

1,3-Butadiène

Fiche toxicologique n°241

Fiche

Généralités

Edition _____ Mai 2023

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
1,3-Butadiène	Famille chimique	Hydrocarbures aliphatiques insaturés
	Numéro CAS	106-99-0
	Numéro CE	203-450-8
	Numéro index	601-013-00-X
	Synonymes	Vinyléthylène, Divinyle, Buta-1,3-diène

Etiquette



1,3-BUTADIENE

Danger

- H220 - Gaz extrêmement inflammable
- H280 - Contient un gaz sous pression ; peut exploser sous l'effet de la chaleur
- H281 - Contient un gaz réfrigéré ; peut causer des brûlures ou blessures cryogéniques
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H350 - Peut provoquer le cancer

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
203-450-8

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

Attention : pour le choix des mentions de danger H280 ou H281, lorsque les gaz sont mis sur le marché, ils doivent être classés comme « gaz sous pression » dans l'un des groupes suivants : « gaz comprimé », « gaz liquéfié », « gaz liquéfié réfrigéré » ou « gaz dissous ». L'affectation dans un groupe dépend de l'état physique dans lequel le gaz est conditionné et, par conséquent, doit s'effectuer au cas par cas. Se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 5]

- Fabrication des caoutchoucs synthétiques (caoutchouc styrène - butadiène SBR et polybutadiène utilisés pour les pneumatiques).
- Fabrication des résines thermoplastiques (ABS : acrylonitrile - butadiène - styrène).
- Fabrication des émulsions de latex styrène - butadiène (peintures et toilage des tapis et moquettes).
- Intermédiaire de fabrication du néoprène (pièces industrielles et automobiles en caoutchouc), de l'adiponitrile (précurseur du nylon 6,6) et du MBS : méthylméthacrylate - butadiène - styrène (résine antichoc du PVC).

Par ailleurs, le 1,3-butadiène est susceptible de se dégager en très faible quantité lors des opérations de raffinage de pétrole et des pleins d'essence et de GPL, et d'être présent dans :

- les gaz d'échappement des véhicules ;
- la fumée de cigarettes.

Propriétés physiques

[1 à 5]

Le 1,3-butadiène est un gaz incolore, d'odeur légèrement aromatique (semblable à celle de l'essence automobile), détectable à des concentrations de 0,5 à 2 ppm. Il est peu soluble dans l'eau (0,5 à 0,74 g/L à 20 °C), soluble dans l'alcool, l'éther, très soluble dans l'acétone.

Le produit est disponible sous la forme d'un gaz liquéfié sous pression.

Nom Substance	Détails	
1,3-butadiène	Formule	C₄H₆
	N° CAS	106-99-0
	Etat Physique	gaz
	Masse molaire	54,09
	Point de fusion	- 108,9 °C
	Point d'ébullition	- 4,4 °C
	Densité	0,62
	Densité gaz / vapeur	1,87 (air = 1)
	Point d'éclair	- 85 à - 76 °C en coupelle fermée
	Température d'auto-inflammation	415 à 429 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 1,4 à 2 % limite supérieure : 11,5 à 16,3 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	1,99

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 2,21 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 5]

Le 1,3-butadiène est un produit très réactif qui se dimérise en 4-vinylcyclohexène.

En présence d'oxygène, d'air ou à température élevée, il se polymérise facilement et donne naissance à de l'acroléine et des peroxydes (C₄H₆O₂)_x, explosifs, sensibles aux chocs et à la chaleur.

Par conséquent, les produits disponibles commercialement contiennent toujours un inhibiteur de polymérisation (le 4-tert-butylcatéchol le plus souvent) et une durée de stockage inférieure à 12 mois est recommandée.

Le 1,3-butadiène n'est pas corrosif vis-à-vis des métaux usuels (acier, acier inoxydable, nickel, aluminium) mais forme avec le cuivre ou ses alliages des composés instables (acétylures) qui peuvent exploser.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[6]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le 1,3-butadiène.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)
1,3-Butadiène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2020)	1	2,2
1,3-Butadiène	Union Européenne (2017)	1	2,2

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[7 à 11]

- Prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de charbon actif. Désorption par le disulfure de carbone ou le dichlorométhane. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID) [7 à 9].
- Prélèvement par diffusion passive sur un tube rempli d'un support adapté à la désorption thermique (Molecular Sieve 13X, Carbopack X, Carbograph 5 TD, etc). Désorption thermique et dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID) ou spectrométrie de masse [10].
- Pour le dosage du butadiène en présence d'hydrocarbures (C3-C4) : prélèvement par pompage de l'air dans 2 tubes pour désorption thermique remplis de CARBOPACK X tamisé à 60 mesh. Désorption thermique et dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID) [11].

Incendie - Explosion

Le 1,3-butadiène est un gaz extrêmement inflammable, qui peut former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 1,4 à 16,3 % en volume. Il est de plus très réactif et peut polymériser et former des composés explosifs (voir partie Propriétés chimiques).

En cas d'incendie :

- en cas de fuite enflammée de 1,3-butadiène, fermer l'arrivée du gaz si l'accès au robinet peut se faire sans risque ;
- si la fuite ne peut être arrêtée, laisser brûler en refroidissant les bouteilles et les installations voisines exposées au feu à l'aide d'eau pulvérisée ;
- si des bouteilles de 1,3-butadiène sont exposées à un incendie (sans que le 1,3-butadiène ne brûle lui-même), refroidir les contenants à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée.

Faire évacuer la zone et ne laisser intervenir que des agents qualifiés, équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[2, 12, 13]

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. Il s'y distribue largement et est éliminé, sous forme de CO₂, dans l'air expiré et, sous forme conjuguée, dans les urines.

Chez l'animal

Absorption

Le gaz pénètre, par diffusion passive, des alvéoles vers le sang ; la quantité relative absorbée diminue quand 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). La quantité totale retenue par kilogramme de poids est 4 à 7 fois plus importante chez la souris que chez le rat. L'absorption du 1,3-butadiène est beaucoup plus faible chez les primates et l'homme.

Distribution

Le ¹⁴C]-1,3-butadiène inhalé se distribue largement dans les tissus du rat et de la souris, dès le début de l'exposition. Les concentrations les plus fortes, 1 heure après la fin de l'exposition, sont retrouvées dans le sang, le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas ; les tissus de la souris contiennent des concentrations plus importantes que ceux du rat. Dans les érythrocytes, le 1,3-butadiène et ses métabolites époxydes forment des adduits avec l'hémoglobine, dont la quantité est fonction de la dose inhalée ; leur durée de vie est de 24 à 65 jours chez le rat et la souris. Le taux d'adduits formés, respectivement chez la souris, le rat et l'homme, est de 0,5, 0,2 et 0,004 pmoles/g d'hémoglobine/ppm-h.

Métabolisme

Selon les données obtenues *in vitro* et *in vivo*, la transformation métabolique du 1,3-butadiène est identique pour toutes les espèces étudiées, y compris l'homme (fig. 1) ; cependant, des différences d'absorption et de cinétique métabolique entre les espèces modifient les concentrations sanguines et la charge corporelle en 1,3-butadiène et en ses métabolites. Le taux de formation de l'époxybutène est inversement proportionnel à l'activité époxyde hydrolase hépatique de chaque espèce : la charge corporelle en époxybutène chez la souris est 4 fois plus importante que chez le rat et 100 fois plus importante que chez le singe et l'homme. L'époxybutène est oxydé en diépoxybutane, principalement chez la souris, 40 à 160 fois plus que chez le rat ; chez l'homme, la formation de diépoxybutane n'est pas décelable. Chez le rat, la concentration sanguine et tissulaire d'époxybutène ne varie pas selon le sexe, en revanche, le taux de diépoxybutane est plus important chez les femelles que chez les mâles.

Les différents époxydes ainsi obtenus peuvent alors :

- soit être inactivés par hydrolyse ;
- soit former des acides mercapturiques tels que l'acide dihydroxybutylmercapturique (DHBMA) et l'acide monohydroxy-3-buténylmercapturique (MHMBA) ;
- soit former des liaisons covalentes avec l'ADN (mono- et di-époxy) ainsi qu'avec des protéines comme l'hémoglobine.

Dans les érythrocytes, il se forme des adduits à l'hémoglobine. Ainsi, les N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine (MHbVal) ainsi que le N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine (THbVal), provenant respectivement de la réaction de l'époxybutène et de l'époxybutanediol avec la partie N-terminale de la valine de l'hémoglobine, ont été identifiés chez des travailleurs exposés au 1,3-butadiène à des concentrations inférieures au ppm [17, 19, 20, 23].

Excrétion

Le 1,3-butadiène est éliminé essentiellement par l'air expiré sous forme de CO₂, ainsi que dans les urines sous forme de 2 métabolites principaux :

l) 1,2-dihydroxy-4-(N-acétyl-cystéinyl)-butane, formé à partir du conjugué au glutathion du 3-butène-1,2-diol

II) S-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)-N-acétylcystéine, formée à partir du conjugué au glutathion de l'époxybutène ;

et 4 autres métabolites urinaires non identifiés. Le taux d'excrétion des métabolites (I : II) est (20 % : 80 %) chez la souris, (52 % : 48 %) chez le rat, (90 % : 10 %) chez le singe et (> 97 % : < 3 %) chez l'homme.

Le styrène inhibe le métabolisme du 1,3-butadiène pour des concentrations inférieures à 90 ppm de 1,3-butadiène uniquement ; ce qui prouverait l'implication de 2 mono-oxygénases à cytochrome P₄₅₀ différentes (2E₁ et 3A₄) dans le métabolisme du 1,3-butadiène, dont une seule serait inhibée par le styrène.

Surveillance biologique de l'exposition

[14]

Les dosages des acides mercapturiques, acide dihydroxybutylmercapturique (DHBMA) et acide monohydroxy-3-butenyl mercapturique (MHBMA), dans les urines de fin de poste et fin de semaine de travail, est proposé pour la surveillance biologique de l'exposition au 1,3-butadiène. Ces indicateurs sont bien corrélés avec l'exposition de la journée, une accumulation étant observée au cours de la semaine de travail.

L'Anses a considéré qu'aucune valeur limite biologique (VLB) ne pouvait être proposée pour ces indicateurs puisque les valeurs calculées à partir des corrélations avec les concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³) associées aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie (10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶) seraient extrapolées pour des concentrations atmosphériques très basses par rapport à celles ayant permis d'établir ces corrélations. De plus, elles sont très proches voire inférieures aux valeurs retrouvées en population générale. Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles ont été établies par d'autres organismes.

Des valeurs VBI issues de la population générale ont été recommandées par l'Anses (pour le DHBMA et le 3-MHBMA, principal isomère du MHBMA, en fonction du statut tabagique) et par la Commission allemande DFG (pour le DHBMA et le MHBMA, chez les non-fumeurs).

Les adduits à l'hémoglobine MHBVal et THBVal reflètent l'exposition des 4 mois précédents. Aucune VBI n'a été proposée par l'ANSES pour ces indicateurs : pas de VLB pour les mêmes raisons que celles évoquées pour le dosage des acides mercapturiques ; pas de VBI issue de la population générale, en raison de données insuffisantes.

Une valeur BEI pour le MHBVal de 2,5 pmol/g Hb après au moins 4 mois d'exposition a été établie par l'ACGIH, correspondant à une exposition atmosphérique à 2 ppm (4,4 mg/m³) de 1,3-butadiène.

Schéma métabolique

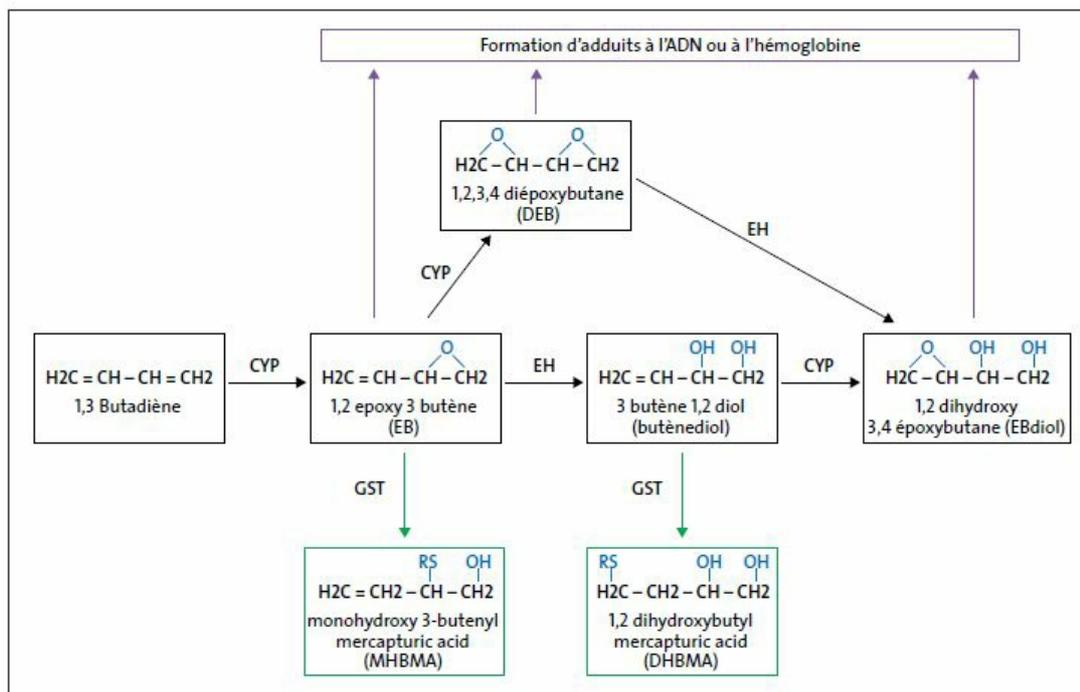


Fig. 1 - Métabolisme du 1,3-butadiène [24]

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[2, 12]

Le 1,3-butadiène est faiblement toxique en exposition aiguë. L'organe cible, à fortes concentrations, est le système nerveux central.

La DL50 orale est 5 480 mg/kg chez le rat et 3 210 mg/kg chez la souris. La CL50 est de 270 mg/L ou 122 000 ppm/ 2h chez la souris et 285 mg/L ou 129 000 ppm/4h chez le rat.

L'exposition, à fortes concentrations, de lapins (250 000 ppm, 8 à 10 mn), de souris (200 000 ppm, 6 à 10 mn) ou de rats (129 000 ppm, 1 h) induit une anesthésie profonde et la mort par paralysie respiratoire. Chez le lapin exposé à 90 000 ppm pendant 2 heures, on observe un effet hématologique (leucocytose, neutrophilie, lymphopénie et monocytose).

Une baisse significative de la teneur en glutathion (10 à 95 % selon la concentration inhalée) est observée dans les poumons, le foie et le cœur du rat et de la souris ; cette réduction est liée au taux de métabolites époxydes formés, elle est plus importante dans les poumons de la souris que dans ceux du rat et semblable dans le foie des deux espèces.

Une exposition aiguë au 1,3-butadiène par inhalation provoque une conjonctivite chez la souris (90 000 - 140 000 ppm) et le lapin (150 000 - 250 000 ppm). Il n'existe pas de données sur le potentiel irritant du 1,3-butadiène pour la peau ; cependant, au vu du faible point d'ébullition, l'exposition au liquide pourrait engendrer des lésions tissulaires.

Toxicité subchronique, chronique

[2, 12, 15]

Le 1,3-butadiène, en exposition répétée, induit, chez la souris, des lésions prolifératives dans le cœur, les poumons et l'estomac, ainsi qu'une atrophie testiculaire et ovarienne et un effet sur la moelle osseuse. Chez le rat, les effets observés sont minimes.

Il existe une nette différence de toxicité du 1,3-butadiène après exposition répétée entre le rat et la souris. Le 1,3-butadiène est faiblement toxique pour le rat, des effets minimes sont observés après exposition à 8 000 ppm pendant 2 ans (légère incoordination et faiblesse des membres, augmentation de poids du foie, des reins, du cœur, des poumons et de la rate avec néphrose et métaplasie focale des poumons).

Au contraire, le 1,3-butadiène est très toxique pour la souris induisant :

- une létalité accrue et un développement tumoral à partir de 20 ppm ;
- une perte de poids corporel, une hyperplasie de l'endothélium cardiaque, de l'épithélium des alvéoles et du préestomac, et des papillomes à cellules squameuses du pré-estomac et de la glande lacrymale à partir de 625 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 60 semaines ;
- une atrophie gonadique (testicules et ovaires) chez le mâle exposé à 625 ppm et chez la femelle exposée à 6,25 ppm. Les effets sur l'ovaire seraient dus au diépoxybutane, métabolite du 1,3-butadiène et à la baisse en glutathion ;
- une altération de la moelle osseuse qui se traduit par une anémie macrocytaire mégaloblastique, une leucopénie, une modification du développement des cellules souches hématopoïétiques à partir de 1 250 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 6 semaines ;
- des modifications de la rate (augmentation de l'hyperplasie érythroïde, hématopoïèse extramédullaire et légère baisse du nombre de cellules) et du thymus (baisse du nombre de lymphocytes corticaux) à 1 250 ppm pendant 24 semaines, sans effet toxique persistant sur le système immunologique [15].

Le 1,3-butadiène a une faible toxicité pour le cobaye, le lapin et le chien en exposition répétée (0 - 600 - 2 300 - 6 700 ppm, 7,5 h/j, 6 j/sem., 8 mois).

Effets génotoxiques

[2, 12, 15 à 19]

Le 1,3-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 réactifs, 1,2-époxy-3-butène et 1,2:3,4-diépoxybutane.

In vitro, le 1,3-butadiène est mutagène pour *Salmonella typhimurium* TA1530 et TA1535 dans le test d'Ames en présence d'activateur métabolique. Dans les cellules de mammifères, des résultats positifs ont été obtenus, en présence d'activateur métabolique, sur les cellules de lymphome de souris ; le test d'induction d'échanges entre chromatides-sœurs donne des résultats contradictoires : négatifs sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) et positifs sur lymphocytes humains [16].

Dans ces cellules, après un traitement de 2 heures, le 1,3-butadiène produit une augmentation faible mais reproductible des échanges entre chromatides-sœurs, avec et sans activation métabolique ; les 2 époxydes sont fortement inducteurs sans activation métabolique. La concentration effective la plus basse est : 2 000 µM de butadiène, 25 µM d'époxybutène, et 0,5 µM de diépoxybutane [17].

In vivo, il induit :

- des alkylations, cassures simple brin, adduits et lésions de l'ADN chez la souris ; chez le rat, seules des cassures simple brin dans le foie et des adduits ont été montrés ;
- des mutations géniques dans les poumons des souris transgéniques (62,5 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 4 semaines) et les splénocytes des souris de souche normale ;
- des micronoyaux dans la moelle osseuse, le sang périphérique (à partir de 50 ppm, 6 h/j, 5 jours) et les spermatozoïdes (à partir de 200 ppm, 6 h/j, 5 jours) chez la souris, mais ni chez le rat ni chez le hamster [18] ;
- des aberrations chromosomiques (625 ppm, 6 h/j, 10 jours ou 1 250 ppm, 96 heures) et des échanges entre chromatides sœurs (6,25 ppm, 6 h/j, 10 jours) dans la moelle osseuse de souris [19] ;
- des mutations létales dominantes sur les cellules germinales de souris (1 250 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 10 semaines) qui mènent à une augmentation du taux de perte embryonnaire postimplantatoire ; il n'y a pas d'effet chez le rat.

Les époxydes sont 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.

Effets cancérigènes

[2, 12, 20, 21]

Le 1,3-butadiène est cancérigène pour le rat et la souris ; cette dernière est beaucoup plus sensible et présente un nombre de sites tumoraux beaucoup plus important.

Il y a de grandes différences d'espèce dans le potentiel cancérigène et le spectre des tumeurs.

La souris développe des tumeurs à faible concentration avec une exposition longue (à partir de 6,25 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 104 semaines) ou à forte concentration pendant un temps d'exposition court (625 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 13 semaines) [20] :

- chez la femelle : carcinomes mammaires (62,5 ppm), néoplasmes de l'ovaire (62,5 ppm), néoplasmes hépatocellulaires (20 ppm) ;
- dans les 2 sexes : hémangiosarcomes du cœur (200 ppm femelles, 62,5 ppm mâles), lymphomes malins (200 ppm femelles, 625 ppm mâles), néoplasmes alvéolo-bronchiolaires (6,25 ppm femelles et 62,5 ppm mâles), néoplasmes à cellules squameuses du préestomac (625 ppm femelles, 200 ppm mâles).

Le rat développe des tumeurs à partir de 1 000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 105 - 111 semaines [21] :

- chez la femelle : adénomes et carcinomes mammaires, adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde ;
- chez le mâle : tumeurs testiculaires des cellules de Leydig.

La différence de sensibilité d'espèce pourrait être liée à une différence de métabolisme mais n'est pas clairement explicitée.

Effets sur la reproduction

[2]

Les études chez le cobaye, le lapin, le rat (jusqu'à 6 700 ppm pendant 8 mois) et la souris (jusqu'à 1 300 ppm pendant 5 jours) n'ont pas montré d'effet toxique du 1,3-butadiène sur la fertilité.

En revanche, il induit, à des concentrations toxiques pour les mères, un retard du développement fœtal chez le rat et la souris.

Chez la souris, une augmentation légère des pertes post-implantatoires a été observée uniquement dans les deux premières semaines après exposition courte (tests de létalité dominante, 1 000 ppm, 6 h/j, 5 j) ; lors d'expositions prolongées, le 1,3-butadiène provoque une atrophie gonadique. Chez le rat, des tumeurs testiculaires ont été montrées à partir de 1 000 ppm.

Des rates exposées à 0 - 200 - 1 000 - 8 000 ppm, 6 h/j du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, présentent une baisse de la prise de poids à partir de 1 000 ppm ; après exposition à 8000 ppm, la croissance et le poids fœtal diminuent, la mortalité postimplantatoire ainsi que le taux de côtes malformées, d'opacité oculaire et de défauts sévères du squelette sont augmentés. Chez la souris (0 - 40 - 200 - 1 000 ppm, 6 h/j, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation), le 1,3-butadiène induit, en absence de toxicité maternelle, une baisse de poids fœtal (40 ppm) ; des anomalies fœtales, vertèbres supplémentaires et ossification réduite des sternèbres, sont observées à des concentrations toxiques pour les mères (à partir de 200 ppm).

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë par inhalation massive de gaz peut provoquer des irritations respiratoires, oculaires, et des signes neurologiques non spécifiques, pouvant aller jusqu'au coma. Le contact cutané avec le gaz peut entraîner des brûlures par le froid. Il n'existe pas de données sur l'exposition répétée isolée au 1,3-butadiène. Les données sur d'éventuels effets génotoxiques sont contradictoires. Une association entre le niveau d'exposition et le risque de mortalité par leucémie est décrite dans l'industrie du styrène-butadiène. Dans l'industrie du 1,3-butadiène monomère, une augmentation significative de la mortalité due aux cancers lymphatiques et hématopoïétiques a été rapportée. Aucune donnée sur la reprotoxicité n'est disponible chez l'homme.

Ce sont principalement les effets cancérogènes chez l'homme qui ont été étudiés lors d'expositions professionnelles. Les autres aspects de la toxicologie humaine ont par contre fait l'objet de peu de publications.

Toxicité aiguë

[2, 24]

Les intoxications peuvent faire suite à une inhalation massive du gaz ou une projection de celui-ci sur la peau. Après inhalation de concentrations supérieures à 10 000 ppm, les sujets présentent une toux, une ébriété et une sensation de fatigue ; ces signes peuvent s'accompagner de céphalées et d'un flou visuel. À plus forte concentration, on peut observer un coma. Le gaz est moyennement irritant pour les yeux, la gorge et les voies aériennes supérieures ; cet effet a notamment été observé chez des volontaires exposés à une concentration de 2 000 ppm pendant 7 heures.

Si le butadiène semble peu irritant pour la peau, le contact avec le gaz peut entraîner des lésions de brûlures par le froid.

Toxicité chronique

[2, 22, 23]

Il n'existe pas de données mentionnant des effets liés à une exposition chronique isolée à cette substance. Au cours d'une enquête de suivi d'employés d'une entreprise de caoutchouc, un excès de diabètes et de maladies ischémiques cardiaques a été constaté. Ces sujets avaient été exposés à de nombreux produits, dont le 1,3-butadiène.

Plusieurs études ne rapportent pas de lien entre exposition au 1,3-butadiène et développement d'anomalies hématologiques chez des sujets professionnellement exposés à des concentrations moyennes allant de 0,25 ppm jusque 4,55 ppm tandis qu'une étude rapporte une augmentation des lymphocytes et des plaquettes chez des sujets exposés au 1,3-butadiène à des concentrations de l'ordre de 2 ppm.

Des effets neurotoxiques sont rapportés par certains auteurs (sans relation dose-effet déterminée).

Effets génotoxiques

[17, 19, 20, 23]

Les résultats d'études épidémiologiques sur les effets génotoxiques chez l'homme du 1,3-butadiène sont contradictoires. Plusieurs auteurs ne retrouvent pas d'association entre les marqueurs d'effets génotoxiques (mutations HPRT sur lymphocytes sanguins, aberrations chromosomiques) chez les travailleurs et l'exposition au butadiène à des concentrations inférieures à 1 ppm sur 8 heures/jour ou de 2 ppm sur 6 heures/jour ; d'autres auteurs rapportent chez des travailleurs exposés au butadiène une augmentation significative des délétions du gène HPRT des lymphocytes sanguins (concentrations moyennes de butadiène supérieures à 3 ppm) et une seule étude récente montre une augmentation des micronoyaux sur des lymphocytes de sujets fortement exposés au 1,3-butadiène en Chine (mais les expositions ne peuvent être exclues).

Effets cancérogènes

[2, 24 à 26]

Le potentiel cancérogène du 1,3-butadiène chez l'homme a principalement été évalué à partir d'études réalisées chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc synthétique (2 cohortes) ou utilisant du butadiène monomère (3 cohortes). Ces études épidémiologiques ont permis d'établir un lien de causalité entre l'apparition de leucémies et de lymphomes non-hodgkiniens et l'exposition des travailleurs au 1,3-butadiène [22, 24].

Dans l'industrie du caoutchouc synthétique (production de polymères styrène-butadiène), la plus large étude concerne 17 000 travailleurs issus de 8 unités de fabrication aux Etats-Unis et au Canada (« cohorte Delzell »). Une relation dose-réponse significative entre l'exposition cumulée au 1,3-butadiène et la mortalité par leucémie (leucémies myéloïdes chroniques et lymphoïdes chroniques) est retrouvée ; cet excès de décès est noté chez les sujets les plus fortement exposés et dont la durée d'exposition est la plus longue (> 10 ans). Cette relation est indépendante des expositions concomitantes au styrène, au benzène et au diméthylthiocarbamate.

Dans l'industrie du butadiène monomère aux Etats-Unis (« cohorte Divine »), une cohorte de 2 800 travailleurs actualisée à plusieurs reprises (1990, 1993, 1996 et 2001) a été analysée : un léger excès de risque statistiquement significatif de décès par cancers lymphatiques et hématopoïétiques (lymphomes non hodgkiniens, leucémies) est observé parmi les ouvriers recrutés avant 1950 (une relation dose-réponse n'a pu être mise en évidence probablement en raison du faible effectif de la cohorte) ; des excès de décès par lymphosarcomes et réticulosarcomes sont également notés dans cette cohorte.

Les données disponibles sur la cancérogénicité du 1,3-butadiène sont suffisantes pour dériver une relation dose-effet aux faibles doses et leur associer des excès de risque sur lesquels s'appuyer pour proposer une VLEP-8h [22].

Effets sur la reproduction

On ne dispose d'aucune donnée sur ce produit concernant les effets sur la reproduction chez l'homme.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Mai 2023

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

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

Aération et assainissement des locaux

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

Prévention des incendies et des explosions

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

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Française)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2020-1546 du 9 décembre 2020.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2017/2398 du 12 décembre 2017 (JOUE du 27 décembre 2017).

Maladies à caractère professionnel

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

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 99.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Travaux interdits

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

Entreprises extérieures

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

Classification et étiquetage

a) **substance** 1,3-butadiène :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du 1,3-butadiène figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Gaz sous pression (comprimé ou liquéfié ou dissous ou liquéfié réfrigéré) ; H280 ou H281
- Gaz inflammables, catégorie 1A ; H220
- Cancérogénicité, catégorie 1A ; H350
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B ; H340

REMARQUE :

Gaz sous pression (comprimé ou liquéfié ou dissous ou liquéfié réfrigéré) ; H280 ou H281 (lorsque les gaz sont mis sur le marché, ils doivent être classés comme « gaz sous pression » dans l'un des groupes suivants : « gaz comprimé », « gaz liquéfié », « gaz liquéfié réfrigéré » ou « gaz dissous ».

L'affectation dans un groupe dépend de l'état physique dans lequel le gaz est conditionné et, par conséquent, doit s'effectuer au cas par cas ; cf. note U : le metteur sur le marché choisira alors l'une ou l'autre de ces mentions)

La note U était présente dans la version initiale du CLP mais a disparu lors de la republication dans la 1^{re} ATP, sans explication.

Certains industriels proposent d'ajouter l'autoclassification suivante :

- Toxicité pour la reproduction ; H361

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).

b) **mélanges** contenant du 1,3-butadiène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits CMR

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B et point 29 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées mutagènes 1A ou 1B).

Protection de la population

- Article L. 1342-2 du Code de la santé publique en application du règlement CE/1272/2008 (CLP) :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R. 1342-21) ;
 - étiquetage (cf. n°§ Classification & étiquetage) ;
 - cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

Protection de l'environnement

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

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

Transport

Se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2017 (www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentsf.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité et de la très grande inflammabilité du 1,3-butadiène, des mesures très strictes de prévention et de protection s'imposent lors de son stockage et de sa manipulation.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [27].

- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- Réduire le nombre de contenants (bouteilles notamment) au minimum nécessaire permettant d'assurer le bon fonctionnement du poste de travail.
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au 1,3-butadiène.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et **les yeux**. **Éviter l'inhalation** de gaz. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** du gaz à la source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [28].
- Le **flexible** utilisé pour raccorder le contenant doit être adapté au 1,3-butadiène, à la pression et comporter des câbles de retenues correctement fixés. Utiliser des équipements dont les matériaux sont compatibles et résistant au 1,3-butadiène.
- Éviter tout rejet atmosphérique de 1,3-butadiène.
- Manipuler les contenants avec soin pour éviter les chocs.
- Utiliser les bouteilles debout et attachées afin d'éviter leur chute.
- Fermer le robinet du contenant à chaque arrêt prolongé du poste (un flexible n'est pas prévu pour rester de manière prolongée sous pression).
- Fermer soigneusement les contenants et ne pas laisser les flexibles sous pression. Surmonter le robinet de son chapeau de protection s'il existe.
- Lors des déplacements de contenants, privilégier un dispositif de transport approprié (type chariot porte-bouteille) muni d'un système d'attache. Le robinet doit être fermé et surmonté de son chapeau de protection s'il existe.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés au 1,3-butadiène présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du 1,3-butadiène sans prendre les précautions d'usage [29].

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d'**électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [30, 31]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [32 à 35].

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type AX lors de la manipulation de la substance [36].
- Gants : les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : caoutchoucs butyle et nitrile, Viton[®], Viton[®]/caoutchouc butyle (élastomères fluorés), Kemblock[®] et Silver Shield[®] PE/EVAL/PE (matériaux multicouches).. Certains matériaux sont à éviter : caoutchoucs naturel et néoprène, PVC [37, 38].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [39].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [40].

Stockage

- Stocker les contenants (bouteilles) de 1,3-butadiène debout et attachés, dans des locaux frais et sous ventilation mécanique permanente. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...) supérieurs à 50 °C. Dans tous les cas, il conviendra de se conformer aux préconisations du fabricant.
- Le stockage du 1,3-butadiène s'effectue seulement sous forme stabilisée (présence d'un inhibiteur de polymérisation) ; l'ogive de la bouteille est de couleur rouge [41].
- Les contenants vides doivent être identifiés et stockés séparément. Ils doivent être évacués régulièrement par le fournisseur.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** le 1,3-butadiène des produits comburants. Si possible, le stocker à l'**écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Dans tous les cas, traiter les déchets, résidus ou bouteilles endommagées dans les conditions autorisées par la réglementation.

En cas d'urgence

- En cas de **fuite non enflammée**, fermer l'arrivée du gaz ; si la fuite ne peut être stoppée, interdire tout risque d'inflammation (matériel électrique, feu nu...). Dans tous les cas, aérer la zone et évacuer le personnel en évitant la génération de sources d'inflammation.
- En cas de **fuite enflammée**, fermer l'arrivée du gaz si l'accès au robinet peut se faire sans risque ; refroidir les contenants à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée.
- Si des bouteilles de 1,3-butadiène sont **exposées à un incendie** (sans que la substance ne brûle elle-même), refroidir les contenants à l'aide d'eau pulvérisée depuis une zone protégée.
- En cas de **déchauffement** apparent d'une bouteille, ne pas s'en approcher et arroser abondamment la bouteille avec de l'eau pulvérisée depuis une zone protégée.
- Prévoir des moyens de secours appropriés contre l'incendie, à proximité du dépôt. Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir à **proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de douches de sécurité, compte tenu du risque de brûlures cryogéniques par le 1,3-butadiène [42].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

■ Lors des visites initiale et périodiques

Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents de pathologies cardiaque, pulmonaire, hépatique ou hématologique, des signes d'irritation de la peau ou des muqueuses oculaire et respiratoire, ainsi que des symptômes évocateurs d'une atteinte neurologique centrale.

La fréquence des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (NFS, biométrie, etc.) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer au 1,3-butadiène.

■ Femmes enceintes et/ou allaitantes

Il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle, maternelle ou paternelle. Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

L'exposition à cette substance doit être évitée pendant toute la grossesse et l'allaitement du fait de sa génotoxicité sur les cellules germinales. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

■ Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage des acides mercapturiques DHBMA et MHBMA dans les urines de fin de poste et fin de semaine notamment est proposé pour la surveillance biologique de l'exposition au 1,3-butadiène. Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles et issues de la population générale sont disponibles pour ces indicateurs [14].

■ Surveillance post-exposition et post-professionnelle

En l'absence de recommandations de bonne pratique concernant la surveillance post-exposition ou post-professionnelle des travailleurs ayant été exposés à cette substance, le médecin considèrera le profil toxicologique de la substance, en particulier sa cancérogénicité, les scénarios d'exposition, l'état de santé et l'âge des travailleurs concernés.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané**, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
 - En cas de brûlure par le froid, ne pas frotter ; si les vêtements adhèrent à la peau, rincer la zone à l'eau à température ambiante avant de les retirer.
- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
 - En cas de brûlure par le froid, ne pas chercher à écarter les paupières, ne pas chercher à retirer les lentilles. Réchauffer très progressivement en rinçant la zone contaminée avec de l'eau à température ambiante pendant au moins 15 minutes. Dans tous les cas, consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).

Bibliographie

- 1 | 1,3-Butadiène. In : Pubchem, HSDB. NLM, 2010 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 2 | 1,3-Butadiène. In : Echa (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 3 | 1,3-Butadiène. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 4 | 1,3-Butadiène. In : IPCS (https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=fr).
- 5 | Mater G., Sauve J.F., Lamare M., Hurstel J., Rebuffaud J. Exposition professionnelle au 1,3-butadiène ; résultats d'une campagne nationale de prélèvement. Travail et sécurité, décembre 2022 (<https://www.inrs.fr>).
- 6 | 1,3-Butadiène. In : Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 7 | 1-3 Butadiène M-177. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2018 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 8 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme française homologuée NF X 43-267. Juin 2014. Indice de classement X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2014 : 56 p.
- 9 | 1,3-Butadiène. Method 1024. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4 ed. NIOSH, 1994 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>)
- 10 | 1,3-Butadiène in air. MDHS 63/2. In : *Methods for the Determination of Hazardous Substances*. Health and Safety Laboratory, 2005 (<https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/>).
- 11 | 1-3 butadiène M-424. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2018 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 12 | Himmelstein MW et al. - Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Critical Reviews in Toxicology*, 1997, 27, pp. 1-108.

- 13 | Passeron J - 1,3-Butadiène : Toxicité, sources d'exposition et évaluation de l'exposition. Diplôme inter universitaire de toxicologie médicale. Paris : UFR de Médecine Paris Diderot, 2011.
- 14 | 1,3-Butadiène. In : BIOTOX. INRS, 2023 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 15 | Thurmond LM et al. - Effect of short-term inhalation exposure to 1,3- butadiene on murine immune function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1986, 86, pp. 170-179.
- 16 | Sasiadek M, Jarentaus H, Sorsa M - Sister chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxyde in CHO cells. *Mutation Research*, 1991, 263, pp. 47-50.
- 17 | Sasiadek M, Norppa H, Sorsa M - 1,3- butadiene and its epoxyde induces sister-chromatid exchanges in human lymphocytes. *Mutation Research*, 1991, 261, pp. 117-121.
- 18 | Xiao Y, Bates AD - Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice in vivo. *Environmental Molecular Mutagenesis*, 1995, 26, pp. 97-108.
- 19 | Shelby MD - Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3- butadiene, isoprene, and chloroprene. *Environmental Health Perspectives*, 1990, 86, pp. 71-73.
- 20 | Melnick RL et al. - Carcinogenicity of 1,3- butadiene in C57BL/6 x C3H F1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Research*, 1990, 50, pp. 6592-6599.
- 21 | Owen PE, Glaister JR - Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague- Dawley rats. *Environmental Health Perspectives*, 1990, 86, pp. 19-25.
- 22 | 1,3-Butadiène. Valeurs limites d'exposition professionnelle. Avis et rapport de l'Anses. Avril 2011 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 23 | Tsai SP et al. - A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to 1,3-butadiene : *J. Occup. Environ. Hyg*, 2005, 2, 10, pp. 508-515.
- 24 | IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to human. Vol 97, 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 25 | IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol 100F, A Review of Human Carcinogens : Chemical Agents and Related Occupations. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 26 | Albertini RJ, Carson ML, Kirman CR, Gargas ML. - 1,3-Butadiene : II. Genotoxicity profile. *Critical reviews in Toxicology*, 2010, 40 (S1), pp. 1273.
- 27 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 28 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 29 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 30 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 31 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 32 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 33 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 35 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 36 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 37 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 38 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 39 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 40 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 41 | Les bouteilles de gaz : identification, prévention lors du stockage et de l'utilisation. Brochure ED 6369. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 42 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} Edition	2002
2 ^e Edition (mise à jour partielle)	2016
3 ^e Edition (mise à jour partielle) : <ul style="list-style-type: none"> ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes d'évaluation d l'exposition professionnelle ■ Réglementation 	2019
4 ^e Edition (mise à jour partielle) : <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisations 	

<ul style="list-style-type: none">■ Valeurs limites d'exposition professionnelle■ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle■ Incendie - Explosion■ Toxicologie<ul style="list-style-type: none">○ Surveillance biologique de l'exposition professionnelle■ Réglementation■ Recommandations techniques et médicales■ Bibliographie	Mai 2023
---	----------