant, il est fait référence à des études anciennes avec des expositions très élevées (>1000ppm), rendant difficilement exploitable ces études dans le cadre des VLEP.

5.1.2 Irritation et sensibilisation

Par voie cutanée, le butadiène semble peu irritant pour la peau et il n'y a pas de données pour la sensibilisation.

Le rapport européen d'évaluation des risques apportent quelques informations sur l'observation d'effets irritants lors d'expérimentation chez des volontaires sains. Cependant, comme il l'a été signalé plus tôt, les études mentionnées dans ce document ne peuvent pas être exploitées dans le cadre des VLEP.

5.1.3 Toxicité chronique

5.1.3.1 Effets non cancérogènes

La toxicité du 1,3-butadiène s'exerce essentiellement après inhalation. Parmi les cohortes rétrospectives se rapportant aux travailleurs exposés au butadiène, l'incidence de mortalité toutes causes est inchangée ou inférieure de manière significative à celle attendue. Toutefois, des accroissements de la mortalité associée par pathologies cardiovasculaires (cardiopathie artériosclérotique, ischémie cardiaque,...) ont été observés pour certains sous-groupes (McMichael et al., 1974; Matanoski et al., 1990). La possible association de ces effets avec l'exposition au butadiène n'a pas été suffisamment étudiée pour déterminer l'existence ou non d'un lien de causalité.

Une étude récente (Tsai et al., 2005) ne rapporte pas de lien entre l'exposition au butadiène et le développement d'anomalies hématologiques chez 403 ouvriers de la pétrochimie à l'Est de Houston, Texas (concentrations moyennes de 4,55 ppm durant 1979-1996 et 0,25 ppm durant 1997-2003). Hayes et al. constatent des augmentations significatives d'adduits à l'hémoglobine pour des travailleurs chinois exposés (N=41, 38 sujets témoins non exposés) à des concentrations de l'ordre de 2 ppm (TWA, 6h/j) (Hayes et al., 2001). Des anomalies hématologiques sont de plus observées (concentrations augmentées de lymphocytes et de plaquettes).

Des effets neurotoxiques sont aussi rapportés par certains auteurs (Cheng et al., 2004;Khalil et al., 2007) ; cependant, ces études ne fournissent pas de relation dose-effet utilisable dans la construction d'une VLEP .

5.1.3.2 Effets cancérigènes

Le potentiel cancérigène du butadiène chez l'homme a principalement été évalué à partir d'études réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique ou utilisant du butadiène monomère. Ces études épidémiologiques ont permis d'établir un lien de causalité entre des pathologies cancéreuses et l'exposition au 1,3-butadiène, conduisant le CIRC à le classer en catégorie 1. Ainsi le rôle du 1,3-butadiène est avéré dans l'apparition de leucémies et de lymphomes non-Hodgkinien chez des travailleurs exposés (IARC, 2008).

Cependant, les travaux épidémiologiques s'avèrent le plus souvent limités par la connaissance des niveaux d'exposition des sujets, ainsi que par l'existence d'expositions multiples (concentrations élevées en styrène notamment dans le cas de l'industrie du caoutchouc), rendant difficile l'exploitation de ces données pour des évaluations de risque en milieu professionnel. Seules les principales cohortes pouvant être utiles à ces fins sont décrites par la suite, des informations beaucoup plus complètes pouvant être retrouvées dans le document du CIRC par exemple.

Les principales études épidémiologiques concernent :

- une cohorte de travailleurs de l'industrie du butadiène monomère, initiée par Downs (Downs et al., 1987) et actualisée à plusieurs reprises (Divine, 1990;Divine et al., 1993;Divine and Hartman, 1996;Divine and Hartman, 2001), ayant permis d'établir un lien entre 1,3-butadiène et lymphomes non-Hodgkinien ;
- une cohorte de travailleur de l'industrie du caoutchouc synthétique (production de polymères) de l'Université de l'Alabama de Birmingham (« cohorte Delzell ») établissant une relation dose-réponse entre leucémie et 1,3-butadiène.

Cohorte Divine

La première cohorte concerne les travailleurs de sexe masculin de l'industrie du monomère butadiène d'une unité de production Texaco de Port Neches (Texas, Etats Unis). Initiée par Downs et al. [Down 1987], l'étude de cohorte a été successivement actualisée (Divine, 1990;Divine et al., 1993;Divine and Hartman, 1996;Divine and Hartman, 2001) jusqu'à atteindre 2 800 sujets.

Dans sa première version (Downs et al., 1987), l'étude concerne 2 586 sujets ayant travaillé un minimum de 6 mois dans l'usine et suivis sur une période de 37 ans (1943 –1979). Les niveaux d'exposition étant alors inconnus, la cohorte est subdivisée en 4 groupes sur la base d'appréciations qualitatives de l'exposition au butadiène, du poste employé et de l'exposition supposée pour ce poste. La mortalité (SMR) toute cause et la mortalité par cancer sont inférieures aux valeurs attendues. Cependant, l'analyse des données par type de cancer montre un excès de décès par lymphosarcomes et réticulosarcomes significatif par rapport aux statistiques nationales américaines mais non significatif par rapport aux statistiques locales.

La première actualisation (Divine, 1990) a étendu la cohorte sur 6 années. Les auteurs ont constaté un excès statistiquement significatif de décès par lymphosarcome et réticulosarcome par rapport aux statistiques nationales américaines pour le groupe correspondant aux expositions chroniques (SMR = 561 ; IC_{95%} : 181 – 1 310).

Au cours de l'actualisation suivante, intégrant les données jusqu'à 1990, les groupes d'exposition sont modifiés (Divine et al., 1993). Le groupe I (expositions faibles) devient le groupe témoin « background ». Les groupes II et III (expositions chroniques et non chroniques) sont conservés tandis que les sujets de l'ancien groupe IV (expositions inconnues) sont répartis entre le groupe témoin et un groupe correspondant aux expositions faibles. De nouveaux SMR sont alors calculés et des excès de cancers lymphatiques et hématopoïétiques sont observés par rapport aux statistiques nationales américaines (SMR = 143 ; IC_{95%} : 100 – 200).

Lors de la mise à jour de la cohorte jusqu'à 1994, 2 795 individus sont suivis (Divine and Hartman, 1996). Les données issues du monitoring des expositions à partir de 1980 permettent de classer les métiers selon des niveaux d'exposition plus objectifs. L'exposition annuelle des individus est alors évaluée à l'aide d'un système de cotation des expositions par métiers pondéré par la période de travail associée. La somme des expositions annuelle est ensuite considérée comme un indicateur de l'exposition cumulée et les sujets répartis en 3 groupes. Le groupe le plus exposé présente des excès de cancers lymphatiques et hématopoïétiques (SMR = 172 ; IC95% : 117 – 244) ainsi que de lymphosarcomes et réticulosarcomes (SMR = 249 ; IC95 % : 100 – 513) par rapport aux statistiques nationales américaines.

La dernière actualisation de cette cohorte, jusqu'en 1999, (Divine and Hartman, 2001) confirme l'excès de décès par cancers lymphatiques et hématopoïétiques pour les ouvriers recrutés avant 1950 (SMR = 141 ; IC95% : 105 – 186). Les SMR correspondant aux employés recrutés dans les périodes suivantes ne montrent pas d'excès de mortalité par rapport à la population américaine (SMR compris entre 71 et 80).

Cohorte Delzell

Plusieurs études ont été menées auprès de travailleurs de l'industrie nord américaine du caoutchouc synthétique (production de polymères). Les sujets concernés pouvaient être simultanément exposés au butadiène, au styrène et à d'autres substances en fonction du procédé de production. La plus large de ces études concerne à peu près 17000 travailleurs employés au sein de 8 unités de fabrication d'Amérique du nord (Delzell et al., 1996). L'ampleur de la cohorte impliquant certainement un recouvrement des cas traités dans les travaux antérieurs, il est souvent considéré que les résultats issus de cette étude supplantent ceux obtenus précédemment. Par exemple, 14 869 de ces sujets étaient affectés dans l'une des 2 usines étudiées par Meinhardt et al. (Meinhardt et al., 1982) ou dans 7 des 8 usines étudiées par Matanoski et al. (Matanoski et al., 1990; Matanoski et al., 1993) et Santos-Burgoa et al. (Santos-Burgoa et al., 1992). A noter que l'usine étudiée dans la cohorte de Downs et al. (Downs et al., 1987) est adjacente à 2 des usines étudiées par Meinhardt et al. et les fournit en butadiène monomère. De très nombreux travaux ont été effectués sur la « cohorte Delzell » par l'équipe de l'Université de l'Alabama de Birmingham, que ce soit pour le suivi de la cohorte, l'amélioration des données d'expositions ou la prise en compte de facteurs de confusion comme en attestent les nombreuses publications cartographiées dans la figure 2 du paragraphe 6 (Macaluso et al., 1996; Delzell et al., 1996; Sathiakumar et al., 1998; Delzell et al., 2001a; Delzell et al., 2001b; Macaluso et al., 2004; Graff et al., 2005; Sathiakumar et al., 2005; Delzell et al., 2006; Cheng et al., 2007; Sathiakumar et al., 2007; Sathiakumar et al., 2009; Graff et al., 2009; Sathiakumar and Delzell, 2009).

La cohorte rétrospective de Delzell et al. (Delzell et al., 1996) comporte 15 649 individus répartis dans 8 installations (dont une au Canada) avec au moins une année d'ancienneté sur site entre 1943 et 1991. Les expositions cumulées et les fréquences des pics d'exposition ont été estimées pour les travailleurs de 6 des 8 usines sur la base des registres de travail pour 97 % des employés, des données sur les procédés industriels et les conditions des usines, et enfin d'entretiens avec les travailleurs sur le site, les ingénieurs et les managers. Ces estimations ont ensuite été comparées aux données d'exposition disponibles à partir des années 1970. Un excès de mortalité par leucémie à la limite de la significativité est observé pour l'ensemble de la cohorte (SMR = 131 ; IC95% : 97 – 174). Il porte principalement sur les travailleurs présentant plus de 10 ans d'ancienneté et âgés de plus de 20 ans lors de l'embauche (SMR = 224 ; IC95% : 149 – 323). Cet excès de risque n'est pas homogène entre les métiers, il est significatif chez les ouvriers employés sur la polymérisation (SMR = 251 ; IC_{95%} : 140 – 414), les employés à la maintenance (SMR = 265 ; IC_{95%} : 141-453) et le personnel de laboratoire (SMR = 431 ; IC95% : 207-793). Les régressions montrent une association entre le niveau d'exposition et le risque de mortalité par leucémie. Ainsi, pour des catégories d'exposition annuelle de 0, 0-19, 20-99, 100-199 et >200 ppm, les risques relatifs de mortalité par leucémie sont respectivement déterminés à : RR= 1,0 – 1,1 – 2,0 – 2,4 et 4,6. L'association entre le nombre de pics d'exposition et le risque de leucémie a aussi été calculé (RR= 1,0 – 2,3 et 3,1 pour des fréquences d'exposition annuelles de 0, > 0-3288 et > 3288 pics par an). Sur la base de ces résultats, les auteurs concluent qu'il existe un lien de causalité entre le travail dans l'industrie du

styrène-butadiène et la mortalité par leucémies, l'augmentation du risque étant fortement associé à l'exposition au butadiène ou à la combinaison de butadiène - styrène.

Les calculs ont été réitérés par les mêmes auteurs sur cette cohorte actualisée et en éliminant les sujets ayant travaillé dans les 2 usines ne comportant pas de données d'exposition quantitatives et ceux ayant travaillé dans plusieurs des usines étudiées (N= 13 130) (Delzell et al., 2001a). Une association a été observée entre les doses annuelles cumulées et la mortalité par leucémie (RR = 3,8 ; IC95 % : 1,6 – 9,1 pour une dose > 362,2 ppm.an). D'autres associations significatives sont obtenues entre cette pathologie et la fréquence d'exposition à des pics de concentrations supérieurs à 100 ppm. De plus, les rôles des facteurs de confusion tels que le styrène et le dimethyldithiocarbamate (DMDTC), un stoppeur de la polymérisation, ont été pris en compte dans les analyses, les auteurs concluant que le 1,3-butadiène et le DMTC était positivement associés au risque de leucémie (mais pas le styrène).

Ces analyses ont été revues par Macaluso et al. (Macaluso et al., 1996) notamment à travers une meilleure détermination des évaluations des expositions individuelles. À chaque métier est associé une concentration moyenne d'exposition sur 8 heures et une fréquence annuelle d'expositions courtes (15 minutes à plus de 100 ppm) pour les 3 substances butadiène, styrène et benzène. Ces données sont adaptées à chaque individu suivant le registre de ses activités dans l'installation. Cette opération a permis de déterminer que 75, 83 et 25 % des individus ont été exposés respectivement au butadiène, styrène et benzène. 83 % des sujets décédés par leucémies étaient exposés au butadiène (concentration cumulée médiane : 36,4 ppm.an) et 90 % au styrène (concentration cumulée médiane : 22,4 ppm.an). La faible part de ces sujets exposés au benzène laisse présumer une faible association de ces cas avec l'exposition au benzène. Les risques relatifs de décès par leucémie en fonction du butadiène recalculé sont de 1,0 – 2,0 – 2,1 – 2,4 et 4,5 pour des expositions cumulées de 0, <1, 1-19, 20-79, 80+ ppm.an. L'association entre l'exposition au butadiène et le risque de décès par leucémie est confirmée.

D'autres travaux se sont penchés sur le devenir des résultats avec l'adoption de la terminologie actuellement acceptée pour les cancers lymphatiques et hématopoïétiques (Sathiakumar et al., 1998). Le réexamen des calculs ne met pas en évidence d'excès de risques par lymphomes non-Hodgkiniens, myélomes multiples ou cancers d'autres tissus lymphatiques. Aucune association significative n'est trouvée entre la mortalité due à ces pathologies et la durée de travail ou l'année d'embauche. Les auteurs de cette étude émettent toutefois l'hypothèse que dans certains cas, des lymphomes non-Hodgkiniens se transforment en leucémies, le décès étant au final attribué à cette dernière pathologie.

Les données ont été ainsi revues en fonction des mises à jour de la cohorte, des améliorations des méthodes statistiques, des améliorations dans la connaissance des expositions au butadiène et aux autres produits chimiquement potentiellement confondants, et des précisions dans les diagnostics des cancers. Elles ont donné lieu à de nombreux calculs qui ne sont pas relatés dans ce document. Le CIRC utilise cette cohorte comme argument central dans la classification actuelle du 1,3-butadiène en catégorie 1, en retenant une relation dose-réponse significative entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et la mortalité par leucémie ; cette relation existe pour les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies lymphoïdes chroniques. Il est souligné que malgré le rôle confondant de l'exposition simultanée à d'autres produits chimiques, les analyses les plus récentes indiquent que la relation dose-réponse entre exposition au 1,3-butadiène et leucémie est indépendante des expositions au benzène, styrène et DMDTC (IARC, 2008).

Les résultats d'études épidémiologiques sur les effets génotoxiques chez l'homme du butadiène sont contradictoires. Certains auteurs ne trouvent pas d'association entre les marqueurs d'effets génotoxiques ou cytotoxiques chez les travailleurs et l'exposition au butadiène à des concentrations inférieures à 1 ppm (Lovreglio et al., 2006; Albertini et al., 2007) ou de 2 ppm sur 6 heures/j (Zhang et al., 2004). A contrario, une augmentation significative de délétions du gène HPRT des lymphocytes, est observée chez des travailleurs exposés à des concentrations de butadiène de l'ordre de 1 ppm (Ammenheuser et al., 2001; Liu et al., 2008).

5.2 Toxicité chez l'animal

5.2.1 Toxicité aiguë

Le 1,3-butadiène a une faible toxicité aiguë chez l'animal quelque soit la voie d'exposition : DL 50 > 2000 mg.kg⁻¹ par voie orale chez le rat et chez la souris, CL 50 > 100000 ppm chez la souris par inhalation pour 2 heures d'exposition.

Il y a peu de données fiables sur l'irritation, il semble toutefois que le 1,3-butadiène soit faiblement irritant pour la peau ou les yeux. Aucune donnée n'est disponible pour la sensibilisation cutanée ou par inhalation.

5.2.2 Toxicité chronique

Le butadiène en exposition répétée a été principalement étudié chez la souris et chez le rat, les effets sanitaires induits sont des lésions prolifératives dans le cœur, les poumons et l'estomac, une atrophie testiculaire et ovarienne et un effet sur la moelle osseuse. Les effets observés se sont révélés plus importants chez la souris que chez le rat.

Dans une étude du NTP, (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⁻³) de 1,3-butadiène pendant 60 semaines. Cette durée d'exposition courte pour une étude chronique est justifiée en raison de la survie réduite des souris à ces deux concentrations du fait du développement de tumeurs malignes dans plusieurs organes. Un groupe non-exposé sert de témoin pour l'étude. Aux deux concentrations, 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 la plus forte concentration (1 250 ppm) des modifications importantes des cavités nasales sont observées : inflammation chronique, fibrose, métaplasie des cartilages, métaplasie osseuse, atrophie de l'épithélium sensoriel. 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, le LOAEL est de 625 ppm (1400 mg.m⁻³) basée sur l'atrophie des gonades dans les deux sexes.

Au cours d'une étude plus récente du NTP (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⁻³) selon le même protocole pendant 104 semaines. La survie est significativement diminuée dès 20 ppm (45 mg.m⁻³), l'exposition induisant un développement tumoral. 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⁻³). Chez les mâles, l'atrophie des testicules est observée pour les concentrations de 200 ppm et 625 ppm (450 et 1 400 mg.m⁻³). Les examens histopathologiques complets des animaux sacrifiés révèlent de plus une atteinte de la moelle osseuse (atrophie, anémie régénérative) est rapportée à partir de 62,5 ppm (141 mg.m⁻³).

Owen et al. (Owen et al., 1987; Owen and Glaister, 1990) ont rapporté les résultats de l'étude de l'inhalation chronique (2 ans) de 1,3-butadiène chez des rats SD, mâles et femelles, exposés à 0 - 1 000 ou 8 000 ppm (0 - 2 250 ou 18 000 mg.m⁻³). Une réduction statistiquement significative de la survie pour les 2 sexes est observée pour la plus forte concentration d'exposition ($p < 0.05$ pour les mâles, $p < 0.01$ chez les femelles). Entre le 2ème et le 5ème mois, on observe chez les rats du groupe exposé à 8 000 ppm (18 000 mg.m⁻³) 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.

5.2.3 Génotoxicité et Mutagénicité

Le rapport du CIRC identifie clairement le butadiène et ses métabolites comme mutagènes et génotoxiques lors des études *in vitro* et *in vivo* (IARC, 2008). Les travaux réalisés *in vitro* concernant l'étude du potentiel génotoxique du butadiène s'avèrent relativement éparses, cette propriété toxicologique ayant été étudiée de manière plus extensive *in vivo*. Le butadiène est faiblement génotoxique *in vitro* en présence d'activation métabolique et génotoxique *in vivo* pour la souris. Le potentiel génotoxique est lié à la formation *in vitro* et *in vivo* de métabolites époxydes qui se sont révélés génotoxiques *in vitro* dans de nombreux tests et *in vivo* sur les cellules somatiques et germinales du rat et de la souris et les cellules somatiques du hamster.

Les principaux métabolites génotoxiques sont :

- Epoxybutene : profil génotoxique équivalent au butadiène
- Epoxybutanediol : profil génotoxique équivalent mais considéré comme le moins puissant des métabolites.
- Diepoxybutane : génotoxique le plus puissant parmi les métabolites du butadiène.

Plusieurs mécanismes d'induction des mutations ont été identifiés (US EPA, 2002; Preston, 2007; IARC, 2008):

- Adduits à l'ADN : blocage de la réplication par certains des adduits ou incorporation de mauvais nucléotides.
- Des transversions A-T et G-C sont les mutations les plus fréquentes observées après exposition *in vitro* ou *in vivo* au butadiène ou à ses métabolites
- Mutation sur des gènes spécifiques K-ras et p53 ont été identifiés dans différentes tumeurs induites chez la souris.

5.2.4 Cancérogénicité

L'étude du NTP de 1984 réalisée avec des souris B6C3F1 exposées à des concentrations de 0 - 625 ou 1 250 ppm de butadiène (pureté > 98.9%) (0 - 1 400 ou 2 810 mg.m-3) jusqu'à 61 semaines, prévue pour durer 102 semaines, a été interrompue dès la 60ème semaine en raison de la forte mortalité animale due à un excès de lymphomes (NTP, 1984). Les lymphomes présents initialement au niveau du thymus, sont observés dès la 20ème semaine et constituent les principales causes de la mort. Une forte incidence d'hémangiosarcomes du cœur, tumeur des cellules endothéliales très rare chez les souris B6C3F1 (taux spontané inférieur à 0,1 %) est observée. Les autres tumeurs observées dans les deux sexes sont des lymphomes malins, des adénomes ou carcinomes pulmonaires et des papillomes ou carcinomes du pré-estomac (voir résultats annexe 1). Chez les femelles on observe une augmentation significative des adénomes ou carcinomes hépatocellulaires, des carcinomes des glandes mammaires et des tumeurs de l'ovaire. Chez les mâles, un gliome est observé dans le cerveau d'un animal à la plus forte dose, chez 2 animaux à la dose intermédiaire.

La forte mortalité des souris dans la première étude a conduit à réaliser une autre étude de 2 ans à été réalisées avec des souris B6C3F1 à des doses plus faibles (NTP, 1993). Les concentrations inhalées sont de 6,25 - 20 - 62,5 - 200 - 625 ppm (14 - 45 - 141 - 450 - 1 400 mg.m-3) (pureté > 99%). Des études d'exposition plus courtes sont conduites en parallèle chez des mâles 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 comparés : 200 ppm (450 mg.m-3) pendant 40 semaines, 312 ppm (690 mg.m-3) pendant 52 semaines ou 625 ppm (1 400 mg.m-3) pendant 13 ou 26 semaines, après ces périodes d'expositions les animaux étaient gardés jusqu'à 104 semaines après le début du traitement (voir résultats annexe 2).

Le taux de survie est réduit de manière significative dans tous les groupes traités à partir de la dose de 20 ppm. Il a été constaté une haute incidence de lymphomes mortels chez les souris exposés à 625 ppm (1 400 mg.m-3). L'incidence des hémangiosarcomes du cœur était plus élevée chez les mâles exposés à 200 ppm (450 mg.m-3) que ceux exposés à 625 ppm. 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 : 50 % des souris mâles meurent à la 40ème semaine et tous les

mâles sont morts à la 65^{ème} semaine. Les hémangiosarcomes sont détectés dans le groupe exposé à 200 ppm après 50 semaines. De même, l'incidence des néoplasies pulmonaires est plus élevée dans le groupe des souris femelles exposées à 200 ppm que dans le groupe exposé à 625 ppm en raison de la mortalité élevée par lymphome dans ce dernier groupe. Les expériences menées selon différentes périodes et concentrations d'exposition montrent une plus grande incidence des lymphomes et tumeurs du pré-estomac pour des concentrations élevées sur une courte période d'exposition (625 ppm durant 13 semaines) que pour des concentrations faibles sur de plus longues périodes (200 ppm durant 40 semaines). Ces résultats suggèrent que la concentration en butadiène est un facteur de plus grande influence sur le développement de tumeurs que la durée d'exposition.

L'étude d'Owen (Owen et al., 1987; Owen and Glaister, 1990) a été menée chez des rats SD pour des expositions à des concentrations de butadiène de 0 – 1 000 ou 8 000 ppm (0 - 2 200 ou 17 600 mg.m-3) (pureté 99.2%), 6 heures par jour, 5 jours par semaine sur une période de 111 semaines pour les mâles et 105 pour les femelles. Le taux de survie était diminué chez les mâles à la plus forte dose et chez les femelles à toutes les doses. Chez les femelles quatre sites sont identifiés : adénomes et carcinomes des glandes mammaires (50/100, 79/100, 81/100), adénomes de la glande thyroïde (0/100, 2/100, 10/100), sarcomes de l'utérus (1/100, 4/100, 5/100) et carcinomes des glandes de Zymbal (0/100, 0/100, 4/100). Etant donné le taux d'incidence semblable sur l'utérus et les glandes de Zymbal dans le groupe témoins, les auteurs suggèrent que seules les localisations mammaires et thyroïdiennes seraient liées à l'exposition. De la même manière pour le rat mâle où l'on observe un développement d'adénomes du pancréas exocrine (3/100, 1/100, 10/100) et des tumeurs des cellules de Leydig (0/100, 3/100, 8/100), seules ces dernières sont considérées comme liées au butadiène. L'incidence des tumeurs de l'utérus, du cerveau et des glandes mammaires est similaire dans le groupe exposé à 8 000 ppm et le groupe exposé à 1 000 ppm. Ceci peut être dû à une saturation du métabolisme du butadiène qui survient chez le rat entre 1 000 et 2 000 ppm.

5.2.5 Toxicité sur les fonctions de reproduction.

5.2.5.1 Fertilité

L'étude du NTP (NTP, 1993) met en évidence un accroissement de l'incidence d'atrophie ovarienne pour toutes les concentrations étudiées (LOAEL = 6,25 ppm ou 14 mg.m-3). Dans cette étude, les taux d'incidence augmentent avec l'exposition. Une atrophie utérine est observée à partir de concentrations de 200 ppm (450 mg.m-3). Chez les mâles 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.

Des souris B6C3F1 mâles ont été exposées par groupe de 20 à 0 – 200 – 1 000 et 5 000 ppm 6 heures par jour durant 5 jours puis ont été accouplées à des femelles non exposées (Hackett P.L. et al., 1988). Bien que les résultats obtenus 2 semaines suivant la fin de l'exposition suggèrent que l'exposition au butadiène puisse provoquer des altérations des spermatozoïdes et des spermatides, aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

Ainsi ces résultats ont été confirmés par d'autres expérimentations chez la souris qui n'ont pas pu mettre en évidence d'effets sur la fertilité malgré sur effets observés sur les systèmes reproducteurs mâles ou femelles ; de plus, pour ces effets, il semble que les souris soient plus sensibles que les autres espèces testées (rats ou lapins) (Christian, 1996).

5.2.5.2 Développement

Aucun effet tératogène n'a été trouvé suivant l'exposition de souris CD-1 et de rats Sprague-Dawley gestantes à des concentrations de butadiène de 0 - 40 - 200 ou 1 000 ppm (0 - 90 - 450 ou 2 250 mg.m-3) 6 heures par jour durant la période des 6 à 15 jours de gestation (Hackett P.L. et al., 1987). Les souris ont été sacrifiées le 18^{ème} jour et le 20^{ème} pour les rats. Les fœtus vivants sont pesés et

subissent un examen des squelettes et des viscères. Des signes de toxicité maternelle sont rapportés chez les rats pour la concentration de 1 000 ppm (2 250 mg.m-3) et chez les souris dès 200 ppm (450 mg.m-3). Aucun signe de fœtotoxicité n'est signalé chez le rat. Chez le souriceau, bien qu'aucun accroissement significatif de malformations ou de résorptions par portée n'aient été observé, un accroissement significatif de malformations mineures du squelette apparaît à partir de 200 ppm. Ces effets sont des indicateurs de retard du développement embryonnaire.

Des rats femelles SD gestantes ont été exposées 6 heures par jour pendant la même période de gestation (jours 6 à 15) à des concentrations de 0 - 200 - 1 000 ou 8 000 ppm (0 - 450 - 2 250 ou 18 000 mg.m-3) puis sacrifiés au jour 20 (Irvine L.F.H., 1981). Les groupes tests rassemblent 24 animaux, 40 pour le groupe témoin négatif (exposition nulle) et 26 pour le groupe le groupe témoin positif. Une perte de poids statistiquement significative est enregistrée chez les mères (14 – 45 %), cela pour toutes les concentrations d'exposition. Une diminution du poids et de la taille des fœtus, dépendante de la concentration est constatée, cet effet devenant significatif uniquement à 8 000 ppm. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de malformations osseuses des fœtus est observée pour tous les niveaux d'exposition se présentant notamment sous la forme de malformations mineures jusqu'à 1 000 ppm (ossification irrégulière des côtes) puis par des anomalies majeures du crâne, de la colonne vertébrale, du sternum, des os longs et des côtes à 8 000 ppm.

5.3 Mécanisme d'action

En résumé, le CIRC rapporte que la cancérogénicité du butadiène est certainement liée à ses métabolites : la mutagenicité du butadiène nécessite une activation métabolique et les époxydes formés agissent directement au niveau de l'ADN par un mécanisme génotoxique.

La première étape du métabolisme du butadiène est une oxydation en epoxybutène via les cytochromes p450 (CYP2E1 prédomine pour les faibles concentrations). L'epoxybutène peut être conjugué, hydrolysé ou oxydé en de nombreux stéréo-isomères de diepoxybutane. Tous ces métabolites epoxydes contribuent à la mutagenicité et la cancérogénicité du butadiène. Les enzymes qui régulent la formation et l'élimination des époxydes ont un grand polymorphisme génétique dans la population humaine. Ce polymorphisme peut expliquer les différences dans les résultats des études chez l'homme (IARC, 2008).

La formation d'epoxybutène est aussi possible par une myeloperoxydation dans la moelle osseuse, qui pourrait expliquer l'induction de cancers hématopoïétiques chez l'homme et la souris.

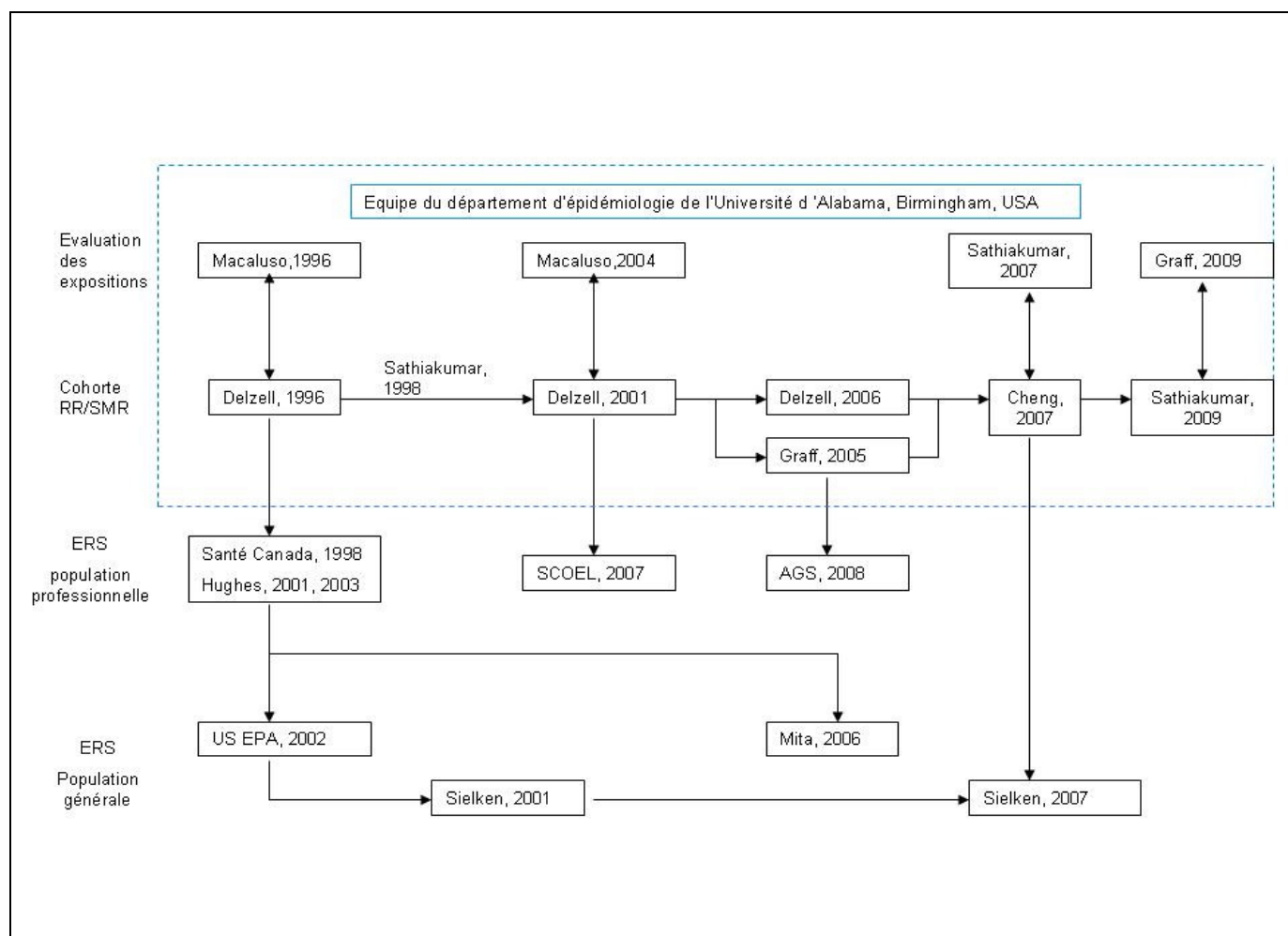
L'effet critique retenu pour le 1,3-butadiène est donc la cancérogénicité, avec induction de leucémie chez l'homme. Le mécanisme génotoxique et mutagène conduit à une approche sans seuil d'effet.

6 Construction des VLEP

En accord avec la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour des cancérogènes sans seuil ; par contre, une analyse de la littérature et en particulier des différents travaux ayant visé à calculer des excès de risques est effectuée pour aider le gestionnaire dans ses choix.

Trois évaluations de risque en milieu professionnel ont été recensées dans la littérature : une menée par Santé Canada (Santé Canada, 2000; Hughes et al., 2001; Hughes et al., 2003), une menée par le SCOEL (SCOEL, 2007) et une par l'AGS (German Committee on Hazardous Substance) (AGS, 2008). Il existe aussi des évaluations de risque en population générale (US EPA, 2002; Mita et al., 2006). Ces évaluations ont toutes en commun le point de départ : les données issues de la cohorte de Delzell, à différents stades de l'évolution de cette cohorte (voir figure 2). A noter que les travaux de l'US EPA ont été revus et critiqués par une société de consultants (Sielken and Valdez-Flores, 2001; Sielken et al., 2007).

Figure 2: Cartographie des études de la littérature effectuées à partir de la cohorte « Delzell »



Le CES VLEP s'est interrogé sur la validité et sur la solidité des données de la cohorte de Delzell pour la construction d'évaluations de risque. Ainsi, il a été confirmé que :

- la causalité du 1,3-butadiène est établie dans l'induction de leucémie chez l'homme par les travaux menés sur cette cohorte, indépendamment du styrène et du DMDTC ;

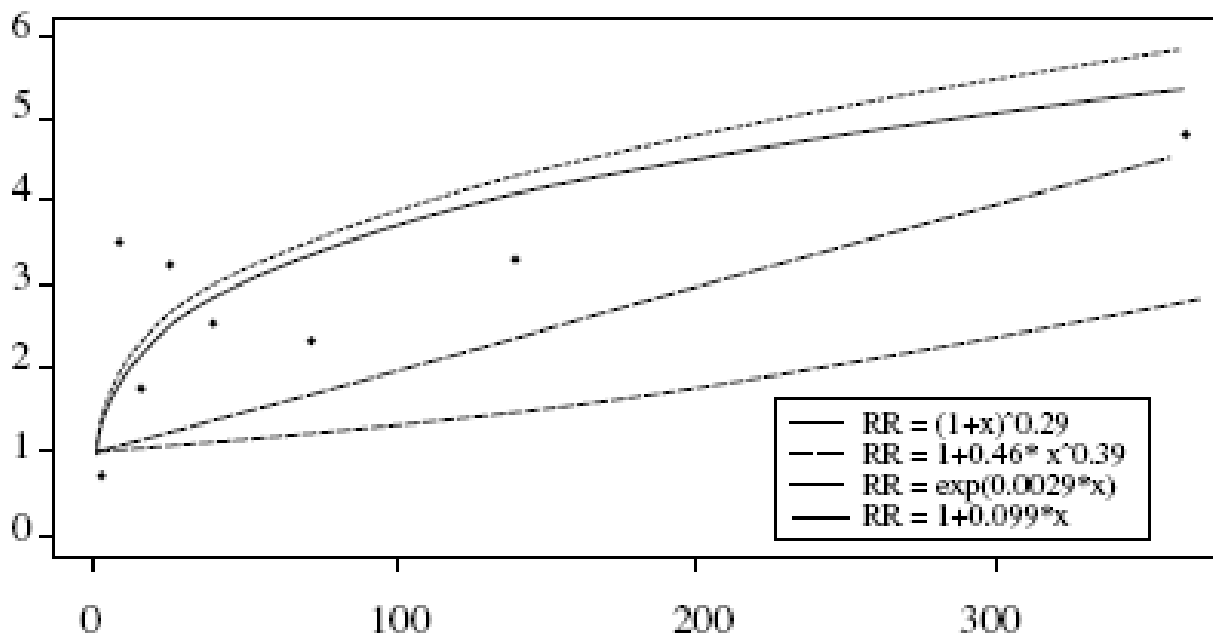
- des précautions ont été émises sur l'incertitude liée à l'évaluation des expositions (Sathiakumar et al., 2007) : ainsi il a été mis en avant de possibles erreurs différentielles pour certains groupes de travailleurs, et une sous estimation générale des niveaux d'exposition ;
- ces incertitudes peuvent avoir une influence sur le calcul des coefficients de risques : les erreurs différentielles vont dans le sens d'une diminution du coefficient de risque observé (diminution du « contraste » exposés-non exposés) et la sous estimation des expositions va dans le sens d'une surévaluation du coefficient de risque observé ;
- ainsi il peut être considéré que les coefficients de risque obtenus à partir de la cohorte de Delzell donnent un bon ordre de grandeur, les incertitudes se compensant ;
- en l'état de la science, il paraît difficile de prendre en compte les pics d'expositions dans les calculs de risque, même si certains travaux en confirment la possible influence dans la survenue des pathologies chez l'homme (Sielken et al., 2007; Cheng et al., 2007) ; en l'état, l'exposition cumulée classiquement utilisée dans ces calculs doit être retenue.

6.1 Evaluation de risque de Santé Canada

Le 1,3-butadiène a été inclus dans la seconde liste de substances prioritaires à examiner dans le cadre de la loi canadienne de protection de l'environnement. Il a donc donné lieu à une évaluation complète des dangers sur la santé humaine et il a été considéré que le butadiène était très probablement un cancérigène chez l'homme et probablement un génotoxique pour les cellules somatiques et germinales chez l'homme. Ainsi il a été proposé une quantification de la relation exposition/réponse pour caractériser les risques chez l'homme (Santé Canada, 2000; Hughes et al., 2001). Ces travaux sont à l'origine d'autres travaux d'évaluation de risque menés par l'US EPA (US EPA, 2002) ou par une équipe japonaise (Mita et al., 2006).

Les résultats de la cohorte Delzell, présentés pour la première fois en 1995, ont été jugés suffisants pour caractériser la relation exposition/réponse entre butadiène et leucémie, avec une évaluation des expositions des sujets de l'étude « d'une qualité extrême ». Les données brutes sur l'exposition cumulative au 1,3-butadiène et au styrène sur 6 usines ont été reprises pour calculer les risques relatifs de décès par leucémies dans cette population. Plusieurs modèles ont été testés (voir figure 3) et les données ont été ajustées sur l'âge, la date de naissance (par regroupement de tranche de 5 ans), la race, le nombre d'années depuis l'embauche et l'exposition au styrène.

Figure 3: rapport de taux observés et courbes ajustées pour la leucémie (Santé Canada, 1998)



Exposition cumulée moyenne au butadiène par année-personne (ppm-années), ajustée pour l'âge, la tranche d'années, la race, le nombre d'années depuis l'embauche et l'exposition au styrène.

Les risques relatifs ont été calculés par rapport aux personnes non exposées de la cohorte. Des analyses ont été effectuées sur l'influence de la prise en compte ou non de l'exposition sur les dernières années dans la survenue des leucémies, sur la prise en compte de taux historiques de leucémies de population témoins et sur la prise en compte de l'exposition médiane ou moyenne ; ces facteurs n'avaient pas d'influence sur les paramètres du modèle (comme la race qui a cependant été conservée dans le modèle final). Les auteurs rapportent que les paramètres de leurs modèles ne sont pas significativement différents de ceux rapportés par Delzell. Ils indiquent que le modèle $RR = (1+x)^\alpha$ est le mieux ajusté aux données, en particulier aux faibles doses. Une « étude de validation » a été effectuée sur les différents modèles, les auteurs rapportant alors que les résultats de cette analyse « réduisent le degré de confiance dans la capacité des modèles de prédire les taux de mortalité due à la leucémie ».

Ensuite, le pouvoir cancérogène (CT01), c'est-à-dire la concentration de butadiène associée à la probabilité par excès de 1% de mourir de leucémie, a été calculée. Ces calculs ont été effectués à l'aide des méthodes basées sur les tables de survies de la population canadienne, en utilisant un modèle dit de « risque proportionnel » (le taux de mortalité dû à une exposition au butadiène correspond au taux historique multiplié par le risque en excès dû à l'exposition). Le scénario d'exposition professionnelle retenu était le suivant : 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 ans de vie professionnelles (probabilité calculée jusqu'à 70 ans).

Les résultats obtenus dans la publication originale sont rapportés dans le tableau 7. Il est proposé de retenir le CT01 de $7,8 \text{ mg.m}^{-3}$, les auteurs jugeant que le modèle 1 est le mieux ajusté aux données. Les auteurs rapportent le fait que, la fourchette des valeurs obtenues par les 4 modèles étant assez étroite augmente la confiance dans les potentiels calculés. De plus, il est à noter que des évaluations de risques ont été faites à partir des données animales et les résultats, même s'ils ne sont pas directement comparables, sont assez cohérents : CT05 de $2,3 \text{ mg.m}^{-3}$ chez la souris (cancer de la glande de Harder) et CT05 de $6,7 \text{ mg.m}^{-3}$ chez le rat (cancers des glandes mammaires).

Tableau 7: Estimation des pouvoirs cancérogènes pour des expositions cumulatives moyennes par personne-année (Santé Canada, 1998)

Modèle	Analyse actuelle		Delzell <i>et al.</i>
	CT _a professionnelle (mg/m ³)	CT _a due à l'environnement (mg/m ³)	CT _a due à l'environnement (mg/m ³)
1. RR = (1 + dose) ^α	7,8	1,7	14,3
2. RR = 1 + β·dose ^α	6,5	1,4	6,4
3. RR = e ^{β·dose}	19,8	4,3	3,1
4. RR = 1 + β·dose	13,8	3,0	4,5

6.2 Evaluation de risque du SCOEL

En accord avec l'évaluation de l'IARC et les données épidémiologiques, le SCOEL considère le 1,3-butadiène comme probablement cancérogène chez l'homme et propose donc une évaluation de risque pour cette substance (SCOEL, 2007). Cette évaluation de risque est basée sur les données de la cohorte Delzell, et plus précisément sur la mise à jour de 2001.

Le SCOEL rapporte que 2 méthodes ont été utilisées pour calculer le coefficient de risque β :

- un modèle linéaire sans seuil où les excès de risque sont de la forme « β X exposition cumulée ». Le coefficient β est obtenu par régression de Poisson sur ce modèle
- un modèle par étape
 - Le nombre de décès supplémentaires a été calculé par une approche utilisant les tables de survie, avec la population masculine d'Angleterre et du pays de Galles comme population de référence, une durée d'exposition professionnelle de 40 ans (entre 20 et 65 ans), la probabilité étant calculée jusqu'à 85 ans. Il est rapporté que le modèle par étape est le plus approprié en faisant référence à un document interne ;
 - Les résultats sont rapportés sous forme de tableau dans lesquelles ont été calculés les différents excès de risque pour tous les risques relatifs donnés dans la publication originale de Delzell (Delzell et al., 2001a), ce qui conduit in fine à des intervalles de valeurs pour un niveau d'exposition cumulée rapportés dans le tableau 8.

Tableau 8: Résultats de l'évaluation de risque du SCOEL, 2007

Estimates on EXCESS DEATHS and SMR based on risk assessment													
TWA (ppm)													
0,1		0,2		0,5		1		2		5		10	
EXCESS		EXCESS		EXCESS		EXCESS		EXCESS		EXCESS		EXCESS	
DEATHS	SMR	DEATHS	SMR	DEATHS	SMR	DEATHS	SMR	DEATHS	SMR	DEATHS	SMR	DEATHS	SMR
-1,02	0,80	-1,02	0,80	-1,02	0,80	-0,09	0,98	-0,47	0,91	-0,05	0,99	1,73	1,34
7,64	2,50	7,64	2,50	7,64	2,50	10,78	3,12	9,88	2,94	11,67	3,30	21,45	5,26

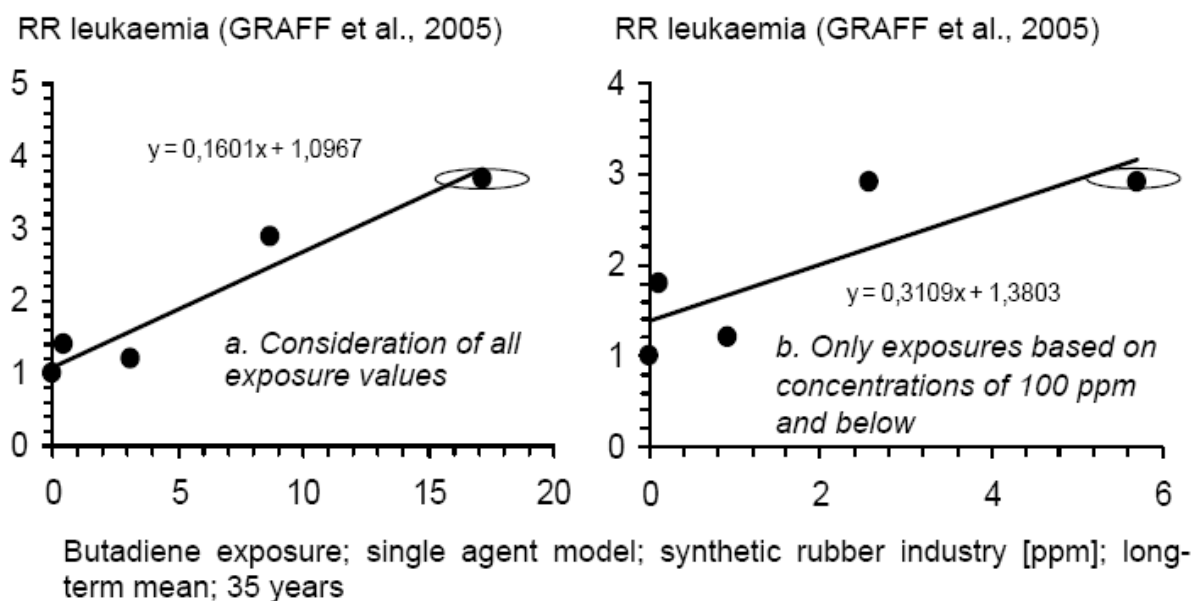
6.3 Evaluation de risque de l'AGS

L'AGS (« Ausschuss für Gefahrstoffe du Baua ou German Committee on Hazardous Substance ») a publié en 2008 un document méthodologique sur les évaluations de risque pour les substances cancérigènes (AGS, 2008) ; le document est illustré de cas pratiques dont celui du 1,3-butadiène.

Les calculs sont basés sur les données d'une mise à jour de la cohorte de Delzell (Graff et al., 2005), les risques relatifs de leucémies dus à des expositions cumulées au 1,3-butadiène étant calculés par régression de Poisson .

Les coefficients de risque ont été calculés et correspondent aux pentes des droites de régression linéaire, calculées à partir des risques relatifs de la publication de Graff (selon différentes modalités de prise en compte des expositions, soit en prenant en compte toutes les expositions cumulées, soit seulement celles inférieures à 100ppm) (figure 4) ; à noter que le modèle retenu ne prend en compte qu'une exposition simple au 1,3-butadiène ajusté sur l'âge et la date d'embauche (pas de prise en compte de l'exposition au styrène au DMDTC).

Figure 4: Droites de régression obtenues à partir des données de la cohorte de Delzell par l'AGS



Pour les calculs des excès de risques, les auteurs retiennent une « valeur arrondie » des 2 pentes à 0,2, soit un excès de risque de 2 pour 1000 pour une exposition à 1ppm pendant 35 ans. Il est rapporté que les calculs d'excès de risque prennent en compte le risque résiduel de leucémie dans la population, rapporté à 1% dans la population masculine américaine et d'autres pays industrialisés, référence à un rapport du Baua (German Federal Institute for Occupational Safety and Health). La durée d'exposition professionnelle retenue est de 35 ans, jugée équivalente à 40 ans par les auteurs. Ainsi les excès de risques sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9: Résultats d'excès de décès par leucémie de l'AGS sur la base des données de Graff 2005

Butadiene concentration; long-term mean; 35-40 years of occupational exposure		Exposure-related lifetime leukaemia risk
ppm	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	
15	33660	3%
5	11220	1%
2	4488	4 to 1000
1	2244	2 to 1000
0.5	1122	1 to 1000
0.05	112	1 to 10,000
0.005	11	1 to 100,000

Les auteurs rapportent que la pente est plus importante lorsque seules les expositions inférieures à 100 ppm sont prises en compte, ce qui « milite contre le rôle des expositions à des pics supérieures à 100 ppm ». Enfin il rappelle « qu'aucune conclusion définitive ne peut être faite sur la forme de la courbe en dessous d'un excès de risque de 1% sur la base d'études épidémiologiques entre exposition à des substances chimiques et risque de cancer ».

6.4 Discussion sur les évaluations de risque

La qualité de la description des 3 approches est variable, l'approche la mieux documentée étant celle de Santé Canada. De plus, les résultats de cette évaluation ont été publiés dans des revues à comité de lecture et les travaux de Santé Canada ont servi de base pour les travaux d'organismes réputés, tels que l'US EPA et d'autres équipes. Enfin, les auteurs sont repartis des données brutes de la cohorte et les limites de ces travaux sont bien discutées, les auteurs ayant cherché à tester la solidité de leur évaluation par différents moyens. Il semble ainsi que les travaux de Santé Canada peuvent être abordés avec un bon niveau de confiance.

Le SCOEL décrit très sommairement sa méthodologie et ne se prononce pas sur les modalités du calcul des excès de risques à retenir préférentiellement dans la publication de Delzell 2001, ce qui conduit à des intervalles de valeurs difficilement interprétables car proches pour les différents niveaux d'exposition.

L'évaluation de l'AGS a été retrouvée comme exemple d'un document méthodologique et des choix faits pour cette évaluation auraient certainement mérités quelques développements supplémentaires, autres que des références à un rapport interne.

Cependant, l'objectif de ces travaux est de donner un ordre de grandeur sur les risques liés à l'exposition en milieu professionnel au 1,3-butadiène et le tableau 10 compare le résultat de ces 3 travaux.

Tableau 10: Comparatif des résultats des évaluations de risque

	Santé Canada	SCOEL	AGS
Niveau de risque (décès supplémentaire par leucémie) associé à une exposition professionnelle de 1ppm	3 pour 1000	De 0 à 11 pour 1000	2 pour 1000
Niveau d'exposition correspondant à un risque de 10^{-4} de décès par leucémie	0,08 mg.m ⁻³		0,1 mg.m ⁻³

Les résultats très similaires de l'approche de l'AGS et de Santé Canada, malgré des modalités de calculs différentes, augmentent le niveau de confiance dans ces évaluations. Les calculs ayant été effectués sur la même cohorte, des résultats divergents auraient été difficiles à interpréter. Il est à souligner que les données de départ des 2 évaluations ne sont pas strictement identiques puisque les données de la cohorte ont été mises à jour entre l'évaluation de Santé Canada et de l'AGS, les résultats de ces derniers confirmant donc que ceux de Santé Canada sont toujours valides en l'état actuel des connaissances.

6.5 Construction de la VLCT

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données quantitatives suffisamment solides sur des expositions court-terme par inhalation pour construire une VLCT, même si le rôle d'exposition à des pics de 1,3-butadiène dans la survenue de pathologie cancéreuse est actuellement très discuté. Ainsi l'exposition des travailleurs à des pics devrait être limitée.

6.6 Mention peau

Très peu de données ont été retrouvées dans la littérature sur un éventuel passage cutané par le 1,3-butadiène ou d'éventuels effets autres qu'irritants par cette voie chez l'homme ou l'animal. Cependant, il ne semble pas que cette voie d'exposition soit un sujet d'inquiétude au vu de la littérature scientifique. De même, il n'a pas été retrouvé dans la littérature de coefficient de pénétration permettant d'appliquer les calculs ECETOC. Au vu de ces différents éléments, le CES VLEP ne recommande pas l'attribution d'une mention peau pour le 1,3-butadiène.

7 Conclusions

Le 1,3-butadiène est un cancérogène avéré chez l'homme, son rôle ayant en particulier été établi dans la survenue de leucémies par des études épidémiologiques. Des métabolites du 1,3-butadiène s'avérant génotoxiques et mutagènes, le CES VLEP a recherché les évaluations de risque sanitaires disponibles pour cet effet cancérogène dans la littérature et conclut que celle menée par Santé Canada en 2000 procure une bonne estimation des risques de décès par leucémies consécutifs à une exposition au 1,3-butadiène.

Ainsi, en extrapolant aux faibles doses les résultats obtenus selon un scénario d'exposition d'exposition professionnelle de 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 ans de vie professionnelle (probabilité calculée jusqu'à 70 ans), le CES VLEP retient.

- un risque de 10^{-3} de décès par leucémie associé à une concentration de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$
- un risque de 10^{-4} de décès par leucémie associé à une concentration de $0,08 \text{ mg.m}^{-3}$
- un risque de 10^{-5} de décès par leucémie associé à une concentration de $0,008 \text{ mg.m}^{-3}$

A défaut de pouvoir construire une VLCT par manque de données quantitatives sur l'exposition court terme, les recommandations générales devront s'appliquer pour protéger les travailleurs d'une exposition à des pics de 1,3-butadiène, qui, par ailleurs, pourrait avoir un rôle dans la genèse des leucémies (hypothèse débattue dans la littérature).

Enfin, il n'est pas recommandé de retenir une mention peau pour le 1,3-butadiène, sa pénétration cutanée semblant négligeable.

8 Bibliographie

Adler, I. D., J. Cao, J. G. Filser, P. Gassner, W. Kessler, U. Kliesch, A. Neuhauser-Klaus, and M. Nüsse, 1994, Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice: *Mutat.Res*, v. 309, no. 2, p. 307-314.

AGS. Risk figures and exposure-risk relationships in activities involving carcinogenic hazardous substances . Announcement 910. 2008. Joint Ministerial Gazette (GMBI), German Federal Ministry of Labour and Social Affairs (BMAS).

Albertini, R. J. et al., 2003, Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3-butadiene: a transitional epidemiologic study: *Research Report (Health Effects Institute)*, no. 116, p. 1-141.

Albertini, R. J. et al., 2007, Molecular epidemiological studies in 1,3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons: *Chemico-Biological Interactions*, v. 166, no. 1-3, p. 63-77.

Ammenheuser, M. M., W. E. Bechtold, S. Z. bdel-Rahman, J. I. Rosenblatt, D. A. Hastings-Smith, and J. B. Ward, Jr., 2001, Assessment of 1,3-butadiene exposure in polymer production workers using HPRT mutations in lymphocytes as a biomarker: *Environ Health Perspect.*, v. 109, no. 12, p. 1249-1255.

Bond, J. A., A. R. Dahl, R. F. Henderson, and L. S. Birnbaum, 1987, Species differences in the distribution of inhaled butadiene in tissues: *Am.Ind.Hyg Assoc.J*, v. 48, no. 10, p. 867-872.

Bond, J. A., A. R. Dahl, R. F. Henderson, J. S. Dutcher, J. L. Mauderly, and L. S. Birnbaum, 1986, Species differences in the disposition of inhaled butadiene: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, v. 84, no. 3, p. 617-627.

Bond, J. A., O. S. Martin, L. S. Birnbaum, A. R. Dahl, R. L. Melnick, and R. F. Henderson, 1988, Metabolism of 1,3-butadiene by lung and liver microsomes of rats and mice repeatedly exposed by inhalation to 1,3-butadiene: *Toxicol.Lett.*, v. 44, no. 1-2, p. 143-151.

Cheng, H., N. Sathiakumar, J. Graff, R. Matthews, and E. Delzell, 2007, 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships: *Chemico-Biological Interactions*, v. 166, no. 1-3, p. 15-24.

Cheng, S. F., M. L. Chen, P. C. Hung, C. J. Chen, and I. F. Mao, 2004, Olfactory loss in poly (acrylonitrile-butadiene-styrene) plastic injection-moulding workers: *Occup.Med.(Lond)*, v. 54, no. 7, p. 469-474.

Christian, M. S., 1996, Review of reproductive and developmental toxicity of 1,3-butadiene: *Toxicology*, v. 113, no. 1-3, p. 137-143.

Dahl, A. R., J. D. Sun, L. S. Birnbaum, J. A. Bond, W. C. Griffith, Jr., J. L. Mauderly, B. A. Muggenburg, P. J. Sabourin, and R. F. Henderson, 1991, Toxicokinetics of inhaled 1,3-butadiene in monkeys: comparison to toxicokinetics in rats and mice: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, v. 110, no. 1, p. 9-19.

- Delzell, E., M. Macaluso, N. Sathiakumar, and R. Matthews, 2001a, Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry: *Chemico-Biological Interactions*, v. 135-136, p. 515-534.
- Delzell, E., M. Macaluso, N. Sathiakumar, and R. Matthews, 2001b, Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry: *Chem.Biol.Interact*, v. 135-136, p. 515-534.
- Delzell, E., N. Sathiakumar, M. Hovinga, M. Macaluso, J. Julian, R. Larson, P. Cole, and D. C. Muir, 1996, A follow-up study of synthetic rubber workers: *Toxicology*, v. 113, no. 1-3, p. 182-189.
- Delzell, E., N. Sathiakumar, J. Graff, M. Macaluso, G. Maldonado, and R. Matthews, 2006, An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers: *Research Report (Health Effects Institute)*, no. 132, p. 1-63.
- Divine, B. J., 1990, An update on mortality among workers at a 1,3-butadiene facility--preliminary results: *Environ.Health Perspect.*, v. 86, p. 119-128.
- Divine, B. J., and C. M. Hartman, 1996, Mortality update of butadiene production workers: *Toxicology*, v. 113, no. 1-3, p. 169-181.
- Divine, B. J., and C. M. Hartman, 2001, A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility: *Chemico-Biological Interactions*, v. 135-136, p. 535-553.
- Divine, B. J., J. K. Wendt, and C. M. Hartman, 1993, Cancer mortality among workers at a butadiene production facility: *IARC Sci.Publ.*, no. 127, p. 345-362.
- Downs, T. D., M. M. Crane, and K. W. Kim, 1987, Mortality among workers at a butadiene facility: *Am.J.Ind.Med.*, v. 12, no. 3, p. 311-329.
- European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report. 1,3-butadiene. 2002. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
- Graff, J. J., N. Sathiakumar, M. Macaluso, G. Maldonado, R. Matthews, and E. Delzell, 2005, Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality: *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, v. 47, no. 9, p. 916-932.
- Graff, J. J., N. Sathiakumar, M. Macaluso, G. Maldonado, R. Matthews, and E. Delzell, 2009, The effect of uncertainty in exposure estimation on the exposure-response relation between 1,3-butadiene and leukemia: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 6, no. 9, p. 2436-2455.
- Hackett P.L., McClanahan B.J., Brown M.G., Evanoff J.J., Rowe S.E., McClanahan B.J., Buschbom R.L., Decker J.R., Rommereim R.L., Westerberg R.B. Sperm-head morphology study in B6C3F₁ mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene Prepared for National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program. NIH-Y01-ES-70153. 1988. Richland, WA, Pacific Northwest Laboratory.
- Hackett P.L., Sikov M.R., Mast T.J., Brown M.G., Buschbom R.L., Clark M.L., Decker J.R., Evanoff J.J., Rommereim R.L., Rowe S.E., Westerberg R.B. Inhalation Developmental Toxicology Studies of 1,3-Butadiene in the Rat Prepared for the National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program. NIH-401-ES-40131. 1987. Richland, Washington, Pacific Northwest Laboratory.

- Hayes, R. B. et al., 2001, Markers for carcinogenicity among butadiene-polymer workers in China: *Chem.Biol.Interact.*, v. 135-136, p. 455-464.
- Henderson, R. F., W. E. Bechtold, P. J. Sabourin, K. R. Maples, and A. R. Dahl, 1993, Species differences in the metabolism of 1,3-butadiene in vivo: *IARC Sci.Publ.*, no. 127, p. 57-64.
- Henderson, R. F., J. R. Thornton-Manning, W. E. Bechtold, and A. R. Dahl, 1996, Metabolism of 1,3-butadiene: species differences: *Toxicology*, v. 113, no. 1-3, p. 17-22.
- Himmelstein, M. W., J. F. Acquavella, L. Recio, M. A. Medinsky, and J. A. Bond, 1997, Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene: *Crit Rev.Toxicol.*, v. 27, no. 1, p. 1-108.
- Hughes, K., M. E. Meek, and M. Walker, 2001, Health risk assessment of 1,3-butadiene as a Priority Substance in Canada: *Chemico-Biological Interactions*, v. 135-136, p. 109-135.
- Hughes, K., M. E. Meek, M. Walker, and R. Beauchamp, 2003, 1,3-Butadiene: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis: *Journal of Toxicology and Environmental Health.Part B, Critical Reviews*, v. 6, no. 1, p. 55-83.
- IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). Volume 97. 2008. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Irvine L.F.H. 1,3-Butadiene: Inhalation Teratogenicity Study In The Rat Prepared for The International Institute of Synthetic Rubber Producers. 1981. Harrogate, England, Inc.Hazleton Laboratories Europe Ltd.
- Khalil, M., M. Abudiab, and A. E. Ahmed, 2007, Clinical evaluation of 1,3-butadiene neurotoxicity in humans: *Toxicol.Ind.Health*, v. 23, no. 3, p. 141-146.
- Laib, R. J., M. Tucholski, J. G. Filser, and G. A. Csanady, 1992, Pharmacokinetic interaction between 1,3-butadiene and styrene in Sprague-Dawley rats: *Arch.Toxicol.*, v. 66, no. 5, p. 310-314.
- Liu, S., L. Ao, B. Du, Y. Zhou, J. Yuan, Y. Bai, Z. Zhou, and J. Cao, 2008, HPRT mutations in lymphocytes from 1,3-butadiene-exposed workers in China: *Environ Health Perspect.*, v. 116, no. 2, p. 203-208.
- Lovreglio, P., N. Bukvic, S. Fustinoni, A. Ballini, I. Drago, V. Foa, G. Guanti, and L. Soleo, 2006, Lack of genotoxic effect in workers exposed to very low doses of 1,3-butadiene: *Arch.Toxicol.*, v. 80, no. 6, p. 378-381.
- Macaluso, M., R. Larson, E. Delzell, N. Sathiakumar, M. Hovinga, J. Julian, D. Muir, and P. Cole, 1996, Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry: *Toxicology*, v. 113, no. 1-3, p. 190-202.
- Macaluso, M., R. Larson, J. Lynch, S. Lipton, and E. Delzell, 2004, Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene, and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers: *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, v. 1, no. 6, p. 371-390.
- Matanoski, G., M. Francis, A. Correa-Villasenor, E. Elliott, C. Santos-Burgoa, and L. Schwartz, 1993, Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers: *IARC Sci.Publ.*, no. 127, p. 363-374.

Matanoski, G. M., C. Santos-Burgoa, and L. Schwartz, 1990, Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982): *Environ Health Perspect.*, v. 86, p. 107-117.

McMichael, A. J., R. Spirtas, and L. L. Kupper, 1974, An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72: *J.Occup.Med.*, v. 16, no. 7, p. 458-464.

Meinhardt, T. J., R. A. Lemen, M. S. Crandall, and R. J. Young, 1982, Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies: *Scand.J Work Environ Health*, v. 8, no. 4, p. 250-259.

Mita, K., H. Higashino, H. Yoshikado, and J. Nakanishi, 2006, Estimating ambient concentration and cancer risk for 1,3-butadiene in Japan: *Environmental Sciences: An International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, v. 13, no. 1, p. 1-13.

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

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

Osterman-Golkar, S. M., J. A. Bond, J. B. Ward, Jr., and M. S. Legator, 1993, Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene: *IARC Sci.Publ.*, no. 127, p. 127-134.

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

Owen, P. E., J. R. Glaister, I. F. Gaunt, and D. H. Pullinger, 1987, Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats: *Am.Ind.Hyg.Assoc.J.*, v. 48, no. 5, p. 407-413.

Preston, R. J., 2007, Cancer risk assessment for 1,3-butadiene: data integration opportunities: *Chemico-Biological Interactions*, v. 166, no. 1-3, p. 150-155.

Santé Canada. Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport dévaluation: butadiène (édition révisée). En40-215/52F. 2000. Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux.

Santos-Burgoa, C., G. M. Matanoski, S. Zeger, and L. Schwartz, 1992, Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers: *Am.J Epidemiol.*, v. 136, no. 7, p. 843-854.

Sathiakumar, N., E. Delzell, M. Hovinga, M. Macaluso, J. A. Julian, R. Larson, P. Cole, and D. C. Muir, 1998, Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers: *Occupational and Environmental Medicine*, v. 55, no. 4, p. 230-235.

Sathiakumar, N., J. Graff, M. Macaluso, G. Maldonado, R. Matthews, and E. Delzell, 2005, An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers: *Occupational and Environmental Medicine*, v. 62, no. 12, p. 822-829.

Sathiakumar, N., I. Brill, and E. Delzell, 2009, 1,3-Butadiene, Styrene and Lung Cancer Among Synthetic Rubber Industry Workers: *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*.

Sathiakumar, N., and E. Delzell, 2009, A Follow-Up Study of Mortality Among Women in the North American Synthetic Rubber Industry: *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*.

Sathiakumar, N., E. Delzell, H. Cheng, J. Lynch, W. Sparks, and M. Macaluso, 2007, Validation of 1,3-butadiene exposure estimates for workers at a synthetic rubber plant: *Chemico-Biological Interactions*, v. 166, no. 1-3, p. 29-43.

SCOEL. Risk assessment for 1,3-butadiene. SCOEL/SUM/75. 2007. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

Selzer, R. R., and A. A. Elfarra, 1996, Synthesis and biochemical characterization of N1-, N2-, and N7-guanosine adducts of butadiene monoxide: *Chem.Res Toxicol.*, v. 9, no. 1, p. 126-132.

Sielken, R. L., and C. Valdez-Flores, 2001, Dose-response implications of the University of Alabama study of lymphohematopoietic cancer among workers exposed to 1,3-butadiene and styrene in the synthetic rubber industry: *Chemico-Biological Interactions*, v. 135-136, p. 637-651.

Sielken, R. L., C. Valdez-Flores, M. L. Gargas, C. R. Kirman, M. J. Teta, and E. Delzell, 2007, Cancer risk assessment for 1,3-butadiene: dose-response modeling from an epidemiological perspective: *Chemico-Biological Interactions*, v. 166, no. 1-3, p. 140-149.

Sorsa, M., K. Autio, N. A. Demopoulos, H. Jarventaus, P. Rossner, R. J. Sram, G. Stephanou, and D. Vlachodimitropoulos, 1994, Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene: *Mutat.Res*, v. 309, no. 2, p. 321-326.

Thornton-Manning, J. R., A. R. Dahl, M. L. Allen, W. E. Bechtold, W. C. Griffith, Jr., and R. F. Henderson, 1998, Disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats following exposures to 8000 ppm 1,3-butadiene: comparisons with tissue epoxide concentrations following low-level exposures: *Toxicol.Sci.*, v. 41, no. 2, p. 167-173.

Thornton-Manning, J. R., A. R. Dahl, W. E. Bechtold, W. C. Griffith, Jr., and R. F. Henderson, 1997, Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation: *Toxicology*, v. 123, no. 1-2, p. 125-134.

Tsai, S. P., F. S. Ahmed, J. D. Ransdell, J. K. Wendt, and R. P. Donnelly, 2005, A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to 1,3 butadiene: *J.Occup.Environ.Hyg.*, v. 2, no. 10, p. 508-515.

US EPA. Health Assessment of 1,3-Butadiene . EPA/600/P-98/001F. 2002. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.

Uuskula, M., H. Jarventaus, A. Hirvonen, M. Sorsa, and H. Norppa, 1995, Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes: *Carcinogenesis*, v. 16, no. 4, p. 947-950.

Zhang, L. et al., 2004, Lack of increased genetic damage in 1,3-butadiene-exposed Chinese workers studied in relation to EPHX1 and GST genotypes: *Mutat.Res*, v. 558, no. 1-2, p. 63-74.

Annexes de la partie A

Annexe A1 : Résultats de l'étude NTP 1984

	0	625 ppm	1250 ppm	0	625 ppm	1250 ppm
Hémangiosarcome du cœur avec métastases	0/50	16/49 (p<0.001)	7/49 (p=0.006)	0/50	11/48 (p<0.001)	18/49 (p<0.001)
Lymphomes malins	0/50	23/50 (p<0.001)	29/50 (p<0.001)	1/50	10/49 (p=0.003)	10/49 (p=0.003)
Adénomes ou carcinomes pulmonaires	2/50	14/49 (p<0.001)	15/49 (p<0.001)	3/49	12/48 (p=0.01)	23/49 (p<0.001)
Papillomes ou carcinomes du pré-estomac	0/50	7/40 (p=0.003)	1/44 (p=0.47)	0/49	5/42 (p=0.018)	10/49 (p<0.001)

Annexe A2 : Résultats de l'étude NTP 1993

Survie et incidence des tumeurs chez les souris exposées au butadiène pendant 2 ans

Dose d'exposition en ppm	0	6.25	20	62.5	200	625
Males						
Effectif initial	70	70	70	70	70	90
Nombre de survivants	35	39	24	22	3	0
Lymphomes	4 (8%) ^b	3 (6%)	8 (19%)	11 (25%) ^c	9 (27%) ^c	69 (97%) ^c
Hemangiosarcomes du cœur	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	5 (13%) ^c	20 (57%) ^c	6 (53%) ^c
Adénomes et carcinomes pulmonaires	22 (46%)	23 (48%)	20 (45%)	33 (72%) ^c	42 (87%) ^c	12 (73%) ^c
Papillomes et carcinomes du pré-estomac	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	5 (13%)	12 (36%) ^c	13 (75%) ^c
Adénome et adénocarcinome de la glande de Harder	6 (13%)	7 (15%)	11 (25%)	24 (53%) ^c	33 (77%)	7 (58%) ^c
Adénome et carcinome hépatiques	31 (55%)	27 (54%)	35 (68%)	32 (69%)	40 (87%) ^c	12 (75%)
Adénomes ou carcinomes de la glande prépucciale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (17%) ^c	0 (0%)
Femelles						
Effectif initial	70	70	70	70	70	90
Nombre de survivants	37	33	24	11	0	0
Lymphomes	10 (20%)	14 (30%)	18 (41%) ^c	10 (26%)	19 (58%) ^c	43 (89%) ^c
Hemangiosarcomes du cœur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	20 (64%) ^c	26 (84%) ^c

Adénomes et carcinomes pulmonaires	4 (8%)	15 (32%) ^c	19 (44%) ^c	27 (61%) ^c	32 (81%) ^c	25 (83%) ^c
Papillomes et carcinomes du pré-estomac	2 (4%)	2 (4%)	3 (8%)	4 (12%)	7 (31%) ^c	28 (85%) ^c
Adénome et adénocarcinome de la glande de Harder	9 (18%)	10 (21%)	7 (17%)	16 (40%) ^c	22 (67%) ^c	7 (48%) ^c
Adénome et carcinome hépatiques	17 (35%)	20 (41%)	23 (52%) ^c	24 (60%) ^c	20 (68%) ^c	3 (28%)
Adénocarcinomes de la glande mammaire	0 (0%)	2 (4%)	2 (5%)	6 (16%) ^c	13 (47%) ^c	13 (66%) ^c
Tumeurs de l'ovaire (bénignes et malignes)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (24%) ^c	11 (44%) ^c	6 (44%)

b : taux de tumeurs ajusté en fonction de la mortalité entre parenthèse

c : $p < 0.05\%$

Taux de survie et incidence des tumeurs chez les mâles exposés pendant un temps moins long

	0 ppm	200 ppm 40 sem	312 ppm 52 sem	625 ppm 13 sem	625 ppm 26 sem
Effectif initial	70	50	50	50	50
Nombre de survivants	35	9	1	5	0
Lymphomes	4 (8%) ^b	12 (35%) ^c	15 (55%) ^c	24 (61%) ^c	37 (90%) ^c
Hemangiosarcomes du cœur	0 (0%)	15 (47%) ^c	33 (87%) ^c	7 (31%) ^c	13 (76%) ^c
Adénomes et carcinomes pulmonaires	22 (46%)	35 (88%) ^c	32 (88%) ^c	27 (87%) ^c	18 (89%) ^c
Papillomes et carcinomes du pré-estomac	1 (2%)	6 (20%) ^c	13 (52%) ^c	8 (33%) ^c	11 (63%) ^c
Adénome et adénocarcinome de la glande de Harder	6	27	28	23	11

	(13%)	(72%) ^c	(86%) ^c	(82%) ^c	(70%) ^c
Adénomes ou carcinomes de la glande prépuçiale	0 (0%)	1 (3%)	4 (21%) ^c	5 (21%) ^c	3 (31%) ^c
Adénome rénal	0 (0%)	5 (16%) ^c	3 (15%) ^c	1 (5%)	1 (11%)

b : taux de tumeurs ajusté en fonction de la mortalité entre parenthèse

c : $p < 0.05\%$

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1 Présentation et discussion des méthodes de mesure

Les méthodes de mesure recensées sont présentées dans le tableau ci-dessous, ainsi que les protocoles similaires mettant en œuvre ces méthodes. Le classement en catégorie 1 ou 2 est réalisé en fonction de la conformité des méthodes aux exigences de performance de l'EN 482 :2006, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait)
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Remarque : Les conclusions de l'expertise sur les effets sur la santé liés à une exposition au 1,3-butadiène sont les suivantes :

« En extrapolant dans les faibles doses les résultats obtenus selon un scénario d'exposition de travailleurs, il est retenu :

- un risque de 10^{-3} de décès par leucémie associé à une concentration de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$
- un risque de 10^{-4} de décès par leucémie associé à une concentration de $0,08 \text{ mg.m}^{-3}$
- un risque de 10^{-5} de décès par leucémie associé à une concentration de $0,008 \text{ mg.m}^{-3}$

A défaut de pouvoir construire une VLCT par manque de données quantitatives sur l'exposition court terme, les recommandations générales devront s'appliquer pour protéger les travailleurs d'une exposition à des pics de 1,3-butadiène, qui, par ailleurs, pourrait avoir un rôle dans la genèse des leucémies (hypothèse débattue dans la littérature). »

Tableau récapitulatif des méthodes et protocoles similaires recensés

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	NIOSH 1024 - issue 2 : 1994 INRS Metropol 076 - 2003 MDHS 96 : 2000 (*) NF X 43-267 : 2004 (*)	<u>1</u>
2	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol – désorption CS ₂ – analyse par GC/FID	OSHA 56 : 1985	<u>1</u>
3	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID	MDHS 88 : 1997	2
4	Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 53/2 : 2003	<u>1</u>
5	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 63/2 : 2005 MDHS 80 : 1995	<u>1</u>
6	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par HSGC/FID (chromatographie gazeuse par espace de tête avec détection FID)	BGI 505-26 ^E : 1985	2

(*) Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils et renvoient au protocole NIOSH 1024 ou INRS Metropol 074 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

Dans les paragraphes suivants, les méthodes classées en catégorie 1 font l'objet d'une évaluation détaillée de leur qualité et leur applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP-8h ou VLCT). Cette évaluation est basée notamment sur les critères mentionnés en annexe 1.

Les méthodes classées en catégorie 2 ne sont pas explicitées en détail.

1.1 Méthodes classées en catégorie 1

1.1.1 Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID (méthode 1)

Cette méthode est décrite en détail dans les protocoles NIOSH 1024 et INRS Metropol 076.

La différence majeure entre les deux protocoles étant la capacité des tubes de charbon actif (NIOSH 104 : tube de 400/200mg et INRS Metropol 076 : tube de 100/50 mg).

Étendue de mesurage :

L'étendue de mesurage a été validée sur une plage de 0,19 à 19 mg.m⁻³ pour le protocole NIOSH 1024 et 0,22 à 8,8 mg.m⁻³ pour le protocole INRS Metropol 076.

L'étendue de mesurage validée ne permet pas de couvrir le domaine 0,1 à 2 fois les valeurs de concentrations correspondant aux excès de risque de décès par leucémie de 10⁻³ (0,08 mg.m⁻³), 10⁻⁴ (0,08 mg.m⁻³) ou 10⁻⁵ (0,008 mg.m⁻³).

Néanmoins compte tenu des limites de quantification, de 0,04 mg.m⁻³ (NIOSH 1024) ou 0,018 mg.m⁻³ (INRS Metropol 076), il semble que la méthode puisse être validée sur le domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VLEP-8h correspondant à un ERI de 10⁻³, soit 0,8 mg.m⁻³.

Incertitudes:

Le protocole NIOSH 1024 présente les données d'incertitudes suivantes : Justesse : ± 11,32, précision 6%, biais : +0,1%.

Les données sont issues de tests réalisés non détaillés dans le protocole.

Limite de détection

NIOSH 1024 : La limite de détection est de 0,2 µg de 1,3-butadiène sur le tube soit :

- 0,008 mg.m⁻³ pour 25 L d'air prélevé (volume d'air recommandé pour le suivi d'une VLEP-8h)
- 0,027 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé (volume d'air minimum pour le suivi d'une VLCT-15min)

INRS Metropol 076 : La limite de détection est de 0,18µg de 1,3-butadiène sur le tube soit :

- 0,006 mg.m⁻³ pour 30 L d'air prélevé (volume d'air recommandé pour le suivi d'une VLEP-8h)

Limite de quantification :

NIOSH 1024 : La limite de quantification est de 1 µg de 1,3-butadiène sur le tube soit :

- 0,04 mg.m⁻³ pour 25 L d'air prélevé (volume d'air recommandé pour le suivi d'une VLEP-8h)
- 0,133 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé (volume d'air minimum pour le suivi d'une VLCT-15min)

INRS Metropol 076 : La limite de quantification n'est pas précisée dans le protocole. Néanmoins, en estimant qu'elle est égale à trois fois la limite de détection, alors la limite de quantification est de 0,54 µg de 1,3-butadiène sur le tube soit :

- 0,018 mg.m⁻³ pour 30 L d'air prélevé (volume d'air recommandé pour le suivi d'une VLEP-8h)

Efficacité de désorption :

NIOSH 1024 : Le coefficient de désorption a été déterminé par dopage avec des quantités correspondant à des prélèvements de 25L d'air effectués à des concentrations de 0,04 mg.m⁻³, 0,176 mg.m⁻³, 0,72 mg.m⁻³, 5 mg.m⁻³ et 19,2 mg.m⁻³ de 1,3-butadiène.

Les coefficients de désorption correspondants sont respectivement de 67%, 68%, 75%, 102% et 97%.

L'étude n'est pas détaillée dans le protocole NIOSH 1024, seuls sont rapportés les résultats. Il est à noter qu'en dessous de 0,9 mg.m⁻³ l'efficacité de désorption est inférieure à 75%.

INRS Metropol 076 : la valeur moyenne du K_T sur la plage 0,22 à 8,8 mg.m^{-3} est de 100,3% (écart-type 1,6%). Ce coefficient a été déterminé par dopage de tube.

Capacité de piégeage et volume de claquage

NIOSH 1024 : La capacité de piégeage a été étudiée à partir de test réalisés sous atmosphère contrôlée : humidité relative : 80%, concentration en 1,3-butadiène de 126 mg.m^{-3} . Dans ces conditions le volume de claquage est de 31L, ce qui correspond à 3,8 mg de 1,3-butadiène sur le tube.

Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique du 1,3-butadiène au travers du choix des conditions chromatographiques assurant une séparation optimale permettant de s'affranchir de la présence des interférents (le protocole NIOSH 1024 cite le pentane, le méthylacétylène et le 1,1-dichloroéthylène comme étant des interférents à forte concentration). Ces conditions garantissent la spécification de la méthode.

Etude de conservation de l'échantillon

Le protocole NIOSH 1024 précise que les échantillons sont stables environ 2 mois s'ils sont conservés à -4°C (étude réalisée à partir de nombreux échantillons dopés à différents niveaux de concentration (0,8 à 26,5 mg.m^{-3}))

Le protocole INRS Metropol 076 précise que les échantillons sont stables 8 jours à température ambiante (taux de récupération moyen de 97,8% sur la plage 0,22 – 8,8 mg.m^{-3}).

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à 5*VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).

La norme EN 482 :2006 préconise un domaine de validation de 0,5 à 2 fois la valeur limite court terme pour qu'une méthode soit applicable pour le suivi d'une VLCT.

En considérant un seuil court terme de 5 fois le niveau de concentration correspondant aux excès de risque de 10^{-3} , 10^{-4} et 10^{-5} c'est-à-dire un seuil court terme respectivement de 4, 0,4 et 0,04 mg.m^{-3} et en comparant la limite de quantification de chaque protocole avec la quantité qui serait piégée sur le tube en prélevant un volume d'air correspondant à un prélèvement de 15min à une concentration égale à la moitié des seuils courts termes au débit préconisé par chaque protocole, il est possible d'en déduire la capacité de la méthode pour le suivi d'une valeur court terme.

Le tableau suivant récapitule les différentes situations envisagées :

Excès de risque		10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
Concentration (mg.m^{-3})		0,8	0,08	0,008
Seuil court terme (=5*concentration) (mg.m^{-3})		4	0,4	0,04
0,5 * seuil court terme (mg.m^{-3})		2	0,2	0,02
NIOSH 1024	Quantité piégée avec un volume d'air prélevé de 7,5L (correspond à un prélèvement de 15 min à 0,5 L.min^{-1}) (μg)	15	1,5	0,15
	LQ (μg)	1		
Metropol 076	Quantité piégée avec un volume d'air prélevé de 15L (correspond à un prélèvement de 15 min à 1 L.min^{-1} (débit de prélèvement maximum recommandé par le protocole INRS Metropol 076)) (μg)	30	3	0,3
	LQ (μg)	0,54		

La méthode est donc applicable pour le suivi d'une valeur de 5 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10^{-4} et mesurée sur 15min.

Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées pour mesurer des concentrations comprises entre 0,08 et 0,1.6 mg.m^{-3} de 1,3-butadiène, soit 0,1 à 2 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10^{-3} (voir étendue de mesurage).

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

1.1.2 Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol - désorption CS₂ – analyse par GC/FID (méthode 2)

Cette méthode est décrite en détail dans le protocole OSHA 52 : 1985.

Étendue de mesurage :

L'étendue de mesurage a été validée sur une plage de 1,3 à 4,4 mg.m^{-3} .

Elle ne permet pas de couvrir le domaine préconisé par l'EN 482, c'est-à-dire 0,1 à 2 fois les valeurs de concentration correspondant aux excès de risque de 10^{-3} , 10^{-4} ou 10^{-5} (respectivement 0,8 mg.m^{-3} , 0,08 mg.m^{-3} ou 0,008 mg.m^{-3}).

Néanmoins, compte tenu de la limite de quantification de 1,03 μg , et de la capacité du tube de 21,1 μg la méthode devrait pouvoir être validée sur la plage de concentrations 0,1 à 2*VLEP-8h correspondant à un ERI de 10^{-3} , en augmentant le volume de prélèvement :

- La durée de prélèvement courte (1h) devrait pouvoir être augmentée : un prélèvement de 24L (8h de prélèvement au débit préconisé) à 2*VLEP-8h correspond à une capacité de 0,19 à 19 μg ce qui ne dépasse pas la capacité du tube qui a été déterminée à 21,1 μg .
- En augmentant le volume à 24L, la limite de quantification diminue à 0,04 mg.m^{-3} .

Toutefois ce point devra être validé par le laboratoire souhaitant mettre en œuvre la méthode.

Incertitudes:

La fidélité est de $\pm 12,7 \%$.

Limite de détection

La limite de détection, déterminée par dopage de tube, est de 0,60 μg de 1,3-butadiène sur le tube, ce qui correspond à une concentration de 0,2 mg.m^{-3} pour un prélèvement de 3L.

Limite de quantification :

La limite de quantification, déterminée par dopage de tube, est de 1,03 μg de 1,3-butadiène sur le tube, ce qui correspond à une concentration de 0,343 mg.m^{-3} pour un prélèvement de 3L.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption a été déterminée par dopage de tube à des niveaux de concentration de 1,3 à 4,4 mg.m⁻³. Le coefficient de désorption moyen sur cette plage de concentration est de 96,4%.

Capacité de piégeage et volume de claquage :

La capacité de piégeage et le volume de claquage ont été étudiés à partir de prélèvements réalisés en atmosphère contrôlée : concentration en 1,3-butadiène de 4,4 mg.m⁻³, humidité relative de 80%, température de 23°C, prélèvement réalisé à 0,05 L.min⁻¹. Dans ces conditions le volume de claquage est de 4,5L, ce qui correspond à une quantité de 1,3-butadiène sur le tube de 21,1 µg.

Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique du 1,3-butadiène au travers du choix des conditions chromatographiques assurant une séparation optimale permettant de s'affranchir de la présence des interférents. Ces conditions garantissent la spéciation de la méthode.

Etude de conservation de l'échantillon

Une étude de conservation a été réalisée sur des échantillons prélevés en atmosphère contrôlée (concentration en 1,3-butadiène : 2,2 mg.m⁻³, humidité relative de 75%, température de 25°C). Dans ces conditions le taux de récupération est supérieur à 77% pour des échantillons stockés 17 jours à température ambiante, et supérieur à 94% pour des échantillons stockés 18 jours à -25°C.

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à 5*VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).

Dans l'hypothèse d'un prélèvement de 15 min à 0,05L.min⁻¹, à un niveau de concentration de 0,5 mg.m⁻³ (5 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10⁻⁴), alors la quantité de 1,3-butadiène sur le tube serait de 0,67 µg. Cette quantité est inférieure à la limite de quantification mais supérieure à la limite de détection.

En considérant un seuil court terme de 5 fois le niveau de concentration correspondant aux excès de risque de 10⁻³, 10⁻⁴ et 10⁻⁵ c'est-à-dire un seuil court terme respectivement de 4, 0,4 et 0,04 mg.m⁻³ et en comparant la limite de quantification de chaque protocole avec la quantité qui serait piégée sur le tube en prélevant un volume d'air correspondant à un prélèvement de 15min à une concentration égale à la moitié des seuils courts termes au débit préconisé, il est possible d'en déduire la capacité de la méthode pour le suivi d'une valeur court terme.

Le tableau suivant récapitule les différentes situations envisagées :

Excès de risque	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
Concentration (mg.m ⁻³)	0,8	0,08	0,008
Seuil court terme (=5*concentration) (mg.m ⁻³)	4	0,4	0,04
0,5 * seuil court terme (mg.m ⁻³)	2	0,2	0,02
Quantité piégée avec un volume d'air prélevé de 0,75L (correspond à un prélèvement de 15 min à 0,05 L.min ⁻¹) (µg)	1,5	0,15	0,015
LQ (µg)	1,03		

La méthode est donc applicable pour le suivi d'une valeur de 5 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10⁻³ et mesurée sur 15min.

Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées pour mesurer des concentrations comprises entre 0,01 et 0,2 mg.m⁻³ de 1,3-butadiène, soit 0,1 à 2 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10⁻⁴.

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

1.1.3 Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 4)

Cette méthode est décrite en détail dans le protocole MDHS 53/2 : 2003.

La méthode consiste à prélever par pompage un volume d'air connu à travers un tube adsorbant. L'échantillon est ensuite désorbé thermiquement puis analysé par GC/FID.

Le protocole MDHS 53/2 propose 3 adsorbants possibles : tamis moléculaire 13X, carbopack X, carbograph 5-TD.

Étendue de mesurage :

L'étendue de mesurage a été validée de 0,2 à 100 mg.m⁻³.

Elle ne permet pas de couvrir le domaine 0,1 à 2 fois les valeurs de concentrations correspondant aux excès de risque de décès par leucémie de 10⁻³ (0,08 mg.m⁻³), 10⁻⁴ (0,08 mg.m⁻³) ou 10⁻⁵ (0,008 mg.m⁻³).

Néanmoins, compte tenu de la limite de quantification de 0,2 µg.m⁻³, la méthode devrait pouvoir être validée sur ces plages de concentrations.

Incertitudes:

L'incertitude globale incluant 5% due à la répétabilité du débit de pompage donnée par le protocole MDHS 53/2 est inférieure à ± 25%.

Limite de détection

La limite de détection n'est pas renseignée.

Limite de quantification :

La limite de quantification est estimée à 1ng de 1,3-butadiène ce qui correspond à une concentration de 0,2 µg.m⁻³.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption n'est pas renseignée. Le protocole MDHS 53/2 précise qu'elle doit être supérieure à 95%.

Capacité de piégeage et volume de claquage :

Le protocole MDHS 53/2 précise que pour :

- le tamis moléculaire 13X, le volume de claquage est supérieur à 100L, mais la concentration en 1,3-butadiène n'est pas précisée. Il n'est pas possible d'estimer la capacité du tube.
- Le carbopack X, le volume de claquage n'a pas été déterminé précisément, mais qu'il est supérieur à 25L
- Le carbograph 5-TD, le volume de claquage est d'environ 10L.

En émettant l'hypothèse que les essais ont été réalisés à la concentration de 22 mg.m^{-3} (valeur limite sur 8h anglaise), alors les capacités respectives seraient :

- tamis moléculaire 13X : supérieure à 2,2 mg de 1,3-butadiène sur le tube
- carbopack X : supérieure à 0,55 mg de 1,3-butadiène sur le tube
- carbograph 5-TD : environ 0,22 mg de 1,3-butadiène sur le tube

Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique du 1,3-butadiène au travers du choix des conditions chromatographiques assurant une séparation optimale permettant de s'affranchir de la présence des interférents. Ces conditions garantissent la spécification de la méthode.

Etude de conservation de l'échantillon

Les échantillons sont stables 15 jours à température ambiante (différentes études de conservation ont été menées pour les trois adsorbants). Les taux de récupérations sont supérieurs à 92%.

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à 5*VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).

En considérant un seuil court terme de 5 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10^{-4} , c'est-à-dire un seuil court terme de $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ et en considérant un volume d'air prélevé de 5 L (correspond à un prélèvement de 15 min à $0,333 \text{ L.min}^{-1}$), la quantité de 1,3-butadiène piégée sur le tube serait de 0,2 μg . Cette quantité est plus de cent fois supérieure à la limite de quantification précisée dans le protocole MDHS 53/2.

La méthode est donc applicable pour le suivi d'une valeur de 5 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10^{-5} et mesurée sur 15min.

Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées pour mesurer des concentrations comprises entre 0,0008 et $1,6 \text{ mg.m}^{-3}$ de 1,3-butadiène, soit 0,1 à 2 fois les niveaux de concentration correspondant aux excès de risque de 10^{-3} , 10^{-4} et 10^{-5} .

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

1.1.4 Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 5)

Cette méthode est décrite en détail dans le protocole MDHS 63/2 : 2005.

Le protocole MDHS 80 : 1995 est destiné au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils.

Le prélèvement est effectué par diffusion passive sur un tube rempli de tamis moléculaire 13X. L'échantillon est ensuite désorbé thermiquement puis analysé par GC/FID.

Le protocole MDHS 53/2 cite également deux autres adsorbants possibles (carbopack X, carbograph 5-TD), mais précise que ces adsorbants n'ont pas fait l'objet d'une validation complète. Ils ne sont donc pas pris en considération.

Étendue de mesurage :

L'étendue de mesurage a été validée de 0,6 à 100 mg.m⁻³.

Elle ne permet pas de couvrir le domaine 0,1 à 2 fois les valeurs de concentrations correspondant aux excès de risque de décès par leucémie de 10⁻³ (0,08 mg.m⁻³), 10⁻⁴ (0,08 mg.m⁻³) ou 10⁻⁵ (0,008 mg.m⁻³).

Néanmoins, compte tenu de la limite de quantification de 0,004 mg.m⁻³, la méthode devrait pouvoir être validée sur le domaine 0,1 à 2 fois les valeurs de concentrations correspondant aux excès de risque de décès par leucémie de 10⁻³ (0,08 mg.m⁻³) et 10⁻⁴ (0,08 mg.m⁻³).

Incertitudes:

L'incertitude globale est de 30 %.

Limite de détection

La limite de détection n'est pas renseignée.

Limite de quantification :

La limite de quantification est estimée à 1ng de 1,3-butadiène sur le tube ce qui correspond à une concentration de 0,004 mg.m⁻³.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption n'est pas renseignée. Le protocole MDHS 63/2 précise qu'elle doit être supérieure à 95%.

Débit d'échantillonnage :

Le débit d'échantillonnage a été déterminé expérimentalement. L'évaluation est complète et correspond au niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent.

Capacité de piégeage et volume de claquage :

La capacité du tube n'est pas renseignée.

Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique du 1,3-butadiène au travers du choix des conditions chromatographiques assurant une séparation optimale permettant de s'affranchir de la présence des interférents. Ces conditions garantissent la spéciation de la méthode.

Etude de conservation de l'échantillon

Les échantillons sont stables 15 jours à température ambiante (différentes études de conservation ont été menées pour les trois adsorbants). Les taux de récupérations sont supérieurs à 92%.

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à 5*VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).

Le protocole précise que la méthode pourrait être utilisable pour effectuer des mesures sur 15min mais a été validée sur une période minimale de 30min.

En considérant une concentration égale à 5 fois le niveau correspondant à un excès de risque de 10^{-4} (c'est-à-dire une concentration de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$), une durée de mesure de 15min et le débit d'échantillonnage de $0,58 \text{ mL.min}^{-1}$, alors la quantité de 1,3-butadiène piégée sur le tube serait de 3,48 ng.

Cette quantité est plus que trois fois supérieure à la limite de quantification précisée dans le protocole MDHS 63/2.

La méthode est donc applicable pour le suivi d'une valeur de 5 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10^{-4} et mesurée sur 15min.

Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées pour mesurer des concentrations comprises entre $0,008$ et $0,16 \text{ mg.m}^{-3}$ de 1,3-butadiène, soit 0,1 à 2 fois le niveau de concentration correspondant à un excès de risque de 10^{-4} .

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

1.2 Méthodes en catégorie 2

1.2.1 Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – GC/FID (méthode 3)

Cette méthode est destinée au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils et les données de validation pour le 1,3-butadiène sont manquantes.

Le protocole mentionne l'utilisation de deux capteurs passifs (tube Dräger ORSA-5 et badge 3M 3520) pour la mesure de la concentration en 1,3-butadiène. Les données sur les débits d'échantillonnage sont celles fournies par les fabricants des supports, et correspondent à des débits d'échantillonnage théoriques ou calculés d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes des supports de prélèvement.

1.2.2 Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif - désorption thermique – analyse par HSGC/FID (méthode 6)

L'étendue de mesurage a été validée sur une plage de $6,75$ à 18 mg.m^{-3} .

Ce domaine de validation ne couvre pas l'étendue définie par la norme NF EN 482 de 0,1 à 2 fois les valeurs de concentrations correspondant aux excès de risque de décès par leucémie de 10^{-3} ($0,08 \text{ mg.m}^{-3}$), 10^{-4} ($0,08 \text{ mg.m}^{-3}$) ou 10^{-5} ($0,008 \text{ mg.m}^{-3}$).

Par ailleurs la limite de quantification est relativement élevée : $54 \mu\text{g}$ de 1,3-butadiène sur le support (estimée comme étant égale à 3 fois la limite de détection de $18\mu\text{g}$), ce qui correspond à une concentration de $3,3 \text{ mg.m}^{-3}$ pour un volume d'air prélevé de 16L.

Pouvoir mesurer une concentration de $0,08 \text{ mg.m}^{-3}$ (soit $0,1$ *valeur limite associée à un ERI de 10^{-3}) nécessiterait de prélever un volume de 540L en 8h , ce qui correspond à un débit de prélèvement de $1,125 \text{ L.min}^{-1}$.

La méthode semble donc difficilement adaptable pour mesurer des concentrations comprises entre $0,1$ et 2 fois le niveau de concentration correspondant aux excès de risque de 10^{-3} , 10^{-4} et 10^{-5} .

2 Conclusions et recommandations du groupe

Aucune méthode n'est parfaitement validée et ne répond à l'ensemble des critères exigés par la norme NF EN 482 : 2006.

Néanmoins quatre méthodes peuvent être adaptées ou validées pour mesurer l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène aux fins de comparaison aux VLEP recommandées par l'Afsset :

- Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif– désorption solvant – analyse par GC/FID
- Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol – désorption CS₂ – analyse par GC/FID
- Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

Les méthodes par désorption thermique sont plus sensibles que les deux autres méthodes, mais présentent deux inconvénients :

- si l'on ne connaît pas à priori le niveau de pollution (ce qui est assez souvent le cas des prélèvements au poste de travail) le risque est grand de saturer le support et/ou le détecteur.
- Par ailleurs cette méthode n'offre la possibilité de n'effectuer qu'une seule analyse par support prélevé, ce qui peut être problématique si les conditions chromatographiques ne sont pas optimisées ou si on observe, lors de l'analyse des composés interférents.

Ces méthodes, bien que validées sur des plages de concentrations plus élevées que celles recommandées par la norme NF EN 482 :2006, présentent au travers des différents protocoles de mise en œuvre, des éléments de validation (limite de quantification, volume de claquage), qui permettent d'estimer qu'elles pourront être validées sur la plage 0,1 à 2 fois le niveau de concentration correspondant à différents excès de risques.

Le groupe recommande donc, les méthodes suivantes :

Méthode	Protocoles similaires	Recommandée pour le suivi des VLEP-8h associées à un risque de décès par leucémie de
Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif– désorption solvant – analyse par GC/FID	NIOSH 1024 - issue 2 : 1994 INRS Metropol 076 - 2003 <i>MDHS 96 : 2000 ^(*)</i> <i>NF X 43-267 : 2004 ^(*)</i>	10 ⁻³
Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol – désorption CS ₂ – analyse par GC/FID	OSHA 56 : 1985	10 ⁻³
Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 53/2 : 2003	10 ⁻⁵
Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 63/2 : 2005 MDHS 80 : 1995	10 ⁻⁴

^(*) Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils.

Le groupe précise que les méthodes par désorption thermique en raison de leur sensibilité et de leurs limites sont plus adaptées pour mesurer des concentrations proches de la valeur limite, et que les méthodes sur charbon actif et charbon actif imprégné de tert-butylcatéchol sont plus adaptées pour mesurer des concentrations plus élevées.

Il recommande également aux laboratoires de valider ces méthodes sur le domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VLEP-8h avant de la mettre en œuvre, en suivant notamment les exigences des normes NF X 43-267 : 2004 et NF EN 838 : 1996 concernant les paramètres à valider.

Annexes de la partie B

ANNEXE B1 : Principaux paramètres à évaluer

- étendue de mesurage : l'intervalle de mesure validé est-il compatible avec la valeur limite proposée (est-il au moins de $0.1VL - 2VL$?). Peut-il être adapté facilement ?
- incertitude élargie : cette incertitude devra être estimée à partir des données de validation de la méthode, ou bien si ces données sont indisponibles elle devra être estimée à partir des données précisées dans la norme NF EN 482 :2006.
- limite de quantification
- limite de détection
- méthode de dissolution de l'échantillon : prend-elle en compte les dépôts sur les parois ? (si applicable)
- utilisation (dans le cas d'aérosol) d'une tête de prélèvement sélective de la fraction conventionnelle à échantillonner ?
- utilisation d'un gaz étalon (si applicable)
- efficacité de désorption
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié)
- sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents
- spéciation : la méthode permet-elle la détermination de la forme chimique de la substance ?
- étude de stockage de l'échantillon
- méthodes équivalentes
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h ?
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à $5 \cdot VLEP-8h$ avec un prélèvement sur 15 min).
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

ANNEXE B 2 : Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.

- European Union Risk Assessment Reports. Consultables sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>).
- IUCLID Dataset - European Commission - European Chemicals Bureau, consultable sur le site Internet <http://ecb.jrc.it>.
- KIRK-OTTMER – Encyclopedia of Chemical Technology, New York, John Wiley and sons
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 5^e éd., New-York, John Wiley and sons
- Environmental Health Criteria. World Health Organization, Genève, disponible sur le site: <http://www.inchem.org/>
- International Chemical Safety Cards. IPCS. Disponibles sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. Disponibles sur le site : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php>
- Index Merck (Index MERCK : The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Thirteenth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2001),
- Toxnet, Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases. Disponibles sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site : <http://www.hbcnetbase.com/welcome.asp> (accès payant)
- Fiches toxicologiques INRS. Disponibles sur le site : <http://www.inrs.fr>
- J.L. Vignes, G André, F. Kapala. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7^{ème} édition 1997 –2006. Voir mise à jour sur <http://www.sfc.fr/Donnees/acc.htm>

Annexe B3 : Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.

Principales sources à consulter.

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm
- UK: HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
<http://www.irsst.qc.ca/fr/listersst.html#B>
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Annexe B4: Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales

Critères	Exigences	
	<p><u>Exigences supplémentaires</u> :</p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>	
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>	
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites	
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées	
Etendue minimale de mesurage	<p>0.1 à 2 VL (8h)</p> <p>0.5 à 2 VL (court terme)</p>	
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL ≤ 50 % (VL court terme)	<p>0.1 à 0.5 VL ≤ 50 % (VL 8h)</p> <p>0.5 à 2 VL ≤ 30 % (VL 8h)</p>
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	
Durée d'échantillonnage	La durée de prélèvement doit être inférieure ou égale à la période de référence de la VL.	

Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VLEP-8h 0.5 à 2 VLCT

ANNEXES GENERALES

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

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

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

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

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	

DIERS	Brigitte	14 décembre 2006 09 juillet 2007
	VB	
	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
Analyse Afsset :	N'a pas participé aux travaux	
DONNADIEU-CLARAZ	Marie	16 novembre 2006
	N'a pas participé aux travaux	14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
FALCY	Michel	27 octobre 2006
	Aucun lien déclaré	30 octobre 2007
		17 mars 2008
		15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON	Françoise	17 novembre 2006
	N'a pas participé aux travaux	11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
FASTIER	Antony	14 décembre 2006
	Aucun lien déclaré	11 juillet 2007
		04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER	Sonia	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	Aucun lien déclaré /	
HAGUENOER	Jean-Marie	29 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
IWATSUBO	Yuriko	18 janvier 2007
	Aucun lien déclaré	11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
KERDINE-ROEMER	Saadia	03 janvier 2007
	N'a pas participé aux travaux	11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
MACÉ	Tatiana	13 octobre 2007

	Aucun lien déclaré	14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset:	/	
PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset:	/	
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
SOYEZ	Alain Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
STOKLOV	Muriel Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré	08 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré	15 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	

